

Mark Frederik Lipphardt

Dr. med.

## **Untersuchungen zum Einfluss genetischer Polymorphismen des Östrogenrezeptors $\alpha$ (ESR1) auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken in der zentraleuropäischen weiblichen Bevölkerung**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht, PhD

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebsart bei Frauen und weist gleichzeitig die zweithöchste Todesrate bei Tumorerkrankungen in Europa und Nordamerika auf. Mit ungefähr 60.000 neu gestellten Diagnosen pro Jahr und bis zu 18.000 Todesfällen jährlich, ist Brustkrebs ein zentrales Thema der Gesundheitspolitik. Östrogen wurde als ein zentraler Faktor für die Brustkrebsgenese identifiziert und dessen Effekte werden in erster Linie durch den Alpha Östrogenrezeptor (ESR1) modifiziert.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Varianten von Allelen des ESR1 Gens, so genannte single nucleotide polymorphisms (SNPs) untersucht. Die Häufigkeiten dieser SNPs in einer bestimmten Population von Brustkrebspatientinnen wurden mit gesunden Probanden korreliert, um herauszufinden, ob es Assoziationen zum Brustkrebsrisiko oder klinischen Aspekten einer Brustkrebspatientin gibt.

Teilnehmer der durchgeführten Analyse waren 221 Brustkrebspatientinnen, die zwischen 2003 bis 2010 rekrutiert wurden, sowie 221 gesunde Probanden.

Folgende ESR1 SNPs wurden untersucht: ESR1 intron SNP +8406 C/T (rs985694), ESR1 intron SNP +8916 A/T (rs7757956), ESR1 intron SNP +2464 C/T (rs3020314), ESR1 intron SNP -4576 A/C (rs1514348), ESR1 intron SNP +1619 A/G (rs2347867), ESR1 intron SNP +6362 C/T (rs6557171) und ESR1 intron SNP +8935 A/G (rs9397456). Die Analysen wurden auf kodierende, nicht synonyme SNPs fokussiert, welche potentiell die Proteinstruktur und damit dessen Aktivität bzw. Stabilität beeinflussen könnten.

Die SNP Untersuchungen wurde anhand allelspezifischer SNP-Assays mittels einer TaqMan-PCR mit einem ABI Prism 7700 Sequenz-Detektionssystem (ABI, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt.

Die Analysen ergaben, dass der heterozygote Genotyp (CT) des ESR1 intron SNP +2464 C/T (rs3020314) mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an Brustkrebs zu erkranken, als der

Wildtyp (TT), mit einer Odds Ratio [ct/tt] = 1.53 (95 % KI 1.04-2.26), einer Odds Ratio [cc/tt] = 1.62 (95 % KI 0.68-3.85) und mit p-Werten von p = 0.52; p = 0.045 und p = 0.022.

Ähnliche Korrelationen konnten für den ESR1 intron SNP -4576 A/C (rs1514348) gezeigt werden. Auch hier geht der heterozygote Genotyp (AC) mit einem höheren Risiko einher, Brustkrebs zu entwickeln, mit einer Odds Ratio [ac/cc] = 2.28 (95 % KI 1.50-3.47), einer Odds Ratio [aa/cc] = 1.07 (95 % KI 0.61-1.87) und mit noch signifikanteren p-Werten von p = 0.002 und p = 0.000026.

Außerdem ließ sich erkennen, dass der Wildtyp (TT) des ESR1 intron SNP +2464 C/T (rs3020314) eher einen positiven Progesteron Rezeptorstatus aufweist, wohingegen der heterozygote Genotyp (CT) vielmehr einen negativen Progesteron Rezeptorstatus innehat, mit einer Odds Ratio [cc/ct] = 3.22 (95 % KI 0.68-15.25), einer Odds Ratio [tt/ct] = 2.57 (95 % KI 1.35-4.87) und mit p-Werten von p = 0.008 und p = 0.002.

Weiterhin offenbarte der Vergleich von Brustkrebspatientinnen und deren Progesteron Rezeptorstatus mit dem ESR1 intron SNP -4576 A/C (rs1514348), dass das variante Allel (AA) tendenziell mit einem positiven Progesteron Rezeptorstatus einhergeht (Odds Ratio [aa/ac] = 6.33 (95 % KI 1.43-27.95), Odds Ratio [cc/ac] = 1.03 (95 % KI 0.54-1.96) und p = 0.006).

Anhand der Resultate der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass die Diskussion um ESR1 SNPs und deren Rolle in der Brustkrebsgenese mit mehreren Aspekten einhergeht. Ein einzelner Polymorphismus vermag es nicht nur, das allgemeine Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, zu erhöhen, sondern hat auch individuelle, facettenreiche Einflüsse auf den Brustkrebspatienten im Allgemeinen.

Letztendlich präsentieren die Resultate der vorliegenden Arbeit einen weiteren Schritt in Richtung einer zielgerichteten SNP Marker Zusammenstellung für das Brustkrebsrisiko, der klinischen Prognose und der individuellen Krebstherapie.