



Samenvatting Proefschrift

Pim. J. Koelink

'5-ASA – Colorectal Cancer – Cell Death, an intriguing threesome'

Promotiedatum: 14 januari 2010

Universiteit Leiden

Promotores:

Prof. dr. D.W. Hommes

Prof. dr. C.B.H.W. Lamers

Co-promotor:

Dr. ir. H.W. Verspaget

5-ASA (5-Aminosalicylzuur, mesalazine) wordt al decennia gebruikt voor de behandeling van chronisch inflammatoir darmlijden (Inflammatory Bowel Disease, IBD). IBD patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van dikke darmkanker en dit is daarom een gevreesde complicatie. Resultaten van epidemiologisch onderzoek duiden erop dat 5-ASA therapie ook het ontstaan van dikke darmkanker kan voorkomen bij deze patiënten.

De resultaten uit een muizen-studie, zoals beschreven in dit proefschrift, laten inderdaad zien dat lokale 5-ASA therapie het ontstaan van ontstekings-geïnduceerde dikke darmkanker kan voorkomen. Tevens worden experimenten met darmkankercellen in kweek (in vitro) beschreven die laten zien dat 5-ASA ook directe anti-kanker effecten heeft, zoals het remmen van de celdeling van darmkankercellen, het remmen van de kanker-progressie Transforming Growth Factor(TGF)- β route, en het induceren van gereguleerde celdood (apoptose). Het induceren van apoptose in darmkankercellen is een van de belangrijkste doelen van anti-kanker therapie. Deze inductie van apoptose door 5-ASA werd ook bij darmkankercellen in de patiënt (in vivo) gevonden.

In aanvullende studies werd onderzocht of de mate van apoptose in de darmtumor een prognostische factor is voor het klinisch beloop van de patiënt. Dit bleek inderdaad het geval te zijn, een hoge mate van apoptose van met name stromale cellen was voorspelbaar voor een gunstig beloop. Ook de aanwezigheid van kankerceldood-producten in het bloed van de dikke darmkanker patiënten was een prognostische factor voor het klinisch beloop van de patiënt, waarbij juist het aanwezig zijn van deze producten voorspelbaar was voor een ongunstig beloop. De conclusies uit het proefschrift zijn dat 5-ASA ontstekings-geïnduceerde dikke darmkanker kan voorkomen. De diverse studies naar de effecten van 5-ASA op darmkankercellen in vitro en in vivo illustreren de anti-kanker effecten van deze medicatie. Daarom moet er zeker gedacht worden om 5-ASA medicatie te implementeren in een toekomstig behandelingschema voor dikke darmkanker. Bovendien heeft de mate van celdood van stromale- en tumorcellen en de hoeveelheid afbraakproducten in de circulatie een voorspellende rol in het klinisch ziekteverloop van de patiënt. Het bepalen van deze parameter(s) zou daarom als een relevant selectiecriteria voor behandeling (en voor het volgen van de behandeling) in de kliniek kunnen gelden. ◀