

Zitong Zhao

Dr. med.

Fecal microRNAs for colorectal cancer early detection

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Mittels Screening der Durchschnittsbevölkerung auf kolorektale Karzinome kann sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von kolorektalen Karzinomen deutlich gesenkt werden. Während der fäkale immunchemische Test in immer mehr Ländern für die Darmkrebsvorsorge eingesetzt wird, besteht noch erhebliches Optimierungspotenzial bezüglich der Erkennung von Krebs im Frühstadium und von Krebsvorstufen. Ziel dieser Dissertation war es, ein fäkales microRNA-Panel zu identifizieren, zu bewerten und zu validieren, das als neuartiger, nicht-invasiver und effizienter Ansatz zur Verbesserung der Darmkrebsvorsorge dienen könnte.

Zunächst führte ich eine systematische Literaturrecherche durch, bei der ich 20 zwischen 2010 und 2021 veröffentlichte Arbeiten über fäkale microRNAs zur Erkennung von Darmkrebs fand. Diese Studien umfassten 31 einzelne microRNAs und 16 microRNA-Panels. Eine Kombination von fäkalen microRNAs mit fäkalem Hämoglobin zeigte eine bessere diagnostische Leistung im Vergleich zu fäkalem Hämoglobin allein. Trotz des vielversprechenden Potenzials der fäkalen microRNAs als Biomarker für die Früherkennung von Darmkrebs schränkt die Heterogenität der Studien und ihre Qualität die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Daher habe ich eine Studie durchgeführt, um ein fäkales microRNA-Panel für die Darmkrebs-Früherkennung zu identifizieren und in einer unabhängigen Screening-Kohorte zu validieren.

In einer initialen Entdeckungsphase wurden mittels Next-Generation-Sequenzierung neue microRNA-Kandidaten identifiziert (basierend auf Stuhlproben von 21 Darmkrebs-Patienten und 30 gesunden Kontrollen) und eine systematische Literatursuche durchgeführt. Siebenunddreißig microRNA-Kandidaten wurden so identifiziert und anschließend durch quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion in einem klinischen Umfeld validiert (Stuhlproben von 113 Darmkrebs-Patienten und 113 gesunden Kontrollen). Acht der untersuchten microRNAs wiesen in diesem Stadium eine unterschiedliche Expression zwischen Darmkrebs-Patienten und gesunden Kontrollen auf (Benjamini-Hochberg-bereinigte p-Werte $< 0,05$). Ein auf fäkalen microRNAs basierender Algorithmus, der fünf microRNAs umfasst, wurde mit Hilfe der LASSO Regression hergeleitet, um CRC-Patienten und gesunde Kontrollen zu unterscheiden. Die diagnostische Wertigkeit des Algorithmus im Vergleich zu und in Kombination mit einem fäkalen immunchemischen Test wurde bei Teilnehmern an einer Screening-Koloskopie extern validiert (13 Teilnehmer mit einem im Screening entdeckten kolorektalen Karzinom, 98 mit einem fortgeschrittenen Adenom, 46 mit

einem nicht fortgeschrittenen Adenom und 187 ohne kolorektale Neoplasmen). Bei der externen Validierung verbesserte die Kombination des Algorithmus mit dem fäkalen immunchemischen Test die diagnostische Leistung im Vergleich zum fäkalen immunchemischen Test allein. So stieg beispielsweise die AUC von 0,67 auf 0,73 für die Unterscheidung von Teilnehmern mit fortgeschrittener Neoplasie von solchen ohne kolorektale Neoplasie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dissertation eine potenzielle Verbesserung der Früherkennung von Darmkrebs oder fortgeschrittenen Adenomen durch die Kombination von fäkalen immunchemischen Tests mit dem fäkalen microRNA-Panel aufzeigt. Künftige Forschungsarbeiten sollten darauf abzielen, die diagnostische Genauigkeit weiter zu verbessern und die Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz einer möglichen Anwendung in der Vorsorgepraxis zu untersuchen.