



Samenvatting van het proefschrift

S.L. Rosekrans

"Homeostasis of the esophageal epithelium; A quest for the stem cell"

Promotiedatum: 03 juli 2015

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. G.R. van den Brink

Co-promotors:

Dr. V. Muncan

Dr. J. Heijmans

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft als doel om de genen te identificeren die belangrijk zijn voor het in stand houden van slokdarm epitheel. Er zijn nog weinig studies gepubliceerd over de mechanismen in de slokdarm die ten grondslag liggen aan celdeling, celdifferentiatie en stamcellen. Het eerste gedeelte van het proefschrift gaat over de Hedgehog signaaltransductieroute. Het is bekend dat Hedgehog genen een belangrijke rol spelen in de embryonale ontwikkeling van de slokdarm. Wij gaan in op de rol van de Hedgehog genen in de slokdarm van de volwassen muis. Er worden twee verschillende genetisch gemodificeerde muizen gebruikt met toegenomen activiteit van de Hedgehog genen. In deze muismodellen zien we dat meer Hedgehog zorgt voor meer celdeling en minder celdifferentiatie in de slokdarm. Het tweede gedeelte van het proefschrift gaat over endoplasmatisch reticulum (ER) stress. Het endoplasmatisch reticulum is de plaats in de cel waar eiwitten worden gevouwen, samengesteld en aangepast. Op het moment dat er teveel ongevouwen eiwitten worden aangeboden aan het ER ontstaat er "stress". Om genen te vinden die specifiek zijn voor de stamcel van de slokdarm combineren we twee eerdere bevindingen. Specifieke stamcelgenen in de darm verdwijnen door ER stress en het delende slokdarm epitheel is gevoelig voor ER stress. We hebben in celkweekexperimenten gekeken naar genen die verdwijnen door ER stress, aangezien wij denken dat hierdoor specifiek de stamcelgenen zullen verdwijnen. We hebben onderzocht waar in het slokdarm epitheel deze genen tot expressie komen. De slokdarmstamcel zou in de basale laag moeten zitten, maar waarschijnlijk zijn niet alle basale cellen stamcellen. Uit de lijst van deze 9 genen die in een gedeelte van de basale laag tot expressie kwamen hebben wij Id2 uitgekozen. Om te testen of Id2 ook daadwerkelijk stamcellen markeert in de slokdarm hebben we "lineage tracing" experimenten uitgevoerd. Met deze techniek is het mogelijk om in een muis door middel van één injectie de cellen met Id2 groen te kleuren. Vervolgens gaan

die cellen delen en zullen zij nieuwe cellen maken. De nieuwe cellen, "dochtercellen", hebben geen Id2 meer, maar wel nog de groene kleur. Als er een tijd wordt gewacht zullen alle cellen die voortkomen uit die eerste Id2 positieve (groene) cel groen zijn. Dit is een manier om te kijken welke cellen er afkomstig zijn van de Id2 positieve cel. Wij hebben op verschillende tijdstippen na injectie gekeken naar de slokdarm van deze muizen en vinden dat de populatie groene cellen over de tijd steeds groter wordt. Hieruit kunnen wij concluderen dat we waarschijnlijk met een stamcel te maken hebben.