



## **Samenvatting van het proefschrift**

Niké V.J.A. Büller

*"Intestinal hedgehog signaling in tumors and inflammation"*

**Promotiedatum:** 22 mei 2015

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

### **Promotor:**

Prof. dr. G.R. van den Brink

### **Co-promotors:**

Dr. V. Muncan

Dr. M.E. Wildenberg

In dit proefschrift wordt de rol van het gen Hedgehog in het ontstaan van darmkanker en inflammatoire darmziekten onderzocht. Muizen die knock-out zijn voor Hedgehog krijgen een toename van stamceldeling en meer en langere darmvlokken. Vervolgens hebben we een diersmodel gebruikt waarbij de muizen spontaan darmpoliepen ontwikkelen. Hier vonden wij dat, ondanks dat Hedgehog de stamceldeling in het normale darmepitheel onderdrukt, de Hedgehog knock-out muizen minder darmpoliepen ontwikkelden. De verklaring hiervoor was dat het verlies van Hedgehog ook een invloed heeft op de zogenaamde stromale cellen. Voorheen werd niet veel aandacht geschonken aan de stromale cellen die onder het slijmvlies en rondom de stamcellen zitten, maar de afgelopen jaren wordt steeds meer duidelijk dat deze cellen wel degelijk invloed hebben op ontstekingsreacties en stamceldeling. In de Hedgehog knock-out muizen met darmpoliepen zagen we dat de stromale cellen veranderd waren en onze hypothese is dat deze cellen factoren produceren die belangrijk zijn voor het ontstaan van darmpoliepen.

De afgelopen jaren is er veel aandacht geweest voor Hedgehog en zijn rol in ontsteking en darmkanker. Vreemd genoeg weten wij eigenlijk niet zo goed welke cellen kunnen reageren op de aanwezigheid van Hedgehog. Sommige onderzoekers lieten aanwijzingen zien dat ontstekingscellen Hedgehog responsief zijn, maar er werd ook gesuggereerd dat dit de steuncellen of stromale cellen waren. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat de stromale cellen de Hedgehog responsieve cel zijn. Daarnaast lieten we zien dat Hedgehog knock-out muizen waarbij we een darmontsteking induceerden, een veel ernstigere ontsteking hadden dan de normale muizen. Een verklaring hiervoor vonden wij door de expressie van een groot aantal genen te analyseren. Door het verlies van Hedgehog wordt een specifieke "interferon" gemedieerde ontstekingsreactie ontketend die in de normale muizen onderdrukt wordt. Het gen Hedgehog is dus een anti-proliferatief en immunosuppressief signaal van het slijmvlies aan de onderliggende cellen.