

Zusammenfassung

Nina Sophia Decker

Dr. sc. hum.

Circulating oxysterols and prognosis after a breast cancer diagnosis

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Rudolf Kaaks

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und trotz verbesserter Überlebensrate nach wie vor die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Neue Ansätze für potenziell beeinflussbare Stoffwechselwege im Zusammenhang mit Brustkrebs sind erforderlich.

Oxysterole umfassen oxidierte Derivate des Cholesterins sowie Zwischenprodukte der Cholesterinbiosynthese und haben in den letzten Jahren in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen, darunter Brustkrebs, an Bedeutung gewonnen. In experimentellen Studien wurde eine teilweise agonistische Wirkung von 27-Hydroxycholesterin (HC), einem *bona fide* endogenen selektiven Estrogenrezeptor-Modulator (SERM), und 25-HC, einem Estrogenrezeptor-Modulator, in der Brust berichtet. Epidemiologische Studien lieferten hauptsächlich indirekte Daten durch Quantifizierung des Enzyms CYP27A1, das Cholesterin in 27-HC umwandelt; die Ergebnisse dieser Studien sind inkonsistent. Andere Oxysterole wurden ebenfalls mit chronischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, sind aber im Zusammenhang mit Brustkrebs nur wenig untersucht. Darüber hinaus gibt es zwei verschiedene Formen von Oxysterolen (unverestert (freie Oxysterole) und unverestert und verestert (Gesamttoxysterole)), deren Zusammenhang trotz des allgemein gestiegenen Interesses an zirkulierenden Oxysterolen bisher nicht bekannt ist.

Das Ziel dieser Dissertation war es, den Zusammenhang zwischen den zirkulierenden Konzentrationen von 27-HC und 25-HC und dem Überleben und dem Rezidivrisiko nach einer Brustkrebsdiagnose zu untersuchen. In einer explorativen Auswertung wurden weitere Oxysterole, die verschiedene Cholesterinstoffwechselwege repräsentieren, sowie Zwischenprodukte der Cholesterinbiosynthese (hier zusammengefasst als Oxysterole) in Bezug auf die Prognose nach einer Brustkrebsdiagnose untersucht. In einer Pilotstudie wurde der Zusammenhang zwischen der freien Form und der Gesamtform der Oxysterole evaluiert.

Diese Forschungsarbeit umfasst 2.282 Frauen mit primär invasivem Brustkrebs (Stadium I-III) aus der Mammakarzinom-Risikofaktoren-Erhebung (MARIE), einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, die zwischen 2002 und 2005 durchgeführt wurde. Die Blutentnahme erfolgte zu Beginn der Studie und die mediane Nachbeobachtungszeit der Teilnehmerinnen betrug 11,6 Jahre. Mittels Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie wurden die Blutkonzentrationen der folgenden Oxysterole quantifiziert: 22R-HC, 24S-HC, 7 α -HC, 7 β -HC, 5 α ,6 α -Epoxycholesterol, 5 β ,6 β -Epoxycholesterol, 7-Ketocholesterol, 5 α ,6 β -

Dihydroxycholestanol, 24,25-Epoxycholesterol, Desmosterol, Lanosterol, 24,25-Dihydrolanosterol und 7-Dehydrocholesterol. Die Estradiolkonzentrationen wurden mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle für die Assoziationen zwischen den zirkulierenden Oxysterolspiegeln und dem Gesamtüberleben, dem brustkrebspezifischen Überleben und dem Rezidivrisiko wurden mit multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Modellen berechnet; die Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle für die Assoziation mit anderen Todesursachen wurden mit Hilfe von Modellen für konkurrierende Risiken (Competing Risks) und mit regularisierten Cox-Proportional-Hazard-Modellen unter Verwendung der Elastic-Net-Penalty berechnet.

In der gesamten Studienpopulation wurde keine Assoziation zwischen 27-HC und der Prognose nach einer Brustkrebsdiagnose beobachtet, wohingegen höhere 25-HC-Spiegel mit einem geringeren Risiko für Brustkrebsrezidive assoziiert waren. Die Ergebnisse variierten in Abhängigkeit vom Estradiolspiegel, wobei höhere 27-HC- und 25-HC-Spiegel bei Frauen mit niedrigem Estradiolspiegel mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren; diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese von teilweise agonistischen Effekten von 27-HC und 25-HC in der Brust. Weitere Heterogenität wurde in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie, nicht jedoch in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus beobachtet, was auf komplexe Interaktionen zwischen 27-HC, 25-HC und endokrinen Faktoren sowie auf mögliche andere Wirkmechanismen in der Brustkrebsprogression hinweist.

Kein weiteres Oxysterol war mit dem Gesamtüberleben oder dem brustkrebspezifischen Überleben assoziiert. Höhere Konzentrationen von 24S-HC, 5 α ,6 α -Epoxycholesterol, 5 β ,6 β -Epoxycholesterol, 7-Ketocholesterol, 5 α ,6 β -Dihydroxycholestanol und Lanosterol waren jedoch mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle und höhere Lanosterolspiegel mit einem niedrigeren Risiko für Todesfälle durch andere Krebsarten assoziiert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Zwischenprodukte der Cholesterinsynthese und des Cholesterinstoffwechsels beim Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und möglicherweise auch bei anderen Todesursachen nach einer Brustkrebsdiagnose eine Rolle spielen könnten.

Schließlich wurde gezeigt, dass die beiden Formen (frei und gesamt) der meisten Oxysterole stark korrelierten, was auf eine relativ gute Vergleichbarkeit hindeutet; die Assoziationen zwischen freiem und Gesamt-Desmosterol, 27-HC, 25-HC und 24S-HC waren schwächer.

Diese Dissertation liefert neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen zirkulierenden Oxysterolen und der Prognose nach einer Brustkrebsdiagnose und trägt zu einem besseren Verständnis der Rolle des Cholesterinstoffwechsels bei der Progression von Brustkrebs und anderen Erkrankungen nach einer Brustkrebsdiagnose bei. Weitere experimentelle und epidemiologische Studien sind erforderlich, um die Wirkmechanismen von 27-HC und 25-HC in Kombination mit Estradiol und endokriner Therapie sowie die Rolle von Oxysterolen im Herz-Kreislauf-System bei Brustkrebs zu untersuchen und potentielle Einflussfaktoren auf die Oxysterolkonzentrationen in Kontext von Brustkrebs zu identifizieren.