

Sarah Hug
Dr. med.

Die Bedeutung zweier Polymorphismen im CD24-Gen als prädiktive und prognostische Marker sowie als Risikofaktoren für das Mammakarzinom

Fach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Es ist eine heterogene Tumorentität und umfasst Tumoren mit unterschiedlichem biologischem Verhalten. Dies erfordert eine individualisierte, speziell auf den jeweiligen Subtyp ausgerichtete Therapie. Neben den klassischen prädiktiven und prognostischen Markern erlangen dabei molekulare Marker eine immer größere Bedeutung.

CD24 wurde ursprünglich als Oberflächenmarker auf Lymphozyten identifiziert. Die Überexpression von CD24 auf Tumorzellen gilt für eine Vielzahl von Tumorentitäten als ungünstiger Prognosefaktor und wird mit einem erhöhten Migrations- und Metastasierungspotential in Verbindung gebracht.

Zwei Polymorphismen im CD24-Gen (CD24 Ala/Val, rs 52812045; CD24 3'UTR, rs 3838646) wird eine Bedeutung für die Reaktivität des Immunsystems zugeschrieben. Sie beeinflussen das Risiko an Autoimmunerkrankungen zu erkranken sowie deren Krankheitsverlauf.

Die Bedeutung einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort konnte in den letzten Jahren belegt werden. So ist bekannt, dass das Immunsystem eine entscheidende Rolle für die Wirkung einiger Chemotherapeutika spielt und dass tumorinfiltrierende Lymphozyten eine starke prädiktive und prognostische Bedeutung besitzen. Es ist daher plausibel, dass Faktoren, die in der Lage sind das Immunsystem zu modulieren, wie zum Beispiel die Polymorphismen im CD24-Gen, auch einen Einfluss auf die anti-Tumor-Immunität haben.

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung oben genannter Polymorphismen im CD24-Gen als prädiktive und prognostische Marker zu untersuchen. In einem explorativen Ansatz sollte darüber hinaus geklärt werden, ob diese eine Rolle als Risikofaktor für das Mammakarzinom spielen.

Bei zwei Patientenkollektiven wurde genomische DNA aus Blutproben extrahiert und mit dem TaqMan[®]-Verfahren eine Genotypisierung der oben genannten Polymorphismen durchgeführt. Es wurde dann untersucht, ob der Genotyp das Ansprechen auf eine neoadjuvante anthracyclin- und ta-xanhaltige Chemotherapie, die Prognose von Mammakarzinompatientinnen und das Mammakarzinomrisiko beeinflusst.

In der H3E-MC-S080-Studie (Kollektiv 1) erreichten homozygote Trägerinnen der Variante des Polymorphismus CD24 Ala/Val unter neoadjuvanter Therapie signifikant häufiger eine pathologische Komplettremission (Odds Ratio 4,97, $p=0,003$). In der bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie MARIE (Mammakarzinom- Risikofaktoren- Erhebung, Kollektiv 2) hatten die homozygoten Trägerinnen eine schlechtere Prognose für das Gesamtüberleben (Hazard Ratio 1,52, $p=0,05$) und für das brustkrebspezifische Überleben (Hazard Ratio 1,83, $p=0,02$). Das homozygote Vorliegen der Variante war hierbei mit einem höheren BMI assoziiert ($p=0,03$). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Polymorphismus CD24 Ala/Val und einem geringeren Überleben nur für die Subgruppe der normalgewichtigen Patientinnen (für das Gesamtüberleben Hazard Ratio 1,86, $p=0,02$; für das brustkrebspezifische Überleben Hazard Ratio 2,33, $p=0,01$), jedoch konnte diesbezüglich keine Signifikanz für eine Interaktion nachgewiesen werden.

In einer weiteren Subgruppenanalyse beschränkte sich die schlechtere Prognose auf die Gruppe der Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (für das

Gesamtüberleben Hazard Ratio 2,11, $p=0,01$; für das brustkrebsspezifische Überleben Hazard Ratio 2,47, $p=0,002$). Auch hier war jedoch keine signifikante Interaktion nachweisbar.

Der zweite untersuchte Polymorphismus CD24 3'UTR zeigte weder eine Assoziation mit dem Therapieansprechen noch mit der Prognose.

Im untersuchten Kollektiv der MARIE-Studie modulierte keiner der beiden Polymorphismen das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken.

Das homozygote Vorkommen der Variante des Polymorphismus CD24 Ala/Val war also sowohl Prädiktor für eine pathologische Komplettremission als auch mit einer schlechteren Prognose von Mammakarzinompatientinnen assoziiert. Eine solche ambivalente Bedeutung war auch für andere Marker gezeigt worden. Erklärbar ist ein solcher Zusammenhang unter anderem durch eine unterschiedliche Bedeutung des Polymorphismus für Lymphozyten beziehungsweise Tumorzellen. Bei homozygoten Trägerinnen wurden beispielsweise in anderen Arbeiten signifikant mehr intratumorale Lymphozyten festgestellt, die wiederum als Prädiktor für eine pathologische Komplettremission angesehen werden. Andererseits könnte der Polymorphismus zu einem aggressiveren Verhalten von Tumorzellen und damit einer schlechteren Prognose führen. Letztlich bleiben die genauen Mechanismen aktuell noch unklar. Auch eine unterschiedliche Bedeutung für die Subgruppen des Mammakarzinoms könnte dabei eine Rolle spielen.

Der Polymorphismus CD24 Ala/Val könnte zukünftig als ergänzender prädiktiver und prognostischer Marker eine Bedeutung für die Therapie des Mammakarzinoms erlangen. Zur Erhärtung dieser Hypothese sollten weitere Studien durchgeführt werden, idealerweise an einem Kollektiv mit einer neoadjuvanten Subgruppe und Daten zum Therapieansprechen. Bestimmt werden sollten der Genotyp und die CD24-Expression sowohl von Tumorzellen wie auch von Lymphozyten am gleichen Kollektiv. So könnten weitere Einblicke in mögliche kausale Zusammenhänge gewonnen werden.