

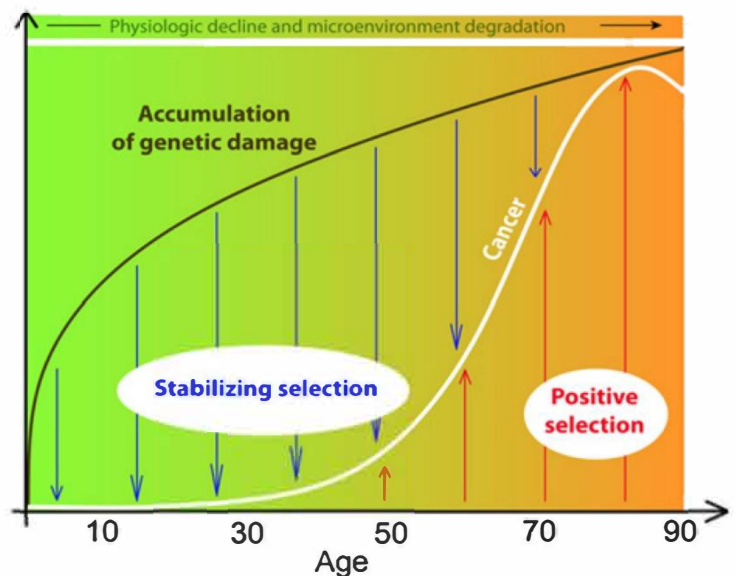
Nieuwsbrief kanker: hoe bijwerkingen voorkomen en wat na de behandeling?

1. Genetica vs. epigenetica en het ontstaan van tumoren

Kanker, het is een ziekte waar zo goed als ieder van ons mee geconfronteerd wordt. Zelfs het niet in onze directe familiale omgeving, dan is het wel bij vrienden of kennissen. Bij de vraag waarom de ene persoon net wel kanker ontwikkelt en de andere niet, krijgen we al te vaak te horen dat dit louter toeval is. Dat het enkel en alleen te maken heeft met het ontstaan van DNA mutaties in de verkeerde genen en de pech dat deze bewuste mutaties zich juist bij die ene persoon hebben voorgedaan. Deze beweringen zijn echter nogal kort door de bocht. Elk van ons wordt namelijk voortdurend geconfronteerd met DNA mutaties, wanneer tijdens de celdeling fouten optreden in de DNA replicatie die niet worden gecorrigeerd. De meeste van deze mutaties ontstaan zelf nog voor het 30^e levensjaar (Figuur 1). Maar waarom krijgt dan niet iedereen kanker en waarom komt kanker meestal pas op latere leeftijd voor? Er zijn namelijk meer factoren die het ontstaan van tumoren beïnvloeden dan louter DNA mutaties. Zo is er bijvoorbeeld een uitermate belangrijke rol weggelegd voor de micro-omgeving waar een tumorcel tegenin moet gaan om zich tot een volwaardige kanker te kunnen ontwikkelen. Dit werd in 2011 reeds uitvoerig besproken in een review artikel in het gerenommeerde tijdschrift Nature Medicine.¹

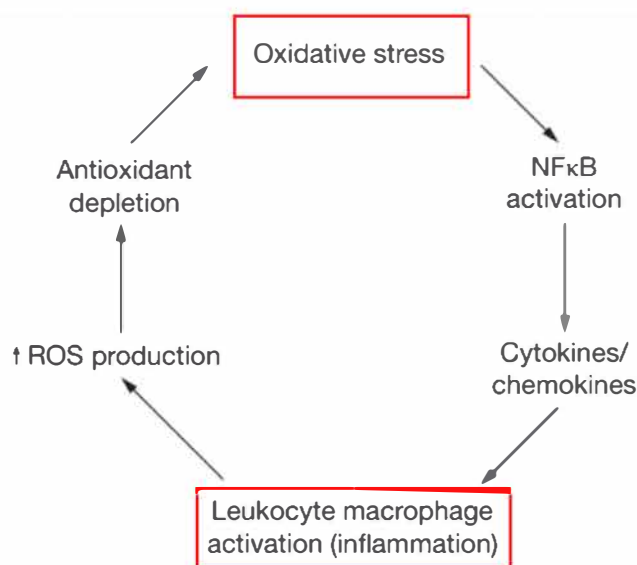
Het ontstaan van kanker kent geen rechtlijnige DNA mutatie oorsprong (Figuur 1).² Dit blijkt onder andere uit een recent wetenschappelijk artikel dat gepubliceerd werd in het vakblad Science.³ In dit artikel onderzocht men de genetische profielen van 13 kankers, waarvan het risico vele malen verhoogd wordt door roken. Uit dit onderzoek bleek dat bij 9 van de 13 kankers geen verschil te vinden was in het aantal aanwezige mutaties tussen rokers en niet-rokers. In totaal bleken voor alle kankers samen het aantal mutaties in rokers slechts gestegen met een factor 1,15. Deze kleine stijging in het aantal DNA mutaties kan dus onmogelijk het meer dan 100x hogere risico op kanker verklaren waar roken mee geassocieerd wordt.² Bijgevolg moeten er dus andere systemen in het lichaam aanwezig zijn die bepalen of een kanker zich al dan niet zal ontwikkelen.

