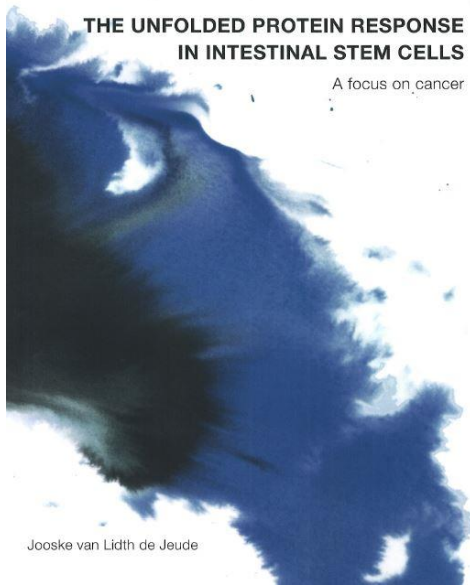


Samenvatting van het proefschrift



J. van Lidth de Jeude

"The unfolded protein response in intestinal stem cells – a focus on cancer"

Promotiedatum: 12 oktober 2018

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R. van den Brink

Copromotores:

Dr. J. Heijmans

Dr. V. Muncan

De focus van dit proefschrift ligt op stamcellen van het darmepitheel, en het sturen van hun 'lot', om zo het ontstaan van darmkanker vanuit deze cellen tegen te gaan. We hebben geprobeerd de cel-eigen eiwitproductie zodanig te manipuleren dat kwaadaardige groei van deze stamcellen (in het ontstaan van darmkanker) tegen kan worden gegaan.

Eiwitten zijn belangrijke bouwstenen van de cel. Een goede eigen eiwitproductie is voor elke cel dus cruciaal voor diens fitheid en met name voor stamcellen die verantwoordelijk zijn voor vernieuwing van het darmepitheel.

Naaste de productie of synthese van eiwitten in de cel, dienen zij ook op juiste wijze gevouwen en bewerkt te worden. In het Endoplasmatisch Reticulum (ER) wachten vers-geproduceerde en dus nog ongevouwen eiwitten op een vervolg. De cel is in principe in staat deze eiwitten te verwerken, maar als dat niet zo is hopen de eiwitten op in het ER en ontstaat er stress, zogenaamd ER stress. Als reactie op deze ophoping en dus op deze ER stress zal de cel mechanismen aanspreken om ofwel het aanbod van ongevouwen eiwitten te verlagen, ofwel om de verwerking ervan op te schroeven. Het complexe mechanisme dat hier verantwoordelijk voor is heeft de verzamelnaam 'ongevouwen eiwit respons' of in het Engels: unfolded protein response (UPR).

Dit experimenten in dit proefschrift waren erop gericht om de invloed van ER stress en de UPR op (kanker)stamcellen van de darm te bestuderen.

We hebben ontdekt dat we het 'lot' van zowel goedaardige als kwaadaardige stamcellen kunnen sturen door stimulatie van ER stress en de UPR in het darmepitheel. Onder andere: in experimenten met darmtumoren in muizen, en met humane darmkankercellen, observeerden we significante gunstige effecten, zoals het ontstaan van minder darmtumoren. Op deze manier hebben we geprobeerd bij te dragen aan onze kennis over darmstamcellen, met als uiteindelijke doel om therapieën voor darmkanker te verbeteren en te ontwikkelen.