

Tine Iskov Kopp  
Sammenfatning af ph.d.-afhandling  
.....

# Gene-gene and gene-environment interactions in prostate, breast and colorectal cancer



## Dansk resumé

Cancer incidensen i Vesten er steget stødt de sidste 50 år. For tre af de mest prævalente cancer typer i Danmark, prostata-, bryst- og kolorektal cancer, er kun en lille del (1-15%) af incidensen forårsaget af højpenetrans enkelt-genmutationer pga. deres lave frekvens i populationen. Generelt set bidrager nedarvede faktorer til årsagsforhold for bryst cancer kun med 27%, hvorimod genetik bidrager med 35% og 42% for henholdsvis kolorektal- og prostata cancer. Derudover indikerer immigrationsstudier at miljø-faktorer har en stærk indflydelse på karcinogenesen. Derfor kan hyppige, lav-effekt polymorfier have et større bidrag på populationsniveau i kombination med miljøfaktorer. Flere kost- og livstilsfaktorer er nu veletablerede risikofaktorer for forskellige cancer typer, såsom indtag af alkohol, rygning, fedme, inflammation og højt indtag af kød; hvorimod andre faktorer beskytter mod cancer, såsom et højt indtag af kostfibre, frugt og grønt, og fysisk aktivitet. Ved at undersøge samspillet mellem genetiske variationer og miljøfaktorer, som kost- og livstilsfaktorer, kan der opnås viden om de bagvedliggende mekanismer og afdækkes nye biologiske veje.

Formålet med denne ph.d. afhandling var at undersøge relevante risikofaktorer i forhold til de tre store cancer typer i Danmark: prostata-, bryst- og kolorektal cancer. De to primære risikofaktorer som blev undersøgt i denne afhandling var inflammation og alkohol indtag. I forhold til inflammation, blev biologiske veje der er involveret i inflammation og disses samspil med forskellige kost- og livstilsfaktorer som ændrer på risikoen for henholdsvis kolorektal- (*Paper II-IV*) og prostata (*Paper I*) cancer undersøgt. Ydermere blev en mulig mekanisme i alkoholrelateret bryst cancer hos postmenopausale kvinder undersøgt (*Paper V-VI*). Denne mekanisme involverer en specifik polymorfi i *PPARG* (som koder for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\gamma$ )) og interaktion med aromatasen (som er kodet af *CYP19A1*).

Det danske prospektive "Kost, Kræft og Helbred" kohorte studie blev brugt til at undersøge gen-gen og gen-miljø interaktioner i forhold til risikoen for cancer (*Paper I-V*). Et humant interventions studie (*Paper V*) blev udført for direkte at undersøge effekten af samtidig indtag af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) og alkohol på cirkulerende kvindelige kønshormoner. Slutteligt blev der udført nogle *in vitro* forsøg for at undersøge effekten på PPAR $\gamma$  trans-aktivering og kønshormon niveau efter eksponering af andre almindeligt brugte organiske opløsningsmidler end alkohol (*Paper VI*).

På baggrund af resultaterne fra *Paper I*, syntes inflammation ikke at være en betydelig risikofaktor for aggressiv prostata cancer, hvorimod resultaterne fra non-aggressiv prostata cancer var mere tvetydige. Derimod indikerede *Paper II* og *III* at immunforsvaret er involveret i kolorektal karcinogenesen. At være bærer af det pro-inflammatoriske allel fra *NFKB1* gen var ikke associeret med aggressiv prostata cancer risiko, men var derimod associeret med nedsat risiko for non-aggressiv prostata cancer, og med øget risiko for kolorektal cancer. Selvom ingen af resultaterne var statistisk stærke, viste de at cancer er en meget heterogen sygdom; og indikerede at inflammation højst sandsynlig ikke er en risikofaktor for (aggressiv) prostata cancer, men tyder på at være vigtig i forhold til kolorektal cancer. I *Paper III* blev en ny mekanisme der involverer de ATP-bindende cassette (ABC) transportere, cytokinet interleukin (IL) 10 og kostfibre i

forhold til beskyttelse mod inflammations-induceret kolorektal cancer fundet. Ydermere tydede resultaterne på at brug af NSAID interagerer med ABC transporterne og IL-10 i forhold til kolorektal cancer.

*Paper V* illustrerede at genetiske variationer i *CYP19A1* prædikerer cirkulerende kønshormon niveauer hos postmenopausale kvinder, og at indtag af alkohol påvirker koncentrationen af kvindelige kønshormoner i blodet. Dog var det ikke muligt at anbringe PPAR $\gamma$  og aromatasen i den samme biologiske vej som antaget *a priori* i forhold til alkoholrelateret bryst cancer; og den formodede effekt modifikation af samtidigt brug af NSAID og alkohol blev ikke bekræftet. Ikke desto mindre indikerede resultaterne fra *Paper VI* at eksponering til almindeligt brugte organiske opløsningsmidler muligvis ændrer på kønshormonniveauer via PPAR $\gamma$ . Men om der er en fælles mekanisme som linker aromatasen og PPAR $\gamma$ ; og ligeledes om ændringerne i hormonniveau øger risikoen for bryst cancer, er stadig uopklaret. Disse studier viste desuden at akut og kronisk alkoholindtag muligvis har forskellig effekt på kønshormon syntese og metabolisme, og at det ikke er ligetil at sammenligne observationelle studier med eksperimentelle studier.

Overordnet har denne ph.d. afhandling vist at genetisk epidemiologi kan bruges til at studere biologiske mekanismer i kombination med andre mekanistiske studier på trods af flere begrænsninger såsom manglende viden om confounding og begrænset statistisk power til at undersøge gen-miljø interaktioner.

Fremtidige studier vil kunne påvise om og hvordan kostfibre, IL-10 og ABC transportere er forbundet i forhold til at nedsætte risikoen for kolorektal cancer; og afklare hvorvidt rødt kød *per se*, tilberedelses metoden eller livsstilen, som er associeret med højt kød indtag, er karcinogent. Denne viden vil kunne forbedre de nuværende kostanbefalinger.

Der synes også at være adskillige hidtil ukendte effekter af NSAID forbrug som er nødvendige at klarlægge. Viden om disse mulige (bi-)virkninger ville kunne medføre bedre og mere sikker medicinering og derfor også forbedret folkesundhed. Yderligere viden om de sundhedsskadelige effekter som er relateret til indtag af alkohol, inklusiv den mulige effekt modificering af samtidig brug af NSAID, ville også føre til forbedrede forebyggende folkesundhedsstrategier.

National Food Institute  
Technical University of Denmark  
Mørkhøj Bygade 19  
DK - 2860 Søborg

Tel. 35 88 70 00  
Fax 35 88 70 01

[www.food.dtu.dk](http://www.food.dtu.dk)