

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 42 NR. 2
JUNI 2018



Aankomend voorzitter: prof. dr. Joost Drenth

Van de voorzitter **3** In de schijnwerpers **5** Basalist **8** Casus **11** De eerste keer **13**
Van eigen bodem **14** Proefschriften **21**

ORGANISATOREN VAN CONGRESSEN/SYMPOSIA WORDEN VERZOCHT DATA TIJDIG DOOR TE GEVEN EN ZOVEEL MOGELIJK REKENING TE HOUDEN MET REEDS GEPLANDE ACTIVITEITEN.

● **14 JUNI 2018**

NVMDL symposium
Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam
Inlichtingen: Secretariaat NVMDL
 Tel.: 023 - 551 3016
 E-mail: congres@mdl.nl

● **19 - 22 JUNI 2018**

Echocursus NVH (dinsdag 19 juni) en Cursus Klinische Hepatologie 20-22 juni
Locatie: Engels, Groot Handelsgebouw, Rotterdam
 secretariaat@nvh.nl
 telefoon 023-5513016

● **6 - 7 JULI 2018**

XXV International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease 2018
Locatie: Dublin, Ierland
Inlichtingen:
 Dr. Falk Pharma Benelux B.V.

● **3 OKTOBER 2018**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVMDL
 Tel.: 023 - 551 3016
 E-mail: congres@mdl.nl

● **4 - 5 OKTOBER 2018**

Digestive Disease Days Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
 Tel.: 023 - 551 3016
 E-mail: congres@nvge.nl

● **9-13 NOVEMBER 2018**

AASLD
Locatie: San Francisco, CA
 Inschrijven kan via
<http://aasld-2018.org/>

● **29 NOVEMBER 2018**

33^e Erasmus Liver Day
Locatie: Congrescentrum De Doelen, Rotterdam

Email: liverday@erasmusmc.nl
Inlichtingen en inschrijven:
www.erasmusmc.nl/liverday

● **21 - 22 MAART 2019**

Digestive Disease Days Voorjaar Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen via het secretariaat NVGE
 E-mail: congres@nvge.nl,
 telefoon 023 - 5513016

● **3 - 4 OKTOBER 2019**

Digestive Disease Days Najaar Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
 Inlichtingen via het secretariaat NVGE
 E-mail: congres@nvge.nl,
 telefoon 023 - 5513016

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
 Verschijnt vier maal per jaar.
 De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. R.B. Takkenberg
 Dr. K.F.J. van de Graaf
 Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn
 Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
 Mw. dr. J. Verheij
 Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
 Postbus 657
 2003 RR Haarlem
 Tel.: 023-5513016
 Fax: 023-5513087

Bestuur:

Prof. dr. U.H.W. Beuers, voorzitter
 Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
 Dr. R.B. Takkenberg
 Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
 Prof. dr. R.J. Porte

Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
 Mw. dr. J. Verheij
 Dr. J.M. Vrolijk
 Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Lidmaatschap:

Aanmelden bij de secretaris:
 Dr. K.F.J. van de Graaf
 Postbus 657
 2003 RR Haarlem
 E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Prof. dr. Joost Drenth

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Gilead en Norgine.



Geachte leden van de NVH,

De Vinkeveense en Loosdrechtse Plassen tussen Amsterdam en Utrecht zijn kleine paradisijs voor liefhebbers van de typisch Hollandse waterschap met vogels, planten en bomen. Hier zit ik op een klein eilandje, Laurier Eiland, het gras is gemaaid en het wordt tijd om na te denken over de afgelopen zes jaar die ik mocht dienen als voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

In januari 2007 ben ik vanuit München naar Nederland gekomen om in het AMC te Amsterdam me nog verder te kunnen verdiepen in de geheimen van de cholestatische en auto-immune leverziekten en de klachten die onze patiënten daarvan ervaren. Ik heb de afgelopen 11½ jaar in Nederland als uitermate vruchtbaar en voldoening-gevend ervaren en we hebben hier en elders in het land gezamenlijk hard gewerkt om deze ziektebeelden iets beter te begrijpen en onze patiënten van de meest belangrijke kwalen te verlossen die hun leven moeilijk maken. Ik heb het gevoel dat we daarmee op een goede, maar toch zeer lange en soms meanderende weg zijn. Ik was dan ook zeer verbaasd toen ik in 2012 werd benaderd met de vraag of ik het voorzitterschap van de NVH op me zou willen nemen. Ik ben geen typische ‘politicus/bestuurer’, sta niet graag in de eerste rij en had tot dat moment nooit overwogen in Nederland een leidende functie in een landelijk gremium over te nemen. Toch heb ik het als enorme eer ervaren deze uitnodiging te ontvangen en heb dan na overleg natuurlijk toegezegd. Ik heb er tot vandaag geen spijt van gehad en heb er van genoten met enthousiaste mensen samen te komen en gedachten te wisselen, die ik anders nooit zou hebben ontmoet.

Wat doet een voorzitter van de NVH samen met het bestuur dan? Ons gemeenschappelijk doel in de NVH is wetenschappelijke samenwerking op het gebied van de lever en galwegen binnen Nederland te stimuleren, getalenteerde jonge en ook niet meer zo jonge onderzoekers en klinici te steunen en de gelegenheid te bieden recente onderzoeksresultaten te presenteren en te bediscussiëren, bijvoorbeeld op de ‘Dutch Digestive Disease Days’ (DDD) in Veldhoven of bij de ‘Dutch Liver Retreat’ (DLR) van de NVH. Wij bieden kennisverdieping aan op het gebied van de leverziekten gedurende de ‘Dutch Liver Week’, de laatste jaren uitstekend georganiseerd door Minneke Coenraad (LUMC) en Rob de Knegt (Erasmus MC), en de klinische symposia gedurende de DDD en hebben NVH werkgroepen opgericht om landelijke interdisciplinaire samenwerking te faciliteren. Ook proberen we de samenwerking met de collegae onder andere van de NVGE en NVMDL te stimuleren, om de interesses van ons

vakgebied zo goed mogelijk te vertegenwoordigen ten gunste van onze patiënten en zijn in discussie met de patiëntenverenigingen. Basis voor het coördinerend werk van een voorzitter is de nauwe samenwerking met zijn/haar secretaris, de penningmeester en het hele bestuur. Onze kracht als NVH ligt vooral in de multidisciplinaire samenwerking van moleculaire biologen, scheikundigen, farmacologen, pathologen, MDL artsen, chirurgen, internisten, kinderartsen en mensen met nog veel andere disciplines onder de paraplu van de hepatologie. Deze veelheid aan disciplines is zoveel mogelijk gerepresenteerd in het bestuur van de NVH. Ik werd door drie secretarissen over zes jaar opeenvolgend begeleid: Klaas Nico Faber (UMCG), Saskia van Mil (UMCU) en Stan van de Graaf (AMC) hebben als wetenschappelijke NVH secretarissen en vertegenwoordigers van de ‘basalisten’ in de NVH met enorme inzet hun best gedaan voor de NVH en hebben mij daarmee het leven zo aangenaam mogelijk gemaakt en zoveel mogelijk (soms ook iets lastige) correspondentie van mij weggenomen. Twee penningmeesters, Hans Brouwer (Delft) en Herold Metselaar (Erasmus MC), hebben de NVH financiën over de laatste jaren kennisrijk en succesvol beheerd, en we staan er zeer goed voor in 2018 om onze verdere doelen te bereiken – met vooralsnog geen reden voor zorgen, wel voor voorzorg. We zijn dus ook dankbaar dat onze sponsors elk jaar weer steun verlenen voor ons educatief werk. Zij geven ons de mogelijkheid ook de ledenbijdrage zo laag mogelijk te houden (nog steeds € 35,- per jaar na al die tijd), voor mij uitermate belangrijk om vooral jongeren die hun PhD fellowship of AIOS opleiding beginnen toegang te garanderen tot de wetenschappelijke discussie van de verschillende vakgroepen binnen de NVH, een ook voor mijn persoonlijke ontwikkeling in het verleden onmisbaar garant voor beter en dieper begrip en vooruitgang op het gebied van de leverziekten, hun diagnose, pathofysiologie en adequate therapie.

Ik wens onze vereniging, de NVH [of NASL, Netherlands Association for the Study of the Liver], ook in de toekomst heel veel succes en zal zeker een actief NVH-lid blijven. Ik ben dankbaar voor de enorme steun die ik mocht ervaren vanuit het bestuur, de leden en vooral ook de meest gewaardeerde Marie José van Gijtenbeek, met wie ik over de jaren zo prachtig mocht samenwerken. Ik geef het stokje met groot plezier over aan Prof. dr. Joost Drenth, de volgens mij ideale opvolger als voorzitter van de NVH. En bij vragen weet u mij te vinden op Laurier Eiland waar ik nu iets meer de tijd heb om na te denken over de vragen van de lever en het leven.

Ulrich Beuers



Dutch Liver Week

Van 19 t/m 22 juni vindt in congreslokatie Engels in het groot handelsgebouw in Rotterdam de 10e Dutch (Flemish) Liver Week plaats. De cursus zal aanvangen met een eendaagse cursus abdominale echografie, waarin er na een theoretische inleiding van de echografie ruimschoots tijd is ingepland om hands-on echografie te leren op gezonde vrijwilligers en simulatoren.

Aansluitend vindt van woensdag tot en met vrijdag de cursus klinische hepatologie plaats. Deze is gericht op MDL artsen in opleiding uit Nederland

en Vlaanderen en praktiserende MDL-artsen, internisten en andere hepatologisch geïnteresseerde collega's. Een breed en afwisselend scala aan hepatologische onderwerpen zal bij de cursus aan bod komen, waarbij uw actieve deelname van harte welkom is.

Het is een jubileumjaar, wat we zullen vieren op donderdag met een speciale gastspreker, Ig Nobelprijswinnaar en directeur van het natuurhistorisch museum Rotterdam de heer Moeliker, gevolgd door een feestelijk diner in hotel New York.



Wij hopen velen van u te mogen begroeten op de DLW!

Namens de organisatiecommissie:
Dr. Minneke Coenraad

Privacywet - AVG

Vanaf 25 mei a.s. geldt de nieuwe privacywet, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). De NVH heeft in een privacy statement vastgelegd hoe met uw persoonsgegevens wordt omgegaan. U kunt het document terugvinden op het besloten deel van onze website.

Stan van de Graaf, secretaris NVH

We hebben een hoger doel met elkaar!

We zijn in Parijs, waar de jaarlijkse meeting plaatsvindt van de “European Association of the Study of the Liver (EASL)”. Hier spreken we met de aankomend voorzitter van onze eigen Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH), Joost Drenth, die het stokje zal overnemen van de huidige voorzitter, Ulrich Beuers.

