

Karen Garcia Mesa  
Dr.sc. hum

## **Interaction between genetic ancestry and common susceptibility variants in Colombian breast cancer patients**

Fach: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. Ute Hamann

Die Ätiologie von Brustkrebs (BC) beinhaltet sowohl nicht-genetische als auch genetische Faktoren. Umwelt- und Lebensstilfaktoren wie Alter, Anwendung der Hormontherapie in den Wechseljahren, Rauchen und Body-Mass-Index (BMI) wurden mit dem Risiko der Entwicklung von BC in Verbindung gebracht. Die genetische Anfälligkeit, die hauptsächlich durch die Familiengeschichte und den ethnischen Hintergrund bestimmt wird, spielt eine wichtige Rolle für das Risiko, an dieser Krankheit zu erkranken (Dossus and Benusiglio, 2015). In den letzten Jahren wurden in groß angelegten genetischen Assoziationsstudien bei Frauen europäischer und asiatischer Herkunft neuartige Varianten identifiziert, die stark mit dem BC-Risiko verbunden sind. Es wurden jedoch nur wenige Studien zur Identifizierung von BC-Anfälligkeitsvarianten unter lateinamerikanischen und hispanischen Bevölkerungen durchgeführt.

Diese Arbeit untersuchte die Beiträge genetischer Abstammung, etablierte Risikofaktoren und neu identifizierte Anfälligkeitsvarianten für das BC-Risiko in Kolumbien. Insgesamt wurden 2.045 Teilnehmer einer kolumbianischen Brustkrebs Kontroll-Studie (Col-BCCC-Studie) in diese Analyse einbezogen: 1.022 BC-Patienten und 1.023 gesunde Kontrollpersonen. BC-Patienten wurden zum Zeitpunkt der BC-Diagnose nicht nach Familienanamnese und Alter ausgewählt. Der Anteil europäischer, indianischer und afrikanischer Vorfahren wurde bei jeder Frau anhand von 30 abstammungs-informativen Markern (AIMs) quantifiziert, um die Beziehung zwischen Abstammung und BC-Risiko zu ermitteln. Achtundsiebzig zuvor identifizierte häufige BC-Anfälligkeitsvarianten wurden genotypisiert und Assoziationen

dieser Varianten mit dem BC-Risiko in der kolumbianischen Bevölkerung bestimmt. Um die Wechselwirkungen zwischen den Varianten und den Abstammungsverhältnissen zu bewerten, wurden logistische Regressionsmodelle angewendet.

Die Anteile der amerikanischen Ureinwohner waren bei kolumbianischen BC-Patienten niedriger als bei nicht betroffenen Kontrollen (P-Wert =  $5,2 \times 10^{-16}$ ). Dieser Unterschied führte zu einem nicht angepassten verringerten BC-Risiko von 2,6% pro 1% Anstieg des Anteils der amerikanischen Ureinwohner (95% CI: 2,0-3,2). Assoziationen mit dem BC-Risiko bei kolumbianischen Frauen wurden für dreizehn Varianten erhalten, die im Vergleich zu europäischen Frauen teilweise unterschiedliche Risikoeffekte und Allel-Frequenzen aufweisen. Die Risikoeffekte von rs941764 (CCDC88C) und rs3803662 (TOX3) wurden hinsichtlich der Abstammungsverhältnisse kontrolliert. Eine Variante war mit Estrogenrezeptor negativ (ER-) assoziiert, sieben mit ER + und drei mit ER + und ER-. Die Varianz der BC-Haftung aufgrund von Anfälligkeitsvarianten bei europäischen und kolumbianischen Frauen wurde geschätzt. Von 13 Varianten, die mit dem BC-Risiko in Kolumbien assoziiert sind, erklärten vier eine größere zurechenbare Erblichkeit in Europa als in Kolumbien und neun zeigten eine größere zurechenbare Erblichkeit in Kolumbien als in Europa auf.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) mit ihren entsprechenden 95% CIs wurden auf der Grundlage von Risikoschätzungen aus der Literatur und eigenen kolumbianischen Daten für etablierte Risikofaktoren, genetischer Abstammung und häufiger BC-Anfälligkeitsvarianten geschätzt. Die Unterscheidungsfähigkeit, kolumbianische Fälle und Kontrollen der Familiengeschichte von BC bei weiblichen Verwandten ersten Grades (AUC = 0,58) zu trennen, und die Kombination aller 13 assoziierten Risikovarianten (AUC = 0,57) waren ähnlich der Unterscheidungsfähigkeit der Anteile der amerikanischen Ureinwohner (AUC = 0,57). AUC = 0,61).

Die Ergebnisse zeigen, dass die individuellen Abstammungsanteile das BC-Risiko in Kolumbien genauso akkurat vorhersagen wie die etablierten BC-Risikofaktoren. Die Kombination von Anteilen der amerikanischen Ureinwohner, etablierten Risikofaktoren und neu identifizierten Varianten der genetischen Anfälligkeit könnte zu vielversprechenden klinischen Strategien zur BC-Prävention bei lateinamerikanischen und hispanischen Frauen führen.

## **Reference**

Dossus, L. and Benusiglio, P. R. (2015). **Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors**. *Breast Cancer Res* 17, 37, doi: 10.1186/s13058-015-0546-7.