



Samenvatting van het proefschrift

B.J. Meijer

"Maintenance and disruption of intestinal epithelial homeostasis"

Promotiedatum: 10 september 2020

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R. van den Brink

Copromotores:

Dr. V. Muncan

Dr. J. Heijmans

De binnenbekleding van de darm, ook wel het darmepitheel genoemd, vormt een belangrijke barrière tussen onze binnen- en buitenwereld. De belangrijkste taak van het darmepitheel is het opnemen van voedingsstoffen uit onze dagelijkse voeding. Tegelijkertijd biedt het bescherming tegen het binnendringen van toxische stoffen en pathogenen.

Om gezond te blijven in deze schadelijke omgeving vernieuwt het darmepitheel zich ongeveer elke 5 dagen. Deze vernieuwing wordt gevoed door stamcellen die gepositioneerd zijn aan de onderkant van de binnenbekleding waar zij beter beschermd zijn dan de meer oppervlakkig gelegen gedifferentieerde cellen. Stamcellen kunnen zich delen of zich differentiëren tot cellen met een specifieke functie. Eenmaal gedifferentieerd kan de cel niet meer delen en verplaatst deze zich richting het lumen van de darm, waarna deze met de ontlasting wordt uitgescheiden.

Indien de mate van schade en vernieuwing van het darmepitheel uit balans raakt kunnen aandoeningen van de darm ontstaan, zoals darmontstekingen en darmkanker. Een beter begrip van het ontstaan van deze ziekten kan bijdragen aan het voorkomen en het gericht behandelen ervan. Daarom wordt in dit proefschrift aandacht besteed aan moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij het reguleren van gezond darmepitheel en die bijdragen aan het ontstaan van kanker wanneer zij ontregeld zijn.

Wij bestuderen de respons van een epitheliale (kanker)cel op endoplasmatisch reticulum (ER) stress. ER stress is een situatie waarin foutief of niet gevouwen eiwitten zich opstapelen in een cel. In deze thesis laten wij zien dat ER stress in een (kanker)stamcel leidt tot differentiatie en een afname van het aantal poliepen in de darm. In de zoektocht naar de manier waarop ER stress differentiatie van de stamcel veroorzaakt laten we zien dat het eiwit CtBP2 een belangrijke rol speelt.

Hiernaast demonstreren wij dat de eiwitten ATF2 en ATF7 noodzakelijk zijn voor het herstel van weefselschade. Een belangrijke bevinding is dat deze eiwitten essentieel zijn voor herstel, maar dat zij niet nodig zijn voor het behoud van gezond weefsel. Hierdoor zijn zij mogelijk ideale aangrijpingspunten om (kanker)behandeling op te richten, waarbij bijwerkingen van behandeling kunnen worden beperkt zonder dat de behandeling effectiviteit verliest. Daarom willen wij in de toekomst deze aangrijpingspunten nog gericht onderzoeken.