

# VU Research Portal

## Arginine/Nitric Oxide Metabolism in Surgical Oncology

Buijs, N.

2018

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Buijs, N. (2018). *Arginine/Nitric Oxide Metabolism in Surgical Oncology*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verkrijgen in de rol van het arginine/NO metabolisme in de chirurgische oncologie, van moleculair- tot lichaamsniveau. In DEEL I geven we achtergrondinformatie over arginine en haar derivaten en proberen we de fysiologische pathway van arginine en NO te verhelderen.

Arginine en haar voorlopers zijn essentiële farmaconutriënten vanwege hun immuunmodulerende capaciteiten (HOOFDSTUK TWEE). Een adequate immuunrespons is essentieel in patiënten die herstellen van een operatie of lijden aan een ernstige ziekte. Een chirurgische interventie veroorzaakt stress, resulterend in katabolisme van de substraatvoorraden van het lichaam. Glutamine, de voorloper van arginine, functioneert als brandstof voor snel delende cellen, in het bijzonder cellen van het immuunsysteem. Daarnaast activeert glutamine belangrijke beschermende mechanismen in het lichaam, zo is het de voorloper van antioxidanten en behoudt het de gastro-intestinale functie. Arginine is het substraat voor T-lymfocyten en de unieke voorloper voor NO productie, beide essentieel voor een goed functionerend immuunsysteem. Omdat deze aminozuren snel deficiënt raken onder invloed van chirurgische stress en uiteenlopende ziekten, kan suppletie van deze farmaconutriënten de klinische uitkomst optimaliseren.

Glutamine is de precursor voor arginine en glutamine suppletie resulteert in een verhoging van de arginineconcentraties in gezonde proefpersonen. We verrichtten een onderzoek met behulp van stabiele isotopen om het effect van intraveneuze glutamine suppletie op de arginine productie van glutamine en citrulline te bestuderen (HOOFDSTUK DRIE EN VIER). Het bleek dat intraveneuze toediening van glutamine aan patiënten die een abdominale operatie ondergaan leidt tot een verdubbeling in de productie van renale arginine.

In DEEL II van het proefschrift wordt de focus gelegd op het arginine/NO metabolisme in de oncologische chirurgie. De voedingsstatus is een belangrijke prognostische factor voor een verscheidenheid aan ziektebeelden en behandelingen. Vooral kankerpatiënten kunnen een katabole status ontwikkelen, ook kanker-cachexie genoemd (HOOFDSTUK ZES). De aanwezigheid van cachectische en sarcopene symptomen is significant gerelateerd aan overleving bij oncologische patiënten. Een deel van de pathologische veranderingen in kanker cachexie zou kunnen worden toegeschreven aan kanker gerelateerde argininedeficiëntie en uitgebreide veranderingen in het aminozuurmetabolisme

van de gastheer. Er werd eerder al aangetoond dat de aanwezigheid van een maligniteit leidt tot een acceleratie van de intestinale-renalereas door toegenomen glutaminemobilisatie uit skeletspieren en dit zou het ontstaan van cachexie kunnen ontketenen. In HOOFDSTUK ZEVEN beschrijven we een metabool flux onderzoek in ratten met gevorderde kanker cachexie. Aminozuurfluxen en fractionele extracties over darm, nieren en lever werden bestudeerd. In de ratten met gevorderde kanker cachexie zagen we een verhoging van de opname van glutamine in de darm, echter ging dit niet gepaard met een toename van de productie van arginine door de nieren. Deze metabole veranderingen in de cachectische, tumor-dragende ratten waren niet afhankelijk van de glutamine beschikbaarheid.

In patiënten met kanker wordt frequent een arginine-deficiëntie gevonden en dit zou de immuunrespons tegen maligne ontaarding kunnen beperken. In HOOFDSTUK ACHT wordt een studie naar het klinische effect van argininesuppletie in de chirurgische oncologie beschreven. In dit dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek kregen ernstig ondervoede patiënten met hoofd-halskanker een standaard perioperatieve enterale voeding of een met arginine verrijkte perioperatieve enterale voeding. Er werden geen significante verschillen waargenomen in de basiskarakteristieken. De groep die een met arginine verrijkte voeding kreeg, had een significant betere totale overleving en een significant betere ziekte-vrije overleving. Dit ondersteunt onze hypothese dat adequate arginine levels essentieel zijn voor het immuunsysteem tijdens het herstel van chirurgisch letsel en ter bestrijding van eventueel achtergebleven kwaadaardige cellen in de perioperatieve periode.

De functie van zowel arginine als NO is uitvoerig bestudeerd in de oncologie. De rol van andere mediators van de arginine/NO pathway in de oncologische setting wordt nog nauwelijks beschreven in de literatuur. NO synthase is afhankelijk van arginine als substraat en asymmetrische dimethylarginine (ADMA) als remmer van NO synthase. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) katalyseert de afbraak van ADMA en reguleert daardoor de productie van NO. Solide tumoren hebben vascularisatie nodig om te groeien en daarom is angiogenese een essentieel onderdeel van de ontwikkeling van kanker. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is een cruciale component in het proces van angiogenese en NO is zijn belangrijkste mediator. Om de rol van ADMA en DDAH in angiogenese van primaire leverkanker te bestuderen, analyseerden we de resectiepreparaten van twintig patiënten (HOOFDSTUK NEGEN). Onze resultaten toonden dat de

DDAH-expressie verhoogd is in humaan hepatocellulair carcinoom, wat gepaard gaat met een toename van de arginine/ADMA-verhouding en toegenomen NO synthese. De verhoogde DDAH expressie wordt geïnitieerd door hypoxie en is geassocieerd met een verhoogde expressie van de angiogenese stimulerende factor VEGF. Dit suggereert ook dat DDAH mogelijk een potentieel target is in nieuwe therapeutische strategieën. Toekomstige studies zijn nodig om de rol van de arginine/NO pathway met al zijn spelers in de ontwikkeling van kanker en in potentiële anti-kankerstrategieën te verhelderen.