

Michael Marks
Dr. med.

Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase 1C ist ein Risikofaktor für die kolorektale Karzinogenese

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med., Prof. h.c. (VRC) Helmut K. Seitz

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des ADH1C-Genpolymorphismus hinsichtlich des Risikos der Entwicklung kolorektaler Neoplasien unter Alkoholfuhr untersucht. Viele Studien zeigen, dass Azetaldehyd als erster Stoffwechselmetabolit des Alkohols bei der Karzinogenese eine entscheidende Rolle spielt. Die Produktion von Azetaldehyd ist genetisch determiniert, da die Alkoholdehydrogenase 1C einen Polymorphismus aufweist. PatientenInnen, die homozygot für das ADH1C*1-Allel sind, weisen im Vergleich zu solchen, die homozygot für das ADH1C*2-Allel sind, ein ADH1C-Isoenzym auf, das durch eine 2,5fach höhere Abbaukinetik von Alkohol charakterisiert ist mit der Folge einer gesteigerten Produktion von Azetaldehyd. Bedingt der ADH1C-Genotyp einen vermehrten Anfall von Azetaldehyd, dann ist die Folge von Alkoholkonsum eine gesteigerte Exposition gegenüber diesem Metaboliten, wobei ein erhöhtes Krebsrisiko resultieren könnte. Insgesamt wurden 173 PatientenInnen mit Dickdarmadenom (n = 37) und/oder -adenokarzinom (n = 136) und 788 KontrollpatientenInnen hinsichtlich ihres ADH1C-Status genotypisiert. Als Kontrollen dienten 788 PatientenInnen, die zum einen gesund waren (n = 204) oder an alkoholassozierten Erkrankungen (n = 584) wie der alkoholischen Leberzirrhose (n = 222) oder der alkoholischen Pankreatitis (n = 118) oder an beiden dieser Erkrankungen (n = 50) litten als auch PatientenInnen ohne gastrointestinale Erkrankungen, die zum Alkoholkonsum beziehungsweise zur Alkoholdetoxifikation hospitalisiert waren (n = 173). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei PatientenInnen mit kolorektalen Neoplasien sowohl die ADH1C*1-Allelfrequenz mit 61,85 Prozent als auch der ADH1C*1/1-Genotyp mit 35,84 Prozent häufiger vorkommt im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 50,38 beziehungsweise mit 21,95 Prozent (OR = 1,674, 95 % Konfidenzintervall = 1,110 – 2,524, zweiseitiger p-Wert beim Wald Test = 0,0139). Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass dieses Risiko für das Kolorektalkarzinom nur bei einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als 30 Gramm zu verzeichnen ist ($p < 0,0001$). Im Falle eines täglichen Alkoholkonsums von weniger als 30 Gramm hingegen spielt der ADH1C-Polymorphismus für die Karzinomentwicklung keine signifikante Rolle. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass ADH1C*1-Homozygotie ein Risikofaktor für die alkoholassozierte kolorektale Karzinogenese ist, wobei eine positive Korrelation dieses Genotyps bereits mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts und der Leber, aber auch mit dem Mammakarzinom beschrieben wurde.