

Samenvatting behorende bij het proefschrift:

**Of Mice and Mucins: Models for studying the role of mucins in the intestine**

*Muis en Mucines: Modellen om de rol van mucins in de darm te bestuderen*

Wanneer we beter zouden weten wat de functie van mucine-genen in de darm is en hoe deze gereguleerd worden, zouden we kunnen komen tot nieuwe behandelmethoden voor darmziektes. Met als doel om een beter begrip van deze materie te krijgen, richtte dit promotieonderzoek zich in grote lijnen op:

1. De invloed van een verlaagde productie van mucine, specifiek mucine 2 (Muc2), op de barrièrefunctie en de fysiologie van de darm.
2. De mechanismen die het lichaam gebruikt om de hoeveelheid mucines te regelen.

Het eiwit Muc2 is de meest voorkomende secretoire mucine in de dikke darm van zoogdieren. Muc2 wordt geproduceerd in goblet-cellen in de gehele darm en is de belangrijkste component van de mucuslaag. Deze mucuslaag is strategisch gesitueerd tussen de darmholte en het epitheel (cellen die de darmoppervlakte bekleden). Onze hypothese was dat deze mucuslaag de darm(wand)cellen beschermt tegen mogelijke schadelijke stoffen in de darmholte. Het eerste deel van dit proefschrift laat voornamelijk zien dat kwantitatieve en structurele veranderingen in Muc2 in de darm uitwerking heeft op de celdeling en -differentiatie, en ontsteking veroorzaakt. Dit bewijst dat Muc2 een kernrol speelt in bescherming van de darm. De conditie van de mucuslaag is afhankelijk van de beschikbaarheid van voedingsstoffen. Verder is aangetoond dat te weinig threonine, een essentieel aminozuur, in de voeding de mucineproductie in de darm vermindert. Onze hypothese was dat de hoge vraag naar threonine van de darm uit de voeding, waarschijnlijk te wijten is aan het feit dat threonine wordt gebruikt voor de opbouw van secretoire mucines, voornamelijk Muc2. Daarom werd ook de betrokkenheid van Muc2 bij het metabolisme van de darm onderzocht. We konden inderdaad aantonen dat veel threonine uit de voeding in de darm in Muc2 wordt opgenomen. Als er geen Muc2 aanwezig is wordt het vooral gebruikt voor de onderhoudseiwitssynthese of als substraat voor oxidatie.

In het tweede deel van het proefschrift hebben we aangetoond dat Muc2 gereguleerd wordt door transcriptiefactoren, in het bijzonder GATA en HNF3, die betrokken zijn bij de ontwikkeling en celdifferentiatie van de darm. Bovendien werd aangetoond dat TGF- $\beta$  de transcriptie van het secretoire mucine-gen Muc5ac, kan verhogen in kankercellijnen. Dit bewijst dat de mucine-genexpressie onder invloed staat van factoren die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de darm en de homeostase-status van de darm.

Maria van der Sluis  
Rotterdam, 2006