DOOR: JOANNE VERHEIJ EN RONIT SVERDLOV

Kun je iets vertellen over je voorgeschiedenis?

Ik ben geboren in Kerkrade, Zuid-Limburg. In Maastricht heb ik geneeskunde gedaan. Daar heb ik het vak van arts geleerd en dat heeft me echt gegrepen. Het oplossen van problemen is belangrijk en een vaardigheid die je als dokter moet beheersen. Ik raakte geïnteresseerd in de interne geneeskunde en later meer specifiek in maag-, darm- en leverziekten. Na mijn opleiding moest ik nog in militaire dienst en dat heb ik gedaan in Brunssum (Zuid-Limburg) bij de Allied Forces Central Europe (AF-CENT). Dit was het hoofdkwartier van de geallieerden, die de aanstormende Russen, komende over de Duitse laagvlakte, zou moeten tegenhouden. Ik heb hier veel van geleerd, zoals situationeel leidinggeven, inschatten en doorgronden van gedrag van anderen. Als student-assistent heb ik onderzoek gedaan naar hart- en vaatziekten bij professor Wellens, cardioloog, waar ik aan een hartmodel heb gewerkt in de hond. Dit was een model waarbij na doorknippen van de AV-knoop en plaatsing van pacemaker-draden hartritmestoornissen werden opgewekt. Zo konden geneesmiddelen worden geëvalueerd om te zien of ze deze ritmestoornissen konden dempen. Toen ben ik gegrepen geraakt door de wetenschap. In het laatste jaar van mijn studie heb ik onderzoek gedaan in Rot-

terdam, op de afdelingen dermatologie en interne geneeskunde/hematologie naar een zeldzaam ziektebeeld waarbij patiënten aangeboren pijnlijke warme handen en voeten hebben.

Dat is een heel gevarieerde start.

Inderdaad. Ik had ook een heel goede begeleider als MDL-arts, Dr. Leopold Engels in Sittard, aan wie ik een klinische trial had voorgesteld. Dit was een mooi onderzoek, waarbij we een calciumblokker gaven aan patiënten met pijn op de borst als gevolg van slokdarmspasmen. Een stuk hierover werd geaccepteerd bij Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Dat was natuurlijk heel mooi en hét moment voor mij om met mijn toenmalige publicatielijst en cv te kijken of ik in opleiding kon komen. In Nijmegen ben ik aangenomen. Ik zat nog in militaire dienst toen de opleider mij belde en zei: “*Joost, je hebt een aantal publicaties en dat is interessant. We kunnen bij NWO een beurs aanvragen om een zeldzaam ziektebeeld beter in kaart te brengen.*” Het onderzoek betrof een zeldzaam syndroom (hyperimmunoglobulinaemia D syndroom), gekenmerkt door intermitterende koorts, buikpijn en klierzwellingen. Ik heb gedurende 3 jaar deze patiënten in kaart gebracht. En omdat dit een heel zeldzaam ziektebeeld is, moet je netwerken weten te creëren, ook internationaal. Dat heeft me altijd

erg getrokken; je komt met dokters in aanraking die hiervoor ook belangstelling hebben en andere dingen weten dan jij. Daarmee geef je onderzoek echt een draai. We hebben uiteindelijk een groep van zo'n 50 patiënten geïdentificeerd met daarbij ook enkele families. DNA onderzoek voor deze studie bracht me in Parijs en ik ben net nog langs mijn toenmalige appartement gereden.. lacht.. In een competitie met een andere groep hebben we het gen voor die ziekte kunnen identificeren. Na mijn opleiding interne geneeskunde belde de opleider van de maag-, darm- en leverziekten en vroeg of ik bij hem wilde komen werken. Dit is mijn entrée geweest in de maag-, darm- en leverziekten.

Hoe ben je dan bij de polycysteuze leverziekten terecht gekomen?

Dat is een eenvoudig verhaal. Ik was een maand begonnen en Jan Jansen, het toenmalige hoofd van de afdeling, liep op de gang met een klein kladblaadje, waarop een familieboom getekend stond. Hij schoot mij aan en zei: “*Joost, dit is een familie, die zou jij eens moeten gaan uitzoeken.*” Het bleek een familie uit de Betuwe, waarbij de index-patiënt een echt grote, polycysteuze lever had. Het betrof een grote, protestantse familie met een

Lees verder op pagina 6.



Vervolg van pagina 5.

ziektebeeld waarover werkelijk niets te vinden was, ook niet in PubMed. Met een student hebben we de families opgezocht, bloed afgenomen en zo zijn we aan de slag gegaan om gen-onderzoek te starten. Dit was een heel lange zoektocht omdat later bleek dat we aan de verkeerde kant van het chromosoom waren begonnen. In de tussentijd had ik een beurs verworven om naar de NIH te gaan in de VS en in de eerste maand dat ik daar zat vonden wij het gen. In dit lab waren alle faciliteiten optimaal. Dat lab was prachtig gelegen op nog geen 150 meter van de 'National Library of Medicine'. Het was werkelijk een feestje om daar te zitten! We hebben het gen verder in kaart gebracht en dat was mijn entrée in de leverziekten.

Voel je je ook echt hepatoloog, of toch meer MDL-arts of internist?

Nee, ik voel me echt hepatoloog en ook hier, op de EASL, als een vis in het water. Hier zijn mijn 'peers', de mensen waar ik kennis mee deel. Het is mijn netwerk!

Je bent binnen de hepatologie ook in brede zin actief, want naast de polycysteuze leverziekten, ben je ook actief op het gebied van auto-immunhepatitis, steatohepatitis.

Dat is deels een bewuste keuze. Als dokter ben je op aarde om patiënten beter te maken. Alles wat ik doe, moet naar dát doel leiden. Dat doe ik in mijn vak als dokter, maar ook in mijn vak als afdelingshoofd. De junior-onderzoekers helpen mij ook om dit doel te verwezenlijken. Ik wil deze junior-onderzoekers graag opleiden om de beste MDL-artsen te verwerven. Dit bepaalt ook de richting waarbinnen je onderzoek doet. Je zoekt de kansen.

Hoe kijk je als aankomend NVH-voorzitter aan tegen de diverse landelijke werkgroepen die zijn opgericht in de afgelopen jaren op het gebied van de leverziekten?

Dat is zonder meer een heel goede ontwikkeling! Ik moedig netwerken aan. Waar dit land sterk in is t.o.v. de ons omringende landen is dat wij in staat zijn om ons 'universiteitsjasje' uit te doen en daadwerkelijk als dokters,

als maatjes, om de tafel te zitten en samen te werken. Dat is echt een cultureel gegeven. Natuurlijk zijn er af en toe hobbelletjes, maar in het algemeen is het in Nederland zo dat we het licht in elkaars ogen doen schijnen.

Afgelopen maandag was Markus Lerch bij ons, de voorzitter van de 'Duitse NVGE' en die was echt jaloers op onze situatie. Niet alleen wordt er prachtig onderzoek gedaan in ons land, maar tegelijkertijd wordt daardoor ook de zorg verbeterd.

Hoe we als NVH de diverse groepen moeten voeden, daar moeten we met elkaar over nadenken. We moeten wegblijven van versplintering. Het zijn veelal dezelfde dokters die in de gespecialiseerde werkgroepen zitten. Het 'moederhuis' dient de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie te zijn. Het is de taak van de NVH dit huis bij elkaar te houden met oog voor de diversiteit die er is. Iedereen heeft als doel de kwaliteit van zorg binnen de leverziekten nog beter te maken; uiteindelijk hebben alle werkgroepen hetzelfde doel. De gegevens die door de diverse werkgroepen worden gegenereerd kunnen ook beter onderzoek mogelijk maken en hier ligt een taak voor de NVH. Daarnaast ligt er een politieke functie naar het publiek en de politiek toe. Ook in de relatie tussen NVH en NVGE is 'eenheid in verscheidenheid' het doel. Wij kunnen uitstekend samenwerken met elkaar in Nederland. We zijn elkaars vrienden en we moeten in het grote veld gezamenlijk ons aandeel krijgen, of het nu gaat over een aandeel in medicijnen, funding of de publieke zaak. Van versplintering is nog nooit iemand beter geworden. Het is ontzettend belangrijk dat je één stem hebt naar buiten toe. We hebben een hoger doel met elkaar!

Wat zijn accenten die je zou willen leggen als aankomend voorzitter?

Een van onze succesfactoren is de transitie die we in Nederland hebben tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. Dat is essentieel. Verder is het heel belangrijk dat wij als NVH daadwerkelijk een stem hebben om aandacht te vragen

voor leverziekten. Ik noem daarbij de ontwikkeling van de vetleverziekte. Ik zou daar graag ook met de NVH een politieke rol willen spelen, op het gebied van informatie over de gevaren en dat we in Nederland relevant onderzoek doen om deze epidemie te keren. We moeten het publiek er van doordringen dat dit echt een probleem is. Een strategie kan worden ontwikkeld als het probleem wordt erkend en herkend. Het is hierbij erg belangrijk op te trekken met de patiëntenverenigingen om zo de 'awareness' te vergroten. We moeten meer met patiënten optrekken. Het feit dat de donorwet er nu doorheen is, is ook echt te danken aan de stem van de patiënt. Er ligt een taak voor de NVH, samen met de patiëntenverenigingen, om de publieke zaak te professionaliseren.

De NVH mag gelukkig zijn met Ulrich Beuers als voorzitter. Vijf jaar geleden belden we elkaar en vroeg ik Ulrich of hij voorzitter wilde worden van de NVH. Hij heeft dit op een zeer bijzondere wijze ingevuld en het kan niet worden overschat wat hij heeft bereikt. Ulrich is een hartelijk persoon, gezegend met een enorm intellect en door zijn 'social skills' krijgt hij veel voor elkaar. Ik heb daar diepe bewondering voor. Ik wens hem veel succes met zijn nieuwe rol binnen de EASL.

Hoe zie je de hepatologie in Nederland in relatie tot de Europese hepatologie?

We hebben een goede opleiding en een heel goede gezondheidszorg. We hebben toegang tot alle middelen. We zijn dus op diverse onderdelen voorloper in Europa. We zijn goed in databasevoering. Het is de moeite waard om dit verder te exploreren; we moeten onze positie verder optimaliseren.

Is er nog een rol voor de NVH in onderwijs en opleiding?