Figuur 1: Het ontstaan van kanker kent geen rechtlijnige DNA mutatie oorsprong. Het merendeel van de mutaties in een mensenleven ontstaan nog voor het 30^e levensjaar, terwijl de incidentie van kanker pas vanaf de leeftijd van 50 à 60 jaar exponentieel toeneemt. Dit verschil wijst erop dat de ontwikkeling van tumoren minder kans krijgt in 'jonge' weefsels. Met het ouder worden zijn er mogelijk andere processen of factoren in het lichaam aanwezig waardoor tumoren in staat zijn zich sneller te gaan ontwikkelen door leeftijdsgebonden veranderingen in de micro-omgeving. Figuur overgenomen uit DeGregori et al.²



Eén van de belangrijkste systemen, dat een invloed kan hebben op de ontwikkeling van tumoren zonder de intrinsieke DNA code te veranderen, is de epigenetica. Veranderingen in het epigenoom, zoals modificaties van histonen of veranderingen in DNA methylering, kunnen de expressie van genen specifiek gaan veranderen. De epigenetische profielen die hierbij van belang zijn kunnen enerzijds overgeërfd of congenitaal verworven worden, net zoals DNA mutaties. Anderzijds kunnen allerlei factoren uit de omgeving het epigenoom modificeren en zo mee de genexpressie gaan beïnvloeden.

Net als bij de meeste ziekten, spelen omgevingsfactoren dus een uitermate belangrijke rol in het ontstaan van kanker. Dit is intussen voor vele ziekten, waaronder kanker, reeds wetenschappelijk aangetoond. Maar wat vaak te weinig aandacht krijgt is dat chronische inflammatie bijna altijd aan de basis ligt van deze ziekten. Het ontstaan van een chronische inflammatoire toestand vindt meestal zijn oorsprong in een verstoord ecosysteem dat niet kan omgaan met oxidatieve stress. Hierdoor kunnen inflammatie en oxidatieve stress zichzelf in stand houden en ontstaat een vicieuze cirkel die het probleem steeds erger zal maken (Figuur 2).⁴



Figuur 2: Oxidatieve stress en inflammatie houden zichzelf in stand. Oxidatieve stress kan via de NFκB pathway aanleiding geven tot inflammatie, wat op zich de productie van vrije zuurstofradicalen zal stimuleren en tot een verhoging van de oxidatieve stress leidt. NFκB, nuclear factor kappa B; ROS, reactive oxygen species (= vrije zuurstof radicalen). Figuur overgenomen uit Vaziri et al.⁴

Omgevingsfactoren en het verouderingsproces zorgen voor het bijkomend stimuleren van oxidatieve stress waardoor deze vicieuze cirkel nooit doorbroken wordt.⁴ De ongunstige micro-omgeving die op deze manier in stand wordt gehouden speelt in het voordeel van tumorcellen, die zomaar kunnen prolifereren waardoor een kanker zich kan ontwikkelen.⁵ Daarnaast zal een depletie van de antioxidanten en opstapeling van vrije zuurstofradicalen onvermijdelijk leiden tot een beschadiging van het mitochondriale DNA. In een later stadium kunnen mitochondriale defecten op hun beurt het nucleaire DNA gaan beschadigen via de zogenoemde 'retrograde signaling' cascade en op deze manier een primaire rol spelen in het ontstaan en de progressie van tumoren.^{6,7}

