

3/6/2013

# Es liegt in der Familie: Eine Studie zum Zusammenspiel von Umweltfaktoren und Erbgut

Anja Rudolph



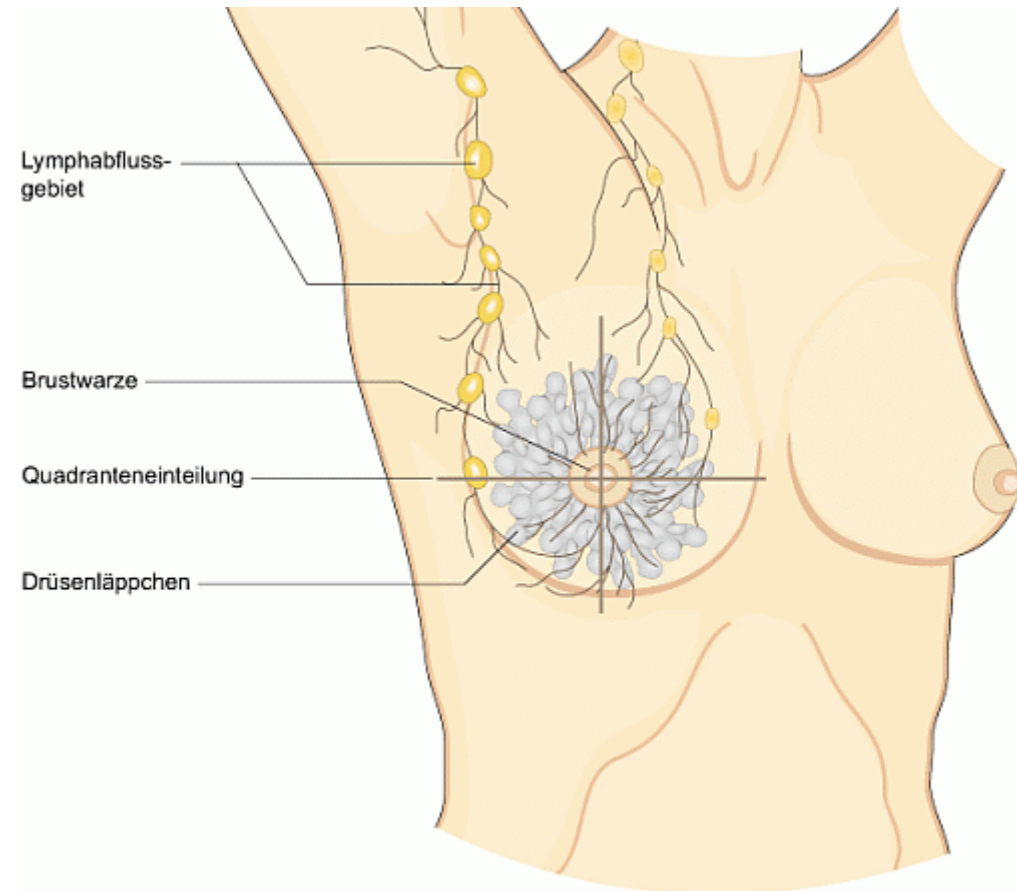
DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

- Anja Rudolph
- Studiengang Oecotrophologie, Dipl. oec. troph. (FH) 2006
- Studiengang Public Health Nutrition, M.Sc. 2008
- Doktorarbeit 2009-2012 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Promotion zum Dr. sc. hum.
- Arbeitsgruppe Genetische Epidemiologie, Leiterin frau Prof. Jenny Chang-Claude in der Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Leiter Prof. Rudolf Kaaks
- DKFZ ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland mit etwa 2.500 Mitarbeitern, davon über 1.000 Wissenschaftler ([www.dkfz.de](http://www.dkfz.de))



