



KANKERONDERZOEKFONDS LIMBURG

PROJECT: “Lichaamslengte en –gewicht, gewichtsverandering en lichamelijke activiteit als dertiminanten van dikke darmkanker, en de rol van epigenetische veranderingen in dikke darmkanker”

prof. dr. Van den Brandt, prof. dr. Van Engeland, prof. dr. ir. Weijnenberg en dr. ir. Goldbohm

Mede dankzij de steun van het Kankeronderzoeksfonds Limburg is bij de vakgroepen Epidemiologie en Pathologie van de Universiteit Maastricht gewerkt aan het onderzoek naar de relatie tussen de energie balans en het risico op dikkedarmkanker rekening houdend met epigenetische tumorkarakteristieken.

Doelstellingen van het onderzoek waren:

Het kwantificeren van het effect van overgewicht, gewichtsverandering na de leeftijd van 20 jaar en lichamelijke activiteit op het risico voor darmkanker in de Nederlandse bevolking.

Het onderzoeken van lichaamsgewicht, lichaamsverandering na de leeftijd van 20 jaar, energie-restrictie en lichamelijke activiteit op diverse epigenetische veranderingen in dikke darmkanker.

Dit onderzoek is uitgevoerd binnen de langlopende prospectieve Nederlandse Cohort Studie naar voeding en kanker (NLCS). De NLCS bestaat uit 120.852 mannen en vrouwen die bij aanvang van de studie in 1986 een leeftijd tussen de 55 en 69 jaar hadden en een vragenlijst over eetgewoonten, levensstijl en andere risicofactoren voor kanker, ingevuld hebben. Het cohort werd gevolgd door het optreden van incidentie kankergevallen door een koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie en Palga (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geregistreerd Archief). Bij aanvang van de studie, direct na de beginmeting, is een subcohort van 5.000 personen willekeurig geselecteerd voor het schatten van de opgebouwde persoonstijd door middel van de follow-up van de vitale status. Na een follow-up periode van 16,3 jaar, werd dikkedarmkanker vastgesteld bij 3.360 personen uit het totale cohort. Tumormateriaal werd verzameld van dikkedarmkankerpatiënten geregistreerd in de eerste 7,3 jaar van de follow-up, met uitzondering van de eerste 2,3 jaar. Van 734 patiënten was voldoende DNA materiaal aanwezig voor moleculaire analyses.

Ten aanzien van de eerste doelstelling hebben we gevonden dat de effecten van gewicht, gewichtsverandering na 20-jarige leeftijd en lichamelijke activiteit geslachtsspecifiek zijn. Overgewicht blijkt een risicofactor voor dikkedarmkanker in mannen te zijn vooral in de

distale dikkedarm. Lichaamslengte blijkt voornamelijk een risicofactor voor vrouwen te zijn en overgewicht lijkt gerelateerd te zijn aan dikkedarmkanker in vrouwen met de laagste lichamelijke activiteit. Regelmatige lichamelijke activiteit gedurende langere tijd en een laag aantal werk-gerelateerde zittingen bleek te beschermen tegen dikkedarmkanker, met name de distale colon, terwijl de resultaten voor rectumkanker minder duidelijk waren [1].

Ten aanzien van de tweede doelstelling vonden we dat de relatie tussen gewicht en lichamelijke activiteit enerzijds en dikkedarmkanker anderzijds niet anders was voor tumoren met of zonder het CpG Island Methylator Phenotype (CIMP). Echter het bleek dat het tijdstip van blootstelling gedurende het leven van belang was voor bovengenoemde relaties. Gewicht op 20-jarige leeftijd en de blootstelling aan de Hongerwinter gedurende de adolescentie was voornamelijk gerelateerd aan dikkedarmkanker dat gekarakteriseerd werd door CIMP.

De adolescentie is een periode van snelle groei en verandering en we stelden de hypothese op dat de gevolgen van blootstelling aan heftige omstandigheden gedurende deze periode van het leven, zoals de Hongerwinter, de ontwikkeling van epigenetische mechanismen beïnvloedt.

We hebben onlangs onderzocht of de relaties tussen onderdelen van de energie-balans en dikkedarmkanker anders zijn voor tumoren met of zonder methylering in genen betrokken in het Insulineachtige groeifactor systeem (Insulin-Like growth Factor, IGF). Deze genen zijn van belang voor de normale groei en zijn ook bewezen van belang bij de ontwikkeling van kanker. Het bleek dat overgewicht en energie restrictie in de jeugd voornamelijk samenhangen met tumoren die veel methylering vertoonden in de promotor regio's van de IGFBP genen.

Bovengenoemde resultaten hebben ons aangezet tot het schrijven van een wetenschappelijk artikel waarin wij een aantal nieuwe hypothesen rondom de mechanismen voor het belang van de energie balans en dikkedarmkanker voorstellen. Verder onderzoek naar het belang van de vroege blootstelling in het leven versus de latere blootstelling, het belang van het onderzoeken van moleculaire veranderingen in hele biologische pathways door middel van verschillende invalshoeken (gen expressie, methylering, mutaties, en genetische variatie. Verder blijkt het concept CIMP steeds meer ook bij andere tumoren te worden onderzocht. Er is momenteel discussie in het veld omtrent de definitie van CIMP en de juiste manier om CIMP te bepalen. We hebben hierover een opiniestuk geschreven waarin het CIMP concept wordt bediscussieerd aan de hand van de huidige stand in de wetenschap. Dit artikel is op voorwaarde van revisie geaccepteerd door het wetenschappelijke tijdschrift Cancer Research [3]. Tevens hebben we een uitgebreide moleculaire classificatie (MSI, CIN, CIMP) van colorectaal carcinomen uitgevoerd ten einde moleculaire subgroepen te identificeren en het effect van deze moleculaire veranderingen op prognose te bestuderen[2]. Tot slot zijn wij voornemens ons onderzoek te richten op genetische variatie in genen die van belang zijn voor dikkedarmkanker. De eerste studie hierover zal zich richten op genen van belang in het IGF pathway. We zijn tevens een artikel aan het voorbereiden over de aanpak van gen-omgevingsinteractie onderzoek in grootschalig populatie onderzoek in het tijdperk van genomwijde associatie studies [4,5].