

Carol Barahona Ponce

Dr. sc. hum.

“Identification of factors causally linked to the risk of gallbladder cancer by means of mendelian randomization”

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: apl. Prof. Dr. sc. agr. Justo Lorenzo Bermejo

Gallenblasenkrebs ist eine Krankheit mit großer geographischer Variabilität: Chile ist eines der Länder mit der höchsten Inzidenz, während Gallenblasenkrebs in Europa relativ selten ist. Die chilenischen Gesundheitsbehörden entwickelten ein Gallenblasenkrebs-Präventionsprogramm, das unter Berücksichtigung klinischer Faktoren, die Behandlung von Cholelithiasis-Patienten anleitet und darauf abzielt, die Gallenblasenkrebs-Mortalität zu senken. Als primäre und sekundäre Präventionsstrategie stützt sich die prophylaktische Cholezystektomie auf definierte Risikofaktoren und wird bevorzugt bei Personen durchgeführt, die die Einschlusskriterien des aktuellen Präventionsprogramms erfüllen. Es gibt jedoch in keinem Land direkte Belege für die Wirksamkeit eines solchen Präventionsprogramms.

Die Mendelsche Randomisierung ist eine Forschungsmethode, die die Verwendung genetischer Varianten als instrumentelle Variablen heranzieht, um den kausalen Effekt eines Risikofaktors auf ein bestimmtes Ereignis zu untersuchen. In meiner Dissertation wandte ich diese Methode an, um zu beurteilen, ob diejenigen Risikofaktoren, die im gegenwärtigen chilenischen Gallenblasenkrebs-Präventionsprogramm enthalten sind, in kausalem Zusammenhang mit dem Risiko der Gallenblasenkrebs-Entwicklung stehen. Das finale Ziel meiner Arbeit war es, die gegenwärtige Präventionsstrategie zu optimieren, indem ich mich auf Risikofaktoren konzentrierte, die kausal mit dem Gallenblasenkrebs-Risiko verbunden sind, um letztendlich die Durchführung einer prophylaktischen Cholezystektomie zu individualisieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wandte ich die Mendelsche Randomisierung an zur:

(1) Untersuchung des kausalen Effekts bekannter Risikofaktoren - Gallenstein-Erkrankung, Body-Mass-Index, C-reaktives Protein (als entzündlicher Biomarker), Alter bei Menarche und Alter bei der ersten Geburt - auf das Gallenblasenkrebs-Risiko bei Chilenen mit hoher Gallenblasenkrebs-Inzidenz und Europäern mit geringer Inzidenz.

(2) Untersuchung des kausalen Effekts der Arsenexposition auf das Gallenblasenkrebs-Risiko bei Europäern.

Die durchgeführten Mendelsche Randomisierungsanalysen basierten auf 2.384 Chilenen (Gallenblasenkrebs-Patienten $n=277$, bevölkerungsbezogene Kontrollen $n=2.107$) und 271 Europäern aus acht großen prospektiven Kohorten (Gallenblasenkrebs-Patienten $n=103$, Kontrollen $n=168$). Assoziationsstatistiken für genetische Instrumente, die robust mit den untersuchten Risikofaktoren assoziiert sind (Assoziations-p-Wert $\leq 5 \times 10^{-8}$ und Varianten, die in spezifischen regulatorischen Genen für C-reaktives Protein lokalisiert sind), wurden aus großen

aktuellen Studien gewonnen, die hauptsächlich in europäischen Populationen durchgeführt wurden. Bei Verwendung unabhängiger genetischer Instrumente wurde die Kausalität durch inverse Varianzgewichtung, Mendelsche Randomisierung Egger-Regression und gewichteten Median untersucht, während korrelierte genetische Varianten mittels der Hauptkomponentenanalyse-inverse Varianzgewichtung untersucht wurden. Die Hauptuntersuchungen wurden durch umfassende Sensitivitätsanalysen ergänzt, um potentielle Heterogenität und/oder Pleiotropie, Stratifizierung nach individuellem Prozentsatz der Mapuche-Abstammung, Ausschluss von Instrumenten, die mit potentiellen Confoundern assoziiert sind, und ungültige Instrumente zu identifizieren. Mediations- und zweistufige Mendelsche Randomisierungsanalysen wurden ebenfalls durchgeführt, um potenzielle Mediatoreffekte auf das Gallenblasenkrebs-Risiko zu untersuchen.

Hinweise auf einen kausalen Effekt der Gallenstein-Erkrankung auf das Gallenblasenkrebs-Risiko wurden bei Europäern (Odds Ratio=5,02, p-Wert = 9×10^{-5}) und Chilenen (Odds Ratio=1,97, p-Wert = 9×10^{-5}) gefunden. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass ein erhöhter Body-Mass-Index bei Chilenen kausal mit einem erhöhten Gallenblasenkrebs-Risiko zusammenhängt (Odds Ratio pro inverser normal transformierter Body-Mass-Index-Einheit = 2,47, p-Wert = 0,03), während die Ergebnisse bei Europäern auf einen kausalen Zusammenhang zwischen C-reaktiven Proteinspiegel und Gallenblasenkrebs-Risiko hinwiesen (Odds Ratio=4,44 pro mg/L, p-Wert = 4×10^{-6}). Die Ergebnisse der zweistufigen Mendelschen Randomisierung und der Mediationsanalyse deuteten darauf hin, dass die Wirkung des Body-Mass-Indexes auf das Gallenblasenkrebs-Risiko bei Europäern durch die Gallenstein-Erkrankung vermittelt wurde. Leider erschwerte der Mangel an öffentlich zugänglichen genetischen Daten die Untersuchung der Mediationseffekte bei Chilenen. Eine kausale Schutzwirkung von Arsen auf das Gallenblasenkrebs-Risiko wurde bei Europäern mittels Hauptkomponentenanalyse-inverse Varianzgewichtung gefunden (Odds Ratio für den Prozentsatz anorganischen Arsens = 0,81, p-Wert = 0,03).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwei Risikofaktoren - Gallenstein-Erkrankung und hoher Body-Mass-Index -, die Teil des aktuellen chilenischen Gallenblasenkrebs-Präventionsprogramm sind, kausal mit dem Gallenblasenkrebs-Risiko der Chilenen in Verbindung gebracht wurden. Bei Europäern zeigten Gallenstein-Erkrankung und C-reaktiver Proteinspiegel einen kausalen Zusammenhang mit dem Gallenblasenkrebs-Risiko. Darüber hinaus scheinen Gallensteine die Wirkung des Body-Mass-Index auf das Gallenblasenkrebs-Risiko bei Europäern zu vermitteln: hoher Body-Mass-Index → Gallensteine → Gallenblasenkrebs. Überraschenderweise zeigte Arsen einen schützenden kausalen Effekt auf das Gallenblasenkrebs-Risiko bei Europäern. Die verwendeten Assoziationsstatistiken wurden jedoch aus einer Bevölkerung mit einer höheren Arsenexposition als Europäer gewonnen. Die Berücksichtigung ethnischer Unterschiede und die gemeinsame Forschung zur Identifizierung zusätzlicher kausaler Risikofaktoren kann zu einer effizienteren Gallenblasenkrebs-Prävention führen, was besonders in Ländern mit hohen Gallenblasenkrebs-Inzidenzraten von Bedeutung ist.