



Nimeke: Dietary modulation of β -catenin signalling in an experimental model of colon cancer

Tekijä: Misikangas, Marjo

Muu tekijä: University of Helsinki, Faculty of Agriculture and Forestry, Department of Applied Chemistry and Microbiology, Nutrition

Väitöstilaisuus: 7.12.2007 Viikissä

Taso: Doctoral dissertation (article-based)

Lisätietoja marjo.misikangas@helsinki.fi

Tiivistelmä:

Ruoka vaikuttaa terveytemme. Syömällämme ruoalla on suuri merkitys erilaisten elämäntapasairauksien puhkeamiseen ja jopa syövän kehitykseen. Paksusuolisyöpä on yksi yleisimmistä syövästämme aiheuttaen valitettavan paljon syöpäkuolemia. Sen synnyssä elämän aikaisilla ruokavalinnoilla tiedetään olevan suuri merkitys, niin että tavallisimmat länsimaiset paheet, kuten runsas energian saanti yhdistettynä runsaaseen kovan rasvan, punaisen lihan, sokereiden ja alkoholin käyttöön lisää paksusuolisyövän riskiä. Toisaalta taas runsas kuitupitoisten viljojen, kasvien ja hedelmien käyttö yhdistetään pienentyneeseen syövän riskiin. Ravinnon siis tiedetään vaikuttavan paksusuolisyövän kehitykseen, mutta tarkkaa selitystä tälle ei vielä osata antaa. Syövän ehkäisemiseksi olisi tärkeä löytää ravinnon suolistossa aiheuttamia muutoksia, jotka joko altistavat tai suojaavat syövältä. Olisi myös tärkeä ymmärtää syömämme ruoan vaikutus siihen, miksi jotkut kasvaimet muuttuvat nopeasti syöväksi, kun taas toiset kasvaimet pysyvät vuosikausia hyvänlaatuisina muuttumatta syöväksi.

Syövän kehitys on monimutkainen prosessi, jossa solujen normaali kehitys muuttuu mm. siksi, että solut tulkitsevat ulkopuoleltaan tulevaa informaatiota väärin omien viestiketjujensa häiriintyessä. Solujen sisäisiä signaalintireittejä tiedetään olevan huomattava määrä ja yksi selkeästi paksusuolisyövän kehitykseen liitetty on β -kateniini -signaali. Marjo Misikankaan väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kokeellisella paksusuolisyöpämallilla voidaanko ravinnolla muuttaa suoliston solujen β -kateniini -signaalia. Signaalia tutkittiin sekä suoliston kasvaimista että näitä ympäröivästä normaalista kudoksesta. Ruokavaliomuutoksella kasvaimien koko muuttui merkittävästi verrattuna kontrolliryhmään. Kasvaimet kehittyivät suuremmiksi verrattuna kontrolliin, kun ruoka sisälsi 10 % inuliinia, jota käytetään monissa elintarvikkeissa kuidun lähteenä tai rakenteen muodostajana. Toisaalta 10 % lakkaa, puolukkaa tai valkoherukkaa sisältävä ruoka pienensi sekä kasvaimien lukumäärää että kokoa verrattuna kontrolliin. Kasvainten kasvua edistävä ja ehkäisevä ruoka aiheuttivat β -kateniini -signaalin vastakkaisia muutoksia eli ruokavaliolla voitiin muuttaa suoliston solujen toimintaa ja sitä kautta mahdollista syöpäriskiä. Aktiivisimman β -kateniini -signaalin omaavien kasvaimien joukosta olisivat luultavimmin löytyneet syöväksi kehittyvät kasvaimet. Toisaalta lakka- ja valkoherukkaryhmän kasvaimet olisivat todennäköisimmin pysyneet hyvänlaatuisina pitkiäkin aikoja.

Marjo Misikankaan väitöskirjatutkimuksen mukaan ruoka aiheuttaa selkeitä muutoksia suoliston solujen toimintaan ja sitä kautta muuttaa syöpäriskiä kokeellisessa paksusuolimallissa. Esimerkiksi suomalaisten marjojen käyttö ruokavaliossa näyttäisi olevan lupaava keino tulevaisuuden syövän ehkäisyssä. Etsittäessä ravintoperäisiä keinoja syövän ehkäisyyn tulisi kasvaimien lukumäärän, koon ja kasvunopeuden lisäksi entistä enemmän kiinnittää huomiota myös soluissa tapahtuviin signaalintimuutoksiin.

Abstract:

Colorectal cancer is among the major cancers and one of the leading causes of cancer-related deaths in Western societies. Its occurrence is strongly affected by environmental factors such as diet. Thus, for preventative strategies it is vitally important to understand the mechanisms that stimulate adenoma growth and development towards accelerated malignancy or, in contrast, attenuate them to remain in quiescence for periods as long as decades.

The main objective of this study was to investigate whether diet is able to modulate β -catenin signalling related to the promotion or prevention of intestinal tumourigenesis in an animal model of colon cancer, the Min/+ mouse. A series of dietary experiments with Min/+ mice were performed where fructo-oligosaccharide inulin was used for tumour promotion and four berries, bilberry (*Vaccinium myrtillus*), lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*), cloudberry (*Rubus chamaemorus*) and white currant (*Ribes x pallidum*), were used for tumour prevention. The adenomas (Apc^{-/-}) and surrounding normal-appearing mucosa (Apc^{+/-}) were investigated separately due to their mutational and functional differences.

Tumour promotive and preventive diets had opposite effects on β -catenin signalling in the adenomas that was related to the different adenoma growth effects of dietary inulin and berries. The levels of nuclear β -catenin and cyclin D1 combined with size of the adenomas in the treatment groups suggests that diets induced differences in the cancerous process. Adenomas progressing to malignant carcinomas are most likely found in the sub-groups having the highest levels of β -catenin. On the other hand, adenomas staying quiescent for a long period of time are most probably found in the cloudberry or white currant diet groups. The levels of membranous E-cadherin and β -catenin increased as the adenomas in the inulin diet group grew, which could be a result of the overall increase in the protein levels of the cell. Therefore, the increasing levels of membranous β -catenin in Min/+ mice adenomas would be undesirable, due to the simultaneous increase in oncogenic nuclear β -catenin. We propose that the decreased amount of membranous β -catenin in benign adenomas of berry groups also means a decrease in the nuclear pool of β -catenin.

Tumour promotion, but not the tumour prevention, influenced β -catenin signalling already in the normal appearing mucosa. Inulin-induced tumour promotion was related to β -catenin signalling in Min/+ mice, and in WT mice changes were also visible. The preventative effects of berries in the initiation phase were not mediated by β -catenin signalling. Our results suggest that, in addition to the number, size, and growth rate of adenomatous polyps, the signalling pattern of the adenomas should be considered when evaluating preventative dietary strategies.

Tietoa väittelijästä:

Marjo Misikangas syntyi Sodankylässä vuonna 1974 ja kirjoitti ylioppilaaksi Sodankylän lukiosta vuonna 1993. Hän valmistui Helsingin yliopistosta elintarviketieteiden maisteriksi vuonna 1998 pääaineenaan ravitsemustiede. Jo opiskeluaikoina Marjo Misikangas kiinnostui kokeellisesta ravitsemustutkimuksesta ja pääsi professori Marja Mutasen tutkimusryhmään, joka tutki ravinnon vaikutusta sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Tästä projektista hän kirjoitti pro gradu –työnsä ja ensimmäisen tieteellisen artikkelinsa. Vuonna 2002 Marjo Misikangas siirtyi syöpätutkimuksen pariin ja tutki professori Marja Mutasen johdolla ravinnon vaikutusta paksusuolisyyövän kehitykseen. Marjo Misikangas on kirjoittanut aiheesta 5 tieteellistä artikkelia sekä nyt tarkastettavan olevan väitöskirjansa. Marjo Misikangas on toiminut ravitsemustieteen kouluttajana sekä opettajana ja työskentelee tällä hetkellä HAAGA-HELIA ammattikorkeakoulussa elintarvikeaineiden opettajana.