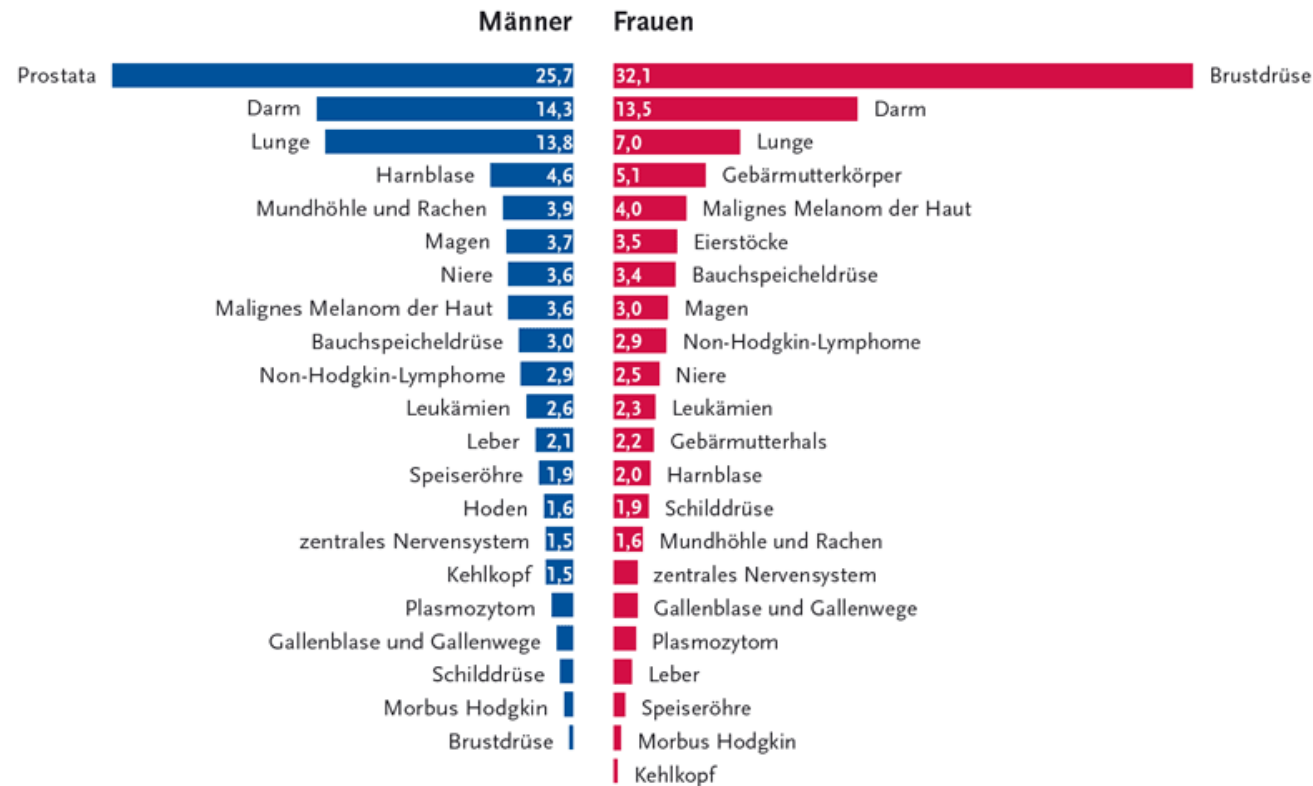
- Cynthia Nixon, Brustkrebsdiagnose mit 40 Jahren
- Miriam Pielhau, Brustkrebsdiagnose mit 32 Jahren
- Anastacia, Brustkrebsdiagnose mit 29 Jahren
- Sheryl Crow, Brustkrebsdiagnose mit 45 Jahren
- Kylie Minogue, Brustkrebsdiagnose mit 37 Jahren

- Bösartige Tumoren gehen fast immer vom Drüsenanteil der Brust aus
- "Lobuläre" Karzinome entstehen in den Drüsenläppchen
- "Duktale" Karzinome entwickeln sich in den Milchgängen
- In-Situ-Karzinome sind noch auf die Milchgänge begrenzt
- Invasive Tumoren sind dagegen in die angrenzenden Gewebeschichten eingedrungen oder haben sie sogar überschritten



