



Samenvatting proefschrift Baukje A. Schotanus

‘The hepatic progenitor cell niche in man and dog’

Promotiedatum: 8 november 2011
Universiteit Utrecht

Promotoren:

Prof. Dr. J. Rothuizen
Prof. Dr. T.A. Roskams

Co-promotoren:

Dr. B. Spee
Dr. L.C. Penning

Binnen de hepatologie wordt hard gezocht naar nieuwe strategieën om patiënten met leverfalen te behandelen. Eén van de mogelijkheden is stamcel therapie. De lever bevat een compartiment adulte stamcellen, ook wel lever progenitor cellen (LPC) genoemd, dat onder gezonde omstandigheden in rust is. Wanneer de regeneratie capaciteit van de lever tekort schiet worden de bipotentiële LPCs geactiveerd om bij te dragen aan het herstel van de lever door differentiatie naar hepatocyten en/of cholangiocyten. Helaas is de activatie van deze cellen voor de meeste patiënten te gering of te laat, waardoor volledig herstel zelden bereikt wordt. Dit stamcel compartiment biedt echter wel de mogelijkheid tot nieuwe celgerichte therapieën: manipulatie van de endogene LPCs of LPC transplantatie. Beide strategieën behoeven een nauwkeurige karakterisatie van de (intracellulaire) mechanismen die leiden tot activatie van de LPCs. Met behulp van laser microdissectie-, gen expressie- en immunohistochemische/fluorescentie studies op lever weefsel, gevolgd door celkweek experimenten met LPC lijnen is in dit proefschrift aangetoond dat de Wnt, Notch en Bmi1 pathways van belang zijn voor de proliferatie en differentiatie van LPCs. Daarnaast heeft micro-array analyse laten zien dat (re-modellering van) fibrose en cel-matrix interacties een rol spelen in LPC activatie. Deze bevindingen vormen een belangrijke eerste stap richting toepassing van LPCs voor de behandeling van leverziekten.

Een tweede aspect van het proefschrift betrof het valideren van de hond als geschikt model voor fase I klinische trials. De klinische, pathologische en moleculaire aspecten van leverziekten bij de hond komen sterk overeen met humane leverziekten. In dit proefschrift is bewezen dat ook het LPC compartiment grote overeenkomsten vertoont in zowel het patroon van activatie als de (intracellulaire) mechanismen die daarbij betrokken zijn. Dit is aangetoond door het onderzoek parallel in hond mens te laten verlopen. Die sterke overeenkomsten maken de hond, die zowel een doel-dier voor behandeling als model-dier is, zeer geschikt voor het beoordelen van effectiviteit en veiligheid van nieuwe therapeutische strategieën voor leverziekten. Behandeling van honden met leverziekten kan dus de risico's van implementatie in de humane kliniek sterk reduceren. ◀

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de
Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org