2. De rol van het methylgroep metabolisme

Methylatie is één van de meest voorkomende conjugatie- of fase II-reacties die nodig is om bepaalde metabolieten te kunnen uitscheiden. Deze reacties zijn uitermate belangrijk om 'endocrine disrupting compounds' (EDC's) zoals phtalaten, bisphenol A, insecticiden, pesticiden, herbiciden, zware metalen of de pil uit het lichaam te verwijderen. Daarnaast zijn methylatie-reacties ook frequent in andere fysiologische processen zoals bij het beschermen van genen (DNA methylatie) of de aanmaak van adrenaline en acetylcholine, om er maar enkele te noemen. Vandaar dat in bepaalde omstandigheden (vb. bij langdurige periodes met verhoogde stress, of een verhoogde blootstelling aan EDC's) de methylatie capaciteit van het lichaam ontoereikend kan worden om alle nodige metabole reacties uit te voeren. Als gevolg hiervan zal het lichaam keuzes maken en bepaalde reacties links laten liggen. Dit kan leiden tot een opstapeling van toxines, verstoringen in de regeling van DNA expressie, verminderde bescherming van specifieke genen, ... Het is dan ook niet verrassend dat defecten in het methylgroep metabolisme geassocieerd worden met een verhoogd risico op het ontwikkelen humane kankers (Tabel 1).^{8,9}

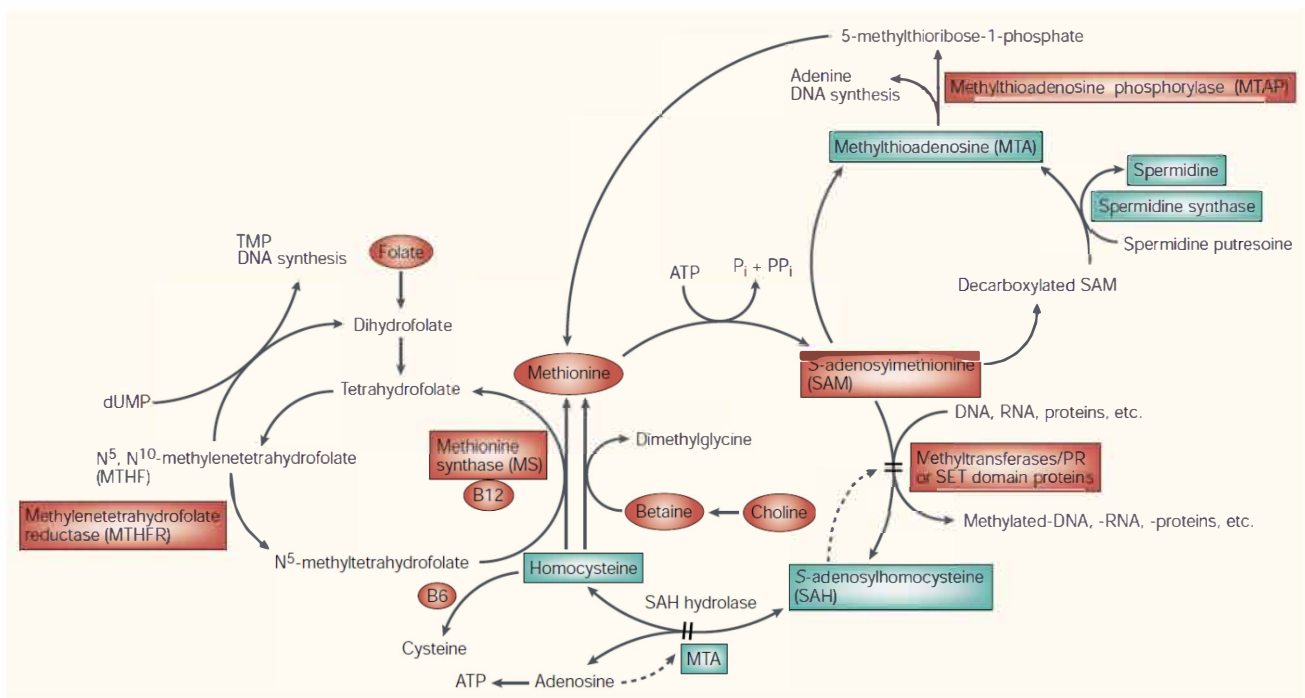
Heel interessant is dat een aantal essentiële componenten in de methionine (methyl donor) metabolisme pathway rechtstreeks uit de voeding beschikbaar zijn en dus de aanmaak van methyl donor kunnen stimuleren. Hierbij zijn **choline, betaïne, methionine en B-vitamines (B6, B12, foliumzuur)** uitermate belangrijk. Deze voedingsstoffen zijn vaak in abnormaal lage hoeveelheden aanwezig bij kanker en lage levels of tekorten ervan worden dan ook op hun beurt gelinkt met het ontstaan van humane kankers (Figuur 3).⁸

Tabel 1: Humane kankers gelinkt aan defecten in de methionine pathway

Defect	Cancer type	References
Folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 deficiency	Colorectal cancer	74,82
	Breast cancer	83
	Cervical cancer	51
	Lung cancer	53
	Stomach cancer	84
	Pancreatic cancer	85
	Multiple myeloma	84
Hypomorphic alleles of methylenetetrahydrofolate reductase (<i>MTHFR</i>)	Colorectal cancer	73,74
	Endometrial cancer	86
	Malignant lymphoma	87
	Breast cancer	88
	Ovarian cancer	88
	Cervical cancer	89
Hypomorphic alleles of methionine synthase (<i>MS</i>)	Gastric cancer	90
	Colorectal cancer	91
	Malignant lymphomas	87

Tabel overgenomen van S. Huang.⁸

Er wordt verwezen naar bovenstaand artikel voor de bijhorende referenties.



