

Irisin

Een kankermedicijn uit spieren?



Door: ir. Willem Koert, wetenschapsjournalist

Wetenschappers wisten al tientallen jaren dat een relatief grote spiermassa het risico op kanker vermindert en de prognose van kankerpatiënten verbetert, maar tastten in het duister over de manier waarop spieren beschermen tegen kanker. Door de recente ontdekking van het hormoon irisin is dat misschien veranderd.

De relatie tussen de lichaamssamenstelling en het risico op kanker is niet zo sterk als die tussen enerzijds beweging en dieet en anderzijds kanker. Epidemiologische studies vinden echter wel degelijk significante verbanden. Een klassieke studie in dat opzicht is de Paris Prospective Study, waarin epidemiologen een groep van bijna tienduizend mannen volgden vanaf de late jaren zestig en de vroege jaren zeventig van de vorige eeuw. Toen de studie begon waren de mannen 40 jaar of ouder.

Paris Prospective Study

- Eén van de factoren die uit deze studie naar voren kwam was de geschatte hoeveelheid visceraal vet die de mannen in hun buikholte hadden opgebouwd. Hoe groter die was, des te hoger was het risico op dodelijke vormen van kanker.¹
- Spiermassa had precies het tegenovergestelde effect. Hoe meer spiermassa de mannen op hun benen en armen hadden, des te kleiner was hun risico op dodelijke vormen van kanker.

Spiermassa en spierkracht

Een verhoudingsgewijs grote spiermassa gaat samen met een verhoogde spierkracht. Als spiermassa enige bescherming biedt tegen kanker, dan zou spierkracht dat dus ook moeten doen. Onderzoekers van de University of South Carolina stuitten op een dergelijk verband in een epidemiologische studie waarvoor ze een groep van meer dan tienduizend mannen volgden van de jaren tachtig van de twintigste eeuw tot 2003.² Toen de studie van start ging, ondergingen de mannen een sportkeuring, waarbij onderzoekers de spierkracht van de mannen bepaalden. Hoe groter die spierkracht was, des te geringer was in latere jaren het risico op sterfte door kanker. De onderzoekers vonden het verband zo overtuigend dat ze een lans braken voor krachttraining als strategie om het kankerrisico te verminderen.

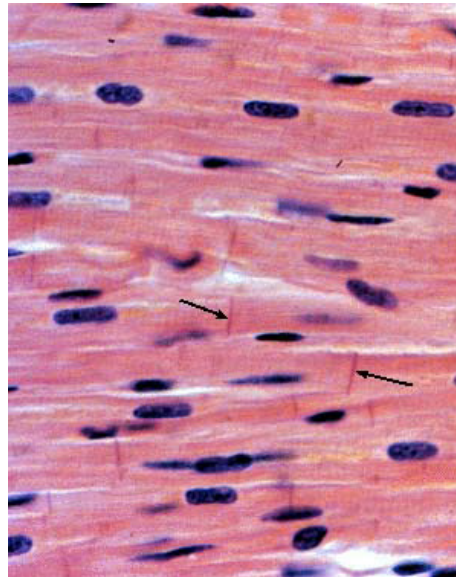
Ook in kankerpatiënten speelt spiermassa een rol van betekenis. In studies onder patiënten met bijvoorbeeld dikke darmkanker^{3,4}, borstkanker⁵ en

slokdarmkanker⁶ verhoogt een grotere spiermassa de overlevingskansen. Tot voor kort hebben behandelaars weinig met deze bevindingen gedaan. Een belangrijke reden daarvoor was dat niet duidelijk was hoe het verband tussen gezondheid en spieren nu precies in elkaar zat. Beschermden spieren tegen kanker? Of hadden gezonde mensen gewoon meer spieren dan vóór hun ziekte en verzwakte therapie kankerpatiënten? Dat laatste leek het meest waarschijnlijk, en dus was er weinig wetenschappelijke interesse in onderzoek naar het inzetten van spiermassa als wapen tegen kanker.

