



Samenvatting van het proefschrift

Vivianda Menke

“Barrett slokdarm: oorsprong, ontwikkeling en mogelijkheden voor therapeutische interventie”

Promotiedatum: 26 oktober 2012

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. E.J. Kuipers

Prof. dr. P.D. Siersema

Co-promotor

Dr. J.G. Kusters

Een Barrett slokdarm komt ongeveer in 2% van de westerse bevolking voor en ontwikkelt zich jaarlijks tot een adenocarcinoom (slokdarmkanker) bij 0.5% van deze patiënten. De incidentie van het adenocarcinoom is snel gestegen in de afgelopen jaren en de ziekte wordt, haast zonder uitzondering, gekenmerkt door een lethaal verloop. Een Barrett slokdarm ontstaat onder invloed van multiële factoren, zoals genetische, infectieuze, immunologische en omgevingsfactoren. Chronische reflux van maag- en galzuren converteren het ‘normale’ plaveiselcelepitheel naar darmachtig cilindrisch epitheel. In een chirurgisch muizen- en rattenmodel met chronische reflux (Hoofdstuk 2, 3 en 4) toonden wij aan, dat gedurende deze conversie van het epitheel, de immuun respons een overstap maakt van de cellulaire (Th1) respons in oesofagitis naar een humorale (Th2) respons in de Barrett slokdarm. Een vervolgstudie suggereert dat de Th1 immuun respons essentieel is voor de ontwikkeling van een Barrett slokdarm, en zelfs zozeer, dat mensen met een dominante Th1 immuun respons gevoeliger zijn voor een Barrett slokdarm. Mutaties in genen leiden uiteindelijk tot de ontwikkeling van een adenocarcinoom. Wij vonden dat variaties in TNF, EGF en Myo9B genen predisponeren voor de ontwikkeling van een Barrett slokdarm (Hoofdstuk 5, 6 en 7). Een variatie in het PXR is mogelijk een voorspeller is van weefselprogressie (dysplasie) in een Barrett slokdarm, het zogenaamde voorstadium van een adenocarcinoom (Hoofdstuk 8). Tenslotte hebben we de rol van Notch onderzocht (Hoofdstuk 9) in relatie tot de Barrett slokdarm, omdat Notch de celontwikkeling van gezond en neoplastisch darmepitheel reguleert. Het bleek dat Notch afwezig is in normaal plaveiselcelepitheel en een actieve rol speelt in Barrett epitheel. Vervolgens hebben wij aangetoond in een Barrett slokdarm dat lokale toediening van Notch remmers het epitheel kan converteren, zodat Notch therapie van

toepassing kan zijn voor de toekomstige behandeling van een Barrett slokdarm. Er is meer onderzoek nodig naar de factoren die essentieel zijn in de ontwikkeling van een Barrett slokdarm. Uiteindelijk zal op die manier de behandeling van een Barrett slokdarm en daarmee het adenocarcinoom ontwikkeld kunnen worden. ◀