

Titel proefschrift: Regulation of small intestinal transport function by fatty acids and the role of PPAR α

Door: Heleen M. Van den Bosch

Promotiedatum: 28 januari 2008

Promotor: Prof. Dr. M. Müller, Humane Voeding, Wageningen Universiteit

Copromotor: Dr. G.J.E.J. Hooiveld, Humane Voeding, Wageningen Universiteit

De dunne darm vormt een belangrijke barrière tussen de buitenwereld en het lichaam. Potentiële gevaarlijke stoffen moeten in het lumen van de darm gehouden worden zodat ze met de feces kunnen worden afgevoerd. Aan de andere kant moeten nuttige nutriënten juist opgenomen worden zodat het hele lichaam van energie kan worden voorzien. Transporters in het apicale- en basolaterale- membraan van de enterocyt zorgen ervoor dat nutriënten opgenomen of juist uitgescheiden worden. Mochten er toch schadelijke stoffen (xenobiotica) in de enterocyt worden opgenomen, dan is de enterocyt de eerste plaats in het lichaam waar deze stoffen onschadelijk worden gemaakt. Dit gebeurt door het fase I/II metabolisme systeem. Fase I metabolisme vindt plaats door cytochrome P450 enzymen. Deze enzymen zorgen ervoor dat schadelijke stoffen, die meestal niet wateroplosbaar zijn, juist wel wateroplosbaar worden. Enzymen van het fase II metabolisme zorgen ervoor dat deze schadelijke stoffen door transporters afgevoerd kunnen worden naar het lumen.

Het westerse dieet bevat tot 40% vet. Dit vet bestaat uit verzadigde en onverzadigde vetten. Onverzadigde vetten zijn natuurlijke agonisten voor de transcriptie factor PPAR α . Deze transcriptie factor is onder andere betrokken bij het reguleren van genen van het vetmetabolisme.

Het doel van het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift, was om uit te zoeken wat de effecten zijn van vetzuren in het dieet op fysiologische processen in de dunne darm en tevens wat hierbij de rol is van de transcriptiefactor PPAR α . De focus lag hierbij vooral op genen van het transport- en fase I/II metabolisme.

Het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift laat zien dat PPAR α hoog tot expressie komt in de dunne darm. Met behulp van microarray analyses hebben we de functie van PPAR α gekarakteriseerd door toedieningen van de synthetische agonist WY14643 en drie verschillende triacylglycerolen, die nadat ze worden gedigesteerd natuurlijke PPAR α agonisten zijn (oliezuur, docosahexaeenzuur en eicosapenteenzuur). We vonden dat PPAR α belangrijk is in het reguleren van transporters en fase I/II metabolisme genen. PPAR α -afhankelijk gereguleerde genen van deze groep waren vooral betrokken bij de vetzuur oxidatie, transport en metabolisme van cholesterol, glucose en aminozuren en oxidatieve stres. Verder hebben we laten zien dat 24 uur vasten een verhoogde oxidatieve stres van vet en xenobiotica, een verhoogde cholesterol secretie, en een verhoogde gevoeligheid voor geoxideerde moleculen induceert. De rol van PPAR α in de dunne darm tijdens vasten bleek echter niet zo groot. Tenslotte hebben we laten zien dat cholesterol transporters in de dunne darm lager tot expressie komen op een cholesterol vrij, op palm olie gebaseerd, hoog vet dieet. We hebben aangetoond dat deze effecten van vetzuren uit de voeding LXR α en PPAR α onafhankelijk zijn. Onze

resultaten suggereren dat op een hoog vet dieet de absorptie van cholesterol is verminderd en we speculeren dat de efflux van cholesterol is verminderd om intracellulair cholesterol te sparen voor de vorming van chylomicronen.

Samenvattend laten de data van de verschillende interventie-studies zien dat PPAR α in de dunne darm een belangrijke transcriptionele regulator is. PPAR α reguleert vele processen, waaronder transport van nutriënten en fase I/II metabolisme. Echter, de effecten van vetzuren in het dieet op genexpressie van cholesterol transporters zijn onafhankelijk van de transcriptiefactoren PPAR α en LXR α . Dit geeft aan dat vetzuur gemedieerde genexpressie erg complex is.

Het hierboven beschreven promotieonderzoek werd uitgevoerd aan de afdeling Humane Voeding van de Wageningen Universiteit onder leiding van Prof. Dr. M. Müller en Dr. G.J.E.J. Hooiveld.