

## PhD Student Anders Askeland, MSc

Place of enrolment: Aalborg University, Faculty of Health Sciences

Principal supervisor: Professor Aase Handberg, Aalborg University, Clinical Institute

**Title of project:** Extracellular vesicles in non-alcoholic fatty liver disease: A novel approach for disease diagnosis and monitoring

## ABSTRACT

During the past three decades, an epidemic escalation has occurred in the prevalence of obesity and, specifically, the metabolic syndrome (MetSy). A common comorbidity associated to MetSy is an increased lipid deposition in the liver, which can lead to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is associated with insulin resistance, and increased risk of type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease. Screening for NAFLD would allow for an early intervention, decreasing the risk of developing T2D and other comorbidities.

Currently, NAFLD is diagnosed by magnetic resonance imaging or liver biopsies. However, these methods have low diagnostic accuracy, a high cost, and potential hazards when done by liver biopsy. Combined, these limitations have fuelled the search for non-invasive biomarkers for NAFLD. In this context, extracellular vesicles (EVs) are of a particular interest. EVs are small (50-1000nm) membrane-encapsulated particles that are released from most cells, and contain membrane proteins similar to their parent cell. Liver-derived EVs in a blood sample might provide easily obtainable, minimally invasive biomarkers, so-called *liquid biopsies* - that may be used for screening purposes, and that is sensitive and specific in the diagnosis and monitoring of NAFLD and associated conditions.

The objective of this PhD project is to study liver-derived EVs in plasma, and relate them to different aspects of NAFLD, including, hepatic fat accumulation and liver fibrosis (determined by imaging methods). Specifically, we wish to compare levels and membrane composition of liver-derived EVs in obese patients suffering from MetSy and NAFLD with controls, and investigate whether a reduction in hepatic fat following lifestyle-induced weight loss is accompanied by changes in liver-derived EVs. Furthermore, we will also investigate if free fatty acid uptake by EVs reflects liver fat accumulation. Page **3** of **30**

## Abstrakt

Det er kendt at fedme kan føre til type 2 diabetes, og at de seneste årtiers stigning i type 2 diabetes kan kædes sammen med en stigende forekomst af fedme nationalt og internationalt. En mindre kendt fedme komplikation er ophobning af fedt i leveren, som kan føre til non-alkoholisk fedtleversygdom. Non-alkoholisk fedtleversygdom medfører en øget risiko for at udvikle diabetes og hjerte- og karsygdomme, og kan i sig selv forværres til skrumpelever. Da non-alkoholisk fedtlever ses tidligere end mange øvrige fedmekomplikationer, kan tidlig diagnose og en bedre forståelse af denne tilstand muliggøre en målrettet forebyggelse af diabetes. Desværre er eksisterende diagnostiske metoder til bestemmelse af nonalkoholisk fedtleversygdom for tidskrævende og bekostelige til at det er muligt at undersøge alle, der lider af fedme.

På nuværende tidspunkt diagnosticeres nonalkoholisk fedtleversygdom ved hjælp af scanningsmetoder eller ved at udtage en vævsprøve/biopsi af leveren. Fælles for disse metoder er,

at de er kostbare og har lav følsomhed. Derudover kan der også forekomme komplikationer ved brug af leverbiopsi. Derfor er der et stort behov for nye metoder, der muliggør tidlig opsporing af nonalkoholisk fedtlever hos det stigende antal personer, der lider af fedme.

Ekstracellulære vesikler (EVer) er små biologiske partikler, der bliver frigivet fra alle kroppens celler. EVer eksistens er en relativ ny opdagelse, men allerede nu ved man, at de er involveret i de fleste biologiske processer. I vores projekt udnyttes, at en EV, der frigives fra en celle kan betragtes som en lille biopsi fra præcis den celle. Ved at måle de EVer, der stammer fra leveren, i en blodprøve, kan vi få viden om oprindelsescellernes tilstand. Dette betyder at EVer fra leveren hos en person, der lider af nonalkoholisk fedtlever, vil være forskellig fra EVer hos raske personer, og det kan bruges til sygdomsdiagnose. Da EVer måles direkte i en blodprøve, er de meget egnet som sygdomsmarkører.

På baggrund af dette, er formålet med dette projekt at undersøge lever-derivede EVer i en blodprøve, og undersøge deres relation til forskellige aspekter af nonalkoholisk fedtleversygdom. Vi vil blandt andet undersøge hvorvidt EVer kan bruges til screening for nonalkoholisk fedtleversygdom, og hvordan lever EVer er relateret til leverens helbredstilstand. Endvidere vil vi også undersøge effekten af vægttab ved hjælp af livstilsændringer på non-alkoholisk fedtleversygdom med scanning af leveren, og hvorvidt en ændring her genspejles i EVer.

Dette projekt vil give ny viden om nonalkoholisk fedtleversygdom, samt hvorvidt man kan bruge EVer i blod til at identificere patienter med denne tilstand. En sådan metode kan muliggøre screening for sygdommen, og dermed muliggøre tidlig intervention før diabetes eller andre komplikationer opstår. Endvidere vil projektet give en dybere forståelse for hvordan vægttab påvirker tilstanden.