



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 levervoorlopercellijn '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.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org