



## Samenvatting van het proefschrift

C. Kestens

*"Early detection and pathogenesis during the progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma"*

**Promotiedatum:** 19 januari 2017

**Universiteit:** Universiteit Utrecht

**Promotores:**

Prof. Dr. P.D. Siersema

Prof. Dr. G.J.A. Offerhaus

**Copromotor:**

Dr. J.W.P.M. van Baal

Patiënten met een Barrett slokdarm, waarbij het normale plaveiselepitheel is vervangen door intestinale metaplasie met slijmbekercellen, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een adenocarcinoom. Het eerste deel van dit proefschrift betreft de pathogenese van de Barrett slokdarm en het adenocarcinoom. In dit proefschrift beschrijven we een actieve BMP4 signaleringsroute in het adenocarcinoom van de slokdarm en kijken we naar het effect van deze signaleringsroute in vitro. Vervolgens focussen we ons op microRNAs, zowel microRNAs die tot expressie komen in weefsel als microRNAs die circuleren in de bloedbaan. We beschrijven de functie van miRNA-203, die verhoogd tot expressie komt in plaveiselepitheel in tegenstelling tot in Barrett slokdarm en het adenocarcinoom. MiRNA-203 blijkt een rol te hebben in de barrièrefunctie van de slokdarm, waarbij het zorgt voor een verhoogde expressie van adhesie moleculen. Tot slot beschrijven we in het eerste deel van dit proefschrift de mogelijkheid om met circulerende microRNAs in plasma een onderscheid te maken tussen patiënten met een Barrett slokdarm of adenocarcinoom ten opzichte van gezonde mensen.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft het risico op maligne ontarding in verschillende patiëntengroepen met een Barrett Slokdarm. Patiënten waarbij de patholoog niet met zekerheid de aan- of afwezigheid van dysplasie kan vaststellen ("indefinite" voor dysplasie) lieten een opvallend hoog risico op maligne ontarding zien. Revisie van deze histologische coupes liet een hoge interobserver variabiliteit tussen pathologen zien. Tot slot hebben we in dit proefschrift gekeken naar het gebruik van persisterende laaggradige dysplasie als voorspeller voor het ontwikkelen van een adenocarcinoom. Patiënten die tijdens hun eerste follow-up endoscopie nogmaals LGD lieten zien hadden een verhoogde kans op het ontwikkelen van een adenocarcinoom.

Samenvattend geeft dit proefschrift aanknopingspunten voor het ontwikkelen van nieuwe therapeutische of screeningsmethoden en om het huidige surveillance beleid te optimaliseren.