



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Novel targets in the liver to treat cardiometabolic diseases Ge, X.

Citation

Ge, X. (2026, January 15). *Novel targets in the liver to treat cardiometabolic diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4286936>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4286936>

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

Samenvatting

Obesitas is een wereldwijd groeiende epidemie, die in 2022 al meer dan 0,89 miljard volwassenen trof en naar verwachting met bijna 70% zal toenemen tegen 2035. Als gevolg hiervan is de incidentie van door obesitas veroorzaakte cardiometabole aandoeningen aanzienlijk toegenomen, wat niet alleen een groot gezondheidsprobleem vormt, maar ook de kwaliteit van leven ernstig beïnvloedt, ondanks de beschikbaarheid van bestaande therapeutische strategieën. Dit benadrukt de dringende noodzaak voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsstrategieën. Daarom hebben we in dit proefschrift nieuwe therapeutische doelwitten onderzocht voor het bestrijden van cardiometabole ziekten, met name metabole disfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte ('*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*', MASLD) en atherosclerotische cardiovasculaire ziekte ('*atherosclerotic cardiovascular disease*', ASCVD). In **Hoofdstuk 1** gaf ik een algemene introductie over het verband tussen obesitas en cardiometabole ziekten, en over de pathologie van MASLD en ASCVD. Ook werden de huidige beschikbare behandelingsstrategieën, waaronder leefstijl- en farmacologische interventies, en hun effectiviteit en beperkingen besproken. Daarnaast beschreef ik diverse veelbelovende nieuwe therapeutische doelwitten voor MASLD en ASCVD. Aangezien de lever het centrale orgaan is in de regulatie van het vetmetabolisme en ontsteking, en hiermee sterk bijdraagt aan de ontwikkeling van MASLD en ASCVD, richten deze doelwitten zich voornamelijk op de lever, waaronder de lever X receptor (LXR), het hepatisch lipase (HL), en de ATP-bindende cassette transporter A6 (ABCA6).

Activatie van LXR is een veelbelovende therapeutische strategie voor het voorkomen en behandelen van MASLD en ASCVD, door het bevorderen van cholesterolafvoer uit macrofagen en het tegengaan van ontstekingen. Echter, synthetische LXR agonisten stimuleren ook de vorming van vet ('lipogenese') in de voornaamste levercellen ('hepatocyten'), wat leidt tot bijwerkingen zoals leververvetting en hyperlipidemie. Desmosterol, dat door $\Delta 24$ -dehydrocholesterolreductase (DHCR24) wordt omgezet in cholesterol, is een potent endogeen LXR ligand in macrofagen, maar niet in hepatocyten. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de effecten van verhoging van desmosterol door DHCR24-remming op de ontwikkeling van MASLD. Met behulp van APOE*3-Leiden.CETP-muizen, een goed gevalideerd model voor het humane lipoproteïnenmetabolisme met menselijke MASLD-kenmerken op een vet- en cholesterolrijk dieet, toonden we aan dat een 8-weekse behandeling met de specifieke en selectieve DHCR24 remmer SH42 de desmosterolspiegels in lever en plasma aanzienlijk verhoogt, het vetgehalte en de steatose-score in de lever vermindert, en de plasmaconcentraties van vetzuren en cholesterylesters verlaagt. Flowcytometrie toonde aan dat SH42 leverontsteking vermindert door voorkoming van activatie van Kupffercellen en infiltratie van monocyten. LXR deficiëntie in muizen schakelde deze gunstige effecten van SH42 volledig uit. Kortom, remming van DHCR24 door SH42

voorkomt dieet-geïnduceerde leververvetting en ontsteking op een strikt LXR-afhankelijke manier, zonder hyperlipidemie te veroorzaken. Tot slot lieten we ook zien dat SH42 de hoeveelheid collageen in de lever en het plasmagehalte van alanine-aminotransferase verlaagt in APOE*3-Leiden.CETP-muizen. Op basis van deze bevindingen verwachten we dat farmacologische DHCR24-remming een nieuwe therapeutische strategie kan vormen voor de behandeling van MASLD.

Gezien het veelbelovende ontstekingsremmende effect van DHCR24-remming via SH42 bij het voorkomen van MASLD, richtten we ons in **Hoofdstuk 3** op een mogelijk beschermend effect van SH42 op de ontwikkeling van slagaderverkalking ('atherosclerose') in APOE*3-Leiden.CETP muizen en lage-dichtheids lipoproteïne (LDL) receptor-deficiënte muizen, modellen voor respectievelijk lipiden- en ontstekingsgedreven ontwikkeling van atherosclerose op een Westers dieet. In beide modellen lieten we opnieuw zien dat SH42 het desmosterol verhoogt in lever en plasma zonder plasmalipiden te beïnvloeden. Ondanks dat SH42 levervetten verlaagde in APOE*3-Leiden.CETP-muizen en monocytenuitgroei reguleerde in LDL receptor-deficiënte muizen, verminderde een behandeling van 15- of 13-weeken met SH42 de ontwikkeling van atherosclerose in beide modellen niet. Mogelijk komt dit doordat systemisch toegediend SH42 onvoldoende beschikbaar is voor macrofagen in atherosclerotische plaques om ontstekingsremmende of anti-atherogene effecten uit te oefenen. Dit zou in de toekomst mogelijk verholpen kunnen worden door strategieën te ontwikkelen die zich specifiek richten op plaque-macrofaag-gerichte DHCR24-remming.

