

Baowen Yuan

Dr. sc. hum.

Identification of Plasma Metabolites Associated with Breast and Ovarian Cancer and Breast Cancer Prognosis

Fach/Einrichtung: DKFZ – Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. Barbara Burwinkel

Als führende Krebserkrankungen bei Frauen haben Brustkrebs und Eierstockkrebs weltweit zu einer zunehmenden gesundheitlichen und wirtschaftlichen Belastung geführt. Ovarialkrebs und metastasierender Brustkrebs weisen zudem eine sehr schlechte Prognose auf. Biomarker könnten den Behandlungserfolg und die Lebensqualität der Patientinnen verbessern, indem sie eine wichtige Rolle bei der Krebsvorsorge, Diagnose, Prognose und Vorhersage spielen. Metaboliten sind vielversprechende Krebs-Biomarker, da sie eine endgültige phänotypische Veränderung des Organismus darstellen und in enger Beziehung zur Krebsentstehung und Progression stehen. Der Zugang zu Plasmametaboliten ist minimal invasiv und aufgrund der Möglichkeit einer wiederholten Probenentnahme und der regelmäßigen Überwachung von Blutproben vielversprechend. Metaboliten-basierte Biomarkerstudien für Krebsdiagnostik und Prognose befinden sich jedoch noch in einem frühen Stadium, da bislang nur wenige Studien mit umfassenden Probenzahlen und /oder optimaler Blutplasma-Prozessierung vorliegen. In diesem Dissertationsprojekt untersuchten wir das Potenzial von Metaboliten als mutmaßliche diagnostische und prognostische Marker für Brust- und Eierstockkrebs.

Das Plasmametaboliten-Profil und die anschließende Validierung bei **primären Brustkrebspatientinnen** und gesunden Kontrollpersonen identifizierte 18 Metaboliten, die signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen vertreten waren (FDR <0,05). Durch eine multivariate logistische Regressionsanalyse konnte eine Gruppe von sieben Metaboliten (Glu, Orn, Thr, Trp, Met-SO, C2 und C3) ausgewählt werden, die Patientinnen mit primärem Brustkrebs von gesunden Kontrollen mit einer AUC von 0,80 unterscheiden kann. Sofern die hier identifizierten Metaboliten in großen prospektiven Studienkohorten verifiziert werden können, könnten diese zur Entwicklung von multimolekularen diagnostischen Markersätzen für die Brustkrebs Früherkennung beitragen.

Die Assoziation von Plasmametaboliten mit **metastasierendem Brustkrebs** wurde ebenfalls untersucht. Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs, die eine erhöhte Anzahl zirkulierender Tumorzellen (als CTC-positiv bezeichnet) aufwiesen und solche mit einer geringen Anzahl oder ohne CTCs (als CTC-negativ bezeichnet) wurden analysiert und mit gesunden Kontrollpersonen sowie Patientinnen mit primärem Brustkrebs verglichen. Es wurden 19 bzw. 12 Metabolite identifiziert, um CTC-positive bzw. CTC-negative MBC Proben signifikant von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Zur Unterscheidung von CTC-positiven MBC Patienten von gesunden Kontrollen wurde ein Panel bestehend aus His, C4:0, C18: 1, lysoPCa C18:2, PC aa C40:6 und PC ae C42:3 identifiziert (AUC = 0,92) und für CTC-negative Patienten eine Kombination aus Asn, Glu, His, Thr, Trp, C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, lysoPC a C18:2 und PC aa C40:6 (AUC = 0,89) ausgewählt. Signifikant unterschiedliche Metaboliten zwischen CTC-positiven/CTC-negativen metastasierenden Brustkrebspatientinnen und primären Brustkrebspatientinnen zeigten signifikante

Überschneidungen mit denen o.g. zwischen CTC-positiven/CTC-negativen metastasierenden Patientinnen und gesunden Kontrollpersonen.

Wir untersuchten auch den **prognostischen Wert von Metaboliten bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs**. Nach sukzessiver Analyse der Entdeckungs- und Validierungskohorten wurde festgestellt, dass vier Metaboliten signifikant negativ mit der progressionsfreien Überlebensrate korrelierten, während 12 Metaboliten negativ mit dem Gesamtüberleben korrelierten. Via LASSO Cox-Regressionsanalyse wurde eine Kombination aus PC ae C36:1 und PC ae C38:3 identifiziert, um eine progressionsfreie Überlebensrate vorherzusagen, und eine Kombination aus lysoPC a C20:3, lysoPC a C20:4, PC aa C38:5, PC ae C38:3 und SM (OH) C22:2 um eine Vorhersage zum Gesamtüberleben zu treffen. Obwohl die vorgeschlagenen metabolischen Signaturen eine niedrigere Prognoseleistung als der CTC-Status, ein von der FDA zugelassener Prognosemarker, aufwies, konnte durch die Kombination der durch die Cox Analyse ausgewählten Metaboliten mit dem CTC-Status ein geringerer integrierter Prognosefehler als mit dem CTC-Status allein erzielt werden. Daher könnten die identifizierten Metabolitenmarker in Kombination mit anderen Biomarkern wie der CTC-Statusbestimmung die prognostische Aussagekraft erhöhen.

Zuletzt wurden Plasmametabolite identifiziert, die mit **Ovarialkrebs** assoziiert sind. Bemerkenswerterweise wurden zwischen Proben von Ovarialkrebspatientinnen und gesunden Kontrollen 71 signifikant unterschiedlich exprimierte Metaboliten identifiziert (FDR <0,05). Die meisten von ihnen waren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom herunterreguliert. Eine Kombination von sieben Metaboliten (His, Trp, C18:1, lysoPC a C18:2, PC aa C32:2, PC aa C34:4, PC ae C34:3) wurde identifiziert, um Ovarialkrebsfälle von gesunden Kontrollen zu unterscheiden (AUC = 0,95). Darüber hinaus konnte dieses Panel Eierstockkrebs von primären Brustkrebspatientinnen mit einer AUC von 0,93 unterscheiden.

Zusammenfassend konnten wir spezifische Signaturen von Plasmametaboliten identifizieren, die mit primärem Brustkrebs, metastasiertem Brustkrebs und Eierstockkrebs assoziiert sind. Darüber hinaus identifizierten wir Metabolitensätze, die mit der Prognose metastasierender Brustkrebspatientinnen korrelieren. Sofern diese identifizierten metabolischen Markersignaturen in großen, multizentrischen, prospektiven Studien verifiziert werden können, könnten sie zur Entwicklung von Blut-basierten diagnostischen Markersätzen beitragen.