



## **Samenvatting proefschrift J.A.G.M. Langedijk**

‘The mechanisms of cholestasis-associated itch’

**Promotiedatum: 29 november 2023**  
**Agnietenkapel, Universiteit van Amsterdam**

**Promotores:**  
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink  
Prof. dr. U.H.W. Beuers

**Copromotor:**  
Dr. C.C. Paulusma

Jeuk is, naast vermoeidheid, de meest voorkomende klacht bij patiënten met cholestase. Het is tot nu toe nog niet duidelijk of er één enkele stof is die de jeuk veroorzaakt, of dat meerdere stoffen tegelijk een rol spelen en hoe dit kan leiden tot jeuk.

Dit proefschrift beschrijft een overzicht van mogelijke jeukstoffen die een rol kunnen spelen in cholestatische jeuk. Lysophosphatidylzuur (LPA) is een mogelijke jeukstof, welke wordt geproduceerd vanuit lysophosphatidylcholine (LPC) door het enzym autotaxine (ATX). Tijdens cholestase zijn niet alleen de serum levels van ATX verhoogd, maar ook die van galzouten en galzout-achtige (cholefiële) stoffen. Het ATX eiwit bevat een hydrofobe tunnel structuur waarin verschillende van deze stoffen kunnen binden. Deze binding leidt tot (gedeeltelijke) remming van het eiwit. De negatieve feedback regulatie in de expressie van het Atx gen wordt met deze remming opgeheven.

Er zijn verschillende LPA-receptoren aanwezig in mensen en in muizen, waarvan LPAR5 het meest betrokken is bij LPA-gemedieerde pijn en jeuk. We beschrijven ons onderzoek in muizen naar de LPAR5 remmer compound 3 (cpd3), die zorgt voor een afname in nociceptief (pijn) gedrag, maar voor een verhoging in krab-activiteit.

Tevens onderzochten we de krab-activiteit in verschillende muismodellen voor cholestatische jeuk. Na het teweegbrengen van cholestase en verhoging van de serum ATX-activiteit, was er in muizen geen verhoging te zien in krab-activiteit. Daaruit blijkt dat we de resultaten van (jeuk-) onderzoek in muizen niet direct kunnen vertalen naar de (patho-) fysiologie van de mens.

In de gal van patiënten met chronische jeuk hebben we gezocht naar stoffen die leiden tot de activatie van de (jeuk-) sensor TRPA1. Dit leidde naar een metaboliet van linolzuur (HPODE), aanwezig in gal en bloed van deze patiënten. HPODE lijkt een TRPA1-specifieke jeukstof te zijn, maar we vonden geen significant verband met de jeukscore van cholestatische patiënten.

---

*Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.*

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)