

Tafirenyika Gwenzi

Dr. sc. hum.

The Potential of Vitamin D Supplementation to Enhance Prognosis of Colorectal Cancer Patients: Role of Vitamin D on Inflammatory Modulation.

Fach/Einrichtung: Epidemiologie/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner.

Ein niedriger Vitamin-D-Status, der anhand von 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] im Serum gemessen wird, ist bei Darmkrebs-Patienten in der postoperativen Phase häufig anzutreffen und wird mit einer schlechten Langzeitprognose in Verbindung gebracht. Darüber hinaus steht eine erhöhte postoperative systemische Entzündung in engem Zusammenhang mit einer schlechten Langzeitprognose bei Darmkrebs-Patienten. Präklinische und zu einem gewissen Grad auch klinische Evidenz legen nahe, dass Calcitriol, die aktivste Form von Vitamin D, die Immunantwort auf Entzündungen modulieren kann. Ich untersuchte die mögliche Rolle einer Vitamin-D-Supplementierung (VIDS) bei der Modulation der Entzündungsreaktion zur Verbesserung der Prognose von Darmkrebs-Patienten, die sich einer Operation unterzogen.

Ich bewertete den prognostischen Wert des postoperativen Vitamin-D-Status für das langfristige Überleben von Darmkrebs und untersuchte die Rolle des Genotyps des Vitamin-D-Rezeptors *Cdx2* in einer Kohorte von 2819 Darmkrebspatienten. Patienten mit mangelhaftem Vitamin-D-Status [25(OH)D < 30nmol/L] hatten ein deutlich kürzeres Überleben als Patienten mit unzureichendem oder ausreichendem Status [25(OH)D ≥ 30nmol/L]. Diese Assoziationen waren besonders deutlich bei Patienten mit dem GG-Genotyp von *Cdx2*, aber nicht bei denen mit dem AA/AG-Genotyp. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der postoperative Vitamin-D-Status ein potenziell modifizierbarer prognostischer Faktor bei CRC-Patienten ist, insbesondere bei Trägern des GG-*Cdx2*-Genotyps. Künftige randomisierte klinische Studien (RCTs) sollten die Wirksamkeit maßgeschneiderter VIDS zur Verbesserung des Vitamin-D-Status sowie der klinischen Ergebnisse bei Darmkrebs-Patienten mit niedrigem 25(OH)D untersuchen. Solche Interventionen sollten auch die Wirksamkeit von VIDS bei Patientenuntergruppen nach Vitamin-D-*Cdx2*-Genotyp untersuchen.

In einem Folgeprojekt führte ich eine Meta-Analyse von RCTs mit 592 Patienten mit Krebs oder Krebsvorstufen durch, um die Auswirkungen von VIDS auf systemische Entzündungsbiomarker zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Senkung der Serumspiegel des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha. VIDS zeigte auch potenziell große

Auswirkungen auf die Senkung des Serum-Interleukin-6 (IL-6) und geringe Auswirkungen auf die Senkung des C-reaktiven Proteins, obwohl diese statistisch nicht signifikant waren. Trotz der begrenzten Anzahl kleiner Studien von unterschiedlicher Qualität stützen die Ergebnisse die Hypothese, dass VIDS bei Patienten mit Krebs oder Krebsvorstufen entzündungshemmend wirken kann. Weitere qualitativ hochwertige RCTs mit einer größeren Patientenzahl und maßgeschneiderten VIDS-Dosierungsschemata über längere Interventionszeiträume sind erforderlich. Bei der Planung solcher zukünftiger Studien sollten auch Faktoren berücksichtigt werden, die für die Wirksamkeit von VIDS ausschlaggebend sind, wie zum Beispiel der Vitamin-D-Status im Ausgangszustand und mögliche Wechselwirkungen mit genetischen und klinischen Faktoren.

Schließlich habe ich die Auswirkungen von personalisiertem VIDS auf postoperative systemische Entzündungsbiomarker bei Darmkrebs-Patienten mit niedrigem Vitamin-D-Status in einem RCT untersucht. Bei 126 Darmkrebs-Patienten mit einem Serum-25(OH)D-Spiegel <60 nmol/L führte eine initiale personalisierte Vitamin D Aufsättigung, gefolgt von der täglichen Gabe von 2000 IE VIDS über einen Zeitraum von 12 Wochen zu einem signifikanten Anstieg des Serum-25(OH)D-Spiegels und zu einer deutlichen Senkung des Serum-IL-6-Spiegels im Vergleich zur Placebogruppe. Obwohl eine Verringerung von Interferon-gamma und Matrix-Metalloproteinase-1 beobachtet wurde, war sie statistisch nicht signifikant. Zusätzliche explorative Analysen deuteten darauf hin, dass VIDS die Serumspiegel der proinflammatorischen Biomarker CUB domain-containing protein 1, C-X-C motif chemokine 11 und C-X-C motif chemokine 6 senken könnte, was weitere Untersuchungen rechtfertigt.

Insgesamt kann personalisierte VIDS bei CRC-Patienten mit niedrigem 25(OH)D-Serumspiegel einen Vitamin-D-Mangel korrigieren und proinflammatorische Reaktionen abschwächen. In Anbetracht der hohen Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei operablen Darmkrebs-Patienten und des Zusammenhangs mit schlechten klinischen Ergebnissen könnte ein routinemäßiges klinisches Screening auf Vitamin-D-Mangel und personalisierte VIDS ein viel versprechender Ansatz sein, um die Ergebnisse der Patienten zu verbessern. Neben der Knochen- und Muskelgesundheit kann VIDS als unterstützende entzündungshemmende Therapie für Darmkrebspatienten, die sich einer Operation unterziehen, zusätzliche Vorteile bieten. Letztendlich könnte personalisierte VIDS die Langzeitprognose und die Lebensqualität verbessern und eine kosteneffiziente, sichere und allgemein verfügbare Option darstellen. Darüber hinaus unterstreicht diese Dissertation den Zusammenhang zwischen Vitamin D, systemischer Entzündung und Darmkrebs-Prognose und ebnet den Weg für mögliche neue therapeutische und präventive Strategien zur Verbesserung der Patientenprognose.