





10

Nederlandse samenvatting.

Nederlands samenvatting

Uit cijfers van de Hartstichting blijkt dat bijna 1 op de 3 Nederlanders sterft aan een hart- of vaatziekte (HVZ). Daarmee is het een van de voornaamste doodsoorzaken in Nederland. Onder het mom van 'voorkomen is beter dan genezen', wordt gezocht naar voorspellers voor het ontwikkelen van HVZ. De meest bekende voorspellers zijn hoge bloeddruk, overgewicht en hoog cholesterol. Maar er zijn ook mensen voor wie deze waarden normaal zijn en die toch HVZ ontwikkelen. Er zijn dus meer mogelijke voorspellers. Een minder bekende daarvan is het aminozuur homocysteïne (Hcy). Hoge concentraties van deze stof in het bloed (plasma) zijn geassocieerd met een hoger risico op het ontwikkelen van HVZ. Een van de makkelijkste manieren om concentraties van Hcy in het plasma te verlagen is door middel van het slikken van foliumzuurpillen. Een groot aantal studies heeft Hcy in plasma op deze manier verlaagt. Alleen, het risico op het ontwikkelen van HVZ nam niet af. Nu zijn er diverse redenen te bedenken waarom dat zo is en in dit proefschrift wordt een aantal daarvan onder de loep genomen.

Allereerst is het goed om te bedenken dat een voorspeller een signaal kan zijn dat er iets fout gaat in het lichaam en niet altijd daadwerkelijk zelf schade aan het lichaam toebrengt. Voor Hcy is dat nog niet duidelijk, maar er zijn aanwijzingen dat Hcy zelf in cellen schade toe kan brengen. En daar komen we bij de eerste tegenstrijdigheid. Hcy concentraties worden altijd in bloedplasma gemeten en niet in de cel. Misschien zijn deze plasma-Hcy-waarden wel helemaal geen goede maat om de effectiviteit van therapieën te bekijken. In **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift is te zien dat er een slechte correlatie is tussen Hcy-waarden in de cel en in het plasma. En foliumzuur verlaagt weliswaar plasma-Hcy-waarden, maar concentraties in de cel blijven hetzelfde. Om te kijken of dit een reden zou kunnen zijn waarom het risico op ontwikkelen van HVZ niet verlaagd wordt, zijn meer studies nodig waarbij zowel concentraties in het plasma als in de cel worden bekeken, en dan natuurlijk met name in cellen die belangrijk zijn in het vaatstelsel (zoals endotheelcellen, die de binnenwand van de vaten vormen). Het lichaam is niet opgebouwd uit 1 type cel dat altijd hetzelfde reageert op bepaalde condities. Het is een complex systeem van cellen, organen en compartimenten. Concentraties kunnen heel anders zijn in verschillende celtypen. In **Hoofdstuk 5** wordt gekeken of de relatie tussen plasma-Hcy en Hcy-waarden in lever een betere relatie weergeven. De lever speelt een belangrijke rol in de omzetting van Hcy. Maar ook hier is er geen duidelijke

relatie tussen plasma- en lever-Hcy. In **Hoofdstuk 6** wordt gekeken naar de relatie van o.a. Hcy tussen verschillende compartimenten (plasma en ruggenmergvloeistof). Tussen deze 2 compartimenten is wel een goede relatie voor Hcy-concentraties te vinden.

Hcy is onderdeel van een sterk gereguleerd deel van de menselijke stofwisseling: het one-carbon (1C)-metabolisme, zoals in de introductie te zien is. In **Hoofdstuk 4, 5 en 6** is dan ook te zien dat de concentraties van de verschillende componenten van dit metabolisme in de natuurlijke situatie sterk aan elkaar gerelateerd zijn. Op het moment dat je Hcy-concentraties probeert te beïnvloeden, kun je mogelijk ook de concentraties van de andere stoffen in dit metabolisme veranderen. Of dit wel zo gunstig is valt nog te bezien. Het doel van het 1C-metabolisme is het doneren van 1C-eenheden aan honderden reacties. De stof S-adenosylmethionine is hiervoor verantwoordelijk. Het is dan ook begrijpelijk dat dit deel van het metabolisme zo geconstrueerd is dat de concentraties van deze stof precies gereguleerd worden. In **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift is te zien dat, op het moment dat een overmaat foliumzuur geslikt wordt, de regulatie van S-adenosylmethionine-concentraties verstoord lijkt te worden. Op deze manier kunnen potentieel honderden andere reacties ook veranderen. Tevens zijn ook de concentraties van andere metabolieten uit het 1C-metabolisme minder aan elkaar gerelateerd. Toekomstige studies zouden moeten uitwijzen of dat wel een gunstige ontwikkeling is.

Hcy zelf zou dus een mogelijke aanleiding kunnen vormen voor het uitblijven van gunstige effecten voor HVZ, maar ook foliumzuur zou naast positieve effecten (het verlagen van Hcy) ook onverwachte negatieve effecten kunnen hebben. Foliumzuur is namelijk geen natuurlijke stof. Het is de synthetische variant van een groep structureel verwante moleculen genaamd folaten. Deze folaten zijn in het 1C-metabolisme o.a. betrokken bij de omzetting van Hcy, maar zijn bijvoorbeeld ook betrokken bij het maken van bouwstenen voor DNA. De structuur van dit synthetische molecuul lijkt dermate veel op die van natuurlijke folaat dat het gemakkelijk past in de transporters die betrokken zijn bij de opname van folaten in de cel en in de enzymen die nodig zijn voor de omzettingen van de verschillende folaten. Op het moment dat foliumzuur een van deze transporters of enzymen bezet kan het niet meer gebruikt worden voor zijn oorspronkelijke functie en kan dat negatieve gevolgen voor de cel hebben. Omdat niet ieder cel gelijk is en verschillende hoeveelheden transporters en enzymen bevat, kunnen sommige cellen meer last krijgen van de aanwezigheid van foliumzuur dan andere. In **Hoofdstuk 8** is inderdaad te zien dat foliumzuur de opname van natuurlijk folaat in endotheelcellen (deze cellen vormen de binnenwand van vaten) verlaagt. Dit heeft als gevolg dat

folaatconcentraties in de cel afnemen; precies het tegenovergestelde van het beoogde effect van een foliumzuur. In **Hoofdstuk 7** is te zien dat ook de capaciteit van enzymen door de aanwezigheid van foliumzuur geremd kan worden.

Om alle verschillende metabolieten, enzymnelheden en opnamesnelheden voor de verschillende vraagstellingen te kunnen meten waren nieuwe gevoelige en betrouwbare meetmethoden nodig. Met de ontwikkeling van steeds gevoeliger massaspectrometrie methoden (een techniek waarbij op basis van molecuulgewicht heel nauwkeurig gemeten kan worden) was het ook daadwerkelijk mogelijk om de soms erg lage concentraties nauwkeurig te meten. Deze nieuwe methoden worden beschreven in **Hoofdstuk 2, 3, 4, 7** en **8**.

Hoe zouden verhoogde plasma-Hcy-concentraties nu voorlopig behandeld moeten worden?

Dit proefschrift laat zien dat de perfecte behandeling nog niet bestaat. Wel zijn er nu een aantal nieuwe aanknopingspunten voor een betere behandeling. Allereerst, als folaten gekozen worden om plasma-Hcy te verlagen, dan zou een lage dosis (dwz <400 µg per dag) van een natuurlijke folaat de voorkeur kunnen hebben. Ten tweede zou er gezocht kunnen worden naar andere stoffen die Hcy-concentraties in de cel wel gunstig kunnen beïnvloeden.

