

Zusammenfassung der Master-Thesis von
Michela Ceschi

The effect of Cyclin D1 (CCND1) G870A-Polymorphism on Breast Cancer Risk is modified by oxidative stress among Chinese women in Singapore

Hintergrund:

Cyclin D1 (CCND1) ist ein Protein, welches in der Zellzyklusregulation eine Schlüsselrolle spielt. Je nach Zustand einer Zelle kann Cyclin D1 die Zellproliferation oder den Zelltod fördern. In dieser Studie haben wir postuliert, dass die Richtung der Assoziation zwischen (CCND1) G870A-Polymorphismus und Brustkrebsrisiko durch Faktoren modifiziert wird, welche das Ausmass an oxidativem Stress innerhalb der Zelle beeinflussen. Zu diesen Faktoren zählen ein Ernährungsverhalten reich an n₆ Fettsäuren und arm an antagonistischen n₃ Fettsäuren oder ein Defizit an antioxidativen GST Enzymen.

Methodik:

Wir bettetten eine Fall-Kontroll-Studie in die Singapore Chinese Health Kohorte ein (nested case-control study), um zu untersuchen, ob die Einnahme von n₃ und n₆-Fettsäuren oder GST-Genotypen den Zusammenhang zwischen einem funktionell relevanten CCND1 Polymorphismus und dem Brustkrebsrisiko bei Frauen modifizierten. Genomisches DNA von 248 inzidenten Brustkrebsfällen und 649 Kontrollen wurde für den CCND1 G870A-Polymorphismus und GSTM1, -T1, und -P1 Genotypen untersucht. Alle Probanden füllten während eines persönlichen Interviews einen Standardfragebogen aus, der auch einen validierten Ernährungsfragebogen umfasste. Mittels nicht-konditioneller logistischer Regressionsmodelle wurde die Assozi-

ation zwischen CCND1 Genotyp und Brustkrebsrisiko untersucht und auf Interaktionen mit GST Genotypen und Fettsäuren-Einnahmehäufigkeit getestet. Alle statistischen Tests sind 2-seitig.

Ergebnisse:

Der heterozygote CCND1 GA Genotyp war im Vergleich zum GG Genotyp mit einem erniedrigten Brustkrebsrisiko assoziiert (OR=0.66, 95%CI 0.45-0.99). Der protektive Effekt war beschränkt auf Frauen mit einer erhöhten Aufnahme von n_6 Fettsäuren oder mit einer erniedrigten Aufnahme an antagonistischen n_3 Fettsäuren (OR= 0.52; 95%CI 0.30-0.90 bzw. OR= 0.54; 95%CI 0.31-0.93), sowie auf Frauen mit fehlenden antioxidativen GSTM1 und GSTT1 Genen (OR= 0.43 (95%CI 0.24-0.78) und OR= 0.48 (95%CI 0.25-0.91)).

Die Assoziationen waren konsistent ausgeprägter bei Brustkrebsfällen, die im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden. Der AA-Genotyp hatte keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.

Schlussfolgerung:

Die Resultate dieser Studie sind vereinbar mit der Hypothese, dass das Ausmass an oxidativen Stress in einer Zelle mitbestimmt, ob Cyclin D1 eher Zellproliferation oder Zelltod fördert. Dementsprechend wird die Richtung des Zusammenhangs zwischen CCND1 Polymorphismus und Brustkrebsrisiko beeinflusst von Faktoren, welche den Redoxhaushalt des Körpers mitbestimmen. Dies zeigt deutlich, dass der Effekt von genetischer Variabilität nicht losgelöst von modifizierbaren, bevölkerungsspezifischen Variablen betrachtet werden darf.