



Samenvatting van het proefschrift Willemijn A. van Dop

“Hedgehog signaling in homeostasis of the gastrointestinal tract”

Promotiedatum: 20 mei 2011
Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Prof. Dr. G.E. Boeckxstaens

Co-promotor:
Dr. G.R. van den Brink

De laag cellen die de binnenwand van de darm bekleedt, het epitheel, is in constante staat van vernieuwing: iedere drie tot zeven dagen wordt deze epitheellaag volledig vervangen. Op die manier worden er dagelijks vele miljarden cellen aangemaakt en ook weer afgedankt. Dit betekent dat er een constante aanvoer moet zijn van nieuwe gedifferentieerde (gespecialiseerde) darmcellen. Deze cellen zijn afkomstig uit een sneldelende ‘pool’ van precursor (voorloper) cellen aan de onderkant van de darmcrypten, die op hun beurt weer wordt aangevuld door de stamcellen van de darm, gelegen op de bodem van de crypten. Het proces van constante proliferatie en differentiatie dient zeer strak gereguleerd te zijn. Als er iedere dag meer cellen bij zouden komen dan er zouden worden afgevoerd, hopen cellen zich op en krijg je tumoren. In de omgekeerde situatie zou de darm langzaam verschrompelen en onvoldoende functioneren. Het vermogen van de darm dit constante evenwicht te behouden, ondanks omgevingsinvloeden, wordt ook wel ‘homeostase’ genoemd.

Hoe ‘weten’ de stamcellen van de darm nu precies hoe snel ze moeten delen en hoe weten de snel delende voorlopercellen precies welke functie ze moeten gaan uitoefenen? In de afgelopen decennia zijn er in de embryologie verschillende moleculen, morfogenen, beschreven die een belangrijke rol spelen bij de communicatie tussen de cellen. Een belangrijk kenmerk van morfogenen is dat ze oplosbaar zijn in de extracellulaire matrix en daardoor een concentratiegradient kunnen vormen in een weefsel. Afhankelijk van het soort morfogen en de concentratie ervan ‘weten’ cellen waar zij zich in het lichaam bevinden en wat hun functie is. Uit onderzoek is later gebleken dat deze morfogenen ook in snel delende volwassen weefsels (darm, huid, beenmerg) een rol spelen bij het instrueren van cellen. In de darm zijn

verschillende groepen morfogenen actief, onder andere 'Wnt', 'Bone Morphogenetic Protein (BMP)', 'Transforming Growth Factor α (TGF α)', 'Activines' en 'Hedgehog'. In dit proefschrift wordt de invloed van Hedgehog, een morfogen, op het lot van de stam- en precursorcellen in de volwassen muisdarm beschreven. Hedgehog wordt geproduceerd door de gedifferentieerde cellen aan de bovenkant van de crypten. We hebben laten zien dat Hedgehog een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van de balans tussen stamcellen en gespecialiseerde cellen in de volwassen darm. Als er genoeg epitheelcellen zijn aan het oppervlak van de darmwand, dan geven ze een signaal af waardoor de stamcellen rustig worden en zich niet meer delen en specialiseren. Ontstaat er een wond, waardoor deze epitheelcellen wegvallen, dan verdwijnt ook het signaal en gaan de stamcellen zich delen en nieuwe epitheelcellen maken. Op deze manier werkt Hedgehog signaling als een negatieve feedback-loop in de dunne en dikke darm. ◀