

De Onderzoeksgroep  
Structurele Biologie Brussel

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

## Tzu Keng Shen

ter behaling van de graad van Doctor in de bio-ingenieurswetenschappen

Gezamenlijk doctoraat met Université libre de Bruxelles

Titel van het proefschrift:

**De H<sub>2</sub>S-persulfidatie-as als een kritische regulator van redoxhomeostase bij chronische metabole leverziekte**

### Curriculum vitae

Tzu Keng Shen behaalde zijn masterdiploma aan de Universiteit van Heidelberg. Daarna verhuisde hij naar Brussel, België, om zijn onderzoek naar redoxbiologie voort te zetten onder begeleiding van Joris Messens (VUB/VIB) en Esteban Gurzov (ULB). Hij ontving een FNRS-ASP-beurs ter ondersteuning van zijn onderzoek. Met een sterke basis in biochemie en moleculaire biologie onderzoekt hij de moleculaire mechanismen achter oxidatieve stress en eiwitpersulfidatie, met als doel potentiële therapeutische doelwitten voor stofwisselingsziekten te ontdekken.

### Abstract van het doctoraatsonderzoek

Metabole dysfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte (MASLD) is een snel toenemende chronische leveraandoening die wordt gekenmerkt door metabole ontregeling, inflammatie en oxidatieve stress. Hoewel verstoringen in de redoxbalans een centrale rol spelen in de pathogenese van MASLD, blijft de bijdrage van zwavelgebaseerde signaalroutes, een centraal mechanisme van de cellulaire redoxregulatie, nog onvoldoende begrepen.

Cysteïne-persulfidatie (PSSH), een door waterstofsulfide (H<sub>2</sub>S) gemedieerde reversibele posttranslationele modificatie, is recent naar voren gekomen als een belangrijke regulator van eiwitfunctie en cellulaire redoxhomeostase. Hoe deze modificatie wordt gereguleerd tijdens de ontwikkeling en progressie van MASLD is echter nog onvoldoende begrepen.

In dit proefschrift karakteriseer ik systematisch de hepatische H<sub>2</sub>S-persulfidatie-as over het volledige MASLD-spectrum. Door geïntegreerde proteomics-, persulfidomics- en biochemische benaderingen te combineren, toon ik aan dat MASLD gepaard gaat met een uitgesproken afname van de hepatische H<sub>2</sub>S-productiecapaciteit en globale persulfidatieniveaus, samen met een selectieve herprogrammering van het hepatische persulfidoom. Deze bevindingen tonen aan dat PSSH geen passief bijproduct van oxidatieve stress is, maar een dynamisch gereguleerde redoxmodificatie.

Om de functionele bijdrage van endogene H<sub>2</sub>S-productie te onderzoeken, bestudeerde ik leverspecifieke cystathionine β-synthase (CBS)-knock-outmuizen in een dieetmodel dat humane metabole dysfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH) nabootst. Ondanks substantieel verlies van CBS bleef de globale hepatische persulfidatie behouden, terwijl een selectieve, eiwitspecifieke herprogrammering van het persulfidoom werd waargenomen. Dit wijst op compenserende zwavelmetabole routes en onthult een voorheen onderbelichte laag van redoxadaptatie.

Verder bleek farmacologische toediening van de traag afgeevende H<sub>2</sub>S-donor GYY4137 geen verbetering te geven van metabole of hepatische uitkomsten in een dieetmodel rijk aan vet, fructose en cholesterol, wat de contextafhankelijkheid en beperkingen van niet-gerichte H<sub>2</sub>S-donorstrategieën benadrukt. Daarnaast valideer ik PersIc, een genetisch gecodeerde fluorescerende biosensor, voor real-time monitoring van intracellulaire persulfidedynamiek in hepatocyten.

Alles bij elkaar toont dit werk aan dat de H<sub>2</sub>S-persulfidatie-as een cruciale regulator is van de redoxhomeostase bij chronische metabole leverziekte.

Promotoren:

**Prof. dr. Joris Messens (VUB)**

**Prof. dr. Esteban Gurzov (ULB)**

Co-promotor:

**Prof. dr. Daria Ezerina (VUB)**

De verdediging heeft plaats op

**Vrijdag 19 juni 2026 om 14u in  
Promotiezaal D.2.01**

De verdediging is ook te volgen via een livestream:

<https://teams.microsoft.com/meet/322315970626191?p=woAgBXptfMDE5e3BW8>

### Samenstelling van de jury

Prof. dr. Remy Loris (VUB, voorzitter)

Dr. Inès Dufait (VUB)

Prof. dr. Bruno André (ULB)

Prof. dr. Hennie Valkenier (ULB)

Prof. dr. Rachel Deplus (ULB)

Prof. dr. Marc Fransen (KU Leuven)

Prof. dr. Hozumi Motohashi (Tohoku University, JP)