Ja, klip en klaar. Iedereen kan een CT aanvragen, een biopsie, coloscopie of bloedonderzoek. Om de kennis uit die onderzoeken te verbinden en te interpreteren bij een leverziekte heb

je een hepatoloog nodig. Ik verwacht van in een lever geïnteresseerde dokter dat hij/zij weet wat het beloop van een leverziekte is en dat hij/zij weet wanneer moet worden ingegrepen, met welk middel en welk effect men kan verwachten. Ik verwacht dat men die kennis kan integreren in de zorg en het zorgproces en dat vergt studie. Ik weet dus ook niet zeker of je alles moet centraliseren, zeker niet in het licht van bijvoorbeeld de aankomende NAFLD-/NASH-epidemie, waarbij wordt verwacht dat 1-4% van de Nederlanders NASH ontwikkelt. We krijgen het nog druk genoeg! Ik ben meer voor inclusie dan exclusie. Ook een land als Nederland vaart wel bij competitie. Dat

vind ik echt! Overigens gaat de commissie hepatologie van de Vereniging van MDL-artsen, die wordt geleid door Hanneke van Soest (MDL-arts HAGA ziekenhuis), inventariseren waar de leverdokters zitten en welke vormen van zorg worden aangeboden, zodat we kunnen benchmarken hoe de leverzorg is t.o.v. de ons omringende landen.

Nog een laatste punt?

Ik zie er naar uit om te dienen als voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Ik mag blij zijn dat ik een veld zit waar de dynamiek zit, waar we in periodes van vijf jaar ook echt kunnen zien dat er veel progressie is. Daar voel ik mij diep gelukkig bij!

Biografie:

Joost PH Drenth is a Hepatologist and the current chair of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands. He received his medical degree from the University of Maastricht. He was trained as an Internist and Gastroenterologist at the Radboudumc. He was a clinical research fellow with the Dutch Scientific Organisation (ZonMW) and obtained his PhD on hyper-IgD and periodic fever syndrome, cum laude. He obtained a Royal Netherlands Academy of Art and Sciences fellowship to stay for 2 years as a research fellow at the National Institutes of Health, Bethesda USA. He is the recipient of the ZonMW VIDI award and the 2012 "Karel Lodewijk Verleijzen" prize of the Belgian Academy of Arts en Sciences. He serves as member and chairman of a number of committees of professional organisations at the national as well as the European level, most notably United European Gastroenterology (Vienna Austria). He is part of the World Gastroenterology Organisation as vice chair of their clinical research committee.

His research interest covers the molecular background of (inherited) gastrointestinal diseases and include polycystic liver disease, auto-immune hepatitis and hepatitis C. As a clinical investigator his research aims to serve patients' needs as quickly as possible by translating experimental research into efforts that improve the quality of life of patients. He initiated and chaired national research programs on infectious hepatitis (HepNed) and Autoimmune hepatitis. Dr. Drenth cloned genes for polycystic liver disease and develops a FDA validated disease questionnaire to assess disease severity. He ran a number of clinical trials that led to the discovery of a successful treatment for polycystic liver disease. He has authored over 400 peer reviewed articles. He contributed chapters to general textbooks in Rheumatology (Kelley's Textbook of Rheumatology), Hepatology (Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease) and Nephrology (Oxford Textbook of Clinical Nephrology) and participated in drafting (inter) national guidelines. He was editor for the Netherlands Journal of Medicine as well as the Netherlands Tijdschrift voor Geneeskunde and is the current editor of European Journal of Gastroenterology and Hepatology. He acts as the pillar head in the European Rare diseases Network (ERN) Liver consortium.

Prof. Hans Jonker

Werkzaam als Moleculair Bioloog aan het Universitair Medisch Centrum Groningen



DOOR: RONIT SVERDLOV EN JOANNE VERHEIJ

Recentelijk wist Hans Jonker de prestigieuze VICI subsidie binnen te halen, waarmee hij de komende vijf jaren persoonsgebonden onderzoek mag gaan uitvoeren. Naar aanleiding van deze indrukwekkende prestatie zochten wij hem op.

De focus ligt op de rol van ER stress in niet-alcoholische vette leverziekte

Jonker doet onderzoek naar de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van chronische metabole ziekten zoals type 2 diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. *“Mijn onderzoek richt zich met name op hoe de genen die betrokken zijn bij het energie metabolisme worden gereguleerd en hoe we die kennis kunnen gebruiken om nieuwe therapieën te ontwikkelen. Daar past onderzoek naar vette leverziekte goed in, omdat*

leververvetting nauw samenhangt met overgewicht en de daaraan gerelateerde ontwikkeling van insuline resistentie.”

Middels zijn VICI zal Hans gaan bestuderen hoe stress in het endoplasmatisch reticulum (ER stress) leidt tot veranderingen in de vethuishouding van de lever en hoe dit de ontwikkeling van vette leverziekte beïnvloedt. Eén van die veranderingen is bijvoorbeeld een verlaagde uitscheiding van vetten door de lever, een proces dat werkt via lipoproteïne-deeltjes, zogenaamde VLDL-partikels. Bij zowel vette leverziekte als ER stress is de uitscheiding van deze VLDL-deeltjes sterk verminderd. De eiwitcomponent apoB, die deel uitmaakt van deze VLDL-deeltjes, is één van de grootste eiwitten die door de lever wordt geproduceerd en is daarom bijzonder gevoelig voor de verminderde vouwing die optreedt bij ER stress. *“Mijn hypothese is dat we*

door het verbeteren van de vouwing van apoB zowel de productie als uitscheiding van VLDL-deeltjes kunnen stimuleren en daarmee ook vette leverziekte kunnen bestrijden of voorkomen.”

Terwijl de focus van de VICI voornamelijk ligt op vette leverziekte, is ER stress een belangrijk proces dat plaatsvindt in een breder scala aan celtypen, namelijk cellen met een hoge eiwitsynthese, zoals de bèta cellen van de pancreas. Bèta cellen grote hoeveelheden insuline kunnen aanmaken. Ook dat is een eiwit dat correct moet worden gevouwen en uitgescheiden. Een andere onderzoeklijn zal zich daarom dus richten op de rol van ER stress-modulatie in de uitscheiding van insuline via bèta cellen, een proces dat mogelijk via dezelfde onderliggende mechanismen verloopt. Het onderzoek bevindt zich momenteel nog in een basaal stadium waarbij er gebruik wordt gemaakt van genetisch

‘Creativiteit is essentieel voor het doen van succesvol onderzoek’

gemodificeerde cellijnen en muis-modellen, waarin relevante eiwitten worden weggehaald of juist tot over-expressie worden gebracht. “Op deze manier proberen we beter te begrijpen waarom en hoe bepaalde processen belangrijk zijn voor leververvetting in een fysiologisch relevante setting”. In een later stadium zullen de bevindingen getest worden in hepatocyten van patiënten met een vette lever.

De VICI geeft ontzettend veel nieuwe mogelijkheden om onderzoek te doen

Het duurt meestal jaren voordat je in de positie komt waarin een goed verhaal – dat interessant en vernieuwend is – op papier kan worden gezet. “Het voelt dan ook bijzonder goed om uiteindelijk na hard zwoegen en meerdere selectierondes te horen dat je de VICI krijgt toegerekend. Onderzoek doen kost veel geld en de VICI geeft me nu voor de komende 5 jaar de mogelijkheid om een team van onderzoekers aan te stellen om juist die experimenten te doen die ik graag zou willen doen.”

Verder kijken dan je eigen box

Het bedenken van nieuwe ideeën en het integreren van aspecten die buiten je gezichtsveld liggen, de creatieve kant dus van onderzoek, dat is hetgeen waar Hans het meeste van kan genieten. “Ondanks dat het makkelijker is om binnen een onderzoek de meer voor de hand liggende proeven te doen, vind ik het juist uitdagend om voorop te lopen en nieuwe inzichten uit andere onderzoeksvelden te verkrijgen waar men normaal gesproken niet als eerste aan zou denken. Dat is wel een hele uitdaging, omdat de ontwikkelingen in het onderzoek erg snel gaan.” Daarnaast waardeert Hans ook de grote verscheidenheid aan verschillende bezigheden.

Zowel het schrijven van projecten, waar tijd voor nodig is om met creatieve ideeën te komen, als het interactief begeleiden van studenten om nieuwe resultaten te zien en te bespreken, doet hij met veel plezier. “Ik kan moeilijk één ding heel lang achter elkaar doen. Ik zoek juist naar afwisseling. Ik zal dan ook nooit één dag lang alleen maar kunnen schrijven of kunnen lezen”.

Grote verschillen tussen Amerikaans top-onderzoek en onderzoek in Nederland

Omdat hij zowel in Nederland (Amsterdam en Groningen) als in Californië heeft gewerkt, kan hij het onderzoek hiertussen goed vergelijken. Zo vertelt hij dat zijn tijd in Californië zeer bijzonder was, omdat hij daar in het zeer gerenommeerde Salk Instituut zat met beroemde wetenschappers, nobelprijswinnaars zelfs. “Mijn postdoc-onderzoek richtte zich daar slechts op één onderzoeksproject en ik hoefde me in dat stadium van mijn carrière nog niet druk te maken om het binnenhalen van geld of het geven van onderwijs. Als postdoc kun je je voornamelijk bezighouden met één probleem, iets wat ik nu soms ook nog wel eens zou willen, maar dat is onmogelijk. Nu zit ik in een andere positie, waarbij ik meer mensen moet begeleiden en ik ook verantwoordelijk ben voor het binnenhalen van geld en de publicaties. Ondanks dat ik deze dingen heel graag doe, denk ik soms nog wel eens terug aan mijn postdoc tijd. Maar, de wetenschappelijke cultuur is vrij hard in Amerika. Het gaat er toch meer om het individu, terwijl we hier in Nederland toch wat meer willen samenwerken en contacten leggen tussen onderzoeksgroepen. Dàt spreekt mij toch meer aan”.

Zo legt hij ook uit dat er toch wel grote verschillen zijn tussen Amerikaans top-onderzoek en onderzoek hier in Nederland, waarbij onderzoekers veel meer afhankelijk zijn van het onderzoek dat gedaan wordt door promovendi. In Amerika draait een top-lab voornamelijk op ervaren postdocs met slechts een enkele promovendus, ter-

wijl dit in Nederland bijna omgekeerd is. Hier moeten de PhD-kandidaten ook promoveren met meerdere artikelen, waardoor je je als begeleider meer moet focussen op het belang van de promovendus. In Amerika werken ook vaak meerdere onderzoekers aan één onderzoek. Na vele jaren werk kan dit daarom makkelijker leiden tot hoge-impact papers, iets wat bij het Nederlandse systeem veel lastiger is. “Maar door meerdere promovendi aan dezelfde projecten te laten werken, kun je ook hier in Nederland interessante dingen doen.”

