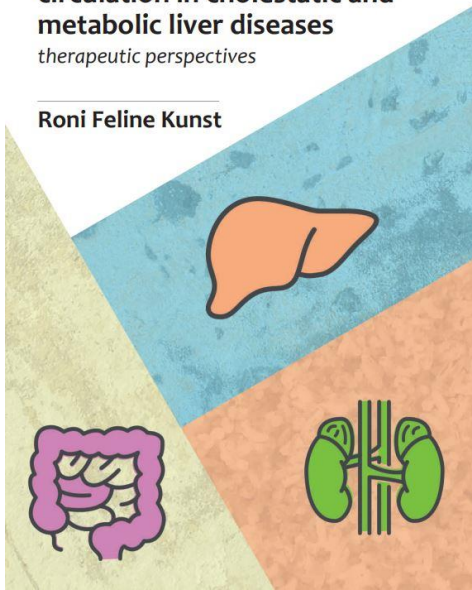


Modulating the enterohepatic circulation in cholestatic and metabolic liver diseases
therapeutic perspectives

Roni Feline Kunst



Samenvatting proefschrift
R.F. Kunst

'Modulating the enterohepatic circulation in cholestatic and metabolic liver diseases therapeutic perspectives'

Promotiedatum: 7 maart 2024
Agnietenkapel, Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. K.F.J. van de Graaf
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Tijdens cholestase is de galstroom van de lever naar de dunne darm verstoord of volledig geblokkeerd, waardoor galzouten zich ophopen in de lever en ernstige weefselschade kunnen veroorzaken. Om een levertransplantatie of in zeer ernstige gevallen vroegtijdig overlijden te voorkomen, is het essentieel dat patiënten een behandeling ondergaan die cholestase verlicht. De huidige therapieën zijn helaas niet altijd toereikend. Naast het soms uitblijven van resultaat worden ook ongewenste bijwerkingen gemeld, zoals jeuk en diarree. In dit proefschrift onderzoeken wij daarom nieuwe behandelstrategieën in cholestatiche en metabole leverziekten.

Wij laten zien dat het gezamenlijk remmen van galzoutsynthese en stimuleren van galzoutuitscheiding effectief kan zijn in het verminderen van cholestase. Farmacologische intestinale ASBT remming blokkeert galzoutopname in de darm en werd gecombineerd met FXR agonisten obeticholzuur (OCA) of cilofexor, maar ook AAV-gemedieerd FGFI9 signalering via aldafermin. Met name cilofexor en aldafermin in combinatie met ASBT remming zorgden voor minder leverschade in een DDC-geïnduceerd cholestase muismodel ten opzichte van monotherapie. Tevens waren fecale galzouten verlaagd, mogelijk een belangrijke factor bij het voorkomen van diarree. Verder onderzochten wij het effect van systemische ASBT remming (ASBT komt ook tot expressie in de nieren) door middel van een ASBT knock-out muis, en vonden sterk toegenomen galzoutuitscheiding via de urine wanneer ASBT afwezig was. In combinatie met een kleinere galzoutpool zorgde dit voor aanzienlijke verbetering in leverschade na galgangligatie ten opzichte van wild type muizen. Als laatste bestudeerden we een belangrijke galzouttransporter verantwoordelijk voor galzoutopname in de lever: NTCP. Met behulp van specifieke NTCP-remmer Myrcludex B en verscheidene NTCP mutanten, maakten wij inzichtelijk welke aminozuren onder andere belangrijk zijn voor transportfunctie en Myrcludex B binding. Deze kennis zou mogelijk kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van NTCP als target in de behandeling van cholestatiche en metabole leverziekten.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org