

Titel proefschrift: Signal transduction & drug intervention in colon cancer

Door: Carina L. Bos

Promotiedatum: 15 september 2006

Colonkanker is een belangrijke ziekte. In Nederland is darmkanker bij mannen de derde en bij vrouwen de tweede meest voorkomende kankersoort. Per jaar worden er in Nederland ongeveer 9600 nieuwe gevallen van colonkanker gediagnosticeerd en sterven ongeveer 4400 patiënten aan deze ziekte. Voorkomen van colonkanker is potentieel een belangrijke interventie. Van non-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), waaronder aspirine en mesalazine, is bekend dat zij een chemopreventief effect hebben op de ontwikkeling van colonkanker. Tot op heden is weinig bekend over het werkingsmechanisme van de chemopreventie van NSAID's in het kader van colonkanker.

In het eerste deel van dit proefschrift worden experimenten beschreven met als doel meer inzicht te krijgen in het werkingsmechanisme van NSAID's met name ten aanzien van signaaltransductie. Allereerst is onderzoek gericht naar de belangrijkste signaaltransductieroute in colonkanker, de Wnt/ β -catenine signaaltransductieroute. Zowel behandeling met aspirine als met mesalazine leidt tot verminderde activiteit van deze signaaltransductieroute. Daarnaast leidt de behandeling met zowel aspirine als mesalazine tot inactiviteit van het proteïne fosfatase 2A (PP2A), dit effect op PP2A activiteit is noodzakelijk voor het inhiberende effect van deze middelen op de Wnt/ β -catenine signaaltransductie.

Een ander mogelijk belangrijk aangrijpingspunt van NSAID's is mTOR (mammalian target of rapamycin) signaaltransductieroute. mTOR controleert celgroei en proliferatie en uit recente literatuur blijkt dat mTOR een belangrijke rol zou kunnen spelen in kanker. Uit onze experimenten blijkt dat mesalazinebehandeling leidt tot de inactiviteit van de mTOR signaaltransductieroute, door verminderde activiteit het mTOR proteïne zelf evenals van zijn targets p70 S6 kinase (R6K1) and S6 ribosomaal proteïne (S6).

In het volgende deel van het proefschrift is het chemopreventieve mechanisme onderzocht van NCX4040, een nieuwe soort NSAID die ook stikstof monoxide (NO) vrij laten komen (ook bekend als NO-donerende NSAID's). Zowel aspirine als NO blijken niet verantwoordelijk voor het apoptotische effect van NCX4040, dit in tegenstelling tot de huidige denkwijze. Uit ons onderzoek blijkt dat een ongesubstitueerd quinon methide (QM) fungeert als actief cytotoxisch component. Ook blijkt uit onze data dat de precursors van QM's mogelijk een rol in de behandeling van kanker spelen.

In het laatste deel van dit proefschrift hebben we het antitumor effect van violacein, een pigment geïsoleerd uit *Chromobacterium violaceum*, een bacterie die gevonden wordt in het regenwoud in Brazilië, onderzocht. Hiervoor werden leukemie en colonkanker cellijnen gebruikt om hiermee het werkingsmechanisme te ontrafelen en zo mogelijke klinische toepassing(en) te ontdekken. In de eerste plaats hebben we de antitumor activiteit van violacein onderzocht door het effect van violacein op "death receptor" signaaltransductieroutes in een leukemie cellijn (HL60), maar ook in niet-getransformeerde cellen te evalueren. Violacein heeft een cytotoxisch effect

op HL60 cellen, doordat violaceinbehandeling leidt tot: geïnduceerde activiteit van p38 MAP kinase, geïnduceerde activiteit van caspase 8 en de verhoogde niveaus van proinflammatoire producten van de NF- κ B route. Dit effect werd alleen gezien in HL60 cellen en niet in ongetransformeerde cellen, dit is vanuit een klinisch oogpunt een zeer interessant gegeven. In de tweede plaats hebben we de mogelijkheid van violacein als chemotherapeuticum onderzocht in colonkanker. In deze experimenten laten we zien dat violacein een cytotoxisch effect heeft in colonkanker cellijnen. Verder blijkt dat een combinatie van violacein en 5-fluorouracil (5-FU) ervoor kan zorgen dat een 5-FU ongevoelige cellijn weer 5-FU sensitief wordt. Dit effect wordt bereikt door de activiteit van het eiwit Akt te blokkeren en apoptose te induceren.

Het hierboven beschreven promotieonderzoek is verricht op de afdeling Experimentele Inwendige Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, onder leiding van Prof.dr. D.J.Richel en Prof.dr. M.P.Peppelenbosch.