Je ziet ook dat mensen in een Amerikaans top-lab veel langer doorwerken en als het ware in het lab wonen, maar dat creëert ook wel een bijzonder ‘familiegevoel’ tussen de onderzoekers. Dat is iets wat uniek is voor zo’n lab met postdocs die vrijwel allemaal uit het buitenland komen. In Nederland is dat echter heel anders. Mensen hebben hier hun sociale netwerk en hun families. “Dat heb ik inmiddels ook, dus daar heb ik me in aangepast en dat is natuurlijk ook leuk.” Hier in Nederland ben je als onderzoeker redelijk flexibel. Ondanks dat je hard moet werken, kun je wel je eigen tijd indelen. “Ik heb een goede balans gevonden tussen mijn onderzoek en mijn privéleven, waardoor ik ook voldoende tijd kan besteden aan mijn familie en mijn dochtertje van bijna 4.”

Buitenlandervaring geeft jonge onderzoekers een heel andere kijk op het leven

Naast het feit dat werkervaring opdoen in het buitenland een grote meerwaarde heeft op onderzoeksniveau, is het ook een prachtige ervaring en een grote levensles, iets wat je hele leven meedraagt. “Iedereen die van plan is om verder te gaan in het onderzoek kan ik dan ook aanraden om óók zoiets op te zoeken. Behalve dat ik Amerikanen nu soms beter begrijp dan vroeger, waardeer ik nu ook mijn eigen cultuur meer en kan ik van bepaalde dingen meer genieten dan voorheen.”

ADVERTENTIE

Een onverwachte bevinding in plaats van een zeldzame levertumor

Een 36-jarige patiënte werd vanaf de polikliniek Interne Geneeskunde naar de polikliniek van het Gastro-Intestinaal Oncologisch Centrum Amsterdam (GIOCA) verwezen in verband met een solitaire leverafwijking. Deze afwijking was aan het licht gekomen bij een CT-thorax/abdomen in het kader van analyse van sinds 1 jaar bestaande klachten van vermoeidheid en recidiverende episodes van buikpijn.

Drs. T.A. Labeur, arts-onderzoeker

Drs. N. Donner, arts assistent pathologie

Dr. R.B. Takkenberg, MDL-arts

Dr. J. Verheij, patholoog

Prof. dr. T.M. van Gulik, HPB-chirurg

Dr. L.C., MDL-arts

Recent was een hepatomegalie en sterk verhoogde bezinking (106 mm/U) opgevallen. De overige voorgeschiedenis vermeldde een anemie bij hypermenorroe, Polycysteus-Ovariumsyndroom en een goed ingestelde hypothyreoïdie o.b.v. Ziekte van Hashimoto. Patiënte was van Hindoestaans-Surinaamse afkomst en woonachtig in Nederland sinds haar 10e levensjaar.

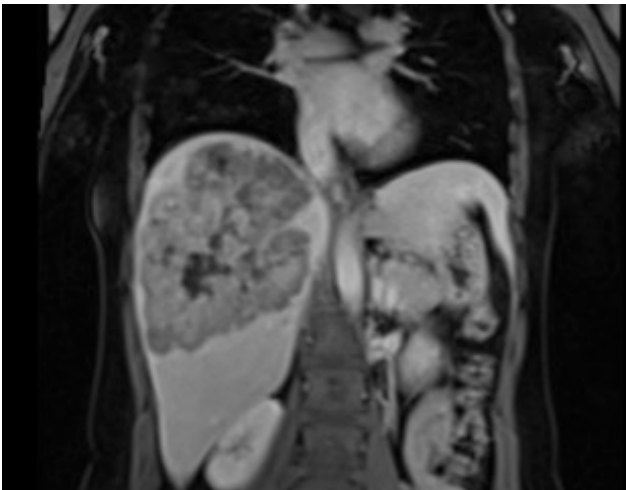
Op de CT-thorax/abdomen werd een primaire leverlaesie van 12x10 cm gezien in segment 7/8, zonder dat deze verder te karakteriseren was. Er waren geen andere verdachte leverlaesies of aanwijzingen voor levercirrose. Er was geen lymfadenopathie en behoudens 2 aspecifieke longnoduli (<8 mm), waren er geen andere evidente afwijkingen. Ter nadere karakterisering werd een 4-fasen MRI gemaakt, waarbij de laesie perifeer heterogeen arterieel aankleurde met ook enige perifere wash-out in de late fase (*afbeelding 1*). Het beeld was verdacht voor een fibrolamellair hepatocellulair carcinoom

(FL-HCC). Het alfafoetoproteïne (AFP) was 3.

Gezien het ontbreken van cirrotische kenmerken evenals portale hypertensie, kwam patiënte in aanmerking voor een chirurgische resectie. Tevens werd aanvullend onderzoek naar een onderliggende leverziekte (o.a. hepatitis serologie, schistosoma serologie, stapelingsziekte) ingezet. Deze bleken allen negatief te zijn. Bij hepatobiliaire scintigrafie (HBS) werd een toekomstige restleverfunctie berekend (segment 2/3/4) die voldoende was voor een hemihepatectomie rechts. Zodoende werd patiënte op de wachtlijst gezet.

Echter, 1 week na het multidisciplinair overleg presenteerde patiënte zich met koorts, misselijkheid en braken op de spoedeisende hulp. Bij lichamelijk onderzoek werd een matige zieke patiënte gezien zonder lokaliserende afwijkingen. Een CT-abdomen liet een sterke toename van de massa tot 15 cm zien t.o.v. de scan van 2 weken eerder, met toegenomen centrale necrose. Opvallend was het opgelopen LDH (796). Patiënte werd opgenomen met de werkdiagnose tumorkoorts bij snel progressief FL-HCC, waarbij eenmalig pragmatisch ceftriaxon en gentamycine gegeven is. Patiënte werd in verband met klinische verslechtering diezelfde opname nog geopereerd. Er werd een hemihepatectomie rechts verricht,

Lees verder op pagina 12.



Afbeelding 1: T1 gewogen coronale MRI opname.



Afbeelding 2: Macroscopie van de levertumor, met nabijgelegen kleinere nodus; omringende lever niet afwijkend (geen cirrose).

waarbij ook een deel van het diafragma is meegenomen. Het postoperatief beloop was zonder majeure complicaties verlopen, waarbij patiënte 1 week later in redelijke conditie naar huis is ontslagen. Het LDH gehalte in het bloed was na verwijderen van de tumor genormaliseerd.

Het histopathologisch onderzoek van de leverresectie toonde een tumor van 20 cm, waarbij bovendien enkele kleinere satellietnoduli aanwezig waren (Afbeelding 2). Het non-tumoreuze weefsel was niet cirrotisch. Er werd microscopisch een buisvormende tumor gezien, grenzend aan grote gebieden van necrose (Afbeelding 3). Ook in de lumina van de buizen was necrotisch celdebris aanwezig. De tumor was positief CK20 en CDX-2, negatief voor CK7, best passend bij een metastase van een primair adenocarcinoom in de lagere tractus digestivus, zoals het colon.

Op geleide van deze histopathologische bevindingen, is bij patiënte een coloscopie verricht. Hierbij werd in het sigmoïd, op 25 cm, een 5-7 cm groot sigmoïdcarcinoom gevonden. Hierop werd een sigmoïdrectomie verricht. Histopathologisch onderzoek liet een goed-matig gedifferentieerd adenocarcinoom zien, morfologisch overeenkomend met de tumor in de lever (Afbeelding 4). Er was geen verlies van expressie van de mismatchrepareiwitten.

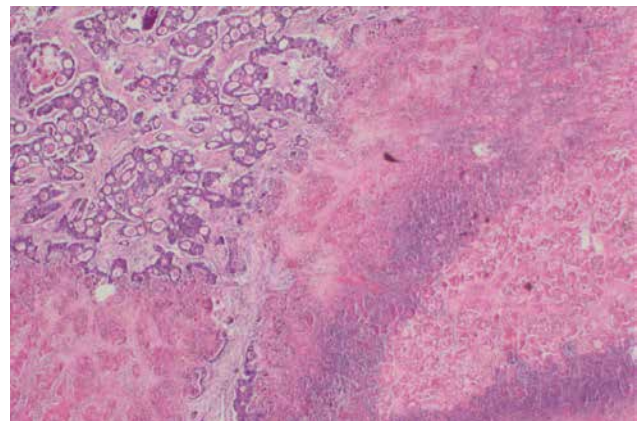
Het FL-HCC is een zeldzame variant van het HCC, die vooral bij jongvolwassenen zonder onderliggende leverziekte voorkomt. (1) Patiënten kunnen zich presenteren met buikpijn (72%), opgeblazen gevoel (44%), gewichtsverlies (32%), koorts en geelzucht (20%). (2) Beeldvormend onderzoek is meestal niet conclusief. In de differentiaal diagnose staan hepatisch adenoom, HCC, focale nodulaire hyperplasie (FNH) en metastasen. Het biologisch gedrag van een FL-HCC kan variëren tussen indolent tot zeer snel progressief. (3) Bij onze

patiënte werd aanvankelijk aan een FL-HCC gedacht, omdat middels 4-fase MRI in de tumor gebieden van sterk arteriële aankleuring werden gezien met in de late fase ook gebieden van wash-out (HCC kenmerken). Daarnaast betrof het een jonge patiënte zonder onderliggende leverziekte, waarbij de tumor groot en zeer snel progressief was. Behandeling van eerste keuze is chirurgische resectie wanneer mogelijk. (4) De 5-jaars overleving varieert tussen 26 en 76% met een mediane overleving tussen de 32 en 174 maanden. (4) Wij waren enigszins verrast met de histopathologische uitslag, daar patiënte absoluut geen klachten had van rectaal bloedverlies of een veranderd defecatiepatroon. Patiënte maakt het op dit moment naar omstandigheden redelijk goed. Zij werd naar de klinisch geneticus verwezen en zal periodiek gecontroleerd worden op recidieven of metastasen.

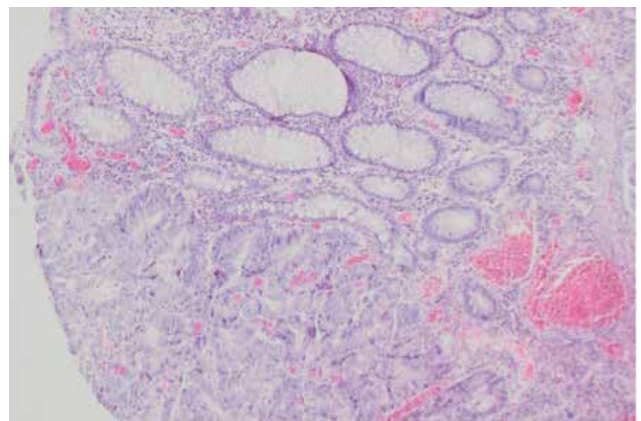
Concluderend betrof het dus een atypische presentatie van een pT3N1aM1a sigmoïdcarcinoom in plaats van het zeldzame fibrolamellair hepatocellulair carcinoom.

