

Pooja Middha

Dr. sc. hum.

Comprehensive assessment of gene-environment interactions in relation to breast cancer risk: findings based on data from the international Breast Cancer Association Consortium

Einrichtung: German Cancer Research Center (DKFZ)

Doktormutter: Prof. Dr. sc. hum. Jenny Chang-Claude

Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Die Rolle verschiedener "Umweltrisikofaktoren" wie reproduktive Faktoren (Alter bei Menarche, Alter bei der ersten Schwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften, Stilldauer), exogene Hormone (orale Kontrazeptiva, Hormontherapie in den Wechseljahren), Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol) und anthropometrische Faktoren (Body-Mass-Index, Körpergröße) ist im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko gut etabliert. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren (Mutationen, Familienvorgeschichte und Suszeptibilitätsloci mit niedrigem Risiko) eine wichtige Rolle bei der Brustkrebsentstehung. Es ist bekannt, dass die einzelnen Risikofaktoren nicht das gesamte Brustkrebsrisiko erklären, sondern ein komplexes Zusammenspiel multipler Faktoren das Risiko ebenfalls beeinflusst. Die Untersuchung von Gen-Umwelt-Wechselwirkungen könnte u.a. Einblick in die biologischen Pathways der Brustkrebsentstehung geben, neue Suszeptibilitätsallele identifizieren und zu Vorhersagemodellen zur Identifizierung von Individuen mit hohem Brustkrebsrisiko beitragen.

Das erste Ziel des Promotionsprojekts war die Untersuchung multiplikativer Gen-Umwelt-Wechselwirkungen zwischen 205 bekannten Brustkrebs-Loci und 13 Umweltrisikofaktoren in Bezug auf das Risiko für Brustkrebs insgesamt und nach Estrogenrezeptor Status getrennt. Ein Teilziel bestand in der Replikation von 33 zuvor berichteten Gen-Umwelt-Wechselwirkungen. Das zweite Ziel war die Bewertung der kombinierten Assoziationen zwischen einem neuen 313 Loci umfassenden polygenen Risiko-Score und den 13 Umweltrisikofaktoren für das Brustkrebsrisiko insgesamt und nach ER-Subtyp getrennt. Das letzte Ziel war eine genomweite Studie zur Gen-Umwelt-Wechselwirkung in Bezug auf das Brustkrebsrisiko mit dem Alter bei

Menarche, dem Alter bei der ersten Schwangerschaft, der Anzahl der Schwangerschaften, dem BMI in postmenopausalen Frauen und oralen Kontrazeptiva.

Alle Analysen für dieses Promotionsprojekt wurden mit Daten des Breast Cancer Association Consortiums durchgeführt. Risikofaktor- und genetische Daten aus 46 Studien (16 prospektive Kohorten, 14 populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien und 16 nicht populationsbasierte Studien) wurden in die Analysen einbezogen. 28.176 Fälle und 32.209 Kontrollen wurden mit dem iCOGS-Array genotypisiert, 44.109 Fälle und 48.145 Kontrollen unter Verwendung des OncoArrays. Die Replikationsanalyse wurde mit OncoArray-Daten von 30.544 Fällen und 37.616 Kontrollen durchgeführt. Im Analysedatensatz waren die Assoziationen der Umweltrisikofaktoren und der bekannten genetischen Varianten in Bezug auf das Brustkrebsrisiko von erwarteter Größenordnung und Richtung. Die Ergebnisse des ersten Ziels gaben wenig Hinweise auf eine Modifikation der Assoziationen zwischen bekannten Brustkrebsloci und dem Brustkrebsrisiko durch etablierte Umwelt-Risikofaktoren. Die stärksten Hinweise wurden für eine Wechselwirkung zwischen *IGFBP5*-rs4442975 und einer kombinierten Estrogen-Progesteron-Therapie im Hinblick auf Brustkrebs insgesamt und Estrogenrezeptor-positiven Brustkrebs gesehen. Variant rs4442975 liegt in der Nähe eines *transcriptional enhancer*, der mit dem IGFBP5-Promotor interagiert, und daher eine Rolle des IGFBP5-Gens bei der Brustkrebsentstehung nahelegt. Dieser Befund wird durch die Replikation der zuvor berichteten Wechselwirkung zwischen Estrogen-Progesteron-Therapie und Variant rs13387042 verstärkt, der in hohem Maße mit rs4442975 korreliert ist ($r^2=0,93$).

Die Bewertung der kombinierten Assoziationen zwischen dem polygenen Risikoscore mit 313 Varianten und 13 etablierten Risikofaktoren in Bezug auf das Brustkrebsrisiko ergab keine Abweichung von einem multiplikativen Modell. Dies impliziert, dass das mit jedem Umweltrisikofaktor beobachtete absolute Risiko für Frauen mit einem hohen polygenen Risiko-Score im Vergleich zu Frauen mit einem niedrigen Risiko-Score voraussichtlich höher ist. Dieses Erkenntnis ist für die Entwicklung umfassender Brustkrebs-Vorhersagemodelle von Bedeutung, die neben epidemiologischen Risikofaktoren und Mutationen auch Informationen in Form eines polygenen Risiko-Scores für Suszeptibilitätsallele enthalten können.

Darüber hinaus wurden mehrere potentielle Suszeptibilitätsallele für Brustkrebs durch die genomweiten Gen-Umweltanalysen identifiziert. Keine der Gen-Umwelt-Wechselwirkungen war

auf genomweiter Ebene signifikant ($<5 \times 10^{-8}$). Dies spricht weiter für das Fehlen starker Effektmodifikationen potentieller Suszeptibilitätsallele durch Umweltrisikofaktoren. Einige Genomregionen zeigten Hinweise auf moderate Gen-Umwelt-Wechselwirkungen durch reproduktive Risikofaktoren und Body-Mass-Index mit biologischer Plausibilität. Die beobachteten Ergebnisse müssen jedoch in einem unabhängigen Datensatz repliziert werden, und es sind funktionale Studien erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu bestätigen. Insgesamt tragen die Ergebnisse dieses Promotionsprojekts zum gesamten Wissensstand über Gen-Umwelt-Interaktionen bei Brustkrebs bei. Darüber hinaus wird durch die Generierung biologischer Hypothesen der Weg für zukünftige Funktions- und Replikationsstudien geebnet.