

Chiara Leonie Fischer
Dr. med.

EMT-specific Circulating MicroRNAs and Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Wallwiener

Die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) beeinflusst die Zellplastizität sowie -mobilität und bewirkt im Rahmen der Metastasierungskaskade die Invasion, Dissemination und Ansiedelung von Tumorzellen abseits des Primärtumors.

Zirkulierende Tumorzellen (CTC) sind mit einer reduzierten Überlebensprognose bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs assoziiert und sollen darüber hinaus eine Rolle im Metastasierungsprozess spielen. Das Vorkommen der miRNA-200 Familie im Blut korreliert mit der CTC-Zahl und ist mit einer verminderten Prognose verbunden. Die miR-200 Familie reguliert auf der einen Seite die EMT und erschwert somit die Invasion und Dissemination von Tumorzellen. Auf der anderen Seite fördert sie den Prozess der mesenchymalen-epithelialen Transition, welche die Kolonisation von Tumorzellen in entfernten Organen bedingt. Somit kommt dieser miRNA Familie eine duale Rolle im Tumorprogress zu, indem sie anfängliche Schritte der Metastasierungskaskade inhibiert und spätere fördert.

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung von zirkulierenden miRNA-200 Profilen im Blut von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Verlauf der Erkrankung. Betrachtet wurden deren prognostische und prädiktive Aussagekraft, sowie die Relation zu der Anzahl der CTC.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde bei 47 Mammakarzinompatientinnen die Expression von miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 and miR-429 mittels RT-qPCR bei Studieneinschluss, nach dem ersten Therapiezyklus und bei Progression der Erkrankung ermittelt. Zeitgleich wurde die CTC-Zahl mittels Cell Search Verfahren bestimmt und eine Probe mit ≥ 5 CTC/7,5ml Blut als CTC-positiv gewertet. Das Therapieansprechen wurde anhand der RECIST Kriterien evaluiert.

Der Vergleich der miRNA Expressionsprofile zeigte eine signifikant erhöhte Expression der miR-200 Familie zu Beginn einer neuen Therapie und bei Progress der Erkrankung im Vergleich zu Werten gemessen nach dem ersten Therapiezyklus.

Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass die im Plasma gemessenen miRNAs an entscheidenden Schritten der Metastasierung beteiligt sind.

In Übereinstimmung mit aktueller Literatur, konnte eine starke Korrelation der miRNA und der CTC-Zahl gezeigt werden. Darüber hinaus unterschieden sich die jeweiligen miRNA-Expressionsniveaus signifikant zwischen CTC-positiven und CTC-negativen Patienten. Nach aktuellem Stand, ist die Herkunft der Serum-miRNA, aus dem Primärtumor, der Metastase oder aus zirkulierenden Tumorzellen, nicht vollständig geklärt. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass sich die miRNA-Expressionsmuster im Blutkreislauf signifikant von denen im Primärtumor sowie in den Metastasen unterscheiden. Den wahren Ursprung der mit dem Tumorprogress assoziierten miRNA zu klären, bedarf zukünftiger Studien.

Die erhobenen Daten untermauern den negativen prognostischen Einfluss der miRNA Expression und der CTC Zahl bei Brustkrebserkrankungen. Zudem konnte erstmalig eine

negative prädiktive Aussagekraft der miR-200a, miR-200b, miR-141, und miR-429 in Bezug auf das progressions-freie Überleben nach einem Therapiezyklus (PFS>4 Monate bzw. PFS≤4 Monate) gezeigt werden.

Prädiktive Aussagen über den Verlauf von Hoch-Risiko-Patientinnen sind entscheidend, da diese engere Nachsorge-Untersuchungen und/oder individuelle adjuvante Therapieanpassungen zur Folge haben. Die prädiktive Fähigkeit der miR-200 Familie für das Therapieansprechen konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden und sollten auf Grund der Bedeutung für das Therapiemanagement weiter evaluiert werden.

Die Arbeit zeigt die zentrale Bedeutung von Blutuntersuchungen für Diagnostik, Prognostik und das Therapiemanagement bei metastasiertem Brustkrebs. Zirkulierende EMT-spezifische miRNA sind vielversprechende minimal-invasiv und repetitiv messbare prognostische und prädiktive Biomarker, welche die CTC-Zahl als etablierten Biomarker einer "liquid biopsy" ergänzen könnten.