

# Wissenschaftliche Netzwerke für die Krebsforschung

## COGS – ein Mega-Konsortium bringt die Krebsforschung voran



Georg Johnen, Hans-Peter Rihs, Thomas Brüning

Wieso erkrankt der eine Mensch an Krebs und ein anderer nicht? Bei den in den vergangenen Jahren gemachten Anstrengungen den möglichen Krebserkrankungsrisiken auf die Spur zu kommen, sind genetische Ursachen als ein entscheidender Faktor zunehmend in den Fokus der Forscher gerückt. Das Mega-Konsortium COGS hat es sich zur Aufgabe gemacht, genetische Faktoren aufzuspüren, die die Empfindlichkeit fördern bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln.

Die Suszeptibilität, also die individuelle Empfindlichkeit als Folge der Exposition gegenüber äußeren Faktoren wie an Krebs zu erkranken, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem großen Anteil genetisch bestimmt. Die Identifizierung und Charakterisierung entsprechender genetischer Eigenschaften ist daher wissenschaftlich von großem Interesse. Die Komplexität des Zusammenspiels von verschiedenen Genen untereinander sowie von Genen mit der Umwelt kann jedoch nicht mit kleinen Studien erfasst werden, sondern verlangt äußerst umfangreiche Studien mit sehr großen Probandenzahlen, um statistisch belastbare Aussagen zu erhalten. Eine Möglichkeit, ausreichende statistische Power zu erreichen, besteht darin, dass sich mehrere große internationale Arbeitsgruppen zu einem Konsortium zusammenschließen. Das Mega-Konsortium COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) ist das Ergebnis einer derartigen wissenschaftlichen Zusammenarbeit. In COGS haben sich mehrere 100 Institutionen – darunter auch das IPA – auf internationaler Ebene mit dem Ziel zusammengeschlossen, genetische Faktoren aufzuspüren, die die Empfindlichkeit fördern, bestimmte Krebserkrankungen zu entwickeln. COGS besteht aus vier großen Unterkonsortien, die unterschiedliche Krebserkrankungen beziehungsweise Spezifitäten im Fokus haben: Brustkrebs allgemein (BCAC), vererbare Formen des Brustkrebs (CIMBA), Ovarialkrebs (OCAC) und Prostatakrebs (PRACTICAL). In COGS konnten bisher über 200.000 Personen, zumeist europäischen Ursprungs hinsichtlich genetisch- und umweltrelevanter Daten in die Studie einbezogen werden. Es handelt sich somit um die bisher größte

Aktion zur Genotypisierung von Krebserkrankungen. Jedes der organspezifischen Konsortien begann zunächst mit sogenannten „Genome-Wide Association Studies“ abgekürzt GWAS, an die sich eine Meta-Analyse anschloss.

### Neuartiger Array entwickelt

In Zusammenarbeit mit der Firma Illumina wurde schließlich „iCOGS“ entwickelt, eine kundenspezifische Plattform („Array“), die es ermöglicht rund 211.000 genetische Varianten in Form von Einzelnukleotidnachweisen (single nucleotide polymorphisms, „SNPs“) gleichzeitig zu untersuchen. Dieses Array wurde so bestückt, dass die Resultate der GWAS-Vorläuferstudien sowie die Feinkartierungen der Genorte und der Kandidaten-SNPs einbezogen wurden. Auf diese Art und Weise konnten nach Auswertung der Ergebnisse 74 neue Krebsassoziationen entdeckt werden und somit die Anzahl der Genorte, die ein erhöhtes Krebsrisiko bei Brust-, Ovarial-, und Prostatakrebs anzeigen, nahezu verdoppelt werden. Im Einzelnen wurden für Brustkrebs 41 neue Assoziationen beschrieben (1). An diesem Teil der Studie waren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPA im Rahmen der GENICA-Studie maßgeblich beteiligt. Die GENICA-Studie (Gene-Environment Interaction and Breast CAncer in Germany) ist eine deutsche bevölkerungsbezogene prospektive Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Mammakarzinoms, die von 2000 - 2004 unter der Leitung der Principal Investigators Prof. Hiltrud Brauch (Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut f. Klin. Pharmakologie), Prof. Thomas Brüning (IPA),

