



## Samenvatting van het proefschrift

D. van der Helm  
*"Towards treatment of liver fibrosis; cells, targets and models"*

**Promotiedatum:** 11 februari 2021

**Universiteit:** Universiteit Leiden

### Promotores:

Prof.dr.ir. H.W. Verspaget  
Prof.dr. B. van Hoek

### Copromotores:

Dr. M.J. Coenraad

Leverfibrogenese wordt veroorzaakt als de lever chronische schade ondervindt. Tot op heden bestaat de behandeling van leverfibrose en cirrose uit het wegnemen van de oorzaken van de ziekte. In enkele gevallen kan dit tot omkering en genezing van de fibrose leiden, maar in sommige gevallen ontkomt men niet aan een levertransplantatie. Therapieën die direct aangrijpen op het proces van fibrogenese zijn nodig. Onderzoek heeft aangetoond dat mesenchymale (stromale) stamcellen (MSCs) het herstel en de regeneratie van organen kunnen stimuleren. Dit wetende zouden MSCs dus ook een mogelijke toepassing in de behandeling van leverfibrose en cirrose kunnen hebben.

In dit proefschrift staan diverse onderzoeken beschreven waarbij de mogelijke toepassingen van MSC-therapieën voor leverfibrose werden onderzocht. De in vivo onderzoeken bij muizen lieten onder meer zien dat een partiële leverresectie tezamen met lokale toediening van MSCs tot een betere aangroei van gezonder leverweefsel leidt dan met een resectie of MSCs alleen. Ook observeerden we dat de mate van effectiviteit afhangt van de dosis MSCs en dat intraveneuze toediening van MSCs ineffectief is. In een vervolg onderzoek hebben we aanwijzingen gevonden die er op duiden dat er verschillende subpopulaties van MSCs bestaan welke op basis van hun VCAM en Endoglin expressie geïdentificeerd kunnen worden. De behandelingsresultaten lieten zien dat juist de VCAM-positieve subpopulaties de beste anti-fibrotische werking hebben. In het proefschrift staat ook een

nieuw zebavis embryomodel voor leverfibrose beschreven waarbij het ziektemechanisme vergelijkbaar is met dat bij mens en muis. MSCs bleken ook in dit model een therapeutisch effect op de fibrose te hebben. In het tweede deel van het proefschrift staan de studies beschreven naar de betrokkenheid van Cripto in leverfibrogenese en levertumoren (HCC). Levercellen brengen Cripto tot expressie tijdens leverfibrose en de mate van expressie bleek te correleren met de ernst van de ziekte. In een parallel onderzoek kwam naar voren dat er een subpopulatie van kwaadaardige levertumoren bestaat die Cripto tot expressie brengt en om die reden resistent voor behandeling met een tyrosinekinaseremmer is. De gevoeligheid voor het medicijn bleek terug te komen als een Cripto-remmer werd toegevoegd.

Kortom, dit proefschrift laat zien dat mesenchymale (stromale) stamcellen een toepassing in de behandeling van leverfibrose zouden kunnen hebben en dat Cripto een nieuwe speler in de fibrose-cirroze-HCC ziektecascade is.