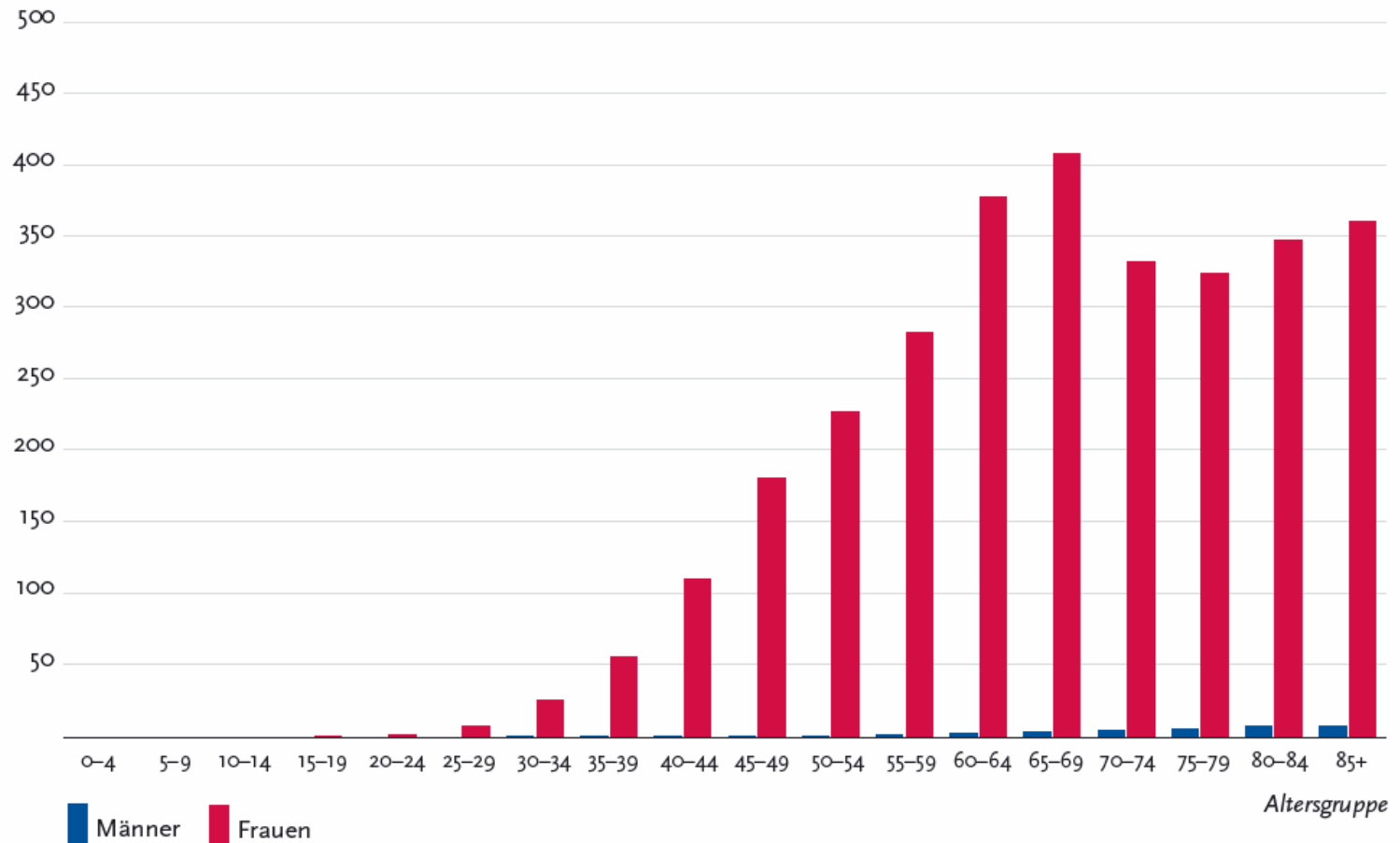
# Hintergrund - Brustkrebs

- 72.000 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland
- mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen
- Etwa jede zehnte Frau wird einmal im Leben an Brustkrebs erkranken, bezogen auf eine Lebenserwartung von mindestens 80 Jahren
- relative 5-Jahres-Überlebensrate Frauen: 86%



# Hintergrund - Brustkrebs

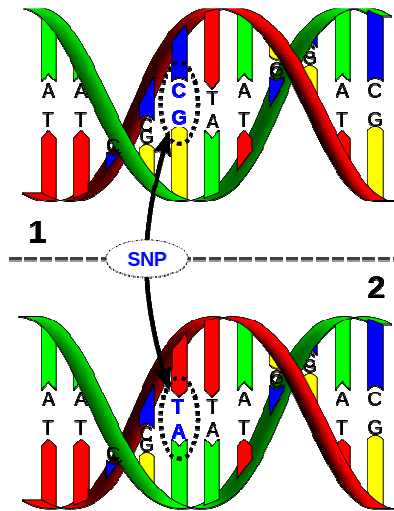
Abbildung 3.12.4  
Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C50, Deutschland, 2007 – 2008  
je 100.000



