



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism**

Dam, A.D. van; Dam A.D. van

### **Citation**

Dam, A. D. van. (2017, October 19). *INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54937>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/54937>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54937> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Dam, A.D. van

**Title:** INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism

**Issue Date:** 2017-10-19

## SAMENVATTING

Obesitas komt wereldwijd steeds meer voor en leidt vaak tot insulineresistentie en aderverkalking. Insuline is het hormoon dat na een maaltijd door de alvleesklier geproduceerd wordt en suikeropname door metabole organen zoals spieren, lever en vetweefsel stimuleert. Als gevolg van verminderde werking van insuline (ofwel insulineresistentie) hoopt suiker op in het bloed en zo kan type 2 diabetes ontstaan. Aderverkalking komt juist door ophoping van vetten (cholesterol) en immuuncellen in de bloedvatwand. Aderverkalking kan uiteindelijk leiden tot een hart- of herseninfarct. Omdat type 2 diabetes en hart- en vaatziekten vaker voorkomen bij mensen met overgewicht, worden deze kwalen ook wel obesitas-gerelateerde stofwisselingsziekten genoemd.

In het geval van obesitas is niet alleen de vetstofwisseling verstoord, maar ook is het immuunsysteem actiever. Waarschijnlijk heeft het immuunsysteem een belangrijke rol bij de ontwikkeling van insulineresistentie en aderverkalking, maar hoe obesitas, het immuunsysteem en type 2 diabetes en hart- en vaatziekten precies met elkaar verbonden zijn is nog niet geheel bekend. Het onderzoek in dit proefschrift werd uitgevoerd om 1) meer inzicht te krijgen in de rol van het immuunsysteem in obesitas, een verstoorde vetstofwisseling, insulineresistentie en aderverkalking, 2) de activiteit van het immuunsysteem te onderzoeken in een groep mensen met een bijzonder hoog risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, en 3) te onderzoeken of geneesmiddelen die het immuunsysteem remmen, een gunstig effect hebben op obesitas en de suiker- en vetstofwisseling in muizen.

**Hoofdstuk 1** vormt een algemene introductie, waarin de verschillende organen en processen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van obesitas en de daaraan gerelateerde ziekten zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, besproken worden. Obesitas ontstaat door een 'positieve energiebalans', waarbij de inname van energie (in de vorm van voedsel) hoger is dan het energieverbruik. De organen in ons lichaam gebruiken voornamelijk suikers en vetten als bron van energie, en na een maaltijd worden deze vanuit het voedsel via het bloed naar organen zoals het hart, spieren en vetweefsel getransporteerd. Suiker is oplosbaar in bloed, maar vetten niet. Daarom worden vetten uit het dieet door de darm in oplosbare pakketjes verpakt die we lipoproteïnen noemen, waarna ze alsnog via het bloed naar de organen worden gebracht. De meest voorkomende vetten in ons voedsel zijn triglyceriden en cholesterol. Triglyceriden zijn de vetten die door organen als energiebron worden gebruikt, en bij een overschot aan energie (ofwel een positieve energiebalans) wordt de energie (suikers én triglyceriden) na een chemische omzetting in de vorm van triglyceriden opgeslagen in vetcellen in ons vetweefsel. Cholesterol is geen bron van energie, maar een essentieel onderdeel van onze cellen en cruciaal voor de aanmaak van hormonen, vitamine D en galzuren.

Aangezien buitensporige opslag van vet kenmerkend is voor obesitas, is in dit proefschrift vooral onderzoek gedaan naar het vetweefsel. Er bestaan verschillende soorten vetweefsel, waaronder wit vet en bruin vet. Van wit vet heeft een mens wel 12-35 kg en de voornaamste functie van wit vet is de opslag van overtollige triglyceriden.

Bruin vet verbrandt juist triglyceriden om warmte te genereren, waardoor zoogdieren hun lichaamstemperatuur op peil kunnen houden. Van bruin vet hebben we maar 100-200 g. Interessant genoeg zitten er tussen de vetcellen in het witte vetweefsel ook heel veel immuuncellen. Tijdens de ontwikkeling van obesitas komen er veel meer immuuncellen naar het witte vet, die zorgen voor ontsteking van het vetweefsel. In het bruine vet komen ook immuuncellen voor, maar hierover is nog maar nauwelijks iets bekend. Wel staat vast dat overmatige activatie van het immuunsysteem of metabole ontsteking, zoals tijdens obesitas optreedt, kan bijdragen aan insulineresistentie en aderverkalking. Zo remt ontsteking de effecten van insuline en dragen immuuncellen bij aan de ontwikkeling van aderverkalking. Een overactief immuunsysteem bevordert dus zowel type 2 diabetes als hart- en vaatziekten.

