



Samenvatting van het proefschrift

M.C.B. Wielenga

"Between cancer and therapy - studies of the colon"

Promotiedatum: 22 januari 2016

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. Dr. G.R. van den Brink

Co-promotors:

Dr. J.H. Heijmans

Dr. V. Muncan

In dit proefschrift hebben wij onderzoek gedaan naar darmkanker in de breedste zin van het woord. Met behulp van dierexperimenten en in vitro studies met menselijk materiaal onderzochten we onder andere de rol van hormonen bij de ontwikkeling van darmkanker en hoe we therapie-resistente kankerstemcellen toch gevoelig voor chemotherapie kunnen maken.

Allereerst onderzochten we hoe het komt dat het vrouwen relatief beschermd zijn tegen darmkanker ten opzichte van mannen. Opvallend genoeg bleek dit te berusten op een pro-tumorigeen effect van mannelijke hormonen en niet een bescherming van vrouwelijke hormonen zoals tot op heden werd aangenomen. Deze bevinding leek in contrast met het feit dat post-menopausale hormoonsuppletie met vrouwelijke hormonen wel beschermt tegen darmkanker. Deze discrepantie hebben we verder onderzocht en we toonden aan het synthetisch progestageen MPA alleen maar een beschermend effect heeft na de menopauze. Dit impliceert dat vruchtbare vrouwen geen baat zouden hebben bij chemopreventie met behulp van MPA.

De ontwikkeling van 'sporadische' darmkanker verschilt van de darmkanker die ontstaat in de context van chronische ontsteking zoals we bijvoorbeeld zien bij patiënten met IBD. Dit geldt ook voor de rol van hormonen. In tegenstelling tot sporadische darmkanker, vonden we dat oestrogenen de ernst van colitis verergerden en de progressie naar colitis-geassocieerde darmkanker versterkten.

In het laatste deel van het proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar kankerstemcellen. Deze behelzen een kleine subpopulatie van cellen binnen een tumor die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor tumor-initiatie en groei. Doordat ze resistenter zijn tegen chemotherapie dan de rest van de tumorcellen worden ze ook verantwoordelijk gehouden voor relapse na initieel goede respons op chemo. In ons onderzoek toonden we aan we door van het middel van de prikkelen van het endoplasmatisch reticulum de kankerstemcellen gevoeliger worden voor chemotherapie wat uiteindelijk leidde tot veel betere respons in muizenproeven.