

Min Jia
Dr. med.

DAN methylation and survival after colorectal cancer

Fach/Einrichtung: Epidemiologie/DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: PD Dr. sc. hum. Michael Hoffmeister

ZUSAMMENFASSUNG

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine genetisch und epigenetisch heterogene Krankheit mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 60%. Der CIMP-Phänotyp (CpG island methylator phenotype) ist bei bis zu 15% der Darmkrebspatienten vorzufinden und ist charakterisiert durch eine simultane abnormale Hypermethylierung mehrerer CpG-Inseln in den Promotor-Regionen von Tumor-Suppressor Genen, was zu einer Gen-Stillegung führen kann, welche wiederum die Entstehung und Progression von Tumoren begünstigen kann. Solch ein Methylierungs-Phänotyp scheint mit Patienten- und Tumoreigenschaften assoziiert zu sein, aber die bisherigen Studien zur Assoziation des CIMP-Phänotyps und des KRK-Überlebens sind unstimmig. Die Hauptgründe dafür findet man in unterschiedlichen Definitionen der CIMP-Klassifizierung, unzureichenden Studiengrößen und inkonsistenter Adjustierung für wichtige Störfaktoren. Zudem kann auch die DNS Methylierung außerhalb der Promotor-Regionen eine wichtige Rolle für das KRK-Überleben spielen. Die Zielsetzung dieser Dissertation war es, die Assoziation zwischen der CIMP-bezogenen DNS Methylierung und dem KRK-Überleben ausführlich zu untersuchen.

Als erstes wurde eine systematische Literatursuche in MEDLINE und ISI Web of Science nach Originalartikeln bezüglich CIMP und KRK-Überleben durchgeführt, wobei 36 Studien den Einschlusskriterien entsprachen. Davon berichteten 30 Studien von einer Assoziation von CIMP und KRK-Überleben und 11 von einer Assoziation von CIMP mit Überleben nach einer KRK-Therapie. Insgesamt wurden aber 16 unterschiedliche Definitionen von CIMP identifiziert. Die

meisten Studien erwähnten schlechtere Überlebensraten für Patienten mit CIMP-hohem (CIMP-H) als mit CIMP-negativem (CIMP-N) oder CIMP-niedrigem (CIMP-L) KRK. Jedoch konnten die unstimmigen Ergebnisse nicht durch Unterschiede in den CIMP Definitionen erklärt werden und es wurde auch keine einheitliche Variation des Ansprechens auf spezifische Therapien im Zusammenhang mit dem CIMP-Status gefunden.

Als nächstes wurde der CIMP Status (anhand der Gene MINT1, MINT2, MINT31, MGMT und MLH1) und andere molekulare Merkmale in 1385 KRK-Patienten aus der DACHS Studie, welche zwischen 2003 und 2010 diagnostiziert und über 4.9 Jahre nachbeobachtet wurden, untersucht. Die DACHS Studie ist eine große, bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll- und Patientenkohorten-Studie mit detaillierten klinischen und molekularen Informationen sowie Überlebensdaten. Wie in den bisherigen Publikationen, zeigten die Ergebnisse dieser Analyse, dass CIMP-H öfter bei älteren und weiblichen Patienten vorkommt, sowie bei Tumoren im proximalen Dickdarm, mit BRAF Mutationen und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Allerdings war der CIMP Status nicht mit dem KRK-Überleben von Patienten mit Krebsstadium I-IV (HR = 1.00; 95% CI = 0.72-1.40 für Gesamtüberleben; HR = 0.96; 95% CI = 0.65-1.41 für krankheits-spezifisches Überleben) oder irgendeiner anderen Subgruppe assoziiert. Obwohl der CIMP Status mit der Präsenz von MSI-H und BRAF Mutationen assoziiert war, waren die prognostischen Effekte von MSI-H (HR = 0.49; 95% CI = 0.27-0.90) und BRAF Mutationen (HR = 1.78; 95% CI = 1.10-2.84) unabhängig vom CIMP Status. In den CIMP-N/CIMP-L und CIMP-H Gruppen wurde ein ähnlicher Vorteil von Chemotherapie auf den KRK-Ausgang festgestellt.

In einer dritten Studie wurden DACHS KRK-Patienten, welche zwischen 2003 und 2007 diagnostiziert und über einen Median von 5.2 Jahren nachbeobachtet wurden, in eine Studienkohorte (n=568) und eine Validierungskohorte (n=308) aufgeteilt. Die Tumorgewebs-DNS Methylierung wurde mithilfe der Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChips untersucht. Dieser Methylierungs-Array beinhaltete 43 von 48 CIMP-bezogenen Genen, welche davor verwendet wurden um CIMP zu definieren. In der Studienkohorte wurden 10 CpG-Dinukleotide identifiziert, welche mit dem KRK-Überleben assoziiert waren (nach einer Korrektur für multiples Testen). Sieben von diesen CpG-Dinukleotiden waren auch in der Validierungskohorte mit dem KRK-Überleben assoziiert (cg16935707, cg05481217,

cg08044454, cg01552551, cg24311416, cg02425108 und cg15659052) und wurden dafür verwendet eine prognostische Punktzahl zu bilden. KRK-Patienten mit einer prognostischen Punktzahl im untersten Terzil (niedrigste Methylierungs-levels in den CpG-Dinukleotiden) wiesen ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben auf im Vergleich zu den Patienten im höchsten Terzil sowohl in der Studien- (HR = 3.11; 95% CI = 1.97-4.91) als auch in der Validierungskohorte (HR = 3.06; 95% CI = 1.71-5.45).

Zusammenfassend kann man sagen, dass weitere komparative Analysen verschiedener CIMP Panels in großen Studien nötig sind, um die Rolle der CIMP Definitionen zu klären. In der bislang größten Studie (diese Dissertation) war der CIMP Status nicht mit dem KRK-Überleben assoziiert, nachdem für wichtige klinische Faktoren und Mutationen adjustiert wurde. Ungeachtet bisheriger CIMP Definitionen, wurde in diesem Projekt ein CpG Panel bestehend aus 7 neu-identifizierten CpG-Dinukleotiden gefunden, welches stark mit dem KRK-Überleben assoziiert war (unabhängig von CIMP-assoziierten klinischen Faktoren und Mutationen). Dennoch ist eine weitere Validierung dieses vielversprechenden CpG Panels erforderlich. Weitere Untersuchungen von Assoziationen der DNS Methylierung und des Überlebens oder des Therapieansprechens im Hinblick auf eine personalisiertere Herangehensweise in der KRK-Behandlung scheinen vielversprechend.