

Titel proefschrift: The understanding and use of Morphogens in gastrointestinal disease

Door: Drs. Sylvia A. Bleuming

Promotiedatum: 15 juni 2007

Promotores: Prof. dr. M.P. Peppelenbosch; afdeling Celbiologie UMCG, Groningen en Prof. dr. G.J.A. Offerhaus; afdeling Pathologie UMC, Utrecht

Co-promotor: Dr. G.R. van den Brink; afdeling Gastroenterologie en Hepatologie LUMC, Leiden

Morfogenen zijn eiwitten afkomstig van genen die tot expressie komen bij de embryonale ontwikkeling. Zij verspreiden zich uit een bepaald gebied binnenin een populatie van cellen waardoor er gradiënten ontstaan van verschillende morfogenen. Morfogenen binden met de receptoren van ontvangende cellen die daarmee een respons van de ontvangende cel veroorzaken. De verschillende morfogenen en hun gradienten zijn een communicatie middel tussen cellen en uiteindelijk proliferatie, differentiatie en apoptose van de cel bepalen. Deze processen samen maakt dat de assen en de organen van een embryo op het juist moment en op de juiste plaats kunnen ontstaan

In de jaren '90 is ontdekt dat morfogenen niet alleen belangrijk zijn voor de opbouw van het ontwikkelende embryo, maar ook voor weefsels die zich continu vernieuwen. Onze huid en het darmstelsel zijn daar een voorbeeld van.

Het proefschrift wat voor u ligt beschrijft in 8 hoofdstukken hoe morfogenen ervoor zorgen dat het darmepitheel in een gezond evenwicht gehouden wordt, wat er gebeurt als dit evenwicht verstoord is bij ziekte en hoe morfogenen als preventief medicijn gebruikt kunnen worden in het voordeel van een gezond evenwicht.

De tractus digestivus bestaat van mond tot anus in grote lijnen uit de slokdarm, maag, dunne darm, dikke darm. Dit proefschrift richt zicht op de laatste drie anatomische structuren. De opbouw hiervan gaat volgens een programma dat aan de ene kant maakt dat het maag-darmepitheel gespecialiseerde cellen krijgt, die karakteristiek zijn voor iedere anatomische structuur binnen de tractus digestivus, en aan de andere kan ertoe leidt dat er een continue vernieuwing plaats vindt van dit epitheel. Net als bij het ontwikkelende embryo is er op celniveau ook sprake van interne en externe communicatie in maag-darmepitheel. Dit ook nodig, want iedere cel moeten weten welke vorm ze moet aannemen en naar welke lokatie ze moet gaan binnenin het epitheel (morfogenen als TomTom voor cellen). Dus, zowel de opbouw als de vernieuwing van maag-darmepitheel wordt geregisseerd door morfogenen.

De morfogenen die betrokken zijn bij het dikke darmepitheelevenwicht zijn beschreven in hoofdstuk 2, dit hoofdstuk is gepubliceerd in *Nature Genetics*. In hoofdstuk 3 wordt hierop

nader ingegaan en een mogelijke oplossing aangeboden om patiënten met de ziekte Familiële Adenomatose Polyposis (FAP) preventief te behandelen tegen het ontstaan van poliepen. Deze FAP patiënten krijgen vanaf hun 10e jaar poliepen in de dikke darm en hebben na verloop van tijd 100% kans om dikke darm kanker te krijgen. De oplossing voor deze patiënten zou het preventief behandelen met een voedselveilige bacterie dat het morfogen Sonic hedgehog in de darm produceert, kunnen zijn. Wij hebben met ons onderzoek aangetoond dat specifiek dit morfogen in staat is poliepinitiatie te verminderen in muizen. Het is voor de toekomst zeker de moeite waard om dit ook in patiënten te onderzoeken.

Het maagepitheel wordt beschreven in hoofdstuk 6 en 7. Een van de meest bekendste aandoeningen aan de maag is die van de maagzweer. In 2005 is de Nobelprijs voor de geneeskunde naar de Australische onderzoekers Barry J. Marshall en J. Robin Warren gegaan voor hun ontdekking van de bacterie *Helicobacter pylori* en de rol van dit micro-organisme bij maagontstekingen en maagzweren. In hoofdstuk 7 wordt beschreven wat het effect is van deze infectie op het maagweefsel en hoe morfogenen daarbij betrokken zijn.

In hoofdstuk 6 wordt beschreven wat met het epitheel gebeurt dat de maag aan weersijden begrensd als daar een morfogenetisch signaalpad inactief gemaakt is door een mutatie. Neoplasie (kanker) is hierbij gevonden. Dit hoofdstuk sluit aan bij hoofdstuk 4 maar dan met de focus op de dikke darm. Hoofdstuk 4 beschrijft namelijk ook dat als een morfogenetisch signaaltransductieweg niet goed functioneert dat dit een oorzaak kan zijn van het ontstaan van kanker in de dikke darm. Bovendien wordt in hoofdstuk 5 geschreven dat bepaalde preventieve medicijnen tegen dikke darmkanker juist tegenovergestelde effecten kunnen geven als een van de morfogenetische signaaltransductiewegen in de darm niet functioneel is.

Concluderend uit de bovenbeschreven onderzoeken kan gezegd worden dat morfogenen niet alleen belangrijk zijn voor het ontwikkelen van het embryo, maar ook voor het in stand houden van het evenwicht dat in de maag-darmweefsel heerst. Dit precare evenwicht hangt van de externe communicatie tussen maag -en darmcellen onderling af door middel van morfogenen. Een niet functioneel morfogenetische signaaltransductieweg ontstaan door mutatie(s) in het DNA kan leiden tot ziekte zoals maag -en darmkanker. Maar ook een infectie (bijvoorbeeld een *H. pylori* infectie) kan ook een verstoring van het morfogene evenwicht veroorzaken.

Het onderzoek wat beschreven is in dit manuscript geeft niet alleen een fundamentele verklaring voor het ontstaan van bepaalde maag-darm ziekten met als focus de morfogenen. Er is tevens een poging gedaan om een vertaling te maken van laboratorium naar kliniek. De morfogenen zouden in de toekomst gebruikt kunnen worden voor het (preventief) behandelen van maag-darm ziekten.

Het hierboven beschreven promotieonderzoek is verricht in the Centre for Experimental and Molecular Medicine (CEMM) van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en de Universiteit van Gent en Flanders Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie (VIB) in Zwijnaarde te België, onder leiding van dr. Gijs van den Brink.