

### Original-Titel

Tissue-specific genetic variation suggests distinct molecular pathways between body shape phenotypes and colorectal cancer.

### Autoren

Peruchet-Noray L, et al., Sci Adv 2024 Apr 19; 10(16): eadj1987. doi: 10.1126/sciadv.adj1987. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38640244; PMCID: PMC11029802.

### Kommentar

Prof. Dr. Ines Gockel, Leipzig, 08.05.2024

---

### **Gewebespezifische genetische Variation deutet auf unterschiedliche molekulare Signalwege zwischen Körperform-Phänotypen und Darmkrebs hin**

Es ist nicht bekannt, ob die verschiedenen Adipositas-Subtypen unterschiedlich mit Darmkrebs assoziiert sind. Um über anthropometrische Einzelmerkmals-Indikatoren hinauszugehen, leiteten Peruchet-Noray et al. vier Körperform-Phänotypen (PC1-4) ab, die Adipositas-Subtypen aus der Hauptkomponenten-Analyse des Body-Mass-Index, der Größe, des Gewichts, des Taille-Hüft-Verhältnisses sowie des Taillen- und Hüftumfangs widerspiegeln. Eine allgemein fettleibige (PC1) und eine große, zentral fettleibige (PC3) Körperform waren in Beobachtungsanalysen bei 329.828 britischen Biobank-Teilnehmern (3.728 Fälle) beide positiv mit dem Darmkrebsrisiko assoziiert. In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mit 460.198 Teilnehmern der UK-Biobank identifizierten die Autoren 3.414 genetische Varianten über vier Körperformen hinweg, und Mendel'sche Randomisierungs (MR)-Analysen bestätigten positive Assoziationen von PC1 und PC3 mit dem Darmkrebsrisiko (52.775 Fälle und 45.940 Kontrollen). Hirngewebespezifische genetische Instrumente, die durch Anreicherungsanalyse auf PC1 abgebildet wurden, waren für die Assoziation zwischen PC1 und dem kolorektalen Karzinom verantwortlich, während die Assoziation zwischen PC3 und Darmkrebs hauptsächlich durch fettgewebespezifische genetische Instrumente bestimmt wurde. Diese Studie deutet auf unterschiedliche mutmaßliche kausale Wege zwischen den verschiedenen Adipositas-Subtypen und Darmkrebs hin.

Die wesentliche Stärke dieser Studie ist die Kombination von prospektiven Beobachtungs- und instrumentellen Analysen unter Verwendung von zwei großen unabhängigen Datensätzen: der UK-Biobank für die Beobachtungs- und GWAS-Analyse und dem Datensatz „kolorektales Karzinom“ für genetische Konsortien für den MR-Ansatz. Zudem identifizierten die Autoren in der GWAS-Analyse starke genetische Instrumente (mit Ausnahme von PC4), die es ermöglichten, das Darmkrebsrisiko in der MR-Analyse zuverlässig abzuschätzen. Drittens führten Peruchet-Noray et al. mehrere Sensitivitätsanalysen durch, um den Einfluss von Restverzerrungen durch Rauchen und umgekehrte Kausalitätsverzerrungen im Beobachtungs-Setting sowie die mögliche Verletzung der MR-Annahmen zu bewerten.

Diese interessanten Ergebnisse müssen jedoch unter Berücksichtigung der folgenden Einschränkungen interpretiert werden. Trotz der Anpassung an die Hauptstörfaktoren können Restverzerrungen in den Risikoschätzungen der prospektiven Beobachtungsanalyse vorhanden sein. Zweitens kann eine Bewertung der Körperformen zu einem bestimmten Zeitpunkt die kumulative Exposition im Laufe des Lebens unterschätzen oder Veränderungen der Körperformen übersehen. Weitere Einschränkungen sind, dass die MR-Studien im Allgemeinen durch verschiedene Effekte leicht verzerrt sein können. Die Autoren minimierten diese Verzerrung jedoch durch die Populationsschichtung, indem sie eine MR-Analyse mit zwei Stichproben je Kohorte durchführten, die aus Individuen europäischer Abstammung bestanden. Obwohl die gewebespezifischen MR-Ergebnisse auf unterschiedliche Mechanismen zwischen den Geweben hindeuten, konstatieren die Autoren, dass die beobachteten Risikounterschiede zwischen den Geweben durch unterschiedliche Instrumentenstärke beeinflusst werden könnten. Zukünftige Studien könnten die genetische Kollokalisierung nutzen, um die funktionelle Beziehung zwischen der Körperform PC und der Genexpression zu überprüfen.