Vaccinatie kan het immuunsysteem activeren, en via deze weg de ontwikkeling van aderverkalking beïnvloeden. Een vaccin dat wereldwijd gebruikt wordt is het anti-tuberculose vaccin Bacille-Calmette-Guérin (BCG) dat gemaakt is van verzwakte tuberculose-bacteriën. Eerder onderzoek naar de effecten van BCG op het immuunsysteem en aderverkalking gaf tegenstrijdige resultaten, aangezien verergering maar ook vermindering van aderverkalking werd gerapporteerd. Omdat aderverkalking niet alleen van het immuunsysteem maar ook sterk van cholesterol afhangt, onderzochten wij of BCG behalve het immuunsysteem ook de cholesterolstofwisseling beïnvloedt en daarmee ook de ontwikkeling van aderverkalking. De resultaten hiervan staan beschreven in **hoofdstuk 2**. We toonden aan dat een enkele injectie met BCG in muizen leidde tot een bacteriële infectie, een sterk vergrote lever en activatie van het immuunsysteem. In de levers van BCG-behandelde dieren zaten veel meer immuuncellen en cholesterol, terwijl in het bloed van de behandelde muizen juist minder cholesterol gemeten werd. Dit kwam doordat er meer cholesterol werd opgenomen door de lever, maar ook doordat de opname van cholesterol door de darm lager was. Om het effect op aderverkalking te meten, bestudeerden we in de grootste lichaamsslager vanaf het hart de grootte van de cholesterol- en immuuncelophopingen. Deze zogenaamde 'plaques' waren kleiner, waaruit we concludeerden dat BCG, ondanks de activerende effecten op het immuunsysteem, de ontwikkeling van aderverkalking in muizen vertraagt.

In **hoofdstuk 3** lag de nadruk van het onderzoek meer op de rol die immuuncellen in het vetweefsel hebben bij de ontwikkeling van insulineresistentie. Hierbij focusten we specifiek op een bepaald type immuuncellen, namelijk B cellen, waarvan eerder werd aangetoond dat de antilichamen die door deze cellen gemaakt worden (namelijk IgG) specifiek bijdragen aan de ontwikkeling van type 2 diabetes. IgG bindt en activeert zogenaamde Fc-receptoren en complement eiwitten, die onderdeel uitmaken van het immuunsysteem en betrokken zijn bij de afweer tegen indringers van buiten, zoals bacteriën. Om te bestuderen via welke mechanismen IgG precies bijdraagt aan de ontwikkeling van type 2 diabetes tijdens obesitas, voerden we muizen die géén Fc-receptoren hadden en het belangrijkste complementeiwit (C3) misten een vetrijk dieet. Vervolgens wogen we de dieren en maten we suikerniveaus in hun bloed. We vonden dat muizen zonder Fc-receptoren of complementeiwit C3 meer B cellen en antilichamen in hun witte vetweefsel hadden, maar geen andere bloedsuikerniveaus dan de controle muizen op een vetrijk dieet. Daarom

concludeerden we dat als obesitas-geïnduceerde IgG productie door B cellen in het witte vetweefsel bijdraagt aan de ontwikkeling van type 2 diabetes, dit niet via de activatie van Fc-receptoren of complementeiwitten verloopt.

Vervolgens hebben we het onderzoek naar het immuunsysteem in relatie tot diabetes voortgezet in mensen. Hindoestanen hebben een sterk verhoogd risico op diabetes, maar het immuunsysteem in deze bevolkingsgroep was nog nooit uitgebreid onderzocht. Daarom hebben we, zoals beschreven in **hoofdstuk 4**, de expressie van 144 genen die betrokken zijn bij de werking van het immuunsysteem vergeleken tussen Hindoestaanse en blanke Kaukasische mannen die allemaal overgewicht en verhoogde bloedsuikers hadden. We vonden in het witte vet en de spieren van Hindoestanen een lagere expressie van genen die betrokken zijn bij interferon-afgifte ten opzichte van blanke Kaukasiërs. Interferonen worden door immuuncellen uitgescheiden na contact met indringers, zoals virussen. We concludeerden dat Hindoestanen een verminderde interferon-werking hebben in hun witte vet en spieren. Recent onderzoek in muizen heeft laten zien dat verminderde interferon-werking in vet leidt tot insulineresistentie, wat erop duidt dat de lagere expressie van interferon-genen in Hindoestanen ten grondslag zou kunnen liggen aan hun verhoogde risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes.

