



Samenvatting van het proefschrift

B.F. Westendorp
"Intestinal fibroblasts in inflammation and cancer"

Promotiedatum: 28 mei 2021

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R. van den Brink

Copromotores:

Dr. V. Muncan

Dr. M.E. Wildenberg

De volwassen darm is verantwoordelijk voor het opnemen van voedingsstoffen, het absorberen van water en het uitscheiden van afvalstoffen. De binnenste laag van de darm, het epitheel, staat in direct contact met de buitenwereld en bestaat maar uit een enkele rij cellen. Het unieke van het epitheel is dat deze zich elke week volledig vernieuwt. Dit gebeurt door de darmstamcellen. Een stamcel deelt zich, waarop dochtercellen naar de top van de darmvlok migreren terwijl zij zich specialiseren in één bepaalde celfunctie. In de darm moet een perfecte balans bestaan tussen celdeling en celspecialisatie. Dit evenwicht noemen we ook wel intestinale homeostase. Om deze homeostase streng te bewaken, bestaan samenwerkingen tussen eiwitsignaleringsroutes. Eén van de belangrijkste routes is de Hedgehog signaleringsroute. Deze route speelt een belangrijke rol tijdens de embryonale ontwikkeling, maar blijkt ook volwassen weefsels te ondersteunen. Een voorwaarde voor goede functie van deze route, is de interactie tussen het epitheel en de direct onderliggende cellen, de fibroblasten. Fibroblasten bestaan uit een heterogene groep cellen waarvan eerst werd gedacht dat zij voornamelijk structuur aan weefsel geven, maar recent is gebleken dat zij een cruciale rol spelen tijdens darmhomeostase en ziekte. Dit proefschrift richt zich op deze fibroblasten, hun interactie met het epitheel, en hun rol in de gezonde en zieke darm. Zo hebben we ontdekt dat de Hedgehog route signalen verstuurt van het epitheel naar onderliggende fibroblasten. Via deze signalen onderdrukt Hedgehog de uitgroei van

darmpoliepen (een voorstadium van darmkanker), maar ook een ernstige ontstekingsreactie. We zagen dat het afweersignaal Cxcl12 een belangrijke rol speelt in deze ontsteking, en bepalend is voor de wondhelende functie van fibroblasten. Daarnaast hebben we gevonden dat de marker CD90 zich alleen op de fibroblasten rondom stamcellen bevindt, en konden we zelfs een nieuwe stamcel-groefactor identificeren, Sema3a, gemaakt door deze groep fibroblasten. Dit proefschrift draagt bij aan de recente inzichten dat fibroblasten niet alleen de ruggengraat van intestinale homeostase vormen, maar bovendien van belang zijn in de ontwikkeling van kanker, en het reguleren van afweerreacties en darmontsteking. Al deze inzichten brengen ons vooruit in onze zoektocht naar betere en specifiekere behandelingen voor kanker en ontstekingen in de darm.