



Samenvatting proefschrift I.E.M. de Jong

“Peribiliary Glands in Biliary Regeneration - Providing Mechanistic Insights into the Pathogenesis of Post-transplant Cholangiopathy and Biliary Atresia”

Promotie: 17 oktober 2022
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. R.J. Porte
Prof. dr. J.A. Lisman
Prof. dr. R.G. Wells

De galwegboom is onderdeel van de lever en bestaat uit een intrahepatisch en extrahepatisch deel. De functie van de galwegboom is het transporteren van gal van de levercellen naar het gastro-intestinale systeem en de aanpassing van gal tijdens dit transport. De galwegboom is een vitaal onderdeel van het verteringssysteem; obstructie van de galweg leidt tot ernstige symptomen en vraagt om direct ingrijpen van een medisch specialist. Als de galweg schade ondervindt, zorgt een netwerk van stamcellen in de galwegwand voor regeneratie van het beschadigde epitheel. Deze stamcelniches, genaamd peribiliaire klieren, zijn pas kortgeleden ontdekt en over de rol van deze klieren in galwegziektes is nog weinig bekend. In dit proefschrift kijk ik naar de rol van de peribiliaire klieren in galwegregeneratie vóór, tijdens en na een levertransplantatie en in het ontstaan van posttransplantatie galwegcomplicaties. Daarnaast wordt galwegregeneratie onderzocht in context van de kinderziekte ‘galwegatresie’.

De resultaten van onze onderzoeken tonen aan dat ischemische schade leidt tot het volledig verdwijnen van het lumenale galwegepitheel en het overleven van enkel de peribiliaire klieren. Regeneratie van het epitheel wordt geïnitieerd vanuit de peribiliaire klieren, als dit onvoldoende gebeurt kunnen galwegcomplicaties ontstaan. In dit proefschrift wordt antwoord gegeven op de vraag waarom sommige donorleveren posttransplantatie galwegcomplicaties ontwikkelen en andere levers niet. Preservatie van de microvasculatuur tijdens een levertransplantatie bleek cruciaal te zijn om regeneratie vanuit de peribiliaire klieren te waarborgen na implantatie van de lever. We hebben chronische hypoxie in de galwegwand door te veel schade aan de microvasculatuur geïdentificeerd als een onderliggend mechanisme van post-transplantatie galwegcomplicaties.

We hebben ons vervolgens gericht op het onderliggende mechanisme van galwegatresie. We hebben laten zien dat de compositie van de extracellulaire matrix in de



extrahepatische galweg van foetussen en neonaten verschilt van volwassenen. Meer hyaluronzuur rondom het lumen zorgt voor het zwellen van de galwegwand in reactie op regeneratie vanuit de peribiliaire klieren na schade aan de foetale galweg. Schade aan de foetale of neonatale galweg kan op deze manier leiden tot obstructie van de galweg. Dit mechanisme zou de presentatie van galwegatresie kunnen verklaren.