

Exploring Novel Therapies for
Cholestatic Liver Disease in
'Humanized' Mouse Models



Esther Verkade

Samenvatting proefschrift

E. Verkade

'Exploring novel therapies for cholestatic liver disease in
'humanized' mouse models

Promotiedatum: 21 mei 2025
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. F. Kuipers

Copromotor:
Dr. J.F. de Boer

Gal en het belangrijkste bestanddeel, galzouten, hebben veel functies in het menselijk lichaam. Deze functies worden vooral zichtbaar bij cholestatiche leveraandoeningen wanneer er een verstoring is in galvorming. Muizen hebben een andere galzoutpool samenstelling met andere eigenschappen dan de galzout soorten die aanwezig zijn in mensen, wat de vertaling van pre-klinische bevindingen op het gebied van leveronderzoek bemoeilijkt. De hydrofiele muricholaat galzouten (MCAs) die overvloedig aanwezig zijn in muizen, zijn minder cytotoxisch en vertonen andere signaleringseffecten dan de meer hydrofobe menselijke galzouten.

Het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, richt zich op de ontwikkeling en karakterisering van muizen met een meer op de mens gelijkende galzoutpool en past deze modellen toe om nieuwe behandelmethoden voor cholestatiche leverziekte te bestuderen. Er wordt aangetoond dat het enzym CYP2C70 verantwoordelijk is voor de synthese van MCAs. Dit leidde tot de ontwikkeling van Cyp2c70-knock-out (Cyp2c70^{-/-}) muizen die een op de mens gelijkende hydrofobe galzoutpool hebben en die anders reageerden op farmacologische FXR-activatie en depletie van het darmmicrobioom. De op de mens gelijkende galzoutpool van Cyp2c70^{-/-} muizen gaf de mogelijkheid een model te ontwikkelen voor de cholestatiche leverziekte progressieve familiale intrahepatische cholestase type 2 (PFIC2). Echter, ongeacht hun hydrofobe galzouten, ontwikkelen Cyp2c70^{-/-} muizen met een deficiëntie in de galzout transporter BSEP geen ernstige progressieve cholestase zoals PFIC2 patiënten. Tot slot werden de Cyp2c70^{-/-} muizen gebruikt om de onderliggende mechanismen en metabole effecten van twee nieuwe potentiële therapieën voor cholestatiche leverziekte te bestuderen, namelijk pemafibraat en norUDCA.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*