Figuur 3: De methionine metabolisme pathway. Componenten uit de voeding staan in ovals. Bestanddelen en enzymen waarvan abnormaal lage levels gelinkt worden met kanker (rood): S-adenosylmethionine (SAM), methionine, folate (= foliumzuur), B12, B6, choline, betaine, MTA phosphorylase (MTAP), PR- en SET-domain-containing proteins, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) en methionine synthase (MS). Bestanddelen en enzymen die vaak in abnormaal hoge hoeveelheden aanwezig zijn bij kanker (groen): methylthioadenosine (MTA), S-adenosylhomocysteine (SAH), homocysteine, spermidine en spermidine synthase. Figuur overgenomen van S. Huang.⁸

3. Oncologische therapieën, de waarde van nieuwe ontwikkelingen en de zoektocht naar alternatieven

De huidige oncologische therapieën zijn vooral gericht op het tegenhouden van de groei of elimineren van de kankercellen. Gezonde cellen worden echter ook getroffen door deze behandelingen waardoor de nevenwerkingen ervan vaak heel ernstig en divers zijn. Daarnaast wordt de micro-omgeving niet verbeterd, waardoor mogelijke oorzaken of bepalende factoren in het ontstaan van tumoren genegeerd worden en de kans op hervallen vaak groot is.

Het onderzoek naar nieuwe kankertherapieën is het laatste decennium in snel tempo toegenomen. Hiermee gaan enorme kosten gepaard waardoor nieuwe therapieën steeds duurder worden en de kosten voor kankerbehandelingen exponentieel toenemen. Men zou dan ook verwachten dat deze nieuwe therapieën grote winsten in overleving en levenskwaliteit bieden aan patiënten. Jammer genoeg is eerder het tegenovergestelde waar. Een studie in 'the British Medical Journal' nam de nieuwe anti-kanker geneesmiddelen onder de loep die tussen 2009 en 2013 door de EMA werden goedgekeurd. Van de 68 indicaties waarvoor nieuwe geneesmiddelen werden goedgekeurd kon voor 42 van deze (61.8%) geen verbetering van de overleving worden aangetoond na een follow-up periode van 5.4 jaar.¹⁰ Van de middelen die wel een voordeel leken te bieden was de gemiddelde winst in overleving beperkt tot 2.7 maanden, waren er slechts 11 die een klinisch relevant voordeel lieten optekenen (16.2%) en slechts 2 die ook de levenskwaliteit van patiënten verbeterden (2.9%). Dit terwijl dergelijke behandelingen vele tienduizenden euro's per jaar kosten, de patiënten en hun familie valse hoop geven en hen blootstelt aan vele onnodige bijwerkingen.¹⁰

—

Het is dan ook niet verwonderlijk dat patiënten zelf op zoek gaan naar manieren om hun geneeskans te vergroten. Naar schatting neemt bijna 80% van de kankerpatiënten daarom voedingssupplementen in. De objecties die artsen vaak ten onrechte, of uit ongefundeerde hoek, hebben over voedingssupplementen zorgt ervoor dat veel patiënten dit gebruik niet aan hun arts meedelen. Hierdoor neemt de patiënt vaak op eigen initiatief maar iets, wat mogelijks niet opportuun is bij hun behandeling. Daarom is het essentieel dat artsen, met de nodige kennis over wat wél aangewezen en zinvol is, net zouden toezien op het correct gebruik van natuurlijke middelen bij kanker. Alleen zo kan de kankertherapie op een efficiënte en wetenschappelijke manier ondersteund worden en kunnen bijwerkingen mogelijks verminderd worden.