Spiermassa als wapen tegen kanker

Die situatie is in korte tijd veranderd, en dat komt niet in de laatste plaats door de ontdekking van het hormoon

irisin door onderzoekers van het Amerikaanse Dana-Farber Cancer Institute in 2012.⁷ Irisin wordt aangemaakt door spierweefsel, en wordt afgegeven aan de bloedbaan. Het hormoon reist door het lichaam en blijkt in recente studies een breed spectrum aan positieve gezondheidseffecten te hebben. In de hersenen activeert irisin bijvoorbeeld de groeifactor BDNF, die hersencellen stimuleert om onderling nieuwe verbindingen te maken en daarmee informatie vast te leggen.⁸ Tegelijkertijd stimuleert irisin de werking van de alvleesklier en verhoogt het de gevoeligheid voor insuline van cellen. Een bijzondere eigenschap van irisin is dat het in proefdieren de vorming van bruine vetcellen stimuleert en die van witte vetcellen afremt. Bruine vetcellen kunnen vetzuren omzetten in energie, witte niet. Dat impliceert dat irisin in theo-



rie misschien een diabetesmedicijn is dat ook nog eens gewichtsverlies kan veroorzaken doordat het de verbranding van vet stimuleert. Dat effect is in mensen tot dusverre alleen aangetoond in experimenten waarin onderzoekers proefpersonen blootstelden aan kou, en vervolgens konden vaststellen dat irisin leidde tot de ontwikkeling van bruine vetcellen.^{9,10}

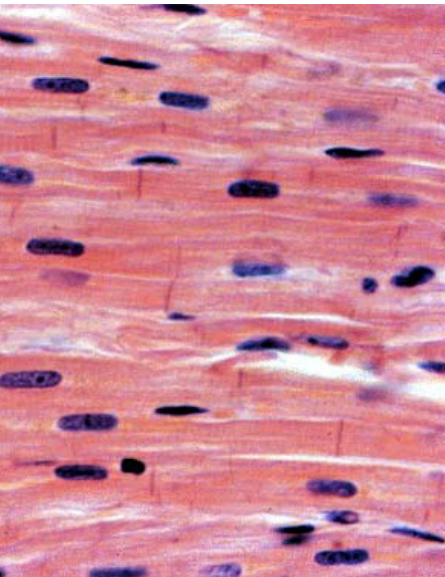
Slinken van vetmassa

In dierstudies werkt synthetisch irisin als een diabetesmedicijn dat - anders dan veel andere diabetesmedicijnen - de vetmassa doet slinken. De ontdekkers van irisin hebben die toepassing gepatenteerd en onderzoeken binnen het onderzoeksbedrijf Ember of synthetisch irisin nuttig kan zijn voor mensen met diabetes type-2. Onderzoekers hopen dat irisin nuttig is voor diabetici

die niet meer optimaal op hun medicijnen reageren. Die hoop is onder meer gebaseerd op studies waarin mensen met overgewicht extra veel irisin aanmaken als de werking van hun endogene insuline door vetzucht en ontstekingen vermindert.^{11,12}

Nieuwe inzichten over spierfunctie

De ontdekkers van irisin staan hoog aangeschreven in de wetenschap, maar dat is niet de voornaamste reden dat tientallen universiteiten en onderzoeksinstituten het nieuwe hormoon op dit moment intensief bestuderen. De werkelijke reden is dat de ontdekking past in recente populaire wetenschappelijke theorieën over de functie van spieren. Volgens die denkbeelden zijn spieren niet alleen nodig om het lichaam te laten bewegen, maar hebben spieren hebben ook een endocrinologische rol



van betekenis.¹³ Spieren produceren een paar honderd eiwitten, en geven die af aan de bloedbaan. Een aantal van die eiwitten zijn cruciaal voor een goede gezondheid. Die theorie zou moeten verklaren waarom lichaamsbeweging in epidemiologische en kinische studies zulke overtuigende positieve en brede gezondheidseffecten heeft.

