

Max Ulrich Klebe

Dr. med.

Molekulare Subtyp-Konversion und Genexpressionsänderungen bei Lungen- und Pleuralmetastasen von Luminal-A-Brustkrebstumoren

Fach/Einrichtung: Pathologie (Institut für Pathologie Universität Heidelberg)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Sinn

Die Forschungsdaten zum Projekt „Gene Expression Analysis in Breast Cancer“, die zu der im Literaturverzeichnis unter {Klebe, 2020} angeführter Publikation führten, wurden im Zeitraum von 2016 bis 2020 generiert und beleuchten einen neuen Aspekt der Tumorprogression in Bezug auf die Subtypkonversion und die alterierenden Zytokeratinexpressionen im Verlauf einer Brustkrebs Metastasierung. Der Aspekt der Zytokeratinexpressionsänderung im Verlauf einer Metastasierung konnte in dieser Arbeit aus methodischen Gründen nur sporadisch erläutert werden und stellt für sich einen alleinstehenden Teilaspekt des Projektes dar, der über die Grenzen des hier besprochenen Themas von unserer Forschungsgruppe beforscht wurde. Dieser zweite Teil des Projektes hat ebenfalls das Ziel und den Anspruch auf eine weitere Publikation.

Gleichwohl ist für dieses Projekt hervorzuheben, dass auf die Rekrutierung der Fallserie ein gesonderter Schwerpunkt gesetzt wurde. Durch die streng reglementierten Ein- und Ausschlusskriterien konnte eine größtmögliche Homogenität innerhalb der Studienpopulation erzeugt werden. Inwieweit die abgebildete Stichprobe in Bezug auf die Gesamtheit der Patienten mit metastasierten Brustkrebstumoren übertragbar ist, obliegt weiterführenden Studien zu klären. Durch die hohe Zahl der durch Biopsien gesicherten Brustkrebsmetastasen im Bereich der Lunge und Pleura durch die Abteilung für Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Heidelberg, konnte eine Fallserie erstellt werden, die allein durch ihre Menge an gesichertem Metastasengewebe ein Alleinstellungsmerkmal beinhaltet. Weiterhin ist zu erwähnen, dass aufgrund der Tatsache, dass man Fernmetastasen der Mamma generell nicht standardisiert operativ therapiert, sondern systemisch {Tosello,2018}, die hier bestehende Fallserie ein Sonderfall darstellt.

Die Thematik der Subtypkonversion wurde in den letzten Jahren ebenfalls durch andere Forschungsprojekte {Priedigkeit 2017, Cejalvo 2017, Lluch2019} aufgegriffen und gewinnt immer mehr an Bedeutung im Verständnis der Metastasierungswege beim Mammakarzinom. Lluch et al. veröffentlichten 2019 eine ähnliche Fallserie mit 57 Primärtumoren. Bei dieser Studie, die in Grundzügen der hier durchgeführten Arbeit ähnelt, kommen die Autoren zu ähnlichen Schlussfolgerungen und bekräftigen die hier dargelegten Ergebnisse {Lluch,2019}. Abschließend hat dieses Forschungsvorhaben keinesfalls den Anspruch eine übergeordnete Fragestellung im Speziellen zu beantworten, sondern vielmehr eine Verknüpfung vieler Teilbereiche der Tumorforschung zu sein.

An dieser Stelle ist nun die Konsequenz der hier beschriebenen Erkenntnisse zu bewerten. Hierbei sollte die Quintessenz dieser Arbeit, sowohl des Teilprojekts 1 (Subtypkonversion)

und ebenfalls des Teilprojekts 2 (Zytokeratinveränderungen), zu weiteren Studien dieses Typs führen. Die Studienlage in Bezug auf Tumorprogression, Subtypkonversion und das Verhalten von Zytokeratinen im Verlauf einer Tumorerkrankung sind zum heutigen Tage im besten Falle unzureichend verstanden und bieten aus unserer Sicht großes Potential für weiterführende Forschung. Nicht nur in einem onkologischen Rahmen ist eine Neuauflage einer ähnlichen Studie denkbar. In Bezug auf die Erforschung von nicht kanzerogenen Erkrankungen, Entzündungs-assoziierten Prozessen, Knochenheilung, Primär- und Sekundärheilung von Haut und Weichgewebe oder in der Transplantatforschung, könnte ein ähnliches Studiendesign mit einer Probenentnahme zu einem Initialzeitpunkt und einem zeitlich divergierenden Zweit- oder womöglich Drittzeitpunkt einen wertvollen Erkenntniszugewinn bedeuten.

