

Titel proefschrift : “Genetic Markers in Malignant progression of Barrett’s esophagus”

Door: Agnieszka M. Rygiel

Promotiedatum: 18 januari 2008

Promotor(es): Prof. dr. M.P.Peppelenbosch; afdeling cel biologie;UMCG, Groningen
Prof. dr. P. Fockens; afdeling MDL;AMC, Amsterdam

Co-promotor(es): Dr. K.K. Krishnadath; afdeling MDL;AMC, Amsterdam
Dr. J.J.G.H. Bergman; afdeling MDL;AMC, Amsterdam

Samenvatting

Barrett’s slokdarm (Barrett’s esophagus in de Angelsaksische taal oftewel BE) is een metaplastisch fenomeen in de distale slokdarm (i.e. ver van de mond en dicht bij de maag) die het gevolg is van het oprispen van zuur uit de maag (gastroesophageal reflux disease, GERD). Belangrijkerwijze, BE is een protomaligne toestand welke een nauwe associatie vertoont met het ontstaan van slokdarm kanker. Belangrijkerwijze, neemt in Westerse samenlevingen de sterfte door slokdarmkanker steeds verder toe, wat onderzoek naar ontstaan, preventie en behandeling van deze meestal fatale ziekte urgent maakt.

In het bovenliggende proefschrift heb ik mij met name geconcentreerd op het gebruik van de zogenaamde Fish techniek als een methode om mogelijke maligne verandering van het proto-maligne BE epitheel in echte kanker te detecteren. Hiertoe heb ik in eerste instantie een geautomatiseerd systeem opgesteld om de genetische integriteit van materiaal verkregen via slokdarm veegproeven te beoordelen. De resultaten van deze studie zijn beschreven in **hoofdstuk 2** en geven aan dat dergelijke automatische analyse zeker levensvatbaar is en wellicht superieur aan de momenteel gebruikelijke bewerkelijke handmatige methodiek.

De kracht van Fish analyse werd verder aangetoond in **hoofdstuk 3**, waar “image cytometry” (ICDA) en Fish analyse werden vergeleken met betrekking tot de detectie van aanwezigheid van aanmerkelijk hoge kopienummers van chromosoom 7 en 17. Over het algemeen was Fish meer efficiënt in het detecteren van dergelijke chromosomale abberaties (41% versus 22%). De conclusie van dit werk wat dat Fish erg veelbelovend is

als een stuk gereedschap m.b.t. de detectie van genetische abnormaliteiten in veegmateriaal verkregen uit de slokdarm van BE patiënten.

In **hoofdstuk 4** heb ik meer specifiek gekeken naar de zich opeenvolgende cascade van chromosomale veranderingen die uiteindelijk leiden tot Her-2 vermenigvuldiging gedurende de transformatie van BE tot volledige slokdarmkanker. Deze studie bevestigde dat de regio waar Her-2 in het genoom is ondergebracht al vroeg in deze transformatie optreedt. Nochtans blijft het vooralsnog onduidelijk of een dergelijke vermenigvuldiging van de Her-2 locus daadwerkelijk voorspellende waarde heeft m.b.t. het ontstaan van volwaardige slokdarmkanker

Momenteel is er geen consensus met betrekking tot de optimale wijze om Her-2 status te bepalen in BE alsmede de implicaties van een dergelijke status op het verloop der ziekte. In **hoofdstuk 5**, vergeleken we zowel de correlatie tussen vermenigvuldiging van Her-2 in het genoom zoals gedetecteerd met Fish op veegmateriaal met een dergelijke analyse middels immunohistochemie. Het bleek dat FISH de superieure techniek was en mogelijk van belang kan worden bij selectie van die patiënten die hoogste kans hebben baat te hebben bij Herceptin (Trastuzumab behandeling (een therapie gericht juist tegen Her-2 positieve kankers)).

De moleculaire evolutie van BE werd verder onderzocht in **hoofdstuk 6**. Wederom gebruikmakend van Fish kon ik vaststellen dat genetische vermenigvuldiging van met name *c-myc*, *EGFR* en 20q12 loci mogelijk prognostische markers kunnen zijn voor verdere maligne ontwikkeling.

In het **laatste experimentele hoofdstuk 7**, tenslotte, gaan we in op de opvallende observatie dat BE met name prevaleert in Indo-europese groep en dan nog met name in mannen en niet in vrouwen. Daar met name het Y chromosoom behouden in deze groep onderzochten we haplotypes op dit chromosoom voor hun associatie met BE. We vonden dat in Nederlanders met name de Y-chromosomale haplotypes J en DE beschermend waren m.b.t. to BE, zelfs in de aanwezigheid van rzure reflux. Vervolg onderzoek zal de mechanismen die deze bescherming veroorzaken blootleggen.