Patiënte gaf toestemming voor publicatie van de casus.

AMC, Amsterdam



Afbeelding 3 (microscopie levertumor): Buisvormende tumor, met aangrenzende gebieden van necrose en alhier purulente ontsteking. Kleinere nodus; omringende lever niet afwijkend (geen cirrose).



Afbeelding 4: Tumordetail uit het sigmoïd (onder in beeld), met aangrenzend normaal colonslijmvlies.

Bibliografie

1. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH, Nooka A, Hassabo HM, Vauthey JN, et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncol.* 2013;85:197–203.
2. Darcy DG, Malek MM, Kobos R, Klimstra DS, DeMatteo R, La Quaglia MP. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young people. *J. Pediatr. Surg.* 2015;50:153–156.
3. Kakar S, Burgart LJ, Batts KP, Garcia J, Jain D, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: Comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod. Pathol.* 2005;18:1417–1423.
4. Kassahun WT. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World J. Surg. Oncol.* 2016;14:1–10.

DE EERSTE KEER



Deze rubriek wordt geschreven door aios; gegrepen uit de dagelijkse hepatologie praktijk, een bijzondere patiënt, een zeldzame diagnose of een opvallend ziektebehoop. Voor de gelegenheid wordt de rubriek deze keer verzorgd door twee MDL-artsen.

2018 staat voor mij in vele opzichten in het teken van de eerste keer. Het is het jaar waarin ik bestuurslid ben geworden van de NVH en de taak van voorzitter van de Dutch Liver Week overneem van Minneke Coenraad. Het is het jaar waarin ik voor een eerste keer met mijn onderzoeksvoorstel tot de laatste ronde ben doorgedrongen van de ZonMw subsidieronde

Goed Gebruik Geneesmiddelen. Laten we hopen dat het ook de eerste beurs gaat opleveren. Het is het jaar dat de eerste vergadering van de werkgroep portale hypertensie een feit was.

Daarnaast zal in 2018 de Parel hepatocellulair Carcinoom gelanceerd worden. En het is het jaar dat ik het stokje overneem als mede redacteur van LEVER. Zittend achter mijn computer kom ik erachter dat Minneke Coenraad hier eigenlijk allemaal bij betrokken is, al dan niet de kartrekster is. Ik vraag me dan ook af of het niet een mooie gelegenheid zou zijn om via deze weg voor de allereerste keer eens iemand te bedanken voor haar inzet. Het zal niet makkelijk worden om in de voetsporen te treden van zo'n multitasker. Lever Nederland heeft meer Minnekes nodig.

Dus bij deze..... Beste Minneke, bedankt voor al je inzet!

DE LAATSTE KEER

Mijn bestuursperiode zit erop: tijd voor een korte terugblik. Zes jaar geleden begon mijn bestuursperiode, nadat professor Harry Jansen mij had gevraagd of 'al mijn kinderen waren geboren' en ik nu tijd had om me in te zetten voor de vereniging. Ik nam het stokje over van Rob de Knecht met als voornaamste taken redactielid van ons verenigingsblad de 'Lever' en organisatie van de Dutch Liver Week.

Met de toenmalige 'Lever' redactieleden Saskia van Mil en Bert Baak hebben we in een café in Utrecht gebrainstormd over nieuwe rubrieken. Hoofdzakelijk dankzij de strakke regie van Saskia en Marie José van Gijtenbeek en uw bijdragen hebben we elk kwartaal een mooi nummer kunnen samenstellen. De lay-out en het logo zijn vernieuwd. En de redactieleden zijn, met mijn vertrek, nu allemaal vervangen. Ik wens de zittende redactieleden veel inspiratie, plezier en succes toe!

Samen met Rob de Knecht en Marie José organiseerde ik in mijn eerste bestuursjaar de Dutch Liver Week in café Engels in Rotterdam. Op dat moment waren er in de stad grootscheepse verbouwwerken gaande. De kwaliteit en de sfeer van de cursus waren heel goed, maar de audiovisuele ondersteuning liet te wensen over, grotendeels veroorzaakt door de bouwwerkzaamheden voor café Engels. Achtereenvolgens viel het licht, de microfoons en zelfs de beamer uit, waarna prof. Bart van Hoek zijn voordracht met stift en flip-over heeft afgerond. Het was desondanks een van zijn beste presentaties ooit! In de

volgende jaren hebben wij met onze Vlaamse collega's Francque, Schouten en Laleman en alle medewerkers van bureau Van Gijtenbeek met veel plezier de DLW georganiseerd. Dit jaar ons 10-jarig jubileum in... congreslokalen Engels te Rotterdam, waar de afgelopen jaren een professionalisering heeft plaatsgevonden. We zien met veel vertrouwen de cursus komende maand tegemoet. Na zes jaar komt er ook een einde aan de overige taken en bestuursvergaderingen, de laatste jaren onder leiding van prof. Ulrich Beuers. De interessante en levendige discussies met de collega bestuursleden en de grote bak met chocolade, op verzoek van onze voorzitter, zal ik gaan missen.

Rest mij iedereen en in het bijzonder alle (oud)bestuursleden, de leden van de organisatiecommissie van de Dutch Liver Week en Marie José en haar medewerkers van harte te bedanken voor de prettige samenwerking.

Ik wens Bart Takkenberg heel veel plezier en succes toe!



In deze rubriek vindt u de samenvattingen van artikelen die recent door NVH leden zijn gepubliceerd en subsidies en prijzen die aan NVH-leden zijn toegekend.

Voor de artikelen geldt dat 1) de eerste dan wel laatste auteur lid is van de Nederlandse vereniging voor Hepatologie, 2) er een duidelijke link is met een hepatologisch onderwerp, en 3) de impact factor van het journal ≥ 4 . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden. Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

Sven van IJzendoorn

Stopping nucleos(t)ide analogue treatment in Caucasian hepatitis B patients after HBeAg seroconversion is associated with high relapse rates and fatal outcomes.

Alimentary pharmacology & therapeutics 2018;47(8): 1170-1180.

Van Hees S, Bourgeois S, Van Vlierberghe H, Vanwolleghem T. on behalf of the Belgian NA stop study group.

Het blijft onduidelijk of Nucleos(t)ide Analogen (NA) bij chronische hepatitis B gestopt kunnen worden voor HBsAg loss. In België stopt de terugbetaling voor NA 6 maanden na HBeAg seroconversie. In het huidige paper bestudeerden we de gevolgen van deze richtlijn op klinische eindpunten. Bijna de helft van de patiënten vertoonde een klinisch significante relapse binnen 2 jaar na NA stop. Bovendien leidde dit op

termijn tot 2 fatale outcomes. Gamma-GT op het moment van therapiestart en HBeAg seroconversie lijken predictief voor een latere relapse. Deze data vragen een herziening van de Belgische richtlijn.

Safety and immunogenicity of HBAl20 Hepatitis B vaccine in healthy naïve and non-responding adults.

J Viral Hepat. 2018 Apr 16. doi: 10.1111/jvh.12909. [Epub ahead of print]

Koc ÖM1,2,3, Savelkoul PHM1,4, van Loo IHM1, Peeters A5, Oude Lashof AML1.

- 1 Department of Medical Microbiology, School of NUTRIM Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 5800, 6202 AZ, Maastricht, the Netherlands.
- 2 Department of Gastro-enterology and Hepatology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Schiepse Bos 6, 3600, Genk, Belgium.
- 3 Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Martelarenlaan 42, 3500, Hasselt, Belgium.
- 4 Department of Medical Microbiology & Infection Control, VU University Medical Center, 1081, BT, Amsterdam, the Netherlands.
- 5 Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 5800, 6202, AZ, Maastricht, The Netherlands.

Approximately 5% of the healthy adult population responds inadequately to commercial recombinant hepatitis B vaccines. As recombinant vaccines all have an aluminum-based adjuvant, we tried to enhance the immune response by adding a cytokine-based adjuvant. This new adjuvant AI20, containing 20µg recombinant human IL-2 attached to 20µg aluminum hydroxide, was added to HBVaxPro®-10µg (HBAl20, CyTuVax B.V., Maastricht).

Twenty-four naïve subjects were randomized to receive either HBAl20 or commercial HBVaxPro®-10µg vaccine. In an open-label study, 10 non-responders received HBAl20 vaccine.

According to this study, the new HBAl20 vaccine seems safe, well-tolerated and induced protective anti-HBs titres in 90% of non-responders.



BIJSLUITER

Blockade of LAG3 enhances responses of tumor-infiltrating T cells in mismatch repair-proficient liver metastases of colorectal cancer.

Oncoimmunology. 2018 in press.

Guoying Zhou¹, Lisanne Noordam¹, Dave Sprengers¹, Michail Doukas², Patrick P. C. Boor¹, Adriaan A. van Beek¹, Remco Erkens¹, Shanta Mancham¹, Dirk Grünhagen³, Anand G. Menon⁴, Johan F. Lange³, Pim J. W. A. Burger³, Alexandra Brandt³, Boris Galjart³, Cornelis Verhoef³, Jaap Kwekkeboom¹, Marco J. Bruno¹

Departments of ¹Gastroenterology and Hepatology, ²Pathology, and ³Surgery, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ⁴Department of Surgery, Havenziekenhuis, Rotterdam, the Netherlands.

We found that mismatch repair-proficient liver metastases of colorectal cancer (LM-CRC) showed higher expression of inhibitory receptors LAG3, PD-1, TIM3 and CTLA4 on intra-tumoral T-cells and contained higher proportions of CD8+ T-cells, dendritic cells and monocytes than mismatch repair-proficient primary CRC. Antibody blockade of LAG3 or PD-L1 increased ex vivo proliferation and effector cytokine production of intra-tumoral T-cells isolated from LM-CRC in response to both polyclonal and autologous tumor-specific stimulations. Therefore, mismatch repair-proficient LM-CRC may be more sensitive to immune checkpoint inhibitors than mismatch repair-proficient primary CRC. Blocking LAG3 may be a new immunotherapeutic target for LM-CRC.

Potential beneficial effects of cytomegalovirus infection after transplantation.

Frontiers in Immunology (2018) 9:389. Nicolle H.R. Litjens¹, Lotte van der Wagen³, Jurgen Kuball³, Jaap Kwekkeboom²
Departments of ¹Internal Medicine and ²Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam; ³Department of Hematology, UMC Utrecht, Utrecht.

