



## **Samenvatting proefschrift Suomi M.G. Fouraschen**

“Liver regeneration after resection and transplantation; mechanisms and therapeutic strategies”

**Promotie: 26 september 2013  
Erasmus Universiteit Rotterdam**

**Promotor:**  
Prof. dr. H.W. Tilanus

**Co-promotor:**  
Dr. L.J.W. van der Laan  
Dr. J. de Jonge

Sinds de Griekse mythe over de kwelling van Prometheus en de eerste wetenschappelijke documentatie van het fenomeen leverregeneratie in de 19e eeuw, hebben wetenschappers uitgebreid onderzoek gedaan naar dit intrigerende proces in een poging haar mysterie te ontrafelen. Talrijke moleculen en cascades betrokken bij leverregeneratie zijn aan het licht gebracht, echter de exacte onderliggende mechanismen zijn nog steeds niet volledig bekend. Ondertussen is de sterke regeneratieve capaciteit van de lever aangewend ten bate van patiënten met (eindstadium) leverziekte, omdat het oncologische leverchirurgie en levende donor danwel split-lever transplantatie mogelijk maakt. Echter, multiple factoren waaronder leeftijd, voedingsstatus, ziekte, medicatie, mate van (lever)schade, maar waarschijnlijk ook genetische predispositie, kunnen beperkend werken op het regeneratieproces, resulterend in verstoorde leverfunctie en gecompromitteerde homeostase. Beter begrip van de factoren die leverregeneratie reguleren/beïnvloeden draagt bij aan onderzoek naar en ontwikkeling van behandelstrategieën om disfunctie van de lever te voorkomen en regeneratie te stimuleren, waardoor het aantal complicaties en sterfgevallen beperkt kan worden. Het eerste deel van dit proefschrift belicht de moleculaire mechanismen en functionele cascades betrokken bij leverregeneratie na resectie en transplantatie. Verschillen in genexpressie tussen levende leverdonoren met succesvolle en incomplete regeneratie van hun restant lever suggereert een remming danwel vertraging in de activatie van regeneratiecascades in de incompleet regenererende levers. Netwerken betrokken bij de ontwikkeling van vroeg transplantaat falen (early allograft dysfunction, EAD) tonen remming van metabole functies en activatie van ontstekings-gerelateerde moleculen. We hebben een diagnostisch genexpressie profiel gedefinieerd om levertransplantaten te detecteren die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van EAD. Daarnaast rapporteren we dat remming van het regulerende eiwit mTOR door het afstoting-onderdrukkende medicijn rapa-



mycine een ernstig negatief effect heeft op leverregeneratie en we tonen dat dit effect gedeeltelijk tegen gegaan kan worden door behandeling met bepaalde groeifactoren. Het tweede deel toont de aanwezigheid van mesenchymale stromale/stamcellen (MSCs) in de humane lever. Deze cellen hebben fenotypische en functionele karakteristieken die overeenkomen met beenmerg MSCs en migreren vanuit het levertransplantaat ten tijde van transplantatie. Celkweken met deze MSCs zijn onderzocht op aanwezigheid van afwijkende cellen, waaruit blijkt dat spontane kwaadaardige transformatie zeldzaam is en alleen voorkomt na langdurig kweken. Als laatste zijn de effecten van MSC-afkomstige factoren op leverregeneratie na chirurgische resectie met/zonder schade door zuurstoftekort onderzocht, waaruit blijkt dat behandeling met deze factoren een veelbelovende strategie is om leverregeneratie te stimuleren. ◀