

Intracellular traffic jam : cholesterol accumulation as cause for chronic inflammatory diseases

Citation for published version (APA):

Hendriks, T. (2015). *Intracellular traffic jam : cholesterol accumulation as cause for chronic inflammatory diseases*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150206th>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150206th](https://doi.org/10.26481/dis.20150206th)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 geeft een algemeen overzicht over het ziekteverloop van atherosclerose en NASH. Verder wordt de centrale hypothese met betrekking tot de rol van verstoord cholesterol transport in macrofagen tijdens de ontwikkeling van chronische ontsteking geïntroduceerd. Tenslotte zijn de algemene doelstelling en het overzicht van de thesis beschreven.

In **hoofdstuk 2** wordt de centrale hypothese van de thesis in meer detail besproken en wordt er een update gegeven van recente aanwijzingen die de betrokkenheid van lysosomale cholesterol stapeling aantonen in het aandrijven van ontsteking tijdens atherosclerose en NASH. Daarnaast zijn in dit hoofdstuk de uitdagingen om cholesterol transport in macrofagen te verbeteren en recente succesvolle onderzoeksrichtingen besproken.

Een mogelijk mechanisme waarop lysosomale cholesterol stapeling kan leiden tot ontsteking is door de activatie van inflammasomen. In **hoofdstuk 3**, werd de hypothese gesteld dat inflammasoom activatie in Kupffer cellen (KC) de vorming van cholesterol kristallen stimuleert, en op die manier zal leiden tot leverontsteking tijdens NASH. Om deze hypothese te testen werden *Ldlr*^{-/-} muizen getransplanteerd met beenmerg van *caspase-1/11*^{-/-} muizen en kregen ze een hoog vet, hoog cholesterol (HFC) dieet voor 12 weken. In lijn met onze verwachting was er minder leverontsteking in *caspase-1/11*^{-/-} getransplanteerde muizen in vergelijking met wildtype getransplanteerde muizen. Verder toonden KC van *caspase-1/11*^{-/-} getransplanteerde muizen minder cholesterol kristallen, meer cholesterol efflux en toegenomen autophagy. We concludeerden dat leverontsteking tijdens NASH onderhouden is door een vicieuze cirkel waarin verstoorde autophagy en verminderde cholesterol efflux leiden tot nieuw gevormde cholesterol kristallen, die op hun beurt inflammasomen verder activeren.

Aangezien lysosomale cholesterol stapeling ook voorkomt tijdens atherosclerose, kan inflammasoom activatie ook plaatsvinden tijdens de progressie van atherosclerose. Daarom hadden we in **hoofdstuk 4** de hypothese dat hematopoïetische *caspase-1/11* deficiëntie leidt tot minder atherosclerose ontwikkeling. Om deze hypothese te testen werden *caspase-1/11*^{-/-} beenmergcellen getransplanteerd in *Ldlr*^{-/-} muizen en werd een HFC dieet toegediend voor 12 weken. Hematopoïetische deletie van *caspase-1/11* resulteerde in een sterke reductie in

de grootte van de atherosclerotische plaques en een daling in de hoeveelheid necrose in de plaques. De data in dit hoofdstuk duiden er op dat hematopoïetische caspase-1/11 activatie een belangrijke rol speelt in vaatwandontsteking en de ontwikkeling van atherosclerose.

Voorheen werd aangetoond dat 27-hydroxycholesterol (27HC), een afbraakproduct van cholesterol gevormd door Cyp27a1, cholesterol kan verplaatsen van de lysosomen naar het cytoplasma. In **hoofdstuk 5** stelden we de hypothese dat 27HC *in vivo* de intracellulaire cholesterolverdeling kan moduleren, en daardoor leverontsteking kan beïnvloeden. Om deze hypothese te testen werd Cyp27a1 in het hematopoïetisch systeem van *Ldlr*^{-/-} muizen verwijderd door middel van beenmergtransplantatie en vervolgens op een HFC dieet geplaatst gedurende 12 weken. Daarnaast werd 27HC subcutaan toegediend aan *Ldlr*^{-/-} muizen die een controle dieet of HFC dieet kregen voor 3 weken. We toonden aan dat *Cyp27a1*^{-/-} getransplanteerde muizen meer leverontsteking en lysosomale cholesterol stapeling hebben, terwijl toediening van 27HC resulteerde in verminderde leverontsteking en een daling in lysosomale cholesterol stapeling. Daarom concludeerden we dat 27HC een mogelijk target is om lysosomale cholesterol stapeling te verminderen en voor de behandeling van NASH.

In **hoofdstuk 6** werd de hypothese gesteld dat Cyp27a1 overexpressie (het enzyme dat instaat voor 27HC productie) in KC leverontsteking reduceert. Daarom werden *Ldlr*^{-/-} muizen getransplanteerd met beenmerg van muizen die Cyp27a1 tot overexpressie brengen en vervolgens op een HFC dieet gezet voor 12 weken. In lijn met onze verwachtingen was leverontsteking vermindert in muizen met hematopoïetische overexpressie van Cyp27a1. Deze daling gebeurde terwijl 27HC levels in plasma en lever niet verschillend waren van controle muizen. Daarom concludeerden we dat hematopoïetische Cyp27a1 overexpressie leverontsteking doet dalen, onafhankelijk van 27HC levels in plasma en lever.

In **hoofdstuk 7** hadden we de hypothese dat plant sterolen/stanolen esters uit de voeding, die gelijk zijn aan 27HC, leverontsteking kunnen verminderen. Om deze hypothese te testen werden *Ldlr*^{-/-} muizen een HFC dieet gegeven, al dan niet gesupplementeerd met plant sterolen of stanolen. We toonden aan dat de toevoeging van plant sterolen/stanolen esters leverontsteking dramatisch kan verlagen. Dit beschermend effect van plant sterolen en

stanolen esters op leverontsteking geeft mogelijk nieuwe inzichten in de behandeling of preventie van NASH.

Tenslotte werden in **hoofdstuk 8** alle bevindingen van dit proefschrift beschreven en in de context geplaatst van de huidige status van het onderzoeksgebied.