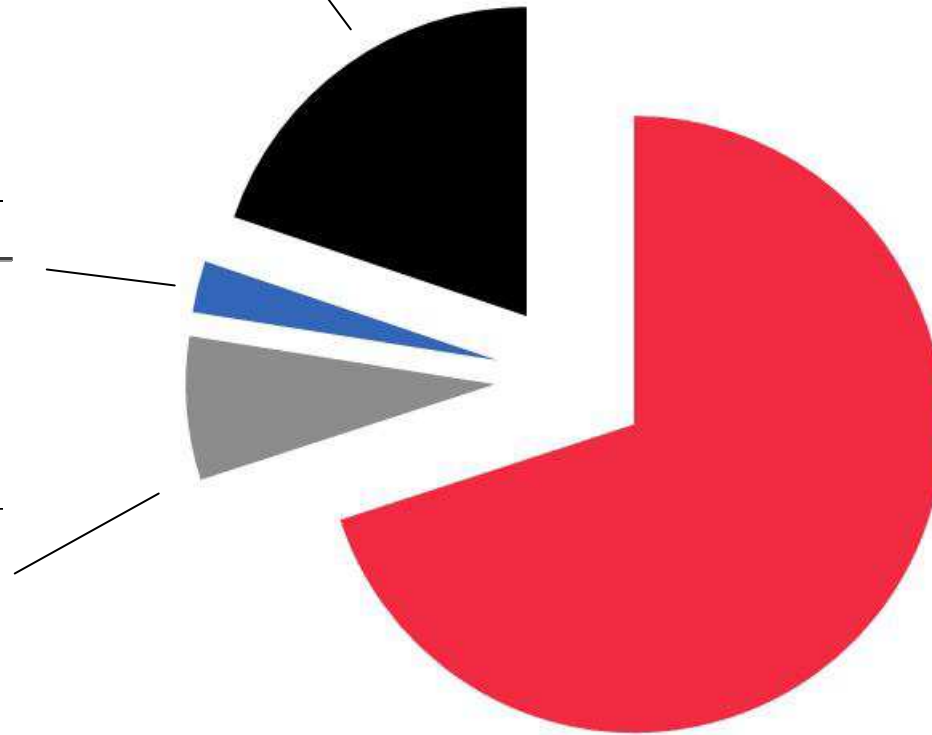
- „Umwelt“-Risikofaktoren
  - Weibliches Geschlecht, Alter
  - Frühe erste Regelblutung (Menarche)
  - Spätes Einsetzen der Wechseljahre
  - Kinderlosigkeit oder erste Schwangerschaft im Alter von über 30 Jahren
  - Nicht zu Stillen
  - Hormonersatztherapie gegen Wechseljahresbeschwerden
  - Bewegungsmangel
  - Übergewicht (insbesondere nach den Wechseljahren)
  - Alkoholkonsum

Gen x Umwelt

?



BRCA1  
BRCA2



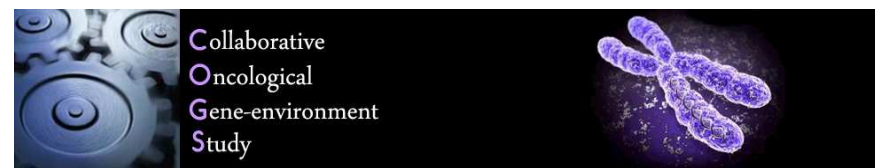
- Fälle mit geringer genetischer Komponente
- Seltene Genmutationen
- Häufige Genvarianten
- Unbekannte genetische Faktoren



- Das Breast Cancer Association Consortium (BCAC) ist ein internationaler Zusammenschluss vieler Brustkrebs-Studien
- In einem EU geförderten Projekt genannt „Collaborative Oncological Gene-Environment Study“ (COGS) arbeiten vier Konsortien zusammen (darunter auch BCAC)
  - Ziel: Untersuchung des Zusammenspiels von Umweltfaktoren und Erbgut
  - Mit Hilfe von iCOGS, einem gemeinsamen Genotypisierungs-Experiment wurden über 100.000 Frauen in BCAC genotypisiert
  - Durch die damit mögliche Meta-Analyse von mehrerer GWAS wurden 41 neue Brustkrebsrisiko-Polymorphismen entdeckt
- Ziel der heute vorgestellten Studie: Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktion zwischen 41 neu entdeckter Risiko-Polymorphismen und bekannten Umwelt-Risikofaktoren für Brustkrebs

