



Samenvatting van het proefschrift

R.F. van Golen

"A treatment rationale for surgery-induced liver injury"

Promotiedatum: 28 juni 2017

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. T.M. van Gulik

Copromotor:

Dr. M. Heger

Het chirurgisch verwijderen van een goedaardige of kwaadaardige levertumor is vaak de enige behandeloptie met kans op volledige genezing. Tijdens een leverresectie wordt de bloedtoevoer naar de lever soms chirurgisch stopgezet om overmatig bloedverlies te voorkomen. Deze onderbreking van de bloedtoevoer heeft als gevolg dat de lever tijdelijk geen zuurstof krijgt (ischemie), hetgeen een steriele ontstekingsreactie veroorzaakt zodra de bloedtoevoer naar de lever wordt hersteld (reperfusie). Dit fenomeen heet ischemie/reperfusie (I/R) schade. I/R schade bedreigt het postoperatieve herstel van geopereerde patiënten, onder andere omdat I/R schade de capaciteit van de lever om te regenereren na een resectie verlaagt. I/R schade is daarnaast meer uitgesproken in levers die voor de operatie al beschadigd zijn door leverziekten zoals steatose (leververvetting), cholestase (galstapeling), of door chemotherapie, hetgeen het geval is in het merendeel van de geopereerde patiënten.

Dit proefschrift bespreekt verschillende onderdelen van de pathofysiologie van I/R schade aan de lever. Allereerst werd in patiënten onderzocht welke immunogene moleculen ("DAMPs") vrijkomen na lever I/R. Uit dit onderzoek kwam HMGB1 als meest relevante DAMP voor de chirurgische praktijk. In muizen blootgesteld aan lever I/R werd vervolgens aannemelijk gemaakt dat mitochondriale oxidatieve stress veroorzaakt door vrije zuurstofradicalen verantwoordelijk is voor het vrijkomen van HMGB1. Hiertoe werd allereerst een nieuwe methode ontwikkeld om oxidatieve stress in real-time te visualiseren en te kwantificeren in muizenlevers na lever I/R. Vervolgens werd aangetoond dat het vrijkomen van DAMPs zoals HMGB1 en de daaruit volgende ontstekingsreactie na lever I/R in muizen kan worden onderdrukt met de antioxidant MitoQ. Tot slot werden de effecten van leveraandoeningen zoals steatose of

cholestase op leverregeneratie na een partiële leverresectie onderzocht. Hieruit bleek met name cholestase schadelijk voor de regeneratieve capaciteit van de lever. Behandeling met FXR agonist obeticholzuur induceerde levergroei in cholestatisch proefdieren, maar versnelde leverregeneratie na een partiële leverresectie niet.