

Jing Qian

Dr. med.

Comparative and combined analyses of blood-based multi-omics biomarkers for colorectal cancer screening

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung. Eine Früherkennung der Erkrankung und ihrer Vorstufen bietet das Potenzial einer Reduktion der Inzidenz und Mortalität. Bluttests könnten die Möglichkeit bieten, die Teilnehmeraten am Darmkrebsscreening zu erhöhen. Neueste Fortschritte in genomischen und proteomischen Technologien haben zu einem verbesserten molekularen Verständnis der Pathogenese von KRK beigetragen. Zunehmende Evidenz deutet darauf hin, dass Entzündungen eine entscheidende Rolle bei der kolorektalen Karzinogenese und Progression spielen. Die Identifikation der inflammatorischen Gene und/oder Proteine, die charakteristisch für die Entwicklung von KRK sind, könnte die Früherkennung von KRK und Risikostratifizierung für das KRK-Screening erleichtern.

Frühere Studien haben über verschiedene inflammatorische Blutproteine berichtet, die als Früherkennungsindikatoren für das Risiko oder das Vorhandensein von kolorektalen Malignomen infrage kommen könnten. Allerdings wurde die Mehrheit der Studien, die die Identifikation neuartiger Biomarker zur Früherkennung von KRK zum Ziel hatten, in klinischen Settings durchgeführt. Weiterhin wurden nur wenige Marker gefunden, die mit dem Risiko verschiedener Stadien der kolorektalen Karzinogenese assoziiert sind. Neben Proteinmarkern konnte für Einzelnukleotidpolymorphismen (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) ein gewisses Potential bei der Risikovorhersage gezeigt werden. Während einzelne SNPs in der Regel nur schwache Assoziationen mit dem KRK-Risiko zeigen, haben aggregierte genetische Risikoscores (GRS) zunehmend ein relevantes Potential für die Risikostratifizierung. Die Evidenz bezüglich der Vorhersage des KRK-Risikos durch GRS, die mit Entzündungen assoziiert sind, ist jedoch sehr begrenzt.

Die vorliegende Dissertation hat sich zum einen die Identifikation eines vielversprechenden inflammatorischen Biomarkerpanels für die Entdeckung und mögliche Früherkennung von KRK zum Ziel gesetzt. Biomarker-Kandidaten wurden in Darmkrebspatienten, die in Krankenhäusern rekrutiert wurden, und Kontrollen ohne Darmkrebs identifiziert und in zwei unabhängigen Studienpopulationen sowohl in einem Screening-Setting und als auch in einem klinischen Setting validiert. Weiterhin wurden Assoziationen zwischen Entzündungsproteinen im peripheren Blut mit dem Risiko für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien (FKN) sowie mit dem Risiko für unterschiedliche Stadien der kolorektalen Karzinogenese untersucht und in zwei Screeningstudien repliziert. Zusätzlich wurde in dieser Dissertation untersucht, ob GRSs beruhend auf SNPs, die mit Entzündungen assoziiert sind, auch mit einem höheren Risiko für KRK einhergehen und ob diese GRSs zu einer Verbesserung der KRK Risikostratifikation mittels genetischer Scores beitragen könnten.

Im ersten Schritt der Arbeit wurde durch Profiling von Entzündungsproteinen im peripheren Blut ein Panel aus 5 Proteinen mit scheinbar guten diagnostischen Eigenschaften identifiziert und in einer unabhängigen klinischen Studienpopulation validiert. Diese Biomarker-Kombination schnitt jedoch in der unabhängigen Studienpopulation eines Screeningsettings wesentlich schlechter ab, was die Bedeutung einer Validierung postulierter Signaturen für die Krebsfrüherkennung in einem echten Screeningsetting unterstreicht.

Im zweiten Schritt wurde der grundlegenden Bedeutung des Screeningsettings in der Evaluation von Früherkennungsmarkern besondere Rechnung getragen. Mittels Plasmaproben von Teilnehmern der Vorsorgekoloskopie wurden Assoziationen von 92 Entzündungsproteinen mit den verschiedenen Stadien der kolorektalen Karzinogenese evaluiert. Der FGF-21 Spiegel im Plasma war statistisch signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko sowohl für nicht-fortgeschrittene Adenome (NFA), als auch für fortgeschrittene Adenome (FA) und KRK. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der FGF-21 Spiegel im Plasma ein vielversprechender Marker für die Identifikation von Hochrisikogruppen innerhalb einer Bevölkerung sein könnte. Für Personen mit erhöhtem FGF-21 Spiegel könnte es gerechtfertigt sein, die KRK Vorsorge bereits zu einem früheren Zeitpunkt zu starten oder engere Intervalle zur Kontrolle festzusetzen.

Als dritter Schritt wurden aus publizierten Meta-Analysen je ein GRS eines Entzündungsmarkers (CRP, C-reaktives Protein) und ein GRS des Body Mass Index (BMI), der mit inflammatorischen Veränderungen assoziiert ist, gebildet. Die GRSs wurden in einer großen bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie sowie einer prospektiven Screeningstudie evaluiert, wobei keiner der beiden GRS als unabhängiger Risikoindikator für KRK, FKN, oder NFA identifiziert werden konnte. Lediglich für den GRS für CRP wurde eine positive Assoziation mit der Entdeckung fortgeschrittener Adenome gefunden. Die Einbeziehung der beiden GRSs in multivariable Vorhersagemodelle ging, im Gegensatz zu einem spezifisch für die KRK Vorhersage entwickelten GRS, nicht mit einer verbesserten Prädiktion des KRK-Risikos einher.

Die Resultate dieser Dissertation bekräftigen, dass Entzündungsproteine ein vielversprechender Ansatz für die Früherkennung von KRK oder zur Risikostratifizierung von Darmkrebs (bzw. dessen Vorstufen) sind, sofern entsprechende Zusammenhänge in einer unabhängigen Screeningstudie repliziert werden können. Das Potential genetischer Varianten, die mit CRP und BMI assoziiert sind, für die Risikoprädiktion scheint begrenzt zu sein, obwohl Entzündungen bei der Tumorgenese und -progression eine Rolle spielen. Zusätzliche große Studien sind notwendig, um das Potential von zirkulierenden multi-„omics“ Entzündungsmarkersignaturen als alternative bzw. zusätzliche nicht-invasive Werkzeuge zur Darmkrebsfrüherkennung oder zur Risikostratifizierung im Darmkrebsscreening zu untersuchen.