

Linda Zollner
Dr. sc. hum.

Statistical analysis of the causal relationship between indigenous American ancestry and disease risk

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie
Doktorvater: apl. Prof. Dr. Justo Lorenzo Bermejo

Unterschiede in der Krankheitsinzidenz und -last zwischen verschiedenen Bevölkerungen lassen sich auf eine Kombination aus äußeren Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren zurückführen. Die meisten genomweiten Assoziationsstudien werden in europäischen Kohorten durchgeführt. Die Ergebnisse sind allerdings nicht oder nicht vollständig auf andere Populationen übertragbar, wie zum Beispiel Lateinamerika, wo aufgrund historischer Ereignisse wie der Kolonisierung und Zwangsarbeit viele Individuen in den modernen Populationen unterschiedliche individuelle Anteile indigener amerikanischer, europäischer und afrikanischer Herkunft aufweisen.

Die direkte Analyse der beobachteten Unterschiede und das Verstehen der zugrundeliegenden Mechanismen können jedoch die Entwicklung von Präventionsstrategien unterstützen und zu einer besseren Gesundheitsversorgung beitragen. Hierfür muss zwischen Korrelationen, denen Effekte von Umweltfaktoren zugrunde liegen, und kausalen Assoziationen, die auf genetischen Prädispositionen beruhen, unterschieden werden, was in Beobachtungsstudien allerdings nicht immer möglich ist. Um bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen genetischer Herkunft und Krankheitsrisiko einen Schätzer zu erhalten, der frei von möglichen Effekten von Umwelteinflüssen ist, wird ein Instrumentalvariablenansatz, die Mendelsche Randomisierungsanalyse (MR), verwendet. In dieser Dissertation wurden zwei MR-Studien durchgeführt, um einerseits den Zusammenhang zwischen indigener amerikanischer Mapuche-Herkunft und Gallenblasenkrebsrisiko und andererseits um den Zusammenhang zwischen kolumbianischer oder mexikanischer indigener amerikanischer Herkunft und Brustkrebsrisiko zu untersuchen. Die individuellen Herkunftsanteile wurden auf der Grundlage individueller Genotypen als Proxy für die genetische Herkunft geschätzt, und genetische Varianten mit stark unterschiedlichen Allelhäufigkeiten zwischen den Populationen, so genannte "Ancestry informative markers", als entsprechende Instrumentalvariablen verwendet. Auf Basis dieser Variablen wurden MR-Analysen zur Schätzung eines kausalen Effekts durchgeführt und durch geeignete Mediations- und/oder stratifizierte Analysen ergänzt.

Die Ergebnisse der ersten Studie deuten auf einen kausalen Effekt der Mapuche-Herkunft auf das Gallenblasenkrebsrisiko hin (Odds Ratio = 1,008 pro 1 % Zunahme des Mapuche-Herkunftsanteils, $p = 6,7 \cdot 10^{-5}$) und die Mediationsanalyse lässt eine (vielleicht ausschließliche) Mediation durch Gallensteine, jedoch keinen Effekt von Body-Mass-Index auf den Zusammenhang zwischen Mapuche-Herkunft und Gallenblasenkrebs vermuten. Die zweite Studie wurde getrennt für eine kolumbianische und eine mexikanische Studienpopulation durchgeführt und ergab einen kausalen schützenden Effekt des Anteils indigener Herkunft auf das Brustkrebsrisiko (Kolumbien: Odds Ratio = 0,974 pro 1 % Erhöhung des Anteils indigener Herkunft, $p = 3,1 \cdot 10^{-40}$; Mexiko: Odds Ratio = 0,988 pro 1 % Erhöhung des Anteils indigener Herkunft, $p = 1,4 \cdot 10^{-44}$). Weitere Analysen, in denen nach Alter bei der Diagnose, Familienanamnese und Hormonrezeptorstatus des Brustkrebses stratifiziert wurde, zeigten einen stärkeren Effekt bei familiärem und Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs.

Die Ergebnisse bestätigen die zuvor beobachteten Assoziationen zwischen indigener Mapuche-Herkunft und Gallenblasenkrebsrisiko sowie zwischen indigener kolumbianischer und mexikanischer Herkunft und Brustkrebsrisiko, und sie zeigen, dass Zusammenhänge auch dann bestehen bleiben, wenn Effekte durch Umweltfaktoren ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings Vorsicht geboten. Die Herkunft einer Person verursacht keine Erkrankung, und eine Intervention ist nicht möglich. Die in den MR-Analysen ermittelten statistischen kausalen Zusammenhänge weisen jedoch auf einen genetischen Ursprung des beobachteten Effekts hin, was sowohl für die Entwicklung von Präventionsprogrammen als auch für die Planung weiterer Studien wichtig ist. Beides ist dringend erforderlich, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu identifizieren und gesundheitliche Ungleichheiten langfristig zu verringern.