

Kai Gassner
Dr. med.

Die Relevanz des Cytochrom P450 1B1 Polymorphismus für das Lungenkrebsrisiko

Geboren am 24.06.1973 in Bühl
Staatsexamen am 08.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Drings

Mit mehr als jährlich 1.1 Millionen Todesfällen weltweit ist Lungenkrebs der häufigste und einer der tödlichsten malignen soliden Tumoren. Bei Männern werden 85 – 90% der Lungenkrebsfälle dem Rauchen zugeschrieben. Damit ist Lungenkrebs das am häufigsten vermeidbare Karzinom. Interessant ist, dass bei gleicher Schadstoffbelastung verschiedene Individuen unterschiedlich suszeptibel für Lungenkrebs sind. Individuelle Unterschiede im Fremdstoffmetabolismus werden u.a. für diese unterschiedliche Suszeptibilität verantwortlich gemacht. Für die meisten, am Fremdstoffmetabolismus beteiligten Enzyme sind genetische Polymorphismen bekannt, die Einfluss auf die Enzymaktivität und somit auf die Aktivierung von Prokarzinogenen haben können.

CYP1B1 ist ein Enzym des Phase I Stoffwechsels, das unter anderem am Metabolismus von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) (z.B. Inhaltsstoff des Tabakrauchs) und endogenen Steroidhormonen (u.a. 17 β -Estradiol) beteiligt ist. Die Stoffwechselprodukte von CYP1B1 können als Karzinogene wirken. Im *CYP1B1*-Gen sind eine Vielzahl von genetischen Polymorphismen bekannt, die zum Teil einen Aminosäureaustausch bedingen. Einige seltene Punktmutationen sind mit dem hereditärem primärem Glaukom assoziiert. Der Einfluss einzelner Allele auf die Enzymaktivität ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise, dass das *CYP1B1**3-Allel mit einer erhöhten Enzymaktivität einhergeht.

Für diese Untersuchung wurden zwischen 12/1996 und 9/2000 im Rahmen einer größeren Studie von 1017 kaukasischen Patienten aus der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg Blutproben und ausführliche Informationen über u.a. Rauchverhalten und Schadstoffexposition am Arbeitsplatz mittels standardisiertem Fragebogen gewonnen. Es wurden 496 Fall-Patienten mit histologisch gesichertem Lungenkarzinom (u.a. 207 Plattenepithel- & 196 Adeno-Ca.-Patienten) und 521 Kontroll-Patienten ohne maligne Grunderkrankung für die *CYP1B1*-Polymorphismen *Leu*⁴³²*Val* (*3) und *Asn*⁴⁵³*Ser* (*4) genotypisiert, um deren Relevanz für das Lungenkrebsrisiko zu untersuchen. Zur Genotypisierung wurden zwei unterschiedliche Methoden angewandt: 1. klassische Polymerasekettenreaktion (PCR) gefolgt von Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) Analysen. 2. die neuere Kapillar-PCR, gefolgt von fluoreszenz-basierter Schmelzkurvenanalyse (LightCycler). Die statistische Auswertung erfolgte mittels uni- und multivariater logistischer Regression mit Adjustierung für Altersgruppen, Geschlecht, Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz und Rauchverhalten. Das relative Risiko für das *CYP1B1*-Genotypabhängige Risiko an

Lungenkrebs zu erkranken wurde mittels Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervallen (95% CI) berechnet.

Die Allelfrequenz für *CYP1B1**1 lag in der Kontroll-Gruppe bei 0,40 in der Fall-Gruppe bei 0,39; für *CYP1B1**3 bei 0,42 bzw. 0,44 und für *CYP1B1**4 bei 0,18 bzw. 0,17. Für die beiden untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) besteht Hardy-Weinberg Equilibrium. Die Verteilung der *CYP1B1*-Genotypen ist in der gesamten Studienpopulation sowie in den untersuchten Subgruppen nahezu identisch.

Als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Bronchialkarzinomes wirken in dieser Studie das Alter und der Rauchstatus mit jeweils p-Werten von <0,0001. Das Geschlecht und die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz erwiesen sich in multivariater Analyse als nicht signifikante Lungenkrebsrisikofaktoren.

Die statistische Auswertung zeigt, dass insgesamt keine signifikante Assoziation zwischen dem *CYP1B1*-Genotyp und dem Lungenkrebsrisiko besteht. Jedoch sind alle Odds Ratios der varianten *CYP1B1*-Genotypen mit Werten von 1,07 bis 1,42 leicht erhöht. Bei der Betrachtung des *CYP1B1*-Genotypabhängigen Risikos im Bezug auf die histologischen Subgruppen Plattenepithel- und Adeno-Ca. weist der *CYP1B1**3/*4-Genotyp ein signifikant erhöhtes relatives Risiko (OR 1,91 95% CI 1,0-3,64) für das Plattenepithel-Ca. auf. Weiter zeigt die für Geschlecht und Rauchstatus stratifizierte statistische Auswertung tendenziell steigende *CYP1B1*-Genotypabhängige Odds Ratios für heterozygote Träger eines Wildtypalleles und eines varianten *3 oder *4 Alleles bei rauchenden Männern (1,13 (0,71-1,80)) im Vergleich zu nichtrauchenden Männern (0,73 (0,11-5,07)), sowie bei nichtrauchenden Frauen (1,24 (0,37-4,2) im Vergleich zu rauchenden Männern (1,13 (0,71-1,80)). Ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf das Lungenkrebsrisiko zeigt sich bei rauchenden Frauen für *CYP1B1**1/*3 & *1/*4 mit OR von 2,86 (95% CI 1,08-7,54).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich der Schluss ziehen, dass variante *CYP1B1*-Genotypen das Lungenkrebsrisiko für Raucher und Frauen, insbesondere für rauchende Frauen modifizieren, es bedarf aber weiterer, viel größerer Studien um dies statistisch signifikant nachzuweisen.

Es handelt sich bei dieser Studie um die erste Untersuchung die den Einfluss von *CYP1B1* *3 und *4 auf die Lungenkrebs-suszeptibilität bei Kaukasiern untersucht. 1998 wurde für Japaner gezeigt, dass *CYP1B1**3 keinen Einfluss auf die Plattenepithelkarzinomsuszeptibilität der Lunge hat.

In neueren Studien wurden für verschiedene ethnische Gruppen unterschiedliche neue *CYP1B1*-Allele gefunden, zudem wurde die Relevanz der Untersuchung von polymorphen fremdstoffmetabolisierenden Enzymen bei denen der Einfluss der Gesamtheit der in einem Gen vorkommenden SNPs untersucht wird im Gegensatz zur Betrachtung einzelner SNP deutlich.

Weitere und sehr viel größere Studien sind notwendig um den eher geringen Einfluss von *CYP1B1* auf die Lungenkrebs-suszeptibilität genauer zu untersuchen. Es ist wünschenswert und biologisch sinnvoll, den Einfluss vieler polymorpher fremdstoffmetabolisierender Enzyme, sowohl des Phase I und II Stoffwechsels, in Kombination auf die Krebs-suszeptibilität zu untersuchen. Mit der Weiterentwicklung

moderner Methoden – DNA-Chips – sollten zukünftig solche Studien realisierbar sein, die dann allerdings größerer Studienpopulationen bedürfen.