



Samenvatting van het proefschrift

V.T. Janmaat
"Carcinogenesis, prediction and palliative treatment of gastrointestinal cancer"

Promotiedatum: 27 oktober 2020
Universiteit: Erasmus University Rotterdam

Promotores:
Prof. dr. M.P. Peppelenbosch
Prof. dr. M.J. Bruno

Copromotores:
Prof. dr. V.M.C.W. Spaander
Dr. G.M. Fuhler

Het voornaamste doel van mijn proefschrift is het verkrijgen van een beter begrip van de herkomst van Barrett slokdarm aangezien daar nog beperkte kennis over is. Het proefschrift toont aan dat de volgorde waarin HOX genen gecodeerd zijn in het genoom parallel loopt met de volgorde waarin zij tot expressie komen langs de lengteas van het maagdarmkanaal. In de Barrett slokdarm komen de HOX genen tot expressie in een patroon vergelijkbaar met dat van de dikke darm. Dit patroon wordt gekenmerkt door een sterk verhoogde expressie van HOXA13 in de Barrett slokdarm ten opzichte van het omliggende weefsel. Deze afwijkende expressie van HOX-genen wordt ook gezien in de stamcellen van het slijmvlies van het maagdarmkanaal en de Barrett slokdarm. Opvallend was dat bij gezonde mensen het normale expressie patroon van HOX genen onderbroken werd door expressie van HOXA13 in de slokdarm en slokdarm-maag overgangsregio. HOXA13 werd gevonden net voorbij de overgang van de slokdarm naar de maag en in de klieren van de slokdarm. We vonden dat HOXA13 de expressie van het epidermale differentiatie complex onderdrukt en dat het de groeisnelheid van de cellen laat toenemen. Dit vonden we terug in zowel een Barrett slokdarm cel model en een cel model van plaveiselcellen van de slokdarm. In een levend model waarin door cellijnen een slijmvlies kan worden gevormd,

produceert een normale Barrett cellijn zowel klier type slijmvlies met kolom vormige cellen alsook plaveisel type slijmvlies. Het uitschakelen van HOXA13 in deze cellijn zorgt voor verminderde ontwikkeling van het klier type slijmvlies. Al deze bevindingen samen leiden tot de conclusie dat kennis van de expressie en de functie van HOXA13 informatie geven over de oorsprong en een verklaring bieden voor het bijzondere uiterlijk van de Barrett slokdarm.