

Haixin Yu

Dr. med.

Epigenetic and genetic risk scores for lung cancer risk prediction

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Lungenkrebs (LC) ist die weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebsart sowie die häufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Eine Früherkennung dieser Erkrankung hat das Potenzial die Mortalität zu senken. Obwohl die Niedrigdosis-Computertomographie (LDCT) für Personen mit hohem Risiko beim LC-Screening vielversprechend erscheint, schränken die hohen falsch-positiven Raten und die hohen Gesamtkosten den weitverbreiteten Einsatz von LDCT ein. Daher sind alternative, nicht-invasive und kostengünstige Screening-Optionen erstrebenswert. Ziel dieser Dissertation war es daher, die epigenetischen und genetischen Marker im Blut für das LC-Screening genauer zu betrachten. Insbesondere bestand das Ziel darin, die Assoziation eines miRNA-Risikoscores (miR-score), eines Methylierungsrisikoscores (MRS) und eines genetischen Risikoscores (GRS) mit dem Lungenkrebsrisiko zu untersuchen und ihren Vorhersagewert für die Lungenkrebsinzidenz zu ermitteln.

In einem ersten Schritt wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt, um einen Überblick über bereits veröffentlichte Studien zu zirkulierenden miRNA-Markern für die Früherkennung von LC zu erhalten und deren diagnostische Leistung in westlichen Ländern und ostasiatischen Populationen zusammenzufassen. Insgesamt wurden 109 miRNAs in westlichen Populationen identifiziert, von welchen 30 miRNAs in mehreren (≥ 2) Studien berichtet wurden; 88 miRNAs wurden in ostasiatischen Populationen identifiziert, von denen 22 miRNAs in mehreren (≥ 2) Studien berichtet wurden. Für die diagnostische Wertigkeit der untersuchten zirkulierenden miRNAs und miRNA-Panels für den Lungenkrebsnachweis wurden in beiden Populationen recht vielversprechende Ergebnisse berichtet, die Summe aus Sensitivität und Spezifität lag in den meisten Fällen bei weit über 100%. Die diagnostische Wertigkeit von den

zirkulierenden miRNAs war in beiden Populationen vergleichbar. Vierundvierzig miRNAs wurden in beiden Populationen berichtet. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit der gleichen miRNA zwischen den Populationen mit unterschiedlicher Ethnizität beobachtet. Die beiden Übersichtsarbeiten legen nahe, dass zirkulierende miRNAs Potenzial für ein nicht-invasives LC-Screening aufweisen könnten. Um die vielversprechenden Ergebnisse zu validieren und die Marker-Panels zu optimieren sind allerdings umfangreiche Screening- oder Längsschnittstudien erforderlich.

Da LC-spezifische zirkulierende miRNAs bereits Jahre vor einer klinischen LC-Diagnose dysreguliert sein könnten, könnte ein auf zirkulierenden miRNAs basierender miR-score die Früherkennung und Risikoprognose von Lungenkrebs unterstützen. In einem nächsten Schritt untersuchte diese Dissertation deshalb 20 zuvor berichtete miRNA-Kandidaten sowie weitere 20 miRNA-Kandidaten, die in der ESTHER-Studie mittels der Next-Generation-Sequencing identifiziert wurden. Von den 40 miRNA-Kandidaten wurden 9 erfolgreich validiert ($p < 0,05$). Fünf miRNAs wurden durch Lasso-Regression ausgewählt, um einen miR-score zu generieren. Der miR-score war hoch prädiktiv für das LC-Risiko und konnte die Risikoprognose im Vergleich zur Standardrisikostratifizierung durch lebenslanges kumulatives Rauchen (pack-years) sowohl bei leichten als auch bei schweren Rauchern stark verbessern. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass der miR-score bei der Auswahl von Personen mit hohem Risiko für das LDCT-Screening hilfreich sein könnte.

Da die Risikostratifizierung für das LC-Screening bislang hauptsächlich auf der Raucheranamnese basiert, wurde in dieser Dissertation in einem dritten Schritt anhand der ESTHER-Studie geprüft, ob und inwieweit eine solche Risikostratifizierung durch zusätzliche Berücksichtigung eines GRS oder eines MRS verbessert werden könnte. Zu diesem Zweck wurden ein GRS basierend auf 31 zuvor identifizierten LC-assoziierten Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) und ein MRS basierend auf der Methylierung von 151 zuvor identifizierten rauchassoziierten Cytosin-Phosphat-Guanin-Loci (CpG) erstellt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der GRS und der MRS auch nach umfassender Adjustierung für die Raucheranamnese eine moderate, beziehungsweise starke Assoziationen mit dem Lungenkrebsrisiko aufweisen. Ähnliche Assoziationen konnten ebenfalls bei Jemals-Rauchern sowie bei starken Rauchern beobachtet werden. Im Vergleich zur

Lungenkrebsprognose mittels „pack-years“ wurde die Lungenkrebsprognose durch die zusätzliche Berücksichtigung eines GRS und MRS deutlich verbessert, wobei diese Verbesserung hauptsächlich auf den MRS zurückzuführen war. Diese Studie liefert damit weitere Evidenz dafür, dass ein MRS alleine oder in Kombination mit einem GRS die LC-Risikostratifizierung verbessern könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Untersuchungen darauf hindeuten, dass der GRS und insbesondere der miR-score sowie der MRS vielversprechend für die Früherkennung und Risikostratifizierung von LC sind und diese bei der Identifizierung von Hochrisikogruppen für das LC-Screening nützlich sein könnten. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Ergebnisse in größeren und ethnisch unterschiedlichen Populationen zu replizieren und die Scores weiter zu verbessern. Insbesondere sollten künftige Studien in Screening-Kohorten durchgeführt werden, um das Potenzial der Risikoscores zur Identifizierung von Personen mit hohem Risiko für das LC-Screening umfassender zu bewerten. Zukünftige Studien sollten außerdem darauf abzielen, weitere genetische oder epigenetische Marker zu identifizieren und zusätzlich Umwelt- oder Lebensstilfaktoren in die Risikoprognosemodelle zu integrieren. Dadurch könnte die Risikostratifizierung für Lungenkrebs weiter verbessert und ein auf Hochrisikogruppen fokussiertes Lungenkrebscreening ermöglicht werden.