4. Adjuvans behandeling met natuurlijke stoffen: hoe dit gericht, wetenschappelijk en veilig aanpakken?

Conventionele therapieën bij allerhande ziektes richten zich steeds op de strikte behandeling van symptomen en houden geen rekening met onderliggende stoornissen die, al dan niet door chronische symptomatische behandelingen, in het lichaam aanwezig kunnen zijn. Zo kan een chronisch gebruik van proton pomp inhibitoren (PPI's) de normale werking van de darm verstoren en onder andere leiden tot immuniteitsproblemen of tekorten van belangrijke nutriënten zoals vitamine B12, ijzer, calcium en magnesium.¹¹ Indien dit darmprobleem niet wordt aangepakt kan dit leiden tot de ontwikkeling van andere chronische pathologieën. De ziektes die hieruit ontstaan zullen bijna nooit gelinkt worden aan het darmprobleem dat door het PPI gebruik wordt veroorzaakt.

Het is dus steeds van belang om de onderliggende oorzaken van bepaalde ziektes te gaan opsporen en herstellen om nog meer problemen te voorkomen. Daarvoor kunnen twee belangrijke hoofdsystemen aangewend worden. Enerzijds zijn de opname en eliminatie van respectievelijk nutriënten en (toxische) metaboliëten uitermate belangrijk. Hierin spelen het intestinaal systeem en de lever natuurlijk de grootste rol. Daarnaast kan jarenlange chronische stress, door de constante aanmaak van adrenaline en cortisol, leiden tot een verstoring van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (= HPA as, ook wel de “stress-as” genoemd), met een uitputting van het lichaam en detoxificatieproblemen tot gevolg.

Ook als adjuvansbehandeling bij kanker is het essentieel dat deze twee hoofdsystemen ondersteund worden. Daarbij zijn ten eerste het darmslijmvlies en het darm microbioom van groot belang. Recente publicaties in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften zoals Science en Nature onderstrepen het belang van het microbioom bij kanker en hoe de intestinale flora de werking van bepaalde kanker geneesmiddelen kan beïnvloeden.^{12,13} Een gezond darmepitheel en -mucosa is nodig voor het behoud van de selectieve doorlaatbaarheid van de darm om een efficiënte absorptie van nutriënten en uitscheiding van afvalstoffen te garanderen. Naast het darmslijmvlies en darm microbioom is het herstel van inflammatie en van de mitochondriale functie een tweede belangrijk punt, wat op zich in drie subcategorieën kan onderverdeeld worden. Enerzijds speelt de lever een erg belangrijke rol en kan deze ondersteund worden in zijn reinigingsfunctie om zo toxines uit het lichaam te elimineren. Daarnaast dient chronische inflammatie aangepakt te worden en is het noodzakelijk om chronische stress zoveel mogelijk in te dijken. Ook de methyleringscapaciteit en de gehele methionine pathway zijn, zoals hierboven reeds beschreven, van groot belang en kunnen perfect via de voeding worden ondersteund.^{8,9}

Referenties

1. Bissell, M. J. & Hines, W. C. (2011) **Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression.** *Nat. Med.* 17(3); 320–329.
2. DeGregori, J. (2017) **Connecting cancer to its causes requires incorporation of effects on tissue microenvironments.** *Cancer Res.* 77(22); 6065–6068.
3. Alexandrov, L. B. *et al.* (2016) **Mutation signatures associated with tobacco smoking in human cancer.** *Science* (80-.). 354(6312); 618–622.
4. Vaziri, N. D. & Rodríguez-Iturbe, B. (2006) **Mechanisms of disease: Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension.** *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2(10); 582–593.
5. Quail, D. F. & Joyce, J. A. (2013) **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis.** *Nat. Med.* 19(11); 1423–1437.
6. Sabharwal, S. S. & Schumacker, P. T. (2014) **Mitochondrial ROS in cancer: Initiators, amplifiers or an Achilles' heel?** *Nat. Rev. Cancer* 14(11); 709–721.
7. Hsu, C.-C. *et al.* (2016) **Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression.** *Exp. Biol. Med.* 241(12); 1281–1295.
8. Huang, S. (2002) **Histone methyltransferases, diet nutrients and tumour suppressors.** *Nat. Rev. Cancer* 2(6); 469–76.
9. Marley, A. R. *et al.* (2018) **Intake of methyl-related nutrients and risk of pancreatic cancer in a population-based case-control study in Minnesota.** *Eur. J. Clin. Nutr.* 72(8); 1128–1135.
10. Davis, C. *et al.* (2017) **Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13.** *Bmj* j4530. doi:10.1136/bmj.j4530
11. Ito, T. & Jensen, R. T. (2010) **Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium.** *Curr. Gastroenterol. Rep.* 12(6); 448–457.
12. Guglielmi, G. (2018) **How gut microbes are joining the fight against cancer.** *Nature* 557(7706); 482–484.
13. Zitvogel, L. *et al.* (2018) **The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies.** *Science* 359(6382); 1366–1370.