



## **Samenvatting van het proefschrift**

A. van de Winkel

*"Barrett's Oesophagus: New insights in the genetic patchwork of transdifferentiation and malignant transformation"*

**Promotiedatum:** 15 december 2011

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

### **Promotores:**

Prof. dr. E.J. Kuipers

Prof. dr. M.P. Peppelenbosch

### **Co-promotor:**

Dr. L.J.W. van der Laan

De behandeling en vooruitzichten voor patiënten met een slokdarm carcinoom zijn weinig hoopgevend. Vroegtijdige detectie en preventie is noodzakelijk, en daarom richt veel onderzoek zich op de premaligne Barrett slokdarm, waarin gezond slokdarm epitheel vervangen is door darmachtig epitheel. De precieze ontstaanswijze en progressie van een Barrett slokdarm is onduidelijk. Daarom heeft dit proefschrift zich gericht op genen die van belang kunnen zijn hierin.

Allereerst vonden wij dat de nucleaire receptor Pregnane X Receptor (PXR) niet aanwezig is in gezond slokdarm epitheel, maar wel in het darmachtige epitheel van Barrett slokdarm en adenocarcinomen. In adenocarcinomen werd PXR na blootstelling aan galzuren, in de celkernen gevonden waar het actief andere genen reguleert. Wij concluderen dat PXR mogelijk een voorspeller is van progressie in Barrett slokdarm. In een histologische studie hebben wij deze hypothese verder onderzocht en hierin aangetoond dat de combinatie van de eerder bestudeerde galzuur receptor Farnesoid X Receptor (FXR) en PXR, klinische waarde hebben voor de diagnostiek van dysplasie.

Verder vonden wij dat bepaalde DNA mutaties in het regulerende deel van het Vitamine D receptor (VDR) gen geassocieerd zijn met een verminderd expressie van het VDR gen in Barrett slokdarm middels de binding van transcriptie factor GATA1. Het haplotype dat deze mutaties omvat is bovendien geassocieerd met een twee maal lager risico op het manifesteren van een Barrett slokdarm (OR 0.44; 95%CI 0.23-0.85) of adenocarcinoom in de slokdarm (OR 0.50; 95%CI 0.27-0.96). Het identificeren van dragers van dit haplotype is een eerste stap in het ontwikkelen van persoonspecifieke behandelingen voor slokdarmkanker.

Tenslotte zochten we genen die verantwoordelijk kunnen zijn voor Barrett's slokdarm. Een proces vergelijkbaar met Barrett's metaplasie vindt plaats tijdens de embryonale ontwikkeling van het maagdarmkanaal, waarin Homeobox (HOX) genen een cruciale rol spelen. Wij toonden het belang van HOXA genen aan voor het epitheel van het volwassen maagdarmkanaal en identificeerden HOXA7 en A11 als belangrijke galgereguleerde spelers in Barrett metaplasie. Aanvullende studies zijn nodig om de regulerende rol van HOX genes te bestuderen in het ontstaan van Barrett slokdarm. ◀