**BCAC**

Breast Cancer Association Consortium



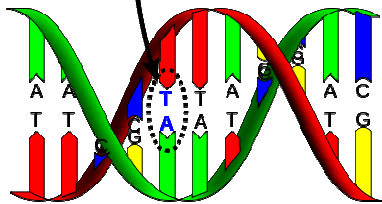
## Gen x Umwelt



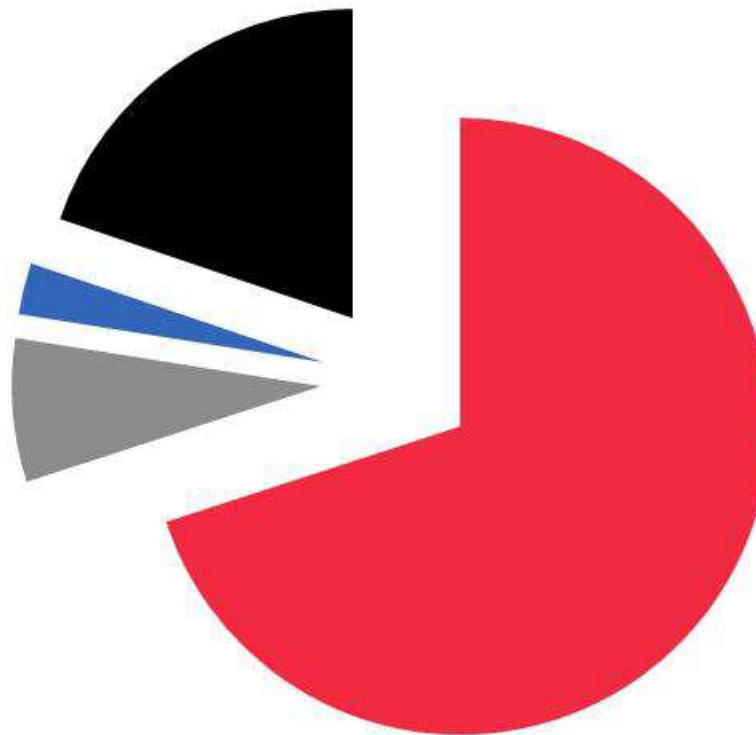
Nicht alle Fälle mit  
Polymorphismen  
erklären weitere 10% der  
Fälle mit genetischer  
Komponente

SNP

2



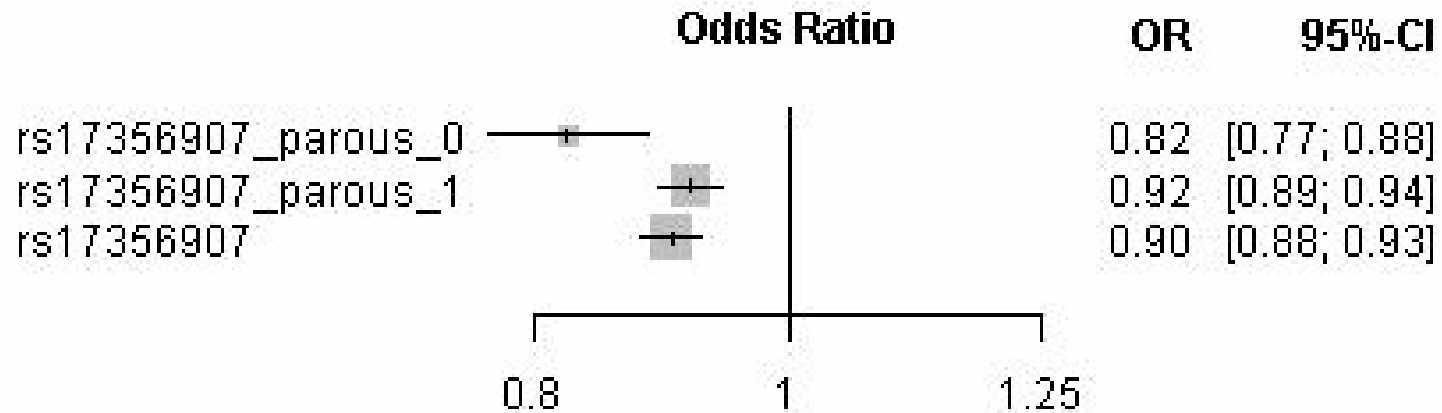
BRCA1  
BRCA2



- Fälle mit geringer genetischer Komponente
- Seltene Genmutationen
- Häufige Genvarianten
- Unbekannte genetische Faktoren