“We hadden eigenlijk al jaren het vermoeden dat lichaamsbeweging ‘praat’ met diverse weefsels in het lichaam”, vertelde de Amerikaanse celbioloog Bruce Spiegelman, de onderzoeksleider van het team dat irisin ontdekte, in een persbericht. “Maar hoe dat precies in zijn werk ging, dat was de grote vraag.” Toen Spiegelman en zijn collega’s irisin ontdekten, vonden ze een stukje van de puzzel waarnaar honderden wetenschappers op zoek waren.

Opmerkelijke studies

De vraag dringt zich op of irisin ook de beschermende werking van spieren tegen kanker kan verklaren. Het onderzoek naar irisin en kanker staat echter nog in zijn kinderschoenen. Onderzoek-

kers van Harvard Medical School publiceerden in 2014 een in vitro-studie waarin een half dozijn kankercellijnen niet reageerden op irisin.¹⁴

“Irisin kan een sleutelrol spelen in de behandeling van kanker”

Moleculaire biologen van de University of New Mexico rapporteerden daarentegen zeer recent hoopgevende resultaten in de *International Journal of Cancer*.¹⁵ De onderzoekers stelden agressieve MDA-MB-231-borstkankercellen bloot aan irisin, en ontdekten dat irisin de vitaliteit van de kankercellen verminderde, en sommige cellen zelfs doodde. Daarnaast verminderde irisin het vermogen van de cellen zich uit te zaaien, en maakte het de cellen kwetsbaarder voor het medicijn doxorubicin. “Uit onderzoek wisten we al dat lichaamsbeweging het risico op kanker vermindert en de vooruitzichten van kankerpatiënten verbetert”, schreven de onderzoekers. “Deze gegevens leggen mogelijk het mechanisme achter dat verband bloot. Bovendien ondersteunt dit onderzoek de theorie dat irisin een sleutelrol kan spelen in de behandeling van kanker.”

De mogelijke rol van irisin bij kanker

Als de onderzoekers het bij het rechte eind hebben, kunnen interventies die de concentratie irisin verhogen een positief effect hebben op vrouwen met borstkanker, en misschien ook op men-



sen met andere vormen van kanker. Voor zover we dat uit het gepubliceerde onderzoek kunnen afleiden, zijn het vooral de totale hoeveelheid spiermassa en de leeftijd die de concentratie irisin in het lichaam bepalen.¹⁶ Hoe hoger de leeftijd, des te lager is de concentratie irisin; hoe groter de spiermassa, des te hoger is de concentratie irisin.

Concentratie van irisin

Lichaamsbeweging kan de afgifte van irisin acuut maar tijdelijk met enkele tientallen procenten verhogen. Hoe intensiever de inspanning, des te sterker is het effect.¹⁷ Ook bij matig-intensieve inspanning geven spieren irisin af aan de bloedbaan, maar de verhoging van de spiegel van irisin bedraagt in dat geval slechts enkele procenten. Bovendien zakt het niveau van afgifte door de spieren na langdurige continue matig-intensieve inspanning terug naar het niveau in rust.¹⁸ Krachttraining, fitness of kortdurende maar redelijk intensieve cardiotrainingen van een half uur lijken dus bij uitstek geschikte bewegingsvormen te zijn om de concentratie irisin te verhogen. Leeftijd en fitheid lijken geen invloed te hebben op de afgifte van irisin door intensieve inspanning.¹⁹

Voeding en de aanmaak van irisin

Dieet heeft voor zover bekend geen invloed op de aanmaak van irisin door de spieren, maar mogelijk zijn er wel voedingsinterventies die dat wel hebben. In de herfst van 2014 publiceerden Koreaanse onderzoekers een onderzoek waarin jonge mannelijke kracht-sporters meer irisin aanmaakten door supplementie met 450 milligram *ursolic acid*



per dag.²⁰ *Ursolic acid* is een stof die van nature in kleine hoeveelheden aanwezig is in de schil van appels en kruiden zoals rozemarijn. Makers van sportsupplementen gebruiken *ursolic acid* wel eens in producten die de spiergroei zouden moeten versnellen. Onderbouwing voor die claim vonden de Koreanen trouwens niet. Hun proefpersonen bouwden niet meer spiermassa op door het supplement. Ze verloren overigens wel lichaamsvet.

