

Britta Maurer (geb. Höhn)

Dr. med.

Risikofaktoren für alkoholassoziierten Brustkrebs:

Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase 3 und Östrogene

Geboren am 30.12.1976 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 20.06.1996 in Stutensee-Blankenloch

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis WS 2002/03

Physikum am 31.8.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 8.4.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Helmut Karl Seitz

In der vorliegenden Arbeit wurden die Bedeutung des ADH3-Genotyps sowie der Östrogene hinsichtlich des Risikos der Entwicklung eines Mammakarzinoms untersucht. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen ist bekannt, dass chronische Alkoholzufuhr auch in kleineren Mengen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms einhergeht.

Es konnte gezeigt werden, dass Azetaldehyd, der erste Stoffwechselmetabolit des Alkohols, bei der Karzinogenese eine entscheidende Rolle spielt. Die Produktion von Azetaldehyd ist unter anderem genetisch determiniert, da die *Alkoholdehydrogenase 3* einen Polymorphismus aufweist. Patienten, die das ADH3*1-Allel besitzen, codieren für eine Alkoholdehydrogenase 3, die aufgrund einer 2,5-fach erhöhten Abbaugeschwindigkeit wesentlich mehr Azetaldehyd produziert, verglichen mit Patienten, die das ADH3*2-Allel besitzen. Aufgrund dieser gesteigerten Exposition gegenüber Azetaldehyd könnte selbst bei moderatem Alkoholkonsum ein erhöhtes Krebsrisiko resultieren.

Insgesamt wurden 117 Patientinnen mit Mammakarzinom hinsichtlich ihres ADH3-Status genotypisiert. Als Kontrollen dienten 111 Personen mit alkoholassoziierten Krankheiten ohne Karzinom und als Vergleichskollektiv 107 gesunde Frauen. Alle Mammakarzinompatientinnen hatten Alkohol zu sich genommen, 49 über 20g und 68 unter 20g Äthanol täglich.

Die ADH3*1-Allelfrequenz unterschied sich zwischen den Patientinnen mit einem Alkoholkonsum von über 20g Äthanol pro Tag und denen unter 20g nicht. Allerdings hatten alle Patientinnen mit Mammakarzinom eine signifikant erhöhte ADH3*1-Allelfrequenz von

62% verglichen mit der Allelfrequenz von Frauen der Kontrollgruppe mit chronischem Alkoholkonsum und/oder alkoholassozierten Erkrankungen von 41,9%. Die ADH3*1-Allelfrequenz korrelierte mit weiteren Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, östrogenpositivem Rezeptorstatus und mit einer positiven Familienanamnese, so dass Patientinnen, die bereits aufgrund anderer Faktoren ein erhöhtes Risiko für das Mammakarzinom haben, durch den ADH3*1-Polymorphismus unter sehr geringen Mengen Alkohols einen weiteren Risikozuwachs aufweisen.

Gerade aufgrund der ambivalenten Studienlage verdient der ADH3*1-Polymorphismus auch weiterhin Aufmerksamkeit in der Erforschung der alkoholassozierten Mammakarzinogenese. Die erhobenen Befunde lassen den Schluss zu, dass die Präsenz des ADH3*1-Allels bei der alkoholassozierten Mammakarzinogenese von Bedeutung sein könnte. Dabei scheinen bereits relativ geringe Mengen von unter 20g Äthanol am Tag zu einer Risikosteigerung zu führen, was in zahllosen epidemiologischen Studien bereits gezeigt werden konnte.

Den Zusammenhang von Brustkrebsentstehung und *Östrogenexposition* dokumentieren sowohl epidemiologische als auch klinische oder experimentelle Studien, wobei sowohl die Art der Östrogenexposition als auch ihre Wirkungsmechanismen in der Mammakarzinogenese Gegenstand der Untersuchungen sind. Viele Studien belegen einen positiven Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und erhöhtem Serumöstradiol. Da dabei aber zumeist hohe Dosen Alkohol zugeführt wurden, untersuchten wir in einer experimentellen Studie mit 8 prämenopausalen Frauen ohne exogene Hormonzufuhr oder Begleitmedikation, welche Auswirkungen moderater Alkoholkonsum auf die Östradiolspiegel während des Menstruationszyklus hat. Es konnte gezeigt werden, dass während aller Phasen des Zyklus orale Alkohol-ingestion zu einem Anstieg des Serumöstradiols führte, mit einem Maximum von 38% während der Zyklusmitte, einem Zeitpunkt also, an dem die endogenen Östradiolspiegel per se schon ihren Höhepunkt erreichen. Daraus lässt sich zum einen schließen, dass, da bereits geringe Mengen Alkohol besonders in der vulnerablen Phase des Zyklus zu einem signifikanten Anstieg des Östradiols im Serum führen, Alkoholkonsum in dieser Zeit gemieden werden sollte. Zum anderen muss man sich fragen, ob dann nicht nur punktuell Frauen eine Gefährdung durch moderaten Alkoholkonsum erfahren, sondern ob nicht das Brustkrebsrisiko durch eine Steigerung der lebenslangen Östrogenexposition einen weiteren Zuwachs erfährt. Ob nun hinsichtlich des ADH3-Polymorphismus oder der Beeinflussung der Menstruationsphasen, scheint das Risiko selbst bei relativ geringen Mengen Alkohol besonders bei Vorliegen weiterer Faktoren der Brustkrebsentstehung zu steigen. Weitere Untersuchungen scheinen notwendig zu sein, um dieses Risiko besser abschätzen zu können.