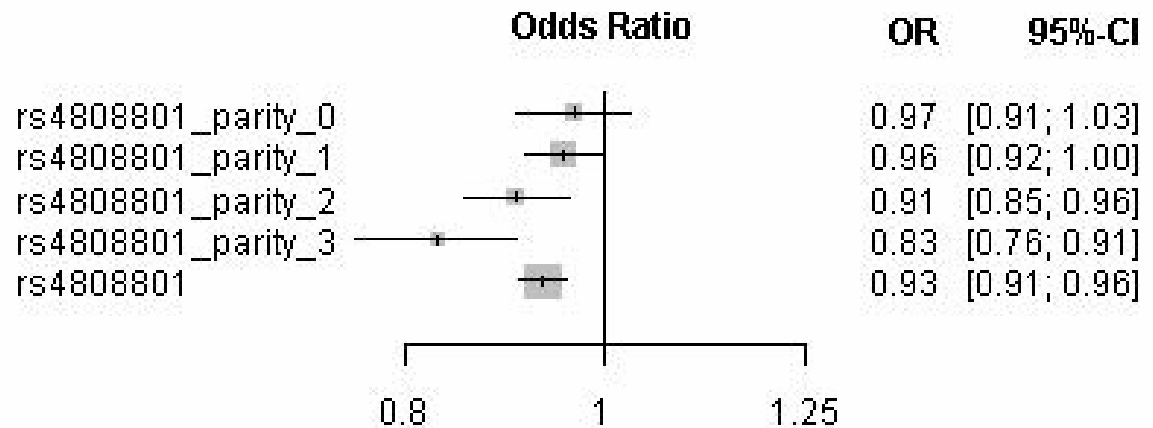
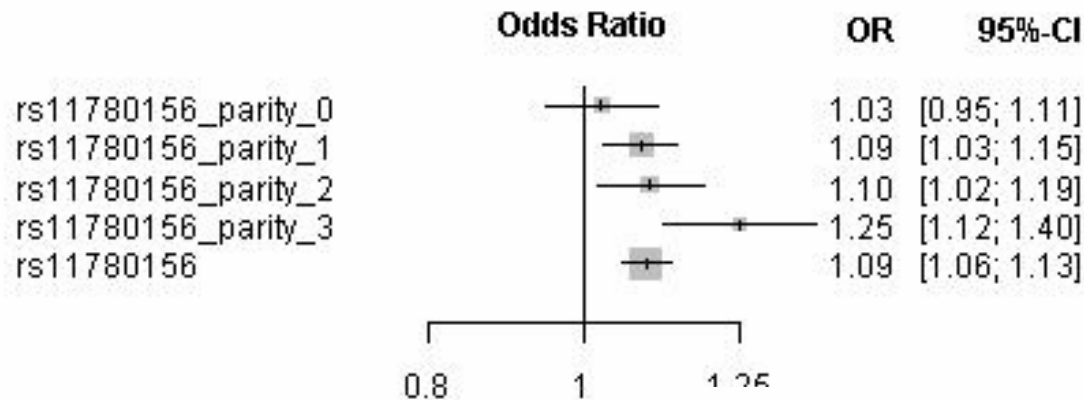
- Analysiertes Datenset umfasste 23 Studien mit 34.475 Brustkrebsfällen und 34.786 Kontrollen
- Ausschlüsse von Studien und einzelnen Personen aus der Analyse mussten vorgenommen werden auf Grund von
  - Nicht-Europäischer Abstammung
  - Fehlender Daten
- Methode zur Berechnung der statistischen Interaktion: Multiplikative Interaktionsterme in logistischen Regressionsmodellen
- Adjustiert auf Effekte der Studien, Populationszugehörigkeit und das Referenz-Alter

