



Samenvatting van het proefschrift

A.C. Pacheco Correia
"Novel diagnostic methods and treatment for Barrett's Esophagus"

Promotiedatum: 3 november 2022

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. K.K. Krishnadath

Copromotor:
Dr. S. Calpe

Tot op heden is het nog steeds onduidelijk wat de prevalentie van BE in de algemene bevolking is. Om deze prevalentie vast te stellen is bevolkingsbrede screening nodig. De ontwikkeling van betaalbare screeningtools en biomarkers voor populatiegewijze screening, surveillance en diagnostische triage is vereist. In BE is eerder beschreven dat BMP4 sterk tot expressie wordt gebracht in BE-slijmvlies, maar lage expressie in gezonde plaveiselmucosa.

In het eerste deel van dit proefschrift laten we het potentieel zien van circulerende BMP's als diagnostische biomarkers voor de detectie van BE. We hebben de niveaus van BMP2, BMP4 en BMP5 onderzocht in bloedmonsters van BE-patiënten en controles. BMP2 en BMP5 waren significant verhoogd in de BE-patiëntengroep. Na multivariate analyse was BMP5 geassocieerd met een verhoogd risico op BE, zonder associatie met andere risicofactoren.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we het vermogen van anti-BMP4 en anti-BMP2 lama-afgeleide antilichamen in termen van specificiteit, effectiviteit en hun functionele potentieel in verschillende preklinische muismodellen onderzocht. De karakterisering van anti-BMP2/4-lama-afgeleide

antilichamen werd aanvankelijk uitgevoerd door Calpe, S. et al.. We zetten hun karakteriseringen voort door hun specificiteit en neutralisatievermogen te bepalen in vergelijking met commercieel verkrijgbare BMP-remmers.

Onze van lama's afgeleide antilichamen werden vergeleken met drie verschillende soorten BMP-remmers: natuurlijke antagonisten, BMPR-remmers met kleine moleculen en conventionele monoklonale antilichamen. Onze van lama's afgeleide antilichamen bleken specifiek te zijn en met betere neutralisatiecapaciteiten. We hebben hun functionele mogelijkheden verder onderzocht in een in vivo organoïde model, neo-zuilvormig epitheel in een transgeen Barrett's slokdarmmodel en op ons cryoablatiemodel. Van anti-BMP2/4-lama afgeleide antilichamen bleken in vivo zeer specifieke en selectieve remmers te zijn, die plaveiselregeneratie en proliferatie bevorderen, zonder de BMP7-rol in het plaveiselepitheel te beïnvloeden. De in vivo modellen hielpen BMP2 en BMP4 te benadrukken als een cruciaal moleculair therapeutisch doelwit voor de behandeling van BE.