

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit über die Assoziation
von Polymorphismen im Vitamin D Rezeptor Gen mit dem Melanomrisiko**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von

Michelle Birke

geb. am 28.06.1994 in Stuttgart

Tag der Promotion: 13.12.2019

Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Reichrath

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sigrun Smola

In großer Dankbarkeit
meiner lieben Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	10
2	Einleitung.....	14
2.1	Vitamin D	14
2.2	Vitamin-D-Rezeptor.....	15
2.3	Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen	16
2.4	Das maligne Melanom.....	20
2.5	Bisherige systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.....	22
2.6	Zielsetzung und Fragestellung	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Suchstrategie und Auswahlkriterien	25
3.2	Datenextraktion und weitere Informationsquellen	25
3.3	Statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse	30
4.1	Literaturrecherche und Auswahl der Studien.....	30
4.2	Studiencharakteristika	32
4.3	Zusammenfassungen der Studien.....	37
4.4	Qualitätsbeurteilung der Studien	42
4.5	Bezeichnungen der Genotypen	45
4.6	Metaanalyse.....	47
4.6.1	Polymorphismus rs2228570 (Fokl).....	47
4.6.2	Polymorphismus rs731236 (Taql).....	53
4.6.3	Polymorphismus rs1544410 (Bsml).....	59
4.6.4	Polymorphismus rs4516035 (A-1012G).....	65
4.6.5	Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)	71
4.6.6	Polymorphismus rs7975232 (Apal)	75
4.6.7	Polymorphismus rs739837 (BglI).....	82

4.6.8	Tabellarische Ergebnisübersicht.....	86
4.7	Subgruppenanalyse (Metaregression).....	89
5	Diskussion	91
6	Literaturverzeichnis.....	105
7	Anhang	113
8	Danksagung	131

Abkürzungsverzeichnis

DNA	Desoxyribonukleinsäure
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium (Hardy-Weinberg-Gleichgewicht)
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
rs	reference sequence (Referenzsequenz des Polymorphismus)
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
SNP	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
UV	ultraviolette Strahlung
VDR	Vitamin-D-Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

	Seiten
Abbildung 1. <i>Flussdiagramm der Literaturrecherche</i>	31
Abbildung 2. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF)</i>	49
Abbildung 3. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)</i>	50
Abbildung 4. <i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF)</i>	51
Abbildung 5. <i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)</i>	52
Abbildung 6. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Tt + tt vs. TT)</i>	55
Abbildung 7. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)</i>	56
Abbildung 8. <i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Tt + tt vs. TT)</i>	57
Abbildung 9. <i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)</i>	58
Abbildung 10. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb)</i>	61
Abbildung 11. <i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (BB vs. bb + Bb)</i>	62

Abbildung 12.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb)</i>	63
Abbildung 13.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (BB vs. bb + Bb)</i>	64
Abbildung 14.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)</i>	67
Abbildung 15.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)</i>	68
Abbildung 16.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)</i>	69
Abbildung 17.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)</i>	70
Abbildung 18.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (GA + AA vs. GG)</i>	73
Abbildung 19.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)</i>	74
Abbildung 20.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)</i>	77
Abbildung 21.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (aa vs. AA + Aa)</i>	78
Abbildung 22.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)</i>	79

Abbildung 23.	<i>Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (aa vs. AA + Aa)</i>	80
Abbildung 24.	<i>Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)</i>	82
Abbildung 25.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs739837 (BglI) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Tt + tt vs. TT)</i>	84
Abbildung 26.	<i>Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs739837 (BglI) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. TT + TG)</i>	85

Tabellenverzeichnis

		Seiten
Tabelle 1.	<i>Das dominante Modell am Beispiel des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)</i>	27
Tabelle 2.	<i>Das rezessive Modell am Beispiel des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)</i>	28
Tabelle 3.	<i>Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien</i>	34 - 36
Tabelle 4.	<i>Qualitätsbeurteilung der Studien</i>	44
Tabelle 5.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl)</i>	48
Tabelle 6.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs731236 (Taql)</i>	54
Tabelle 7.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs1544410 (Bsml)</i>	60
Tabelle 8.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)</i>	66
Tabelle 9.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)</i>	72
Tabelle 10.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs7975232 (Apal)</i>	76
Tabelle 11.	<i>Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs739837 (BglI)</i>	83
Tabelle 12.	<i>Ergebnisübersicht der Metaanalysen über die Assoziation der sieben in die Untersuchung eingeschlossenen Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko</i>	87 - 88
Tabelle 13.	<i>Übersicht über die Breitengrade der Herkunft von den Studienteilnehmern</i>	90

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Das maligne Melanom ist ein sehr aggressiver und bislang nur begrenzt behandelbarer Hautkrebs. Die Ursachen für die Entstehung des malignen Melanoms sind vielfältig. Der Einfluss von Vitamin D mit seiner antikanzerogenen Wirkung wird als relevante Einflusskomponente diskutiert. Einzelnukleotid-Polymorphismen stellen den größten Anteil genetischer Variabilität des Menschen dar. Der Zusammenhang von Einzelnukleotid-Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen mit dem Melanomrisiko wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Diese Studien zeigen unterschiedliche, teils widersprüchliche Ergebnisse.

Ziel: In dieser Arbeit soll eine systematische Übersicht und Zusammenführung der Ergebnisse bisheriger Beobachtungsstudien mittels Metaanalyse erfolgen, welche den Zusammenhang von Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko untersuchten.

Material und Methoden: Eine ausführliche Literaturrecherche wurde anhand bestimmter Suchbegriffe in den Online-Datenbanken Pubmed und ISI Web of Science bis Februar 2018 durchgeführt. Es wurden 14 Studien mit insgesamt 5.658 kaukasischen Patienten und 5.340 Kontrollpersonen anhand definierter Kriterien ausgewählt und in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Qualität der Studien wurde anhand der Newcastle Ottawa Skala bewertet.

Es fand der Vergleich von den sieben Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen rs2228570 (Fokl), rs731236 (Taql), rs1544410 (Bsml), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2), rs7975232 (Apal) und rs739837 (Bgli) statt, welche jeweils in mindestens zwei Studien untersucht wurden.

In der statistischen Analyse wurde jeweils die Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall für das dominante und das rezessive Modell für jeden der sieben Polymorphismen berechnet und Forest Plots erstellt, wobei anhand des Cochran Q-Tests entschieden wurde, ob das Modell mit gemischten Effekten oder das Modell mit festem Effekt Verwendung fand. Das Vorhandensein möglicher Publikationsverzerrungen wurde anhand von Funnel Plots und dem Egger-Test geprüft. Erfüllte die Genotypverteilung in der Kontrollgruppe nicht das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, wurde die entsprechende Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

Anhand einer Metaregression wurde untersucht, inwiefern die natürliche UV-Exposition Einfluss auf das Chancenverhältnis eines malignen Melanoms in Bezug auf die verwendeten Modelle hatte.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten für das selteneren Allel B des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) eine signifikante Risikoreduktion für das maligne Melanom mit einer Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] von 0,85 [0,77-0,94] im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb). Eine signifikante Risikoerhöhung wurde für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl) und im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ebenfalls für den Polymorphismus rs7975232 (Apal) festgestellt. Das dominante Modell (Ff + ff vs. FF) des Polymorphismus rs2228570 (Fokl) zeigte mit einer Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] von 1,22 [1,06-1,40], dass Träger des selteneren Allels f in der kauasischen Bevölkerung im Vergleich zu den Homozygoten