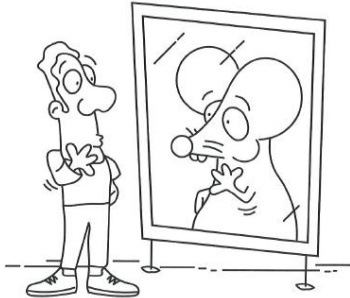


**Using the mouse to study  
Barrett's Esophagus**

We ain't that different after all

Daniëlle Straub



**Samenvatting van het proefschrift**

D. Straub

*"Using the mouse to study Barrett's  
Esophagus: We ain't that different after all"*

**Promotiedatum:** 12 februari 2020

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. K.K. Krishnadath

**Copromotores:**

Dr. K.B. Parikh

De belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een Barrett's slokdarm (BE), een voorstadium van adenocarcinoma, is reflux. BE wordt gedefinieerd als de vervanging van normaal slokdarm epitheel door cilindrisch (maag- of darmtype)epitheel in het onderste deel van de slokdarm. In een chirurgisch geïnduceerd reflux muis model hebben we aangetoond dat de aanwezigheid van maag-type metaplasie voorafgaat aan de verdere ontwikkeling naar het darm-type. Aanwezigheid van matrix metalloproteases (MMP's), een belangrijke groep moleculen die betrokken zijn bij ontstekingen, wordt gevolgd door activering van BMP4/pSMAD-signalering en expressie van intestinale factoren zoals CDX2 en MUC2 tot gevolg.

BMP4 is actief tijdens de embryonale ontwikkeling, maar komt in de volwassen slokdarm niet meer tot expressie. Zijn antagonist Noggin voorkomt binding van BMP aan zijn receptor. In een noggin-/- muis model zien we de ontwikkeling van meerlagige klieren op de overgang van de slokdarm naar de maag. Deze klieren bevatten zowel slokdarm type cellen, als maag- en darm type cellen. Als we vervolgens in dit model BMP expressie tegengaan, zien we verhoogde regeneratie van slokdarm cellen terwijl de maag en darm-type cellen afnemen. Effectieve remming van BMP kan worden gebruikt om BE tegen te gaan en het kankerrisico van BE te verminderen.

Galzuren spelen een belangrijke rol in de progressie van BE naar adenocarcinoma. Wij toonden in muizen aan dat bepaalde galzuren effectiever zijn in het induceren van meerlagige klieren. Wij vergeleken deze meerlagige klieren met menselijke submucosale glands in de slokdarm en

vonden opmerkelijke overeenkomsten, zowel structureel als functioneel. Omdat in mensen wordt gesuggereerd dat BE ontstaat uit deze submucosale klieren veronderstelden wij dat in muizen BE ontstaat uit deze meerlagige klieren. In de toekomst kan dit fysiologische reflux-muis model worden gebruikt om de moleculaire processen verder te ontrafelen en cel populaties te traceren om zo de oorsprong van BE te achterhalen.