

## **Effects of phenotypes in heterocyclic aromatic amines (HCA) metabolism-related genes on the association of HCA intake with the risk of colorectal adenomas**

Heterozyklische aromatische Amine (HCA) sind mit einem erhöhten Risiko für kolorektalen Krebs verbunden (KRK). Der Zusammenhang der HCA-Aufnahme mit erhöhtem Risiko für kolorektale Adenome (KRA) hingegen ist weniger eindeutig. Es existieren ca. ein Dutzend Studien dazu. Wir gehen davon aus, dass diese unterschiedlichen Resultate durch genetische Einflüsse im HCA-Metabolismus erklärt werden können.

Innerhalb der "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC-Heidelberg) haben wir deshalb eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und Effektmodifikationen von Genen, welche im HCA-Metabolismus involviert sind, im Zusammenhang mit der Aufnahme von PhIP (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine), MeIQx (2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline) und DiMeIQx (2-amino-3,4,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline) und dem Risiko für kolorektale Adenome berechnet. Die Menge der HCAs wurden aus einem detaillierten Fragebogen zu Zubereitungsart und Bräunungsgrad von Fleisch erschlossen. Gene, welche im HCA-Metabolismus beteiligt sind können einerseits aktivierend (CYP1A2, NAT1, NAT2, SULT1A1) andererseits detoxifizierend (GSTA1, UGT1A7, UGT1A9) auf die HCAs wirken. Aus den Genotypen dieser sieben Gene konnten die Phänotypen geschätzt werden.

Es zeigte sich, dass eine erhöhte HCA-Aufnahme mit einem erhöhten KRA-Risiko verbunden ist. Dieser Trend war für PhIp, MeIQx und DiMeIQx statistisch signifikant.

Bezüglich der Gene konnte bei SULT1A1 eine statistisch signifikante Effektmodifikation auf den Zusammenhang der HCA-Aufnahme mit dem KRA-Risiko aufgewiesen werden. Da die Fallzahlen für die Phänotypen dieses Gens gering waren, sollten weitere Studien durchgeführt werden, um dieses Resultat zu bestätigen. Andere Gene des HCA-Metabolismus hatten keinen Einfluss auf den Zusammenhang der HCA-Aufnahme mit dem KRA-Risiko. Zusätzlich wurden noch Risikogruppen von Phänotypen aus den sieben Genen gebildet, welche das KRA-Risiko erhöhen oder erniedrigen, je nach Aktivität der Phänotypen im HCA-Metabolismus. Auch hier zeigte sich kein Einfluss der KRA-Risikogruppen, sondern ein allgemein erhöhtes KRA-Risiko bei erhöhter HCA-Aufnahme unabhängig von den KRA-Risikogruppen.

Insgesamt lässt sich aufgrund unserer Studie folgern, dass die erhöhte Aufnahme von HCAs (PhIP, MeIQx und DiMeIQx) mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Adenome einhergeht, unabhängig von den involvierten Phänotypen im Metabolismus.

Die Stärken der Arbeit beruhen auf dem prospektiven Studiendesign, der gewählten Studienpopulation mit vergleichbaren Fällen und Kontrollen und den medizinisch verifizierten Angaben zu den Fällen und Kontrollen. Als Limitationen ist die mögliche Missklassifikation der HCA-Aufnahme zu nennen. Zudem war die Power gering, weshalb wir weitere Forschung mit grösseren Fallzahlen auf diesem Gebiet empfehlen.