Naast het beïnvloeden van cholesterolmetabolisme en ontsteking, zijn versnelde hydrolyse van triglyceriden (TG) en/of fosfolipiden (PL) van lipoproteïnen door lipases opkomende nieuwe therapeutische strategieën voor ASCVD. Hepatisch lipase (HL) is een levergebonden eiwit met zowel fosfolipase- als TG-hydrolaseactiviteit en is betrokken bij de afbraak van circulerende lipoproteïnen. In een Franse familie is recent een '*gain-of-function*' HL-variant geïdentificeerd (HL-E97G) dat een selectief verhoogde fosfolipaseactiviteit bezit. Personen met deze variant hebben zeer lage plasmalipidenwaarden. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de lipidenverlagende en anti-atherogene eigenschappen van HL-E97G versus het normaal voorkomende 'wildtype' HL (HL-WT) in APOE*3-Leiden.CETP-muizen, en onderzochten of deze effecten afhankelijk waren van de aanwezigheid van de LDL receptor in LDL receptor-deficiënte muizen. De muizen werden behandeld met een intraveneuze injectie van een levergericht virus (AAV8) dat ofwel eGFP (controle), HL-WT of HL-E97G tot expressie bracht, terwijl zij gevoerd werden met een atherogeen Westers dieet. HL-E97G verlaagde het totale cholesterol in het plasma van APOE*3-Leiden.CETP-muizen aanzienlijk, deels door verhoogde opname van (V)LDL door de lever, en leidde tot een sterke afname in de grootte van atherosclerotische lesies. Belangrijk is dat HL-E97G ook de plasmacholesterolspiegels en lesiegrootte sterk verlaagde in LDL receptor-deficiënte muizen. Samengevat verlaagt HL-E97G effectief het cholesterol in het bloed door de opname van (V)LDL door de lever te verhogen, waardoor de ontwikkeling van atherosclerose wordt geremd. Dit suggereert dat

verhoging van de fosfolipaseactiviteit van HL een veelbelovende therapie kan zijn voor patiënten met familiale hypercholesterolemie, bij wie de LDL receptor niet werkt.

Transport van lipiden tussen cellen en organen is cruciaal voor het behouden van cellulaire en orgaanfunctie, en beïnvloedt de ontwikkeling van cardiometabole ziekten sterk. ATP-bindende cassette (ABC) transporters spelen hierbij een sleutelrol. De rollen van ABCA1, ABCG1 en ABCG5/ABCG8 in het cholesteroltransport zijn al goed bestudeerd. Maar er is toenemend bewijs dat ook andere ABC-transporters, zoals ABCA6, betrokken zijn bij cholesteroltransport. ABCA6 wordt voornamelijk tot expressie gebracht in hepatocyten en een ABCA6 variant met verminderde functie (rs77542162) is geassocieerd met verhoogd cholesterol in een Nederlandse populatie. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we de onderliggende mechanismen van het cholesterol-verhogend effect van deze ABCA6 variant en de gevolgen voor atherosclerose. Door gebruik te maken van de UK Biobank konden we dit effect niet alleen bevestigen, maar ook een associatie van rs77542162 met verhoogd non-HDL-cholesterol en ApoB niveaus aantonen. Ook hebben we een richting-consistente, maar niet-significante, toename in het risico op ischemische hartziekte aangetoond door middel van een Mendeliaanse randomisatieanalyse met gecombineerde cohorten. Verder lieten we zien dat de expressie van het *ABCA6* gen in de lever negatief correleert met de circulerende niveaus van cholesterol in VLDL-restanten bij mensen, wat suggereert dat de lever een centrale rol speelt in de effecten van ABCA6 op het cholesterolmetabolisme. Daarom schakelden we vervolgens *Abca6* specifiek in hepatocyten uit met behulp van AAV-CRISPR-technologie bij APOE*3-Leiden.CETP-muizen die een Westerse voeding kregen. We ontdekten dat het uitschakelen van *Abca6* het cholesterolgehalte in de plasmamembranen van de levercellen verhoogt en de hoeveelheid LDL receptoren verlaagt, waardoor de opname van VLDL-restanten door de lever vermindert. Dit leidde tot een verhoging van plasma non-HDL-cholesterol en een verergering van de ontwikkeling van atherosclerose. Het uitschakelen van *Abca6* had geen effect op non-HDL-cholesterol in LDL receptor-deficiënte muizen, wat bevestigt dat het cholesterol-verhogende effect wordt gemedieerd door de vermindering van LDL receptoren. Op basis van deze onderzoeksgegevens concluderen we dat ABCA6 de LDL receptor-gemedieerde opname van lipoproteïnen door de lever bevordert en daardoor een veelbelovend therapeutisch doelwit is voor de behandeling van hypercholesterolemie en bescherming tegen atherosclerose.

Tot slot werden in **Hoofdstuk 6** de resultaten beschreven in dit proefschrift samengevat en besproken in de context van de huidige wetenschappelijke literatuur. Onze bevindingen onthullen drie nieuwe therapeutische doelwitten, namelijk LXR, HL en ABCA6, voor de bestrijding van cardiometabole ziekten, met name MASLD en ASCVD. Concreet toonden we aan dat desmosterol-geïnduceerde activatie van LXR via DHCR24-remming ontsteking onderdrukt om MASLD te voorkomen, en dat verhoogde fosfolipaseactiviteit van HL en verhoogde activiteit/aanwezigheid van ABCA6 in de lever atherogene lipiden kunnen verlagen om ASCVD te verminderen. Al met al biedt dit proefschrift waardevolle inzichten

in het therapeutisch potentieel van deze nieuwe doelwitten en zal het verdere studies naar hun onderliggende werkingsmechanismen stimuleren, waardoor hopelijk een vertaalslag gemaakt kan worden naar klinische toepassing bij de bestrijding van cardiometabole ziekten.