Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/129422

File ID	129422
Filename	Populaire samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Novel insights in cholesterol excretion
Author	A.E. van der Velde
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2009
Pages	151
ISBN	9789064643248

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/300432

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

POPULAIRE SAMENVATTING

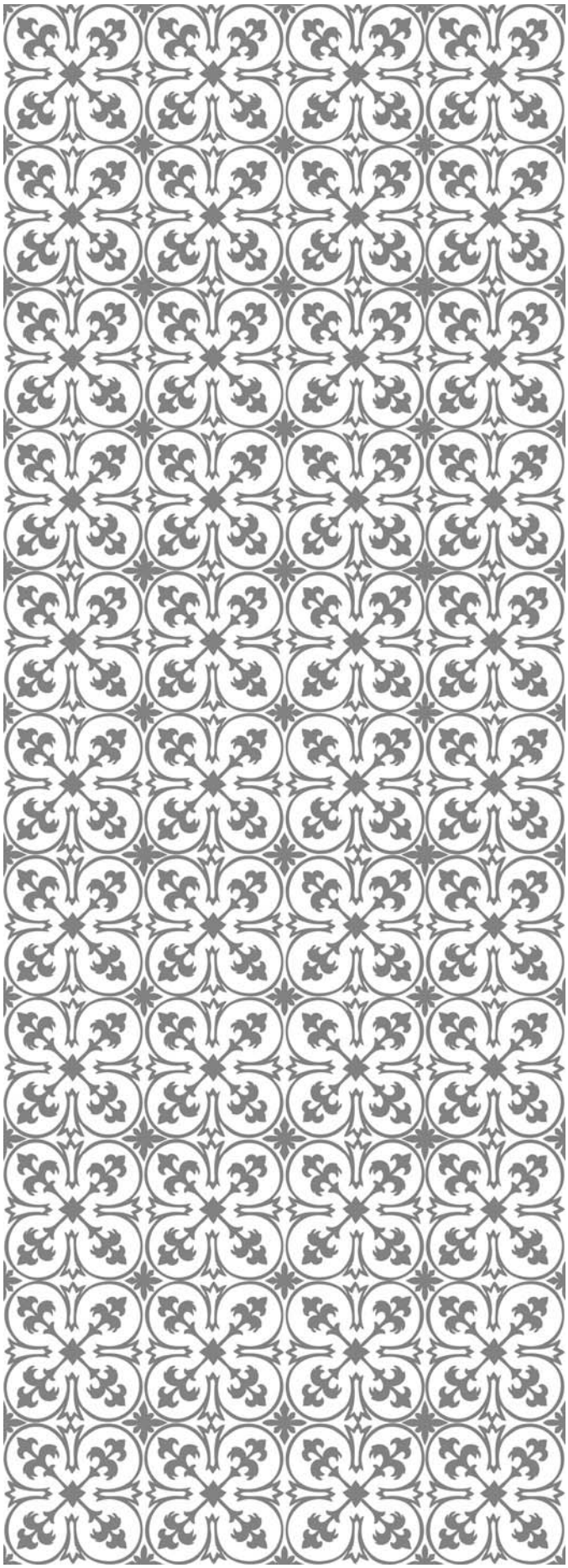
Cholesterol is essentieel in ons lichaam: zo vormt het de basis van de geslachtshormonen en van vitamine D. Een teveel aan cholesterol is echter niet goed. Overtollig cholesterol kan worden opgeslagen in onze bloedvaten dit kan leiden tot vernauwingen en hierdoor kunnen onze bloedvaten dichtslibben. Als dit proces optreedt in de bloedvaten bij ons hart, kan dit een hartinfarct tot gevolg hebben. Gelukkig heeft ons lichaam een prachtige manier gevonden om overtollig cholesterol uit te scheiden: 'reverse cholesterol transport'. Hoe gaat deze uitscheiding van cholesterol in zijn werk? Een teveel aan cholesterol verlaat onze lichaamscellen en komt in het bloed terecht. Als het bloed de lever bereikt, vist de lever het cholesterol uit het bloed en zorgt ervoor dat het, al dan niet bewerkt, in de gal terecht komt. Het cholesterol komt via de gal in de darm terecht en verlaat uiteindelijk het lichaam via de ontlasting.

