



Samenvatting van het proefschrift Elhaseen Elamin

"Ethanol and intestinal barrier: human intervention and mechanistic in vitro studies"

Promotiedatum: 23 januari 2014
Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotor:
Prof. dr. A.A.M. Masclee

Co-promotor:
Dr. D. M. A. E. Jonkers

Het is bekend dat inname van alcohol (ethanol) leidt tot schadelijke effecten in het maag-darmkanaal en is geassocieerd met een aantal aandoeningen, waaronder colorectaal kanker, acute en chronische pancreatitis en alcoholische leverziekte. Alcoholische leverziekte is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van levercirrose. Endotoxemie en endotoxine-gemedieerde hepatocellulaire schade spelen een belangrijke rol in de pathogenese van alcoholische leverziekte. Dit wordt ondersteund door een aantal klinische en experimentele studies die een sterke correlatie tonen tussen endotoxemie en de ernst van ethanol-geïnduceerde leverschade. Deze translocatie van endotoxines en endotoxemie kan worden veroorzaakt door een verstoring van de intestinale epitheliale barrière door ethanol en zijn metabooliet acetaldehyde.

In dit proefschrift werd meer inzicht verkregen in de invloed van ethanol op de barrière functie van de mucosa. Er werd aangetoond dat toediening van 20 g ethanol resulteert in een toename van de permeabiliteit van zowel de dunne darm als het colon. Deze bevinding werd ondersteund door veranderingen in de lokalisatie en transcriptie van TJ-eiwitten en de activatie van mitogeen-geactiveerde proteïne kinase. Om meer inzicht te verkrijgen in de onderliggende mechanismen worden in vitro experimenten beschreven die het effect van ethanol en acetaldehyde op de intestinale barrière functie onderzochten. Hierbij werd gebruik gemaakt van een driedimensionaal (3D) celkweekmodel met Caco-2 cellen. De resultaten toonden aan dat basolaterale blootstelling van deze Caco-2 sferoiden aan ethanol en acetaldehyde in concentraties die in het bloed gevonden worden na matige alcohol consumptie, leiden tot een dosisafhankelijke toename van de paracellulaire permeabiliteit, met een herverdeling van de TJ eiwitten, hyperacetylatie van microtubuli, zonder een effect op de genexpressie.

Onze studie toonde aan dat de ook de non-oxidatieve metabolieten van ethanol, de vetzuurethylesters (FAEEs), de barrièrefunctie verstoorden door verlies van de integriteit van de TJ ten gevolge van oxidatieve stress. Deze FAEEs-geïnduceerde oxidatieve stress en barrière disfunctie kon worden verminderd door de anti-oxidant resveratrol.

De epitheliale mesenchymale transitie is een ontwikkelingsprogramma dat wordt geïnduceerd door de transcriptiefactor Snail en is betrokken bij verlies van epitheliale integriteit, kanker progressie en metastase. Daarom werd een mechanistische studie uitgevoerd om de effecten van het mutagene acetaldehyde. Hieruit hebben we aangetoond dat oxidatieve stress-gemedieerde activatie van Snail mogelijk een nieuw mechanisme is dat bij kan dragen aan de acetaldehyde-geïnduceerde barrière dysfunctie.

De studies die zijn beschreven in dit proefschrift ondersteunen de rationale om het effect van ethanol alsook van zijn oxidatieve en non-oxidatieve metabolieten, op de intestinale barrière te onderzoeken, in concentraties die gevonden worden in de darm na inname van twee eenheden alcohol. Meer kennis van de schadelijke effecten van ethanol en zijn metabolieten op de epitheliale tight junctions en diens regulatoire signaaltransductie routes kan bijdragen aan de ontwikkelingen van preventieve en therapeutische strategieën om de barrièrefunctie te verbeteren. ◀