Die Erstellung von Fallserien sollte in kommenden Projekten an weniger schwer zu generierenden Geweben geschehen. Hiermit ist gemeint, dass das zur Verfügung stehende Metastasenmaterial im Normalfall relativ gering ist, da das therapeutische Vorgehen bei pulmonal metastasiertem Mammakarzinom nicht primär operativ ist. Dies kann unter Umständen in einer zu geringen Fallzahl münden und macht Aussagen und Rückschlüsse über die hier generierten Daten weniger aussagekräftig.

Die Einbindung der Rohdaten in die Gene Expression Omnibus (GEO) Datenbank des nationalen Zentrums für Biotechnologieinformation des National Institutes of Health (NIH), welches eine Unterbehörde des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums darstellt, ist eine bedeutende Weiterentwicklung im Bereich der wissenschaftlichen Informationsvermittlung. Hierbei fungiert GEO als Plattform für wissenschaftliche Daten die, für jedermann frei zugänglich, auf kurz oder lang von der wissenschaftlichen Gemeinschaft für Fragestellungen genutzt werden können, die weit über die ursprünglichen Ziele der Studie hinausgehen. Beispiele hierfür liegen im Bereich der Testung neuer oder verbesserter Algorithmen {Tejera, 2013}, zur Erstellung neuer fachspezifischer Datenbanken {Ni,2014}, zur Identifizierung von weiteren Krankheits-Biomarkern {Meng,2014} und zur weiteren Charakterisierung von Genfunktionen {Li 2014, Clough 2016}. Jene Weiterverarbeitung der genutzten Daten stellt einen heutzutage entscheidenden Nutzen in puncto Tempo und Effizienz der wissenschaftlichen Arbeit dar.

1. Klebe M, Fremd C, Kriegsmann M, Kriegsmann K, Albrecht T, Thewes V, et al. Frequent Molecular Subtype Switching and Gene Expression Alterations in Lung and Pleural Metastasis From Luminal A-Type Breast Cancer. *JCO precision oncology*. 2020;4.
2. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011276.
3. Priedigkeit N, Hartmaier RJ, Chen Y, Vareslija D, Basudan A, Watters RJ, et al. Intrinsic Subtype Switching and Acquired ERBB2/HER2 Amplifications and Mutations in Breast Cancer Brain Metastases. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):666-71.
4. Cejalvo JM, Martinez de Duenas E, Galvan P, Garcia-Recio S, Burgues Gasion O, Pare L, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2017;77(9):2213-21.
5. Lluch A, González-Angulo AM, Casadevall D, Eterovic AK, Martínez de Dueñas E, Zheng X, et al. Dynamic clonal remodelling in breast can

6. Tejera E, Bernardes J, Rebelo I. Co-expression network analysis and genetic algorithms for gene prioritization in preeclampsia. *BMC medical genomics*. 2013;6:51.
7. Ni M, Ye F, Zhu J, Li Z, Yang S, Yang B, et al. ExpTreeDB: web-based query and visualization of manually annotated gene expression profiling experiments of human and mouse from GEO. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2014;30(23):3379-86.
8. Meng J, Li P, Zhang Q, Yang Z, Fu S. A radiosensitivity gene signature in predicting glioma prognostic via EMT pathway. *Oncotarget*. 2014;5(13):4683-93.
9. Li J, Zhang Y, Gao Y, Cui Y, Liu H, Li M, et al. Downregulation of HNF1 homeobox B is associated with drug resistance in ovarian cancer. *Oncology reports*. 2014;32(3):979-88.
10. Clough E, Barrett T. The Gene Expression Omnibus Database. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2016;1418:93-110.