Early-Onset-Darmkrebs und Ernährung: Analyse von alters-, diäts- und geschlechtsabhängigen Veränderungen des Stuhl-Metaproteoms im murinen CRC-Modell

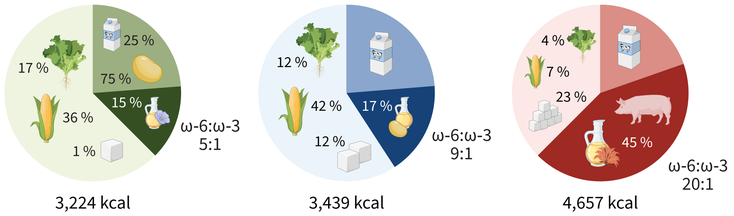
Moritz Frankhof[1], Clarissa Gottschild[2,3], Larissa Noguiera de Almeida[2,3], Annika Raschdorf[2], Lea Christiansen[2], Stefanie Derer-Petersen[2,3], OUTLIVE-CRC-Konsortium[3], Timo Gemoll[1,3]

[1]Chirurgisches Forschungslabor, Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland. [2]Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland. [3]Eine vollständige Liste der Projektbeteiligten des OUTLIVE-CRC-Konsortiums wird unter https://www.outlive-crc.uni-luebeck.de/konsortium zur Verfügung gestellt.

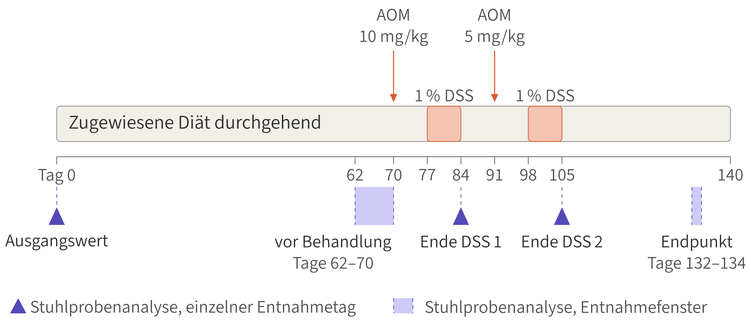
Forschungsdesign



C57BL/6JRj	Kontrolldiät		Pflanzenbasierte Diät		Westliche Diät	
	AOM/DSS	PBS	AOM/DSS	PBS	AOM/DSS	PBS
Jung, männlich 6 wk / n = 48	8	8	8	8	8	8
Jung, weiblich 6 wk / n = 48	8	8	8	8	8	8
Alt, männlich 61 wk / n = 48	8	8	8	8	8	8
Alt, weiblich 61 wk / n = 48	8	8	8	8	8	8







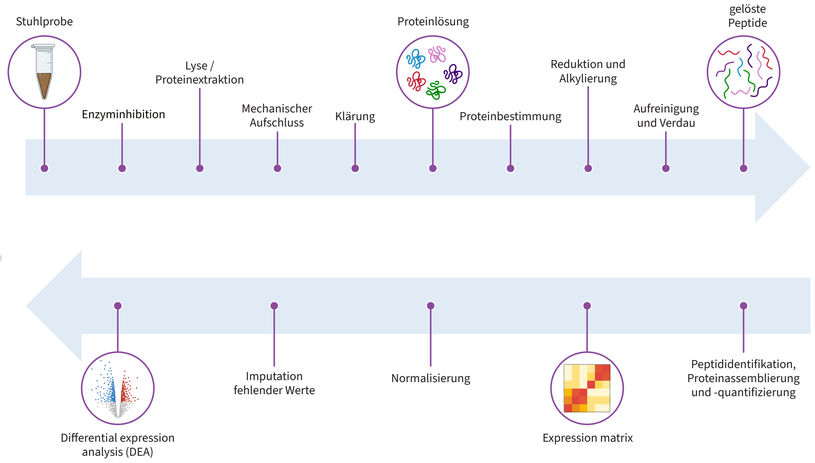
Hintergrund

Während die Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms (CRC) in den letzten Jahrzehnten rückläufig waren, stieg die Inzidenz des *early-onset colorectal cancer* (eoCRC) kontinuierlich an [1]. Ernährung ist einer der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren und wird als Hauptursache der steigenden Inzidenzrate bei der jungen Bevölkerung diskutiert. Die sogenannte westliche Ernährungsform, charakterisiert durch einen hohen Fett- und Zuckergehalt sowie einen Mangel an Ballaststoffen, verstärkt Entzündungsprozesse im Darm und beschleunigt das biologische Altern des Darmgewebes. Dieses ernährungsbedingte biologische Altern erhöht das Risiko einer malignen Transformation [2]. Auf der anderen Seite kann eine Diät, die reich an Ballaststoffen ist, wenig Zucker beinhaltet und ein günstiges Fettsäureprofil aufweist, als protektiver Faktor dienen [3].

Zielsetzung

- Erfassung des fäkalen Metaproteoms und taxonomische Zuordnung mikrobieller Proteine
- interindividueller Vergleich zwischen den Alters-, Diät- und Geschlechtsgruppen – mit Fokus auf altersabhängige Unterschiede als möglichem Modell für früh- versus spätmanifestierendes CRC
- Abbildung der intraindividuellen Dynamik des Metaproteoms über den gesamten Versuchszeitraum
- über differenziell regulierte Proteine Suche nach potenziellen Biomarkern zur Früherkennung
- über Cluster ähnlicher Abundanzprofile Identifikation koregulierter Proteinmodule und funktionelle Annotation, um veränderte Stoffwechsel- und Signalwege aufzudecken

Methode



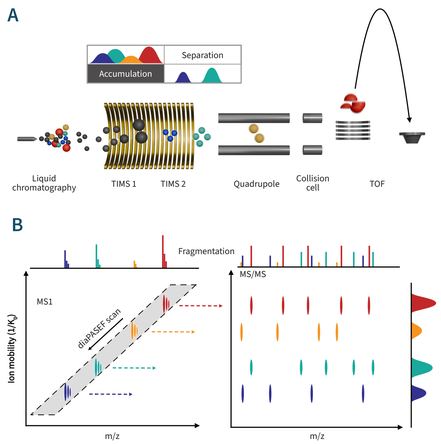


Abb.: Für die massenspektrometrische Analyse der Stuhlproben wird ein hochsensitives timsTOF Massenspektrometer verwendet. **A** Schematischer Aufbau eines timsTOF Massenspektrometers. **B** Bei diaPASEF wird das Quadrupol-Isolationsfenster während jedes TIMS-Scans schrittweise entlang der Korrelation von Ionenmobilität und m/z verschoben, wodurch bis zu 100 % des Präkursor-Ionenstroms genutzt werden, statt der 1–3 % bei konventionellen DIA-Methoden.

Literatur

1. Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. World J Gastroenterol. 28. Februar 2023;29(8):1289–303. doi:10.3748/wjg.v29.i8.1289
2. Imbroisi Filho R, Ochioni AC, Esteves AM, Leandro JGB, Demaria TM, Sola-Penna M, u. a. Western diet leads to aging-related tumorigenesis via activation of the inflammatory, UPR, and EMT pathways. Cell Death Dis. 23. Juni 2021;12(7):643. doi:10.1038/s41419-021-03929-9
3. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. Cancers. 17. April 2024;16(8):1530. doi:10.3390/cancers16081530

OUTLIVE-CRC Liquid Biopsy & Nutrition in CRC Prevention

Gefördert durch: Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

UKSH UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein