



Samenvatting proefschrift V. Lehmann

‘The Modern Day Heracles - Patient-derived Liver Organoids to Model Rare Pediatric Liver Diseases’

**Promotiedatum: 30 november 2023
Universiteit Utrecht**

Promotores:

Prof. dr. M.A. Tryfonidou
Assoc. prof. dr. B. Spee

Copromotor:

Assoc. prof. dr. S.A. Fuchs

De lever is verantwoordelijk voor veel essentiële functies in het lichaam, zoals het neutraliseren van giftige stoffen en de omzetting van voedingsstoffen naar kleinere bruikbare fragmenten. Als de balans van deze zogenoemde stofwisselingsfuncties ontregeld is, door bijvoorbeeld een onderliggende genetische fout, kunnen bijproducten van deze reacties zich ophopen tot giftige hoeveelheden. Deze stofwisselingsziekten komen vooral voor bij kinderen. Helaas is het, door de grote verschillen tussen stofwisselingsziekten, vaak moeilijk om te weten wat er precies mis is en hoe men patiënten kan helpen. Er is meer kennis nodig om de oorzaak van de ziekte en mogelijke therapieën voor elke patiënt te kunnen achterhalen.

Een aantal jaar geleden werd een nieuwe methode gepresenteerd om patiënt-eigen levercellen voor lange tijd op het lab te groeien en zo individuele aandoeningen te kunnen bestuderen; zogenoemde leverorganoïden. In dit proefschrift is onderzocht in hoeverre deze leverorganoïden leverfuncties en ziektepatronen weerspiegelen. We laten zien dat leverorganoïden geschikt zijn om genetische ziektes zoals de koperstapelingsziekte van Wilson, de aminozuur stofwisselingsziekte methylmalonylacidurie (MMA) en taaislijmziekte te bestuderen. Ook hebben wij gekeken naar de toepassing van leverorganoïden voor het modelleren van de prenatale ziekte galgangatresie. Zo tonen wij aan dat organoïden van galgangatresie patiënten onder normale omstandigheden kleine verschillen in gedrag uiten vergeleken met organoïden van gezonde donoren. De nabootsing van een virale infectie verhoogd de verschillen zelfs.

Terwijl we laten zien dat leverorganoïden van patiënten geschikt zijn om een aantal ziektes te bestuderen, tonen wij ook aan dat dit voor een aantal ziektes nog niet mogelijk is. Één mogelijke reden is dat de omgeving waarin leverorganoïden worden gegroeid niet voldoende lijkt op de omgeving die de cellen in de menselijke lever ervaren. Daarom hebben wij tenslotte een nieuwe methode ontwikkeld om leverorganoïden te groeien. We laten zien dat organoïden in dit systeem essentiële leverfuncties beter uiten. Daarnaast kan de galzoutziekte Progressieve Familiaire Intrahepatische Cholestase (PFIC) op deze wijze beter bestudeerd worden. Lever-

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org

organoïden zijn een geschikt model om een geselecteerde groep zeldzame genetische ziektes te bestuderen. Door optimalisatie van hoe leverorganoïden worden gegroeid kan deze groep worden uitgebreid om zo meer kinderen met stofwisselingsziekten te helpen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org