

Original-Titel

A Panel of Methylated MicroRNA Biomarkers for Identifying High-Risk Patients With Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer.

Autoren:

Toiyama Y, Okugawa Y, Tanaka K, Araki T, Uchida K, Hishida A, Uchino M, Ikeuchi H, Hirota S, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. *Gastroenterology*. 2017 Dec;153(6):1634-1646

Kommentar:

Prof. Dr. med. Raja Atreya; Erlangen. 21.03.2018

Studie:

Die Autoren untersuchten in dieser Studie, ob spezifische Muster an aberrant hypermethylierten miRNA (miRNA) Signaturen der Mukosa, eine Assoziation mit der Manifestation von Colitis-assoziierten kolorektalen Karzinomen aufweisen. Die aberrante Hypermethylierung von miRNA tritt physiologischerweise im Alterungsprozess auf und ist daher in verschiedenen Studien auch mit der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und der Inzidenz von Karzinomen in Zusammenhang gebracht worden.

Toiyama und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv das Expressionsmuster einer Gruppe von spezifischen, hypermethylierten miRNAs (MIR1, MIR9, MIR124, und MIR137) zur Identifizierung von Colitis ulcerosa Patienten mit dysplastischen oder karzinomatösen Läsionen. Die Analysen wurden dabei insgesamt an zwei unabhängigen Kohorten durchgeführt. In der ersten Kohorte wurden die Ergebnisse evaluiert und dann nachfolgend in der zweiten validiert. Insgesamt wurde intestinales Gewebe von 238 Patienten (152 ohne Neoplasie, 17 mit Dysplasien und 69 mit Colitis-assoziierten kolorektalen Karzinomen) untersucht. Die jeweils untersuchte Mukosa aus verschiedenen Darmabschnitten war frei von neoplastischen Läsionen.

Es zeigte im Vergleich zu anderen Darmabschnitten eine signifikant verstärkte Expression der Gruppe an angegebenen miRNAs im Rektum. Es wurde weiterhin eine Assoziation der angegebenen Gruppe an hypermethylierter miRNA mit dem Alter der Erstdiagnose und der Erkrankungsdauer festgestellt. Weiterhin gelang es den Autoren eine signifikant höhere Expression der miRNAs im Rektum von Patienten mit Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen im Vergleich zu Patienten ohne Neoplasien zu finden. Dieses Ergebnis wurde in der zweiten, unabhängigen Patientenkohorte erfolgreich validiert. Die area under the curve zur Diskriminierung von Colitis ulcerosa Patienten mit gegen ohne Neoplasien betrug 0.81 (Evaluation) bzw. 0.78 (Validierung) in der jeweils untersuchten Patientengruppe.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser Studie könnten einen neuen, in der täglichen klinischen Praxis dringend benötigten Biomarker für die Stratifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Colitis-assoziierten Neoplasie darstellen. Die Identifikation dieser miRNA ist durch deren beschriebene Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen auch pathophysiologisch als möglicherweise relevanter Biomarker nachvollziehbar. Selbstverständlich muss sich auch dieser Bio-

Kommentar Expertenbeirat



marker noch in zukünftigen, prospektiven Studien bewähren, welche idealerweise auch weitere Patientenpopulationen (z.B. Colitis Crohn) beinhalten sollten. Diese Studien müssten auch bei einer höheren Anzahl an Patienten, welche idealerweise auch verschiedene ethnische Gruppen (die aktuelle Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt) beinhalten sollten, stattfinden. Falls sich diese Gruppe an miRNA als Biomarker bestätigen sollten, könnte zukünftig eine risikoadaptierte Surveillance-Strategie bei jedem einzelnen Colitis ulcerosa Patienten etabliert werden. Es wäre dabei möglich eine Stratifizierung des individuellen Risikos für eine Colitis-assoziierte Neoplasie durchzuführen. Daran könnte sich auch das Intervall der endoskopischen Überwachung für den einzelnen Patienten orientieren. Mittels weiteren Studien könnte durch die mögliche Identifikation weiterer miRNAs, eine noch präzisere Einteilung erfolgen.

Hervorzuheben ist bei dieser Studie auch, dass die miRNA Veränderungen bei Patienten mit Colitis-assoziierten Neoplasien in stärkster Ausprägung in Neoplasie-freier Rektummukosa gefunden wurden. Dies zeigt, dass die Alterationen der Mukosa im Rahmen der neoplastischen Transformation über das betroffene Areal der Darmschleimhaut hinausgehen (field defect). Diese Erkenntnisse könnten die Basis für eine mögliche Umkehrung des Erkrankungsdauer-abhängigen Prozesses der Colitis-assoziierten Karzinogenese darstellen.