We reviewed recent data which suggest that cytomegalovirus (CMV) after transplantation not only causes complications but may also exert beneficial effects. After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using T-cell and NK cell-replete grafts, CMV reactivation is associated with protection from leukemic relapse. Immunological imprints of CMV infection, such as expanded numbers of V δ 2-negative $\gamma\delta$ T cells and terminally differentiated TCR $\alpha\beta$ + T cells, as well as enhanced NKG2C gene expression in peripheral blood of operationally tolerant liver transplant patients, suggest that CMV infection or reactivation may be associated with liver graft acceptance.

CRIPTO promotes an aggressive tumor phenotype and resistance to treatment in hepatocellular carcinoma.

Journal of Pathology. 2018 Mar 31. doi: 10.1002/path.5083.

D. van der Helm*, S. Karkampouna*, P.C. Gray, L. Chen, I. Klima, J. Grosjean, M.C. Burgmans, A. Farina- Sarasqueta, B.E. Snaar-Jagalska, D.M. Stroka, L. Terracciano, B. van Hoek, A.F. Schaapherder, S. Osanto, G.N. Thalmann, H.W. Verspaget, M.J. Coenraad, M. Kruithof-de Julio.

CRIPTO is an oncofetal protein, expressed in several human tumours and related to poor prognosis of the patients. We studied the role of CRIPTO in HCC and its impact on standard treatment. CRIPTO-overexpressing patient-derived xenografts and organoids were established and used for ex vivo drug response assays. High CRIPTO expression was associated with a more aggressive tumour phenotype and resistance to sorafenib, which could be circumvented with an CRIPTO pathway inhibitor. Our data suggest that patients with a high CRIPTO-expressing HCC may benefit from a standard chemotherapy treatment of sorafenib combined with a CRIPTO pathway inhibitor.

Development and validation of a patient-reported outcome measurement for symptom assessment in cirrhotic ascites.

Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):567-575.

Myrte Neijenhuis¹, Tom J.G. Gevers¹, Thomas D. Atwell², Tim J. Gunneson³, Amanda C. Schimek³, Wietske Kievit⁴, Joost.P.H. Drenth¹, Patrick S. Kamath³

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

²Department of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine Rochester (MN), USA

³Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine Rochester (MN), USA

⁴Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

Since current treatments of cirrhotic ascites are not associated with survival benefit, symptom relief is the major end-point of therapy. We developed an ascites questionnaire (Ascites-Q), and assessed validity and responsiveness for symptom assessment in cirrhotic ascites. Ascites-Q was compared with FACIT-ascites index and Japanese Ascites Symptom Inventory-7 in 90 cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large volume paracentesis. We showed that the Ascites-Q is the best ascites-specific outcome to evaluate symptom relief in cirrhotic ascites. It is responsive to change after paracentesis and is able to distinguish between patients, cirrhotic controls without ascites, and with diuretic-sensitive ascites.

Lees verder op pagina 17.

ADVERTENTIE

Normothermic Machine Perfusion of Donor Livers Without the Need for Human Blood Products.

Liver Transpl. 2018 Apr;24(4):528-538. doi: 10.1002/lt.25005. Matton APM, Burlage LC, van Rijn R, de Vries Y, Karangwa SA, Nijsten MW, Gouw ASH, Wiersema-Buist J, Adelmeijer J, Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ

Normothermic machine perfusion (NMP) enables viability assessment of donor livers prior to transplantation. We tested a novel perfusion fluid that circumvents the use of human blood products. Red blood cells were replaced by HBOC-201, a bovine hemoglobin-based oxygen carrier, and plasma by Gelofusine, a gelatin-based colloid solution. Compared with perfusion based on human blood products, HBOC-201-perfused livers had significantly higher ATP content, bile production and flows. The HBOC-201-based perfusion solution is currently being tested in a clinical NMP trial at the UMC Groningen. Several donor livers that were initially declined for transplantation nationally were deemed viable during NMP and have been successfully transplanted.

subsidies

Een consortium van vier universitaire ziekenhuizen uit Finland (prof. Martti Färkkilä, Helsinki Universit), Noorwegen (prof. Kirsten Boberg, Rikshospitalet, Oslo), en Nederland heeft tijdens de EASL ILC 2018 de EASL Registry Grant ter waarde van € 75.000 toegewezen gekregen voor een PSC registry. De Nederlandse deelname bestaat uit: AMC (C. Ponsioen), Erasmus MC (A. de Vries), LUMC (B. van Hoek) en UMCG (R. Weersma).

De reeds bestaande prospectieve Nederlandse PSC registry kan hiermee uitgebreid worden naar een internationaal web-based system, ontworpen door PhD Kim van Munster (AMC), en verder geïmplementeerd worden. Hiervoor zal het Castor platform worden gebruikt, dat ook door ERN Rare-Liver wordt gebruikt. Men verwacht aan het eind van de 2 jaar laten zien wat men bereikt heeft: van 900 Nederlandse PSC patiënten naar 2.000 Europese PSC patiënten.

Op de Dutch Digestive Days van maart jl heeft Drs K. de Wit een gastrostart beurs ontvangen voor zijn onderzoek: Rifaximine voor hepatische encefalopathie: het effect op PXR activiteit in humane ileumorganoiden. Hepatische encefalopathie is een bedreigende complicatie voor patiënten met levercirrose. Rifaximin is geaccepteerd al tweedelijns behandeling van HE, naast lactulose. In dit onderzoek worden met behulp van ileumorganoiden de mechanismen onderzocht die ten grondslag liggen aan rifaximin-geïnduceerde bescherming tegen HE.

Tijdens de Dutch Digestive Days van maart jl. heeft de Dutch

Benign Liver Tumor Group (DBLTG) de NVGE subsidie voor multidisciplinaire en instelling-overstijgende onderzoeksinitiatieven of werkgroepen mogen ontvangen. Doelstelling: het verbeteren van zorg voor patiënten met een benigne levertumor. Door onderzoek hiernaar te coördineren en stimuleren via o.a. een landelijke audit waarbij indieners zeggenschap houden over de data wordt beoogd dit te bereiken. Elk participierend centrum heeft vertegenwoordiging vanuit de hepatologie, pathologie, radiologie, chirurgie en (arts-) onderzoekers en ieder centrum is vrij zich aan te sluiten. De website <http://www.dbltg.nl/> komt binnenkort online; de mailbox info@dblgt.nl is reeds te bereiken bij interesse.

Hoofdaanvragers: dr. V.E. de Meijer, Prof. dr. T.M. van Gulik, Prof. dr. J.N.M. IJzermans, dr. E.T.T.L. Tjwa, namens de gehele DBLTG*

*Deelnemers Dutch Benign Liver Tumor Group ten tijde van aanvraag:

Academisch Medisch Centrum: Prof. dr. U.H.W. Beuers, Prof. dr. T.M. van Gulik, Dr. S.S.K.S. Phoa, Dr. J. Verheij, B.V. van Rosmalen; Erasmus Medisch Centrum: Prof. dr. R.A. de Man, Prof. dr. J.N.M. IJzermans, Drs. M.G. Thomeer, Dr. M.D. Doukas, Drs. A.J. Klompenhouwer; Maastricht Universitair Medisch Centrum +: Dr. J. Verbeek, Dr. M.M.E. Coolsen, Dr. C. van der Leij, Dr. J.C. Beckervordersandforth; Radboud Universitair Medisch Centrum: Dr. E.T.T.L. Tjwa, Prof. dr. J.H.W. de Wilt, Drs. S. van Koeverden, Drs. C. Bronkhorst, Drs. I. Munsterman; Universitair Medisch Centrum Groningen: Dr. F.J.C. Cuperus, Dr. V.E. de Meijer, Dr. R.J. de Haas, Prof. dr. A.S.H. Gouw, M.P.D. Haring.

Lees verder op pagina 19.



Cyriel Ponsioen (AMC) neemt namens het consortium de EASL Registry grant in ontvangst.

V.l.n.r.: Jessica Zucman-Rossi (chair), Valerio Nobili, Cyriel Ponsioen, Mauro Bernardi (chair).

ADVERTENTIE

NVH Onderzoeksbeurs Buitenland: onderzoeksstage in het Royal Free Hospital in Londen

Met steun van de 'NVH Onderzoeksbeurs Buitenland' heb ik voor een periode van 5 maanden een onderzoeksstage mogen doen aan het 'Institute for Liver and Digestive Health' in het Royal Free Hospital in Londen. Een geweldige ervaring! Onder supervisie van prof. Rajiv Jalan, hoofd van de 'Liver Failure Group' aldaar, was het doel om tijdens deze periode een nieuw onderzoeksproject op te zetten om de samenwerking tussen de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten in het Leids Universitair Medisch Centrum en het Royal Free Hospital verder te versterken. Tevens was het doel om meer expertise te verkrijgen met diverse labtechnieken en diermodellen. Uiteindelijk hebben de bevindingen tijdens deze onderzoeksstage geleid tot de toekenning van de 'EASL Sheila Sherlock Postgraduate Fellowship Grant'. Deze beurs biedt de mogelijkheid om komende zomer voor een periode van twee jaar terug te keren naar Londen om het beoogde onderzoeksproject te realiseren: *'Toll-like receptor 4: a novel therapeutic target for the treatment of hyperammonemia and hepatic encephalopathy.'* Hieronder volgt een kort verslag van de rationale van het onderzoek en de verkregen preliminaire data.

Achtergrond

Hepatische encefalopathie (HE) is een ernstige complicatie van levercirrose die optreedt in zo'n 30% van de patiënten en zich presenteert als een neuropsychiatrisch syndroom met symptomen variërend van lichte desoriëntatie tot coma. Ongeveer 40% van deze patiënten overlijdt binnen 1 jaar, indien er geen levertransplantatie plaatsvindt.^{1,2} De pathogenese van HE is complex. Hyperammoniëmie, secundair aan de leverdysfunctie, speelt een centrale rol in de pathogenese van HE. Huidige therapieën die beschikbaar zijn in de klinische praktijk zijn dan ook gebaseerd op het verlagen van het ammoniakgehalte in het bloed (i.e., dissachariden, antibiotica).³ Echter, worden deze therapieën vaak slecht verdragen, verhoogd het langdurig gebruik van antibiotica het risico op infecties met resistente bacteriën en zijn deze therapieën niet effectief gebleken in alle patiënten met levercirrose, met name niet in degenen die zich presenteren met acute decompensatie van de onderliggende leverziekte. Daarom is er nog steeds behoefte aan adequate behandelopties voor patiënten met HE. We weten inmiddels dat er naast hyperammoniëmie vele andere mechanismen bijdragen aan het optreden van de klinische symptomen van HE. Er is steeds meer bewijs dat er een synergistische relatie bestaat tussen ammoniak en andere toxinen.^{4,5} Een belangrijk groep daarvan zijn de pro-inflammatoire cytokinen, die vrijkomen na stimulatie van Toll-like receptor 4 (TLR4) door zijn belangrijkste liganden

lipopolysaccharide (LPS; ook wel endotoxine) en 'danger associated molecular patterns' (DAMPs). De activatie van TLR4 is een significante stap in het optreden van systemische inflammatie in levercirrose, maar ook in het ontstaan van neuroinflammatie in de pathogenese van HE.^{6,7} Recente data (hieronder beschreven) suggereren een directe relatie tussen TLR4 activatie en hyperammoniëmie. Dit maakt TLR4 een interessante target voor de behandeling van hyperammoniëmie, neuroinflammatie en daarmee HE.