In het volgende deel van het proefschrift richtten we ons meer op de behandeling van metabole ontsteking. Zo was bekend dat de ontstekingsremmende stof salsalaat bloedsuikers en -vetten verlaagt in mensen met type 2 diabetes, maar het mechanisme achter deze effecten was nog onontdekt. Het doel van het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 5** was om de werking achter deze positieve effecten van salsalaat te onderzoeken. Dit deden we door muizen een vetrijk dieet te voeren en te behandelen met salsalaat. We vonden dat salsalaat gewichtstoename kon voorkomen en zelfs kon verminderen. Daarnaast hadden de behandelde muizen inderdaad minder hoge suiker- en triglyceridenniveaus in hun bloed. Dit kwam doordat salsalaat bruin vet activeerde en daarmee de opname van vetten uit het bloed door het bruine vet stimuleerde. Als we bruine vetcellen in een kweekschaal behandelden met salsalaat, maten we dat de cellen meer zuurstof verbruikten en dat de genexpressie van bruin vet-specifieke genen hoger werd, wat erop duidt dat salsalaat een direct effect heeft op bruine vetcellen. Als resultaat van dit onderzoek ontdekten we daarom een nieuw mechanisme dat verklaart waarom salsalaat zulke gunstige metabole effecten heeft in mensen met type 2 diabetes.

Tot slot bestudeerden we de therapeutische mogelijkheden van activatie van het eiwit GPR120. GPR120 is een receptor voor vetten die in het witte en het bruine vet tot expressie komt. De expressie van deze receptor wordt verhoogd door kou; bekend is ook dat activatie van deze receptor ook remmende effecten heeft op ontsteking en insulineresistentie kan verminderen. Het was echter nog niet bekend of GPR120 ook een rol speelt in de vetstofwisseling. Daarom onderzochten we, zoals beschreven in **hoofdstuk 6**, wat de rol van GPR120 in vetstofwisseling is en of een specifieke activator van GPR120 het energieverbruik kan verhogen, om zo vetstofwisseling te verbeteren. Als we muizen die géén GPR120 hebben een vetrijk dieet voerden, hadden zij een hogere vetmassa, verminderde fysieke activiteit en een lager energieverbruik dan controle muizen. Ook

hadden GPR120-deficiënte muizen een lagere expressie van bruin vet-specifieke genen in hun bruine vet, wat suggereert dat ze minder actief bruin vet hebben. Omgekeerd verminderde behandeling van muizen met een GPR120 activator tijdens een vetrijk dieet hun vetmassa na enkele weken. Daarnaast zagen we dat een kortdurende behandeling van muizen gedurende 5 dagen met deze activator acuut de vetverbranding verhoogde, waarbij ze ook al een beetje afvielen. Hieruit concludeerden we dat een gebrek aan GPR120 een hogere vetmassa tot gevolg heeft, terwijl activatie van GPR120 vetverbranding verhoogt en vetmassa vermindert. Daarom zou activatie van GPR120 een mogelijk aangrijpingspunt kunnen zijn voor nieuwe therapieën tegen obesitas.

Om af te sluiten worden de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd in **hoofdstuk 7**. Hierin wordt de veelbelovendheid besproken van therapieën die aangrijpen op vetweefsel en/of ontsteking om obesitas-gerelateerde ziekten zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten te behandelen. Samen hebben de studies die beschreven zijn in dit proefschrift ons inzicht vergroot in de rol die het immuunsysteem heeft in vetweefsel en de vetstofwisseling tijdens de ontwikkeling van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten (beoogde doelstellingen 1 en 2). Daarnaast hebben we mogelijke nieuwe strategieën geïdentificeerd die obesitas, metabole ontsteking en de gerelateerde stofwisselingsziekten kunnen bestrijden, zoals behandeling met interferonen, salsalaat of GPR120 activatoren (beoogde doelstelling 3).