



## Samenvatting proefschrift Christiaan L. Slim

‘De gepolariseerde architectuur van hepatocyten:  
regulatie door intrinsieke en extrinsieke factoren’

Promotiedatum: 3 september 2014  
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:  
Prof. dr. D. Hoekstra

Co-promotor:  
Dr. S.C.D. van Ijzendoorn

**Achtergrond:** Hepatocyten maken gal. Om gal af te voeren maken hepatocyten een netwerk van kleine kanalen die uiteindelijk in de galgangen en galblaas uitkomen. De microanatomie van dit gal canaliculair netwerk is uniek voor hepatocyten, en fundamenteel verschillend van de galgangen gemaakt door cholangiocyten. De vorming van het gal canaliculair netwerk is cruciaal voor de functie van de lever. Het is daarom belangrijk te weten welke cellulaire principes en moleculaire mechanismen ten grondslag liggen aan het ontstaan en de instandhouding van het gal canaliculair netwerk.

**Vraagstelling:** In ander buisvormend epitheel (zoals de darm en nieren, maar ook de grotere galgangen van de lever) zijn de (symmetrische) oriëntatie van celdeling, de micro-omgeving van de cellen, en intracellulair eiwit transport cruciaal voor buis- en lumenvorming. Hoe hepatocyten zulke mechanismen gebruiken voor het maken van het gal canaliculair netwerk is onduidelijk.

**Resultaten:** Hepatocyten vertonen een hepatocyte-specifieke (asymmetrische) oriëntatie van celdeling welke gecontroleerd wordt door het eiwit *Par1b*, die de locatie van het mitotische spindel-oriënterende eiwit *LGN* bepaald. Blootstelling van hepatocyten aan een cholangiocyte-achtige micro-omgeving, waaronder het basaal membraan eiwit *laminine*, induceert het verlies van deze hepatocyte-specifieke oriëntatie van celdeling, en stimuleert de vorming van galgang-achtige structuren. Deze fenotypische conversie gaat niet gepaard met veranderingen in genexpressie profielen. Ten slotte kunnen hepatocyten meerdere pre-kanal structuren per cel genereren dankzij een unieke manier en context van intracellulair transport.

**Conclusie:** Hepatocyten gebruiken buisvormende mechanismen op een unieke manier om hun gepolariseerde architectuur te waarborgen. Ook zijn hepatocyten niet gelimiteerd tot het vormen van een enkel apicaal domain en lumen voorafgaand aan gal canaliculair netwerk ontwikkeling. Wij speculeren dat deze unieke eigenschappen van hepatocyten bijdragen aan de vorming van het gal-canaliculaire netwerk, en dat deze processen relevant zijn voor de (patho)biologie van ziektemodellen zoals bijvoorbeeld cystelever, fibrose, en hepatocellulair carcinoma. ◀

---

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)