- Alter bei Menarche
- Kinderlosigkeit (ja/nein)
- Anzahl der Schwangerschaften (1 bis 4+)
- Postmenopausaler BMI
- Einnahme von Hormonersatztherapie zum Zeitpunkt der Diagnose (kombinierte Estrogen-Progestagen-Therapie, ja/nein)
- Kumulative Alkoholaufnahme in Gramm pro Tag



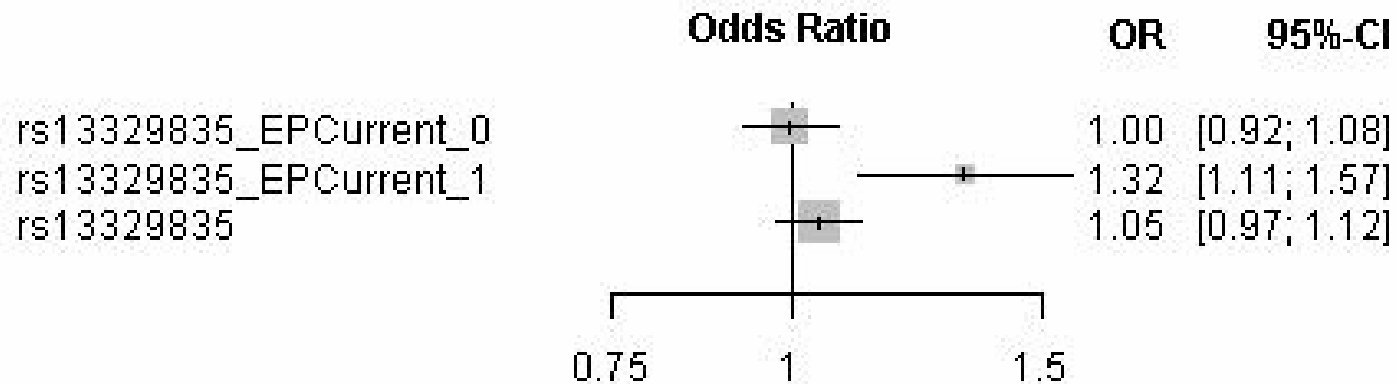
OR (95% CI)	$p_{\text{interaction}}$	SNP	Chr	Gen
1.11 (1.03 - 1.20)	$4.98 \times 10^{-03}$	rs17356907	12	NTN4

# Ergebnisse – Interaktion mit Anzahl der Schwangerschaften



OR (95% CI)	$p_{interaction}$	SNP	Chr	Gen
1.06 (1.01 - 1.10)	$9.02 \times 10^{-03}$	rs11780156	8	-
0.95 (0.92 - 0.98)	$3.43 \times 10^{-03}$	rs4808801	19	ELL

# Ergebnisse – Interaktion mit Einnahme von Estrogen-Progesteron Therapie



OR (95% CI)	$p_{\text{interaction}}$	SNP	Chr	Gen
1.33 (1.10 - 1.61)	$2.99 \times 10^{-03}$	rs13329835	16	CDYL2

- Keine Gen-Umwelt-Interaktion mit einem  $p_{\text{interaction}} < 0.01$  wurde beobachtet mit:
  - Alter bei Menarche
  - Postmenopausaler BMI
  - Alkoholaufnahme



- Die Studie lieferte keinen Hinweis darauf, dass die Effekte der neu entdeckten Risiko-Polymorphismen für Brustkrebs stark von Umwelt-Risikofaktoren modifiziert werden
- Die entdeckten schwachen Gen-Umwelt-Interaktionen deuten darauf hin, dass die Umwelt-Risikofaktoren und die genetische Risikofaktoren weitgehend unabhängig von einander zum Brustkrebsrisiko beitragen
- Die entdeckten Gen-Umwelt-Interaktionen liefern - sofern sie in weiteren Studien bestätigt werden können - wertvolle Hinweise zu biologischen Mechanismen der Brustkrebsentstehung

- Fragen und Anmerkungen zur Studie?
- Was ist mit der Ernährung?
- Man versucht Vorhersage-Modelle für Brustkrebs immer weiter zu verbessern – wollen Sie Ihr geschätztes Brustkrebsrisiko kennen?
- Das eigene Genom kann man (zur Zeit) nicht verändern – welche Umwelt-Risikofaktoren würden Sie als veränderbar ansehen?