

Titel proefschrift: Pathobiological aspects of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis

Door: Marloes Berkhout

Promotiedatum: 2 Oktober 2007

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) wordt veroorzaakt door mutaties in het *adenomateuze polyposis coli (APC)* gen. De ziekte kenmerkt zich door de ontwikkeling van honderden adenomen in het colon. Preventieve colectomie voorkomt de ontwikkeling van colonkanker op een relatief jonge leeftijd. Er ontstaan echter er ook adenomen in het duodenum (50-90% van de patiënten) en in 2-5% van de gevallen ontstaat er een carcinoom. Om de individuele variatie in de ontwikkeling van de duodenum adenomen te onderzoeken, is gekeken naar ontgiftingsenzymen in het duodenum van FAP patiënten. Er is geen verschil gevonden in de ontgiftingscapaciteit van het duodenum van FAP patiënten en controles. Ook het genotype van belangrijke isovormen van de ontgiftingsenzymen, die aanwezig zijn in het duodenum, is bestudeerd. De onderzochte polymorfismen bleken geen voorspellende waarde voor de ontwikkeling van duodenum adenomen te hebben. In een immunohistochemische studie is gekeken naar de aankleuring van E-cadherine, β -catenine en SMAD4 in normaal en adenomateus weefsel van FAP en niet-FAP patiënten uit het duodenum en colon. Er is een significant verlies gevonden van extracellulair E-cadherine in adenomen en normaal weefsel van zowel het duodenum als het colon van patiënten met FAP. Verder zijn de chromosomale afwijkingen en veranderingen in de methylering van verschillende genen bestudeerd, in zowel sporadische als FAP-gerelateerde duodenumcarcinomen. In 60% van de sporadische carcinomen werd een amplificatie gevonden in bepaalde gebieden op chromosoom 12, terwijl in de FAP-gerelateerde carcinomen deze afwijkingen nooit werden gevonden. In tegenstelling, hypermethylering van het gen *PAX6* werd weer alleen gezien in de FAP-gerelateerde carcinomen. Gal lijkt een rol te spelen bij de formatie van adenomen in het duodenum van FAP patiënten, onder meer omdat deze adenomen vooral rondom de papil van Vater geconcentreerd zijn. Gedurende 3 maanden zijn vijf patiënten behandeld met ursodeoxycholzuur (UDC) (25 mg/kg eenmaal daags). Uit deze studie blijkt dat UDC goed wordt verdragen door FAP patiënten (zonder colon) en dat hun gal verrijkt is met dit galzuur. Na hitte inactivatie van de pancreasenzymen, bleek de cytotoxiciteit van de gal na de interventie significant lager dan voor de interventie. Ook bleek de cyclooxygenase-2 (COX-2) expressie verminderd te zijn na de UDC interventie (niet-significant). Dit proefschrift geeft nieuwe inzichten in de ontwikkeling van adenomen en carcinomen in het duodenum van FAP patiënten. Chemopreventie zou de behandeling van de toekomst kunnen worden en de eerste resultaten van de ursodeoxycholzuur interventie in FAP patiënten lijken veelbelovend.

Dit promotieonderzoek is uitgevoerd op de afdelingen Maag-, Darm- en Leverziekten en Pathologie van het UMC St Radboud in Nijmegen onder leiding van prof. dr. J.H.J.M. van Krieken, Dr. W.H.M. Peters , Dr. F.M. Nagengast en Dr. I.D. Nagtegaal.