In hoofdstuk 2 is gekeken naar de allereerste stap van 'reverse cholesterol transport': het transport van cholesterol uit de cellen naar het bloed. We vroegen ons af of het mogelijk is het transport van cholesterol naar het bloed te stimuleren, om zo meer cholesterol kwijt te raken. FABACs zijn stoffen die ontworpen zijn om een scala aan vetgerelateerde aandoeningen te behandelen, zoals bijvoorbeeld cholesterol galstenen. We hebben diverse soorten FABACs aan cellen toegevoegd die lijken op vaatwandcellen en gekeken of er zo meer cholesterol de cellen zou verlaten dan wanneer je deze stoffen niet zou toevoegen. Dit blijkt inderdaad zo te zijn: FABACs stimuleerden het transport van cholesterol uit de cellen. De manier waarop dit gebeurde was echter anders dan wij in eerste instantie hadden verwachten. Cholesterol is een vetachtige stof en kan daarom niet oplossen in waterige stoffen zoals bloed. Om dit probleem te ondervangen wordt cholesterol dat zich in het bloed bevindt gebonden aan transportdeeltjes (lipoproteïnen) die wel oplosbaar zijn in bloed. Het extra cholesterol dat onder invloed van FABACs de cellen verliet had deze transportdeeltjes niet nodig.

Sinds de jaren 60 staat in medische tekstboeken dat verreweg het meeste cholesterol via de lever en gal wordt uitgescheiden. Dat dit, in ieder geval in muizen, niet waar blijkt te zijn, tonen we aan in hoofdstuk 3. Hier laten we zien dat de darm een belangrijke rol speelt in de uitscheiding van cholesterol, zo belangrijk zelfs dat er twee keer zoveel cholesterol rechtstreeks via de darm het lichaam verlaat als via de lever-gal route. Het meeste cholesterol wordt aan het begin van

de dunne darm uitgescheiden en dit cholesterol is afkomstig uit het bloed. Deze route - die we transintestinale cholesterol efflux (TICE) genoemd hebben - blijkt dus in muizen, maar waarschijnlijk ook in mensen, een rol te spelen in de uitscheiding van cholesterol.

Aangezien TICE, in ieder geval in muizen, bijdraagt tot het uitscheiden van aanzienlijke hoeveelheden cholesterol, zou het interessant zijn om deze route te stimuleren. Eerst is het echter van belang om meer te weten te komen over het onderliggende mechanisme (bijvoorbeeld: zijn er transporteiwitten bij betrokken? Zo ja, welke?), anders kun je nooit gericht gaan zoeken naar stoffen die dit proces kunnen stimuleren. In hoofdstuk 4 onderzochten we in muizen of voedingsfactoren rechtstreekse cholesterol uitscheiding via de darm konden beïnvloeden. In aanvulling hierop bestudeerden we de rol van cholesterol ontvangers in de darm. Het bleek dat de hoeveelheid cholesterol die de darm verliet door de aanwezigheid van fosfolipiden (een speciaal soort vetten) in de darm beïnvloed kon worden. Daarnaast bleek het mogelijk om door de voedingssamenstelling te veranderen de cholesterol uitscheiding via de darm te beïnvloeden.

In hoofdstuk 5 richtten we ons op het stimuleren van TICE. Er bestaat een stofje (PPARδ agonist) dat de hoeveelheid cholesterol in de ontlasting doet toenemen, zonder dat het de hoeveelheid cholesterol die via gal de darm in komt verandert. Zou PPARδ agonist dan cholesterol uitscheiding rechtreeks via de darm beïnvloedden, vroegen wij ons af. Het bleek inderdaad zo te zijn dat PPARδ agonist cholesterol uitscheiding via de darm in muizen stimuleerde.

De ontdekkingen in dit proefschrift leverden nieuwe inzichten over cholesterol uitscheiding op. De uitkomsten beschreven in dit proefschrift kunnen aanknopingspunten vormen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die zich richten op het voorkomen van cholesterol ophoping in bloedvaten (atherosclerose).