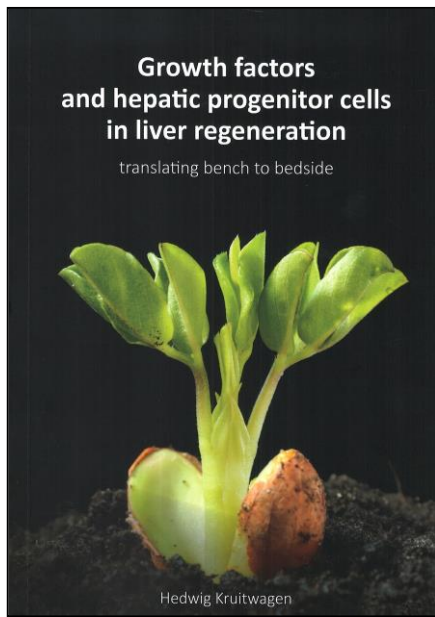




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift H. Kruitwagen

'Growth factors and hepatic progenitor cells in liver regeneration - translating bench to bedside'

**Promotiedatum: 14 december 2017
Universiteit Utrecht**

Promotores:

Prof. dr. J. Rothuizen
Prof. dr. J.W. Hesselink

Copromotores:

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

Leverziekten komen niet alleen bij de mens voor, maar ook bij dieren. Bij mens en dier worden in gevallen van acute ernstige of van chronische leverschade lever progenitor cellen (LPCs) geactiveerd. LPCs zijn adulte lever stamcellen die fungeren als reservepopulatie. Ze kunnen bijdragen aan leverregeneratie, maar dit proces schiet vaak tekort. LPC activatie en de hierbij betrokken pathways zijn onderzocht in experimentele knaagdiermodellen en humane leverpathologie, maar de kennis hierover bij andere diersoorten nog gering. In Nederland worden miljoenen honden en katten als huisdier gehouden en net als mensen krijgen ook zij te maken met spontaan optredende leverziekten. In het eerste deel van dit proefschrift is onderzocht hoe bij honden met verschillende leverziekten de LPC activatie verloopt en welke cellen en stromale componenten tot de geactiveerde LPC niche behoren. Vervolgens is de betrokkenheid van de Wnt/ β -catenine en Notch pathways bij LPC activatie bij honden onderzocht. Deze extern getriggerde pathways werden eerder al bij humane LPC activatie beschreven. Om te onderzoeken welke essentiële intracellulaire signalen bepalen of een LPC quiescent blijft danwel een actieve celcyclus ondergaat, is een siRNA kinome screen gedaan op een humane LPC-cel lijn (HepaRG). Hieruit kwam één kinase naar voren die een remmende werking had op de beslissing om de S fase van de celcyclus in te gaan. In het tweede deel van dit proefschrift zijn toegepaste studies beschreven. Er is onderzocht of in honden met hypoplastische levers t.g.v. een congenitale leverschunt leverregeneratie kon worden geïnitieerd door behandeling met intraveneuze Hepatocyte Growth Factor. Dit bleek mogelijk, maar betrof slechts een tijdelijk effect zolang de therapie voortduurde. Tevens is een transplantatiestudie uitgevoerd met autologe lever organoïden in COMMD1 negatieve honden met erfelijke koperstapelingshepatitis, een preklinisch model voor de ziekte van Wilson bij de mens. Genetisch gecorrigeerde lever organoïden werden getransplanteerd via de poortader en via intrahepatische injecties. In het laatste hoofdstuk wordt een lever organoïden kweek voor de kat beschreven, die kon dienen als ziektemodel voor steatose (leververvetting). Katten lever organoïden bleken meer vet te stapelen dan humane lever organoïden, wat past bij het ernstiger klinische

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org



Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology

verloop van steatose bij de kat. Er kon farmacologisch in worden geïnterfereerd in de vetaccumulatie, wat mogelijkheden biedt voor in vitro medicijnontwikkeling. Samenvattend geeft dit proefschrift nieuwe inzichten in LPC activatie bij honden met leverziekten en worden nieuwe regeneratieve therapieën onderzocht in daarvoor geschikte grote diermodellen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org