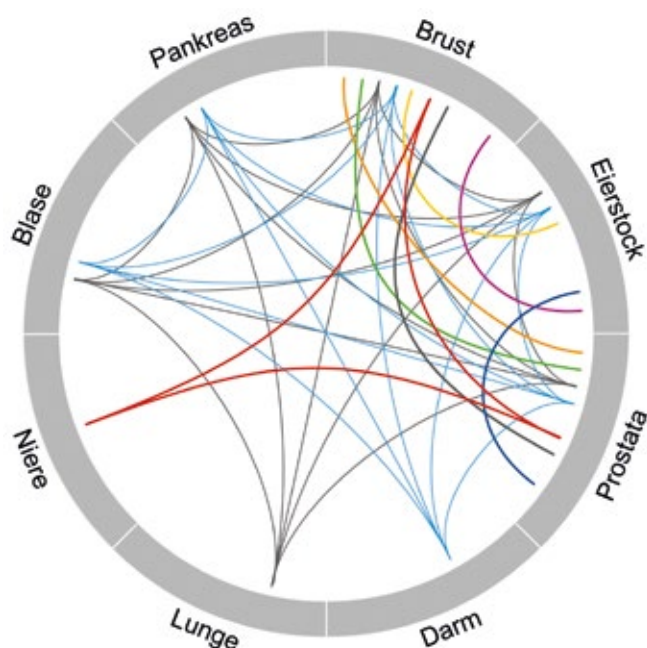


Abbildung 1: Die „Weltkarte“ der Krebsgenome. Die Genome zahlreicher Krebsarten sind bereits entschlüsselt und deren Signalwege, Funktionen und Gemeinsamkeiten bekannt, jedoch gibt es noch viele „weiße Flecken“ zu erforschen (modifiziert nach Sakoda et al. Nature Genetics 45; 2013)

Prof. Ute Hamann (Deutsches Krebsforschungszentrum) und Prof. Yon Dschung Ko (Ev. Kliniken Bonn) durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind unter anderem im Schwerpunktthema von „Nature Genetics“ zum Thema „Focus on Cancer Risk“ nachzulesen (1-3). Insgesamt hat das COGS-Konsortium seine Ergebnisse in 13 parallel erschienenen Artikeln publiziert. Für Prostatakrebs konnten 23 Assoziationen neu beschrieben werden (4), für Ovarialkrebs drei (5).

Ein wichtiger und faszinierender Erkenntnisgewinn aus COGS selber, sowie in Verbindung mit Resultaten von anderen Studien, besteht darin, dass es offensichtlich eine Überlappung zwischen Orten der Empfindlichkeit bei Brustkrebs mit denjenigen für Ovarial- und Prostatakrebs gibt. So ist zum Beispiel die doppelmutierte Sequenzvariante des SNP mit der Bezeichnung rs2242562 mit einem höheren Brust- und Ovarialkrebsrisiko assoziiert, gleichzeitig aber auch mit einem verminderten Prostatakrebsrisiko (6). Solche unterschiedlichen, phänotypischen Manifestationen von Austausch werden als Pleiotropie bezeichnet. Im vorliegenden Fall lässt sich dieses Phänomen durchaus damit erklären, dass es sich bei allen drei hier untersuchten Krebsarten um hormonell vermittelte Prozesse handelt, die ähnliche Signalwege verwenden. Diese Erkenntnisse helfen nicht nur, die Mechanismen der Krebsentstehung zu verstehen und Krebsrisiken besser einzuschätzen, sondern können ultimativ auch zu besseren und gezielteren Therapieansätzen führen.

#### Erforschung der Krebsgenome steht noch am Anfang

Betrachtet man die bisherigen Entdeckungen im Bereich der Erforschung der Krebsgenome (s. Abbildung 1), so könnte man diese mit jenen historischen Weltkarten vergleichen, auf denen sich bereits

#### Literatur

1. Michailidou K. et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nature Genetics 2013; 45: 353-361
2. Bojesen SE et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. Nature Genetics 2013; 45: 371-384
3. Garcia-Closas M et al. Genome-wide association studies identify four ER-negative-specific breast cancer risk loci. Nature Genetics 2013; 45: 392-398
4. Eeles RA et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nature Genetics 2013; 45: 385-391
5. Pharoah P et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. Nature Genetics 2013; 45: 362-370
6. Burton H et al. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. Nature Genetics 2013; 45: 349-351

die allgemeinen Umriss der Kontinente abzeichneten, die aber noch viele weiße Flecken aufwiesen. Man steht also offensichtlich noch am Anfang vieler großer Entdeckungen.

Es zeigt sich aber auch, dass derartige Erkenntnisse einen langen Atem erfordern und nicht über Nacht gewonnen werden können. Weiterhin werden nationale und internationale Kooperationen immer wichtiger. Dies gilt insbesondere arbeitsmedizinische Fragestellungen, die häufig nicht mehr mit nur kleinen Studienpopulationen bearbeitet werden können. Daher empfehlen sich hier die Zusammenarbeit im Rahmen von Kohortenstudien beruflich Exponierter und der Austausch mit großen Bioprobenbanken (z.B. Heinz Nixdorf Recall und Nationale Kohorte).

Im Lichte der Fortschritte, die hier mit Hilfe des COGS Mega-Konsortium erzielt wurden, sollte es zukünftig auch verstärkt möglich sein, für andere Zielorgane wie Lunge, Haut, Niere und Blase große GWAS durchzuführen, um diese dann in einem geeigneten Mega-Konsortium zusammenzufassen und so einen entscheidenden Fortschritt zum Verständnis genetisch und umweltbedingter Faktoren hinsichtlich berufsbedingter Erkrankungen zu erlangen.

#### Beitrag als PDF



Die Autoren  
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen,  
Dr. Hans-Peter Rihs  
IPA