

Leonie Waltraut Wahjudi  
Dr. med.

Integrating Proteomic Data into a Clinical Precision Oncology Program:  
What is the Additional Value?

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Kooperation mit dem Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Fröhling

Ziel dieser Studie ist es, den Mehrwert von Proteindaten für klinische Präzisionsonkologie-Programme zu evaluieren. In solchen Programmen wird versucht, aufgrund von genetischen Daten vielversprechende zielgerichtete Therapien für Tumorpatienten zu identifizieren. Eines dieser Programme am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg ist das „Molecular Aided Stratification of Tumor Eradication Research“ Programm, welches auf DNA und RNA Daten beruht. Proteindaten werden bisher nicht systematisch betrachtet.

Für die vorliegende Studie wurde die Expression von 121 Proteinen und Proteinmodifikationen durch „Reverse Phase Protein Arrays“ in einer Kohorte von 134 Patienten gemessen. Alle Patienten hatten in den vergangenen Jahren am eben genannten Präzisionsonkologie-Programm teilgenommen. „Reverse Phase Protein Arrays“ ist ein antikörperbasierter Immunoassay, mit welchem anhand von wenig Ausgangsmaterial die relative Proteinexpression zahlreicher Proteine in einer großen Anzahl an Proben bestimmt werden kann. Des Weiteren können Proteinmodifikationen wie post-translationale Phosphorylierungen, die eine wichtige Rolle in den Signalkaskaden der Tumorzellen spielen, gemessen werden. Diese dienen zum Beispiel als Indikator für Aktivität von Signalwegen und können so in Bezug auf therapeutische Angriffspunkte interpretiert werden.

Initiale Analysen zeigten eine fehlende Korrelation zwischen RNA und Proteinen sowie vor allem RNA und phosphorylierten Proteinen. Hierdurch wurde bestätigt, dass die Expression von Proteinen auf der Basis von DNA oder RNA Sequenzierung nicht zuverlässig vorhergesagt werden kann. Globale Protein-Expressionsanalysen offenbarten zudem, dass die meisten Patientenproben ein heterogenes Bild aufweisen: Bei der Mehrzahl der Patienten waren nur einige der gemessenen Proteine im Bezug zur Kohorte hoch exprimiert. Einige Patienten zeigten global hohe oder global niedrige Proteinexpressionen. Interessanterweise clusterten weder Tumorentitäten, Tumorzellgehalt oder Probenherkunft (Primärtumor vs. Metastase).

Um die Hauptfragestellung der Studie zu beantworten, entwickelte ich anschließend eine Methode zur Interpretation der Proteindaten. Zu diesem Zweck mussten Grenzwerte für die relative Proteinexpression festgelegt werden, und 24 besonders wichtige Proteine wurden für die Ableitung der Therapieempfehlung ausgewählt. Für alle sechs Medikamentengruppen, die im Rahmen des Programms genutzt werden, entwickelte ich Entscheidungskriterien für die Therapieempfehlung. Diese wurden dann auf jeden Patienten angewendet. Meine Analysen zeigten zahlreiche Unterschiede zwischen den Therapierempfehlungen basierend on DNA/RNA und Proteindaten. Drei Beispielfälle wurden im Detail diskutiert.

Diese Studie offenbart, dass Proteindaten neue, zusätzliche Informationen in einem klinischen Präzisionsonkologie-Programm darstellen, die aufgrund von RNA und DNA Sequenzierung nicht generiert werden können. Es wurde eine Methode zur Interpretation der Proteindaten entwickelt, welche als Grundlage für weitere klinische Studien dienen kann.

Um den klinischen Wert der neu generierten Proteindaten einzuschätzen, sind weitere Studien notwendig. Vor allem die Interpretation der Proteindaten ist ein kritischer Schritt, und mehr Daten zur Interaktion von genetischen Mutationen und Proteinexpression sowie deren klinischer Bedeutung sind notwendig.

Außerdem gibt es verschiedene Herausforderungen: Die Instabilität von Proteinphosphorylierungen macht einen einheitlichen labortechnischen Umgang mit klinischen Proben unabdingbar, und idealerweise müssten multiple Biopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen werden, um auf Tumorheterogenität und Tumorzellreprogrammierung einzugehen. Aufgrund der fehlenden Skaleneffekte für einzelne klinische Proben sind „Reverse Phase Protein Arrays“ gegebenenfalls nicht die beste Methode für die Integration in ein klinisches Präzisionsonkologie-Programm, und andere Optionen wie zum Beispiel Massenspektrometrie sollten evaluiert werden.

Zusammenfassend ist die Präzisionsonkologie ein höchst spannendes Forschungsfeld, in dem im letzten Jahrzehnt weitreichende Fortschritte beobachtet werden konnten. Zukünftige Entwicklungen und hoffentlich auch bahnbrechende Innovationen im Kampf gegen den Krebs werden erwartet. Es wird faszinierend sein, diese zu beobachten und mitzugestalten.