

Samenvatting proefschrift Dorine Bax

Promotiedatum 9 december 2005

Barrett-oesofagus is een premaligne afwijking in de oesofagus die voorkomt bij 1-5% van de westerse bevolking. Patiënten met een Barrett-oesofagus hebben een dertig keer grotere kans op het ontstaan van een adenocarcinoom van de oesofagus. De ontwikkeling van een adenocarcinoom in een Barrett-oesofagus gaat meestal geleidelijk, via de tussenstadia laaggradige en hooggradige dysplasie.

Gastro-oesofageale reflux speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van een Barrett-oesofagus; reflux-componenten zoals maagzuur en galzuren irriteren het slokdarmepitheel en dit leidt tot vervanging van het normale plaveiselepitheel door het zogenaamde Barrett-epitheel; cilindrisch epitheel dat lijkt op dat van de darmen. Daarnaast leidt deze voortdurende prikkeling van het slokdarmepitheel tot de productie van ontstekingsmediatoren zoals cytokines en chemokines die ontstekingscellen aantrekken, waardoor er een chronische ontsteking van het slijmvlies kan ontstaan.

De aanwezigheid van grote aantallen van deze geactiveerde ontstekingscellen leidt tot schade aan het epitheel en als deze schade zich in het DNA bevindt kan dit resulteren in het uitgroeien van de cel tot een kankercel. Het doel van dit promotieonderzoek was om moleculaire veranderingen die optreden tijdens de ontwikkeling van een Barrett-oesofagus, dysplasie en een adenocarcinoom te karakteriseren.

Eén van de eiwitten die onderzocht werd is CDX2. CDX2 is een transcriptiefactor die betrokken is bij intestinale differentiatie van epitheel en die normaal alleen voorkomt in de darmen. Er werd gevonden dat CDX2 expressie aanwezig was in Barrett-epitheel en daarnaast in lage hoeveelheden ook in het plaveiselepitheel van de oesofagus van patiënten met Barrett-oesofagus en in cilindrisch epitheel in de oesofagus, maar zonder intestinale kenmerken. Dit wijst erop dat CDX2 wellicht een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van een Barrett-oesofagus.

Ook is gekeken naar het effect van galzuren op de productie van chemokines, ontstekingsmediatoren die ontstekingscellen aantrekken, door het epitheel. In een *in vitro* model bleek dat het galzuur deoxycholzuur de productie van chemokines induceerde. Dat dit ook in de patient zo gebeurt blijkt uit de bevinding dat de expressie van deze chemokines verhoogd was naarmate het weefsel meer kenmerken van een adenocarcinoom vertoonde.

De moleculaire veranderingen die zijn beschreven in dit proefschrift vormen slechts een klein gedeelte van alle veranderingen die optreden, sommige reeds beschreven, maar andere nog niet ontdekt. De beschreven veranderingen kunnen leiden tot nieuwe inzichten in het ontstaan van een Barrett-oesofagus, dysplasie en slokdarmkanker en zullen in de toekomst mogelijk leiden tot nieuwe mogelijkheden voor de diagnose, preventie en behandeling van deze aandoeningen.

Dit promotieonderzoek werd uitgevoerd op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Erasmus MC, onder begeleiding van Prof.dr. E.J. Kuipers, Dr. J.G. Kusters en Dr. P. Siersema.