

Ruojin Fu

Dr. med.

## **Compensating for increased genetic cancer risk by prevention: Analyses of genetic risk equivalents for major cancer risk factors and colorectal neoplasm**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Sowohl Lebensstilfaktoren als auch die genetische Prädisposition tragen zum Risiko für Darmkrebs bei. Die Erkenntnisse darüber, wie sie unabhängig voneinander und gemeinsam mit verschiedenen Stadien der Darmkrebsentstehung assoziiert sind, sind jedoch begrenzt.

In dieser Dissertation wurde das genetische Risiko mit Hilfe eines polygenen Risikoscores auf der Grundlage von 140 Darmkrebs assoziierten Einzelnukleotid-Polymorphismen für Teilnehmer des deutschen Screening-Koloskopieprogramms bewertet. Die unabhängigen und kombinierten Assoziationen von Lebensstil-bedingten Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch sowie Alkoholkonsum) und polygenen Risikoscores mit dem Risiko für kolorektale Neoplasien (insgesamt sowie spezifisch für fortgeschrittene Neoplasien) wurden mithilfe logistischer Regressionsmodelle bewertet. Für eine wirksame Risikokommunikation wurden die aus den Modellen geschätzten adjustierten Odds Ratios in genetische Risikoäquivalente umgerechnet, die die mit den Lebensstil-Risikofaktoren einhergehenden Risiko-Erhöhungen in Form der Anzahl der polygenen Risikoscores Perzentile quantifizieren, die mit denselben Risikoerhöhungen einhergehen.

Rauchen, Übergewicht, Verzehr von verarbeitetem Fleisch, hoher Alkoholkonsum und ein hoher polygener Risikoscore waren mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Neoplasien assoziiert. Die Assoziationen waren für fortgeschrittene Neoplasien jeweils noch stärker als für alle Neoplasien zusammengenommen. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen diesen Lebensstilfaktoren und dem polygenen Risikoscore festgestellt. Die adjustierten Odds Ratios für kolorektale Neoplasmen entsprachen genetischen Risikoäquivalenten von 68 für aktuelles Rauchen, 38 für Adipositas, 19 für den Verzehr von verarbeitetem Fleisch >1 Mal/Woche und 15 für hohen Alkoholkonsum, was bedeutet, dass die mit diesen Faktoren verbundenen Risiken dem Risiko eines 68, 38, 19 bzw. 15 Perzentile höheren polygenen Risikoscores entsprachen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rauchen, Übergewicht, häufiger Verzehr von verarbeitetem Fleisch und hoher Alkoholkonsum unabhängig vom polygenen Risikoscore zum Risiko für kolorektale Neoplasmen beitragen. Die gemeinsame Berücksichtigung von Lebensstil-Risikofaktoren und polygenem Risikoscore könnte die Risikostratifizierung für kolorektale Neoplasien verbessern, was zur Identifizierung von Hochrisikopersonen für eine frühzeitige Prävention beitragen könnte. Die genetischen Risikoäquivalente der Lebensstil-Risikofaktoren unterstreichen nicht nur die Bedeutung eines gesunden Lebensstils (Nikotinabstinenz, Beibehaltung eines normalen Körpergewichts, Einschränkung des Verzehrs von verarbeitetem Fleisch und Alkohol) für die Darmkrebsprävention, sondern legen nahe, dass Personen mit hohem genetischem Risiko einen erheblichen Teil ihres erhöhten Risikos durch einen gesünderen Lebensstil ausgleichen können.