Hypothese en doel van het onderzoeksproject

Voor dit onderzoeksproject stond de volgende hypothese centraal: *Toll-like receptor 4 is een nieuw therapeutisch target voor de behandeling van hyperammoniëmie en HE.* Deze hypothese is gebaseerd op verschillende observaties die gedaan zijn door de Liver Failure Group van prof. Jalan. Zij onderzochten het effect van het induceren van hyperammoniëmie in TLR4 knock-out (TLR4KO; i.e., muizen zonder het TLR4 receptor gen) en wild-type (WT) muizen door middel van de toevoeging van 0.28M ammoniumchloride (studiegroep) of glucose (controle groep) aan het drinkwater gedurende 3 dagen.⁷ De drie belangrijkste observaties waren:

1. De stijging van de ammoniak concentratie in het bloed was significant minder in de TLR4KO muizen in vergelijking met de WT muizen.
2. Inductie van hyperammoniëmie was geassocieerd met een mindere mate van neuroinflammatie in de TLR4KO muizen in vergelijking met de WT muizen. Dit werd gereflecteerd middels een verminderde activatie van microglia cellen en lagere mRNA expressie van de pro-inflammatoire cytokinen TNA- en IL-6 in het hersenweefsel. Daarnaast hadden de TLR4KO muizen minder hersenoedeem dan de WT muizen.
3. In een gedragsstudie bleken de TLR4KO muizen met hyperammoniëmie een beter bewaarde cognitieve functie te hebben in vergelijking met de WT muizen met hyperammoniëmie.

Preliminaire data

De hierboven beschreven bevindingen vormden de basis voor de experimenten uitgevoerd tijdens de onderzoeksstage. Hierbij stonden 3 vragen centraal (voor meer details zie ref. 8):

1. Leidt de activatie van TLR4 met LPS tot hyperammoniëmie?
Voor dit experiment werd chronische leverschade geïnduceerd middels de 'galgang ligatie methode'. Vier weken na de operatie werd 0.03 mg/kg LPS intraveneus toegediend. Plasma ammoniak waarden werden gemeten vóór en 30

Lees verder op pagina 20.

minuten na de LPS-injectie. Activatie van TLR4 met LPS bleek geassocieerd met een significante stijging in de plasma ammoniak concentratie.

2. *Wat is het mechanisme achter de lagere ammoniak concentratie in het bloed van TLR4KO muizen ten opzichte van WT muizen na een ammoniumchloride-dieet?*

We hebben onderzocht of dit komt door een mogelijk effect van TLR4 op de regulatie van de genexpressie van ureum cyclus enzymen (UCEs) in het leverweefsel, de belangrijkste detoxificatie pathway van ammoniak. Voor 2 belangrijke enzymen in deze cyclus werd een associatie gevonden: Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 (CPS1) en Argininosuccinate Synthetase 1 (ASS1). In de muizen zonder hyperammonieëmie was de genexpressie van deze enzymen significant lager in de TLR4KO muizen ten opzichte van de WT muizen. Echter, in de muizen met hyperammonieëmie zagen we een verdubbeling van de genexpressie van deze enzymen in de TLR4KO muizen, terwijl de genexpressie in de levers van de WT muizen met en zonder hyperammonieëmie vergelijkbaar was. Dit betekent mogelijk dat de TLR4KO muizen beter in staat zijn tot upregulatie van genexpressie van deze enzymen in het leverweefsel en wijst in de richting van een potentiële nieuwe ammoniak-detoxificatie pathway. Het precieze mechanisme blijft echter nog onduidelijk en zal onderwerp zijn van verder onderzoek de komende periode.

3. *Kan een TLR4 antagonist, TAK-242, de stijging van de plasma ammoniak concentratie reduceren in een acuut-op-chronisch leverfalen diermodel?*

Acuut-op-chronisch leverfalen werd geïnduceerd in ratten middels galgang ligatie en daaropvolgend intraperitoneale injectie van LPS. De data laten zien dat de ratten die behandeld werden met TAK-242 30 minuten vóór LPS-injectie significant lagere plasma ammoniak concentraties hadden in vergelijking met de controlegroep. Bovendien trad bij 85% van de ratten in de controlegroep coma op, tegenover 0% in de interventiegroep. Deze data vormen een 'proof of concept' dat de TLR4-antagonist TAK-242 een potentiële therapie is voor HE.

Vervolg

In de komende 2 jaar zal de hypothese dat TLR4 een potentiële target is voor de behandeling van hyperammonieëmie en HE verder onderzocht worden. Hierin zullen de volgende vragen centraal staan (figuur 1):

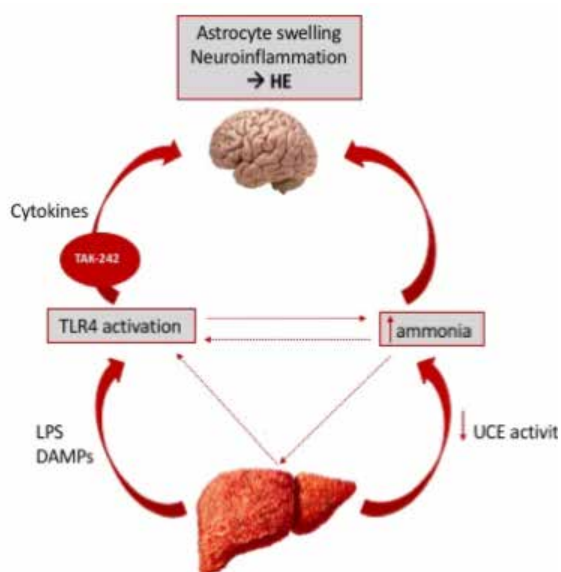
1. Wat is het mechanisme achter TLR4 activatie en de daaropvolgende stijging in plasma ammoniak waarden?
2. Wat zijn de mechanismen van TLR4 transactivatie door ammoniak?
3. Leidt inhibitie van de TLR4 pathway middels de TLR4-antagonist TAK-242 tot een reductie in plasma ammoniak concentraties en neuroinflammatie in hyperammonieëmie diermodellen?

Referenties

1. Cordoba J, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275-281.
2. Romero-Gómez M, et al. Hepatic encephalopathy in patients



Uitreiking van de 'EASL Sheila Sherlock Postgraduate Fellowship Grant' tijdens het International Liver Congress in Parijs 2018. Van links naar rechts: Prof. Jessica Zucman-Rossi, Dr. Annarein Kerbert, Dr. Jan Masek, Dr. Wenshi Wang en Prof. Mauro Bernardi.



Figuur 1. Samenvatting van de hypothese en de betrokken pathways.

with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:437-447.

3. Vilstrup H, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology* 2014;60:715-733.
4. Weberpals M, et al. NOS2 gene deficiency protects from sepsis-induced long-term cognitive deficits. *J Neurosci Res* 2009;29:14177-14184.
5. Pedersen HR, et al. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemo-

dynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol* 2007;47:245-252.

6. Jayakumar AR, et al. Increased toll-like receptor 4 in cerebral endothelial cells contributes to astrocyte swelling and brain edema in acute hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 128:890-903.
7. Sharifi Y, et al. EASL Liver Tree 2014TM, 49027.
8. Kerbert AJ, et al. EASL Liver Tree 2018TM, 1836.

Annarein Kerbert

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT E. WILLS

'Modelling molecular mechanisms of polycystic liver disease'

Promotiedatum: 20 april 2018

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotor:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Prof. dr. ir. R. Roepman

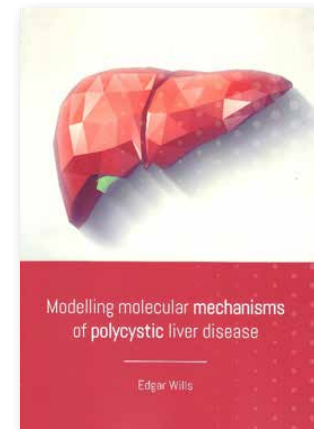
Autosomaal dominante polycysteuze leverziekte is een erfelijke aandoening. De ziekte veroorzaakt meerdere met vocht-gevulde cysten in de lever. Dit veroorzaakt voornamelijk door een toegenomen buikomvang klachten. Mutaties in genen als PRKCSH, SEC63, LRP5, GANAB, ALG8, SEC61B of PKHD1 leiden tot een abnormale cellulaire reactie van cholangiocyten, waardoor delen van de galwegen willekeurig uitbreiden. De willekeur van deze expansie blijkt te berusten op het ontstaan van zogenaamde 'second-hits'. Dit is een proces waarbij willekeurig, het tweede, eerder nog intacte allel van het ziektegen muteert.

Ditzelfde proces treedt op bij ziektegenen PKD1 en PKD2, waarbij naast levercysten echter niercysten een hoofdrol spelen. Het ziekteproces werd in de thesis in hoofdstuk 1 samengevat¹.

In de thesis werd cyste ontwikke-

ling verder met meerdere technieken bestudeerd. In hoofdstuk twee werd onderzoek gedaan naar de genetische basis van levercysten door middel van hoge resolutie SNP arrays². Ook deden we onderzoek naar het proteïne-interactoom van de levercystegenen PRKCSH, SEC63 en LRP5³. Daarbij ontwikkelden we een model op basis van knockout van de cystegenen in een cholangiocytenlijn. Deze knockout van genen bleek in dit model een duidelijke vermindering van de vorming van primaire cilia te veroorzaken. Dit zijn een soort cellulaire antennes, waarvan verstoring mogelijk leidt tot cystevorming.

Een stap verder gingen we vervolgens door cellen van levercysten op te kweken in omstandigheden die geschikt zijn voor leverstamcellen. In deze condities ontstonden ook sferische 'organoiden', die veel eigenschappen van levercysten in een petrischaal nabootsten, waaronder de second-hits. Zodoende werd een nieuw onderzoeksmodel ontwikkeld, waarmee onderzoek naar moleculaire mechanismes van cystevorming nauwkeuriger mogelijk is. In het laatste hoofdstuk werd gepoogd de levercystegenen in zebrafissen uit



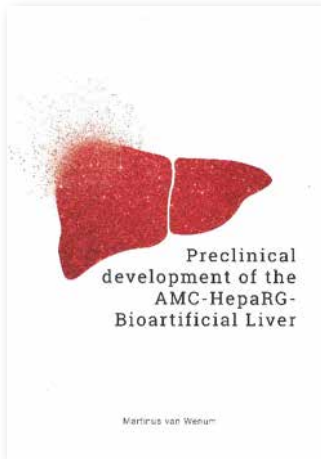
te schakelen. Alhoewel mutaties in de eitjes geïntroduceerd konden worden, leidde dit tot niet gedijen van de daaruit voortgekomen zebrafislarven en werden de dieren niet volwassen. Cysten werden in histologische coupes van de lever niet waargenomen.

Referenties

1. Polycystic liver disease: ductal plate malformation and the primary cilium. *Trends Mol Med.* 2014 May;20(5):261-70
2. Chromosomal abnormalities in hepatic cysts point to novel polycystic liver disease genes. *Eur J Hum Genet.* 2016 Dec;24(12):1707-1714
3. Liver cyst gene knockout in cholangiocytes inhibits cilium formation and Wnt signaling. *Hum Mol Genet.* 2017 Nov 1;26(21):4190-4202

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M. VAN WENUM

'Preclinical development of the AMC bioartificial liver'



Promotiedatum: 19 april 2018

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. T.M. van Gulik

Copromotor:

Dr. R.A.F.M. Chamuleau

Dr. R. Hoekstra

Acuut Leverfalen (ALF) en acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF) zijn ziektebeelden die gepaard gaan met een hoge sterfte. Op dit moment is de enige curatieve behandeloptie een

levertransplantatie, helaas sterft nog steeds een aanzienlijk deel van de patiënten omdat er geen donorlever beschikbaar is, ze niet in aanmerking komen voor transplantatie, of omdat hun uitgangssituatie te slecht was. De AMC-Bioartificiële-Lever (BAL), ofwel kunstlever, is bedoeld om de leverfunctie van deze patiënten te ondersteunen tot een donorlever beschikbaar komt of, nog beter, tot de eigen lever herstelt. Dit proefschrift borduurt voort op eerder onderzoek waarin werd aangetoond dat laboratoriumschaal AMC-BALs, geladen met de menselijke levervoorloper-cel lijn 'HepaRG' de overlevingstijd van ratten met ALF verlengde. Het doel van dit proefschrift was om de AMC-BAL verder te ontwikkelen richting klinische toepassing en om meer inzicht te krijgen in het functioneren van HepaRG cellen.

Dit proefschrift begint met een literatuuroverzicht van de beschikbare potentiële celbronnen voor kunstlevers, waarbij geconcludeerd wordt dat de ontwikkeling van levercellen uit stamcellen de laatste jaren gestaag vorderde,

maar dat de functionaliteit nog ver achterblijft bij die van HepaRG cellen. Daarna volgen studies waarin HepaRG cellen verder worden gekarakteriseerd onder uiteenlopende omstandigheden. Er wordt beschreven hoe de functionaliteit van de cellen verbeterde onder hogere zuurstofconcentraties en in 3D kweekplatforms, fenomenen die nauw bleken te correleren met toegenomen mitochondriële biogenese. Ook werd de tolerantie van de cellen voor zowel gezond bloedplasma als dat uit een ALF-achtergrond bestudeerd, waarbij een toxische fractie werd gekarakteriseerd die een sterke pro-inflammatoire respons teweeg bracht en leverdifferentiatie omkeerde. Cellen in kunstlevers bleken veel minder gevoelig voor dit effect dan cellen in monolagen en na 16 uur blootstelling kon het effect grotendeels geneutraliseerd worden. De opgedane kennis werd vervolgens ingezet om de HepaRG AMC-BAL op te schalen van 9mL naar 540mL, groot genoeg om een volwassen mens te ondersteunen.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.D.B. VAN DE GARDE

'Mouse Models for the study of Viral Hepatitis (intra)cellular innate immunity'

Promotiedatum: 17 januari 2018

Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. R.A. de Man

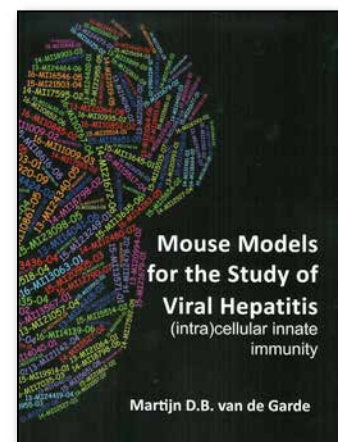
Copromotor:

Dr. T. Vanwolleghem

Dr. P.A. Boonstra

Afweercellen in de lever zijn essentieel om een hepatitis virus infectie onder controle te houden. Door beperkingen in patiëntenstudies kunnen de aangeboren directe afweercellen in lever niet altijd even goed bestudeerd

worden. Daarom zijn diermodellen essentieel in het bestuderen van de aangeboren directe immuunrespons in de lever tijdens een virale infectie. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van het Lymphocytic Choriomeningitis Virus infectie muismodel om de aangeboren directe afweercellen in de lever voor en tijdens virale hepatitis te onderzoeken. Ondanks een sterke overeenkomst tussen twee afweercellen (zogenaamde monocyt en Kupffer cellen), vertonen deze cellen wel een aantal functionele verschillen tijdens initiële



infectie. Ook tijdens een chronische infectie blijkt dat deze twee afweercellen belangrijke verschillen laten zien in activatie status en functie. Deze kennis

is van belang om mogelijke nieuwe behandel strategieën te ontwikkelen die zich richten op het genezen van chronische virus infecties.

Het tweede deel van het onderzoek was gericht op Europa's nieuwe hepatitis dreiging, Hepatitis E virus (HEV). Laatste jaren zijn het aantal endemische infecties met HEV gestegen in Europa. Helaas worden studies naar HEV besmettelijkheid, transmissie, en

behandel methode beperkt door de afwezigheid van goede diermodellen die het ziekte verloop nabootsen. In dit onderzoek hebben we onderzocht of een muis met chimere humane-lever een goed model is om HEV infecties te onderzoeken. Deze chimere muizen bleken vatbaar te zijn voor het virus. Tevens hebben we aangetoond dat HEV zich genetisch aanpast tijdens celkweek, en maar minimaal in de

muis. Daarnaast is aangetoond dat HEV infectie het afweermecanisme van de cel niet aanzet, maar dat het aanzetten van dit afweermecanisme met een geneesmiddel (pegIFNa) wel resulteert in snelle klaring van het virus. Dit biedt nieuwe inzichten voor de behandeling van chronische HEV patiënten. Martijn zal dit werk op 17 januari 2018 verdedigen in het ErasmusMC te Rotterdam.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT T. HOUBEN

'Lysosomes 'in control': where lipids meet inflammation in metabolic syndrome'

Promotiedatum: 18 januari 2018

Universiteit Maastricht

Promotor:

Prof. dr. R. Shiri-Sverdlov

Prof. dr. M.H Hofker †

Copromotor:

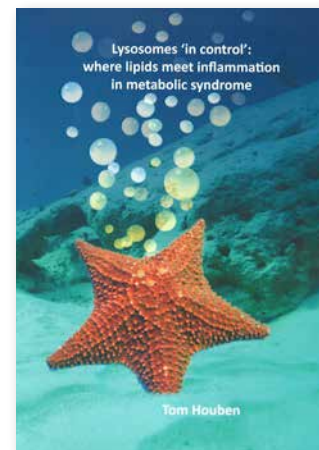
Dr. S.E. Köhler

Het metabool syndroom is een term die initieel is ontstaan om obese patiënten te identificeren met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes. Echter, behalve hart en bloedvaten is het syndroom ook nauw gelinkt is aan verstoringen in metabole organen zoals de lever en de darm.

In de lever manifesteert het syndroom zich in de vorm van vetzucht welke, tesamen met de aanwezigheid van ontsteking, ook niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) wordt genoemd. NASH kan vervolgens leiden tot ernstige chronische leveraandoeningen zoals fibrose en cirrose. Om onomkeerbare leverschade te voorkomen, is het daarom van essentieel belang dat NASH in een vroeg stadium wordt gedetecteerd. Echter, de huidige diagnostische methoden om NASH op te sporen zijn erg beperkt. Omdat de onderliggende ziektemechanismen die aan de basis liggen van het ontstaan van NASH onbekend zijn, zijn de behandelingsmogelijkheden ook beperkt en ontoereikend. Omwille hiervan focust een groot deel van dit proefschrift op het verstrekken van translationeel

inzicht in de onderliggende mechanismen van NASH. Specifiek beschrijven we de stapeling van oxLDL in lysosomen van levermacrofagen als centraal mechanisme dat aan de basis ligt van de ontwikkeling van NASH in muizen. Op basis van dit mechanistisch inzicht identificeerden we plasma niveaus van het lysosomale enzyme cathepsine D als een nieuwe, niet-invasieve methode om NASH vroegtijdig op te sporen in patiënten. Vergeleken met de huidige markers (ALT en cytokeratine-18) was het meten van plasma cathepsine D een beduidend betere marker om NASH te diagnosticeren. Verder waren we ook in staat om verschillende nieuwe therapeutische doelwitten (oxLDL en cathepsine D zelf) voor NASH te identificeren.

Door zijn essentiële rol bij de opname van voeding, beschreven we ook de rol van de darm, en specifiek de rol van darmbacteriën in de context van het ontstaan van metabole ontsteking in het metabool syndroom. Specifiek toonden we aan dat het bovengenoemde mechanisme van lysosomale



lipide stapeling in macrofagen een shift teweegbrengt in de samenstelling van de darmbacteriën. Deze shift bleek ook zeer nauw gelinkt te zijn aan parameters van het lipide metabolisme.

Samenvattend beschrijft dit proefwerk de impact van lysosomale lipide stapeling in macrofagen op de lever en de darm in de context van het metabool syndroom. Op basis van dit mechanisme worden nieuwe diagnostische en therapeutische doelwitten en interventies besproken.

Proefschriftenservice

Het is voor leden van de vereniging mogelijk om via het secretariaat recente proefschriften aan te vragen. Aan toekomstige promovendi wordt verzocht om een exemplaar van hun proefschrift toe te zenden aan het secretariaat onder vermelding van correspondentieadres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden naar de promovendus.

ADVERTENTIE