Tot slot

Het onderzoek naar irisin is jong maar beloftevol, en het is niet onwaarschijnlijk dat wetenschappers in de nabije toekomst nog meer positieve gezondheidseffecten van irisin op het spoor zullen komen. Dat suggereert onder meer een studie die Spaanse wetenschappers in 2014 publiceerden in de *American Journal of Medicine*. De Spanjaarden bestudeerden een kleine groep mannen en vrouwen die erin waren geslaagd ouder te worden dan 100, en desondanks in een goede gezondheid te verkeren. De Spanjaarden waren op zoek naar factoren die mensen in staat stellen zo oud te worden en toch gezond te blijven. De onderzoekers vonden in het bloed van hun 'super-agers' een ongevoelbaar hoge concentratie irisin. ∞

Referenties

Colorectalkanker (pagina 10)

- ∞ 1. Globocan 2012. IARC: Lyon, France. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed: March 17, 2014.
- ∞ 2. WCRF Continuous Update 2011. Available at: http://www.wcrf.org/cancer_research/cup/colorectal_cancer.php. Accessed: March 17, 2014.
- ∞ 3. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, van 't Veer P, Volovics A, Hermus RJ, Sturmans F. A large-scale prospective cohort study on diet and cancer in The Netherlands. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(3):285–95.
- ∞ 4. Kritchevsky D. Diet and cancer: what's next? *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3827S–3829S.
- ∞ 5. Hughes LAE, Simons CCJM, van den Brandt PA, Goldbohm RA, van Engeland M, Weijnenberg MP. Body size and colorectal cancer risk after 16.3 years of follow-up: an analysis from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(10):1127–39.
- ∞ 6. Hughes LAE, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AFPM, de Bruïne AP, van Engeland M, et al. Childhood and adolescent energy restriction and subsequent colorectal cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2010;39(5):1333–44.
- ∞ 7. Simons CCJM, Hughes LAE, van Engeland M, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijnenberg MP. Physical activity, occupational sitting time, and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(6):514–30.
- ∞ 8. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer*. 2014; epub ahead of print.
- ∞ 9. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(1):91–106.
- ∞ 10. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1576–85.
- ∞ 11. Simons CCJM. Energy balance and colorectal cancer: understanding disease pathways through molecular epidemiology. PhD thesis: Maastricht, the Netherlands. ISBN: 978-90-821308-0-5.
- ∞ 12. Zhang J. Genetic redundancies and their evolutionary maintenance. *Adv Exp Med Biol*. 2012;751:279–300.
- ∞ 13. Koutsogiannouli E, Papavassiliou AG, Papani-

kolaou NA. Complexity in cancer biology: is systems biology the answer? *Cancer Med*. 2013;2(2):164–77.

- ∞ 14. Weijnenberg MP, Hughes LAE, Bours MJL, Simons CCJM, van Engeland M, van den Brandt PA. The mTOR Pathway and the Role of Energy Balance Throughout Life in Colorectal Cancer Etiology and Prognosis: Unravelling Mechanisms Through a Multidimensional Molecular Epidemiologic Approach. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(1):19–26.
- ∞ 15. Upstill-Goddard R, Eccles D, Fliege J, Collins A. Machine learning approaches for the discovery of gene-gene interactions in disease data. *Brief Bioinform*. 2013;14(2):251–60.

Kwaliteit zorg en leeftijd (pagina 26)

- ∞ Association of actual and preferred decision roles with patient-reported quality of care, Kenneth Kehl et al., *JAMA Oncol*, doi:10.1001/jamaoncol.2014.112, published online 12 February 2015, abstract.
- ∞ Shared decision making in cancer care: does one size fit all?, Sarah Hawley and Reshma Jaggi, *JAMA Oncol*, doi:10.1001/jamaoncol.2014.186, published online 12 February 2015
- ∞ Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers, Michael J. Orlich, et al., *JAMA Intern Med*, doi=10.1001/jamainternmed.2015.59, published online 9 March 2015

Irisin (pagina 22)

- ∞ 1. Oppert JM e.a. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):1107-13.
- ∞ 2. Ruiz JR e.a. Muscular strength and adiposity as predictors of adulthood cancer mortality in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5):1468-76.
- ∞ 3. Jung HW e.a. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014 Aug 28. [Epub ahead of print].
- ∞ 4. Van Vledder MG e.a. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):550-7.
- ∞ 5. Villaseñor A e.a. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2012 Dec;6(4):398-406.
- ∞ 6. Sheetz KH e.a. Decreased core muscle size is

Referenties

- associated with worse patient survival following esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2013 Sep-Oct;26(7):716-22.
- ∞ 7. Boström P1 e.a. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11;481(7382):463-8.
 - ∞ 8. Wrann CD e.a. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013 Nov 5;18(5):649-59.
 - ∞ 9. Lee P e.a. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014 Feb 4;19(2):302-9.
 - ∞ 10. Chen KY e.a. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):E1218-23.
 - ∞ 11. Crujeiras AB e.a. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014 Mar-Apr;26(2):198-207.
 - ∞ 12. Crujeiras AB e.a. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014 Apr;63(4):520-31.
 - ∞ 13. Pedersen BK e.a. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Apr 3;8(8):457-65.
 - ∞ 14. Moon HS e.a. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism*. 2014 Feb;63(2):188-93.
 - ∞ 15. Gannon NP e.a. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):E197-202.
 - ∞ 16. Anastasilakis AD e.a. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3247-55.
 - ∞ 17. Eur J Endocrinol. 2014 Sep;171(3):343-52. Dasikalopoulou SS e.a. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):343-52.
 - ∞ 18. Kraemer RR e.a. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res*. 2014 Feb;46(2):150-4.
 - ∞ 19. Huh JY e.a. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):E2154-61.
 - ∞ 20. Bang HS e.a. Ursolic Acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014 Oct;18(5):441-6.
 - ∞ 21. Emanuele E e.a. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am J Med*. 2014 Sep;127(9):888-90.
-
- ## Nieuwe inzichten bij eierstokkanker (pagina 28)
- ∞ 1. Continuous Update Project, <http://www.wcrf.org/PDFs/CUP-reports-SLRs/Ovarian-Cancer-2014-Report.pdf>, pagina 22, 23, 24, 25
 - ∞ 2. CBS Statline, Centraal Bureau voor de Statistiek, <http://statline.cbs.nl/StatWebsearch/?Q=overgewicht&LA=NL>
 - ∞ 3. Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL © maart 2015
 - ∞ 4. GLOBOCAN, een project van het International Agency for Research on Cancer (IARC) in Frankrijk. IARC maakt deel uit van de Wereldgezondheidsorganisatie. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 <http://globocan.iarc.fr/Pages/references.aspx>. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Beschikbaar op: <http://globocan.iarc.fr>, geraadpleegd op 31/maart/2015.
-
- ## Maitake (pagina 32)
- ∞ 1. Mayell M. Maitake Extracts and Their Therapeutic Potential – A Review. *Altern Med Rev* 2001;6(1):48-60.
 - ∞ 2. Maitake mushroom. <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/dietandnutrition/maitake-mushrooms>. American Cancer Society. Accessed December 31, 2014.
 - ∞ 3. Lee JS, Park SY, Thapa D, et al. Grifola frondosa water extract alleviates intestinal inflammation by suppressing TNF-alpha production and its signaling. *Exp Mol Med*. 2010 Feb 28;42(2):143-54.