



Samenvatting van het proefschrift

Rutger J. Jacobs

"Mechanism of action of statins in colorectal cancer"

Promotiedatum: 10 oktober 2013

Universiteit: Universiteit Leiden

Promotor:

Prof. dr. D.W. Hommes

Co-promotor:

Dr. J.C.H. Hardwick

Dr. L.L. Kodach

Dikkedarmkanker (CRC) is een van de meest voorkomende oorzaken van overlijden ten gevolge van kanker in de westerse wereld en de lange termijn overleving is niet goed met ongeveer 50%. Daarom is er behoefte aan betere strategieën om deze ziekte te bestrijden. Succesvolle behandeling is afhankelijk van vroege diagnose en huidige oncologische behandelingen zoals radiotherapie en chemotherapie hebben relatief weinig impact op de lange termijn overleving. Momenteel is de hoop voornamelijk gevestigd op vroege detectie en verwijdering van maligniteiten en poliepen met screeningsprogramma's, met teleurstellende resultaten. CRC ontwikkelt zich langzaam en is daarom erg geschikt voor vroege detectie en preventie. Eén van deze methoden is chemopreventie, het langdurig gebruik van een middel dat de eigenschap heeft om de ontwikkeling van maligniteiten te beïnvloeden op moleculair niveau. Door het beïnvloeden van specifieke signaal transductie paden heeft chemopreventie als doel om het ontwikkelen van kanker tegen te gaan. Gezien de sterke voordelen op hart- en vaatziekten gepaard gaande met het gebruik van Statine, vormt dit middel een zeer gunstige kandidaat om te gebruiken als chemopreventicum ter voorkoming van CRC. De focus van dit proefschrift was te onderzoeken of Statines in staat zijn om colon carcinoom vorming te beïnvloeden en of zij eventueel gebruikt zouden kunnen worden in een klinische chemopreventieve of adjuvante setting in CRC. In eerste instantie laten we zien dat het gebruik van Statines leidt tot een sterk significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van darmkanker. Deze risicoreductie wordt sterk beïnvloed door de expressie van een bepaald eiwit, maar is ook significant in de gehele populatie. Daarnaast hebben we laten zien hoe Statines deze risico reductie teweegbrengen. Statines zijn in staat zijn om colon carcinoom cellen te beïnvloeden op zeer veel verschillende manieren. Van membraan receptorexpressie, -lokalisatie en -cycling, tot een effect op het gehele kineoom door veranderde kinase activiteiten leidend tot verminderde kanker activiteit, en tot genexpressie veranderingen. Al deze veranderingen zorgen voor een verminderde kans

van een cel tot het ontwikkelen van een kankercel. En dat ze gevoeliger worden voor chemotherapie. Concluderend geven onze resultaten bewijs dat Statines een zeer interessante en aantrekkelijke optie zijn voor gebruik als medicijn in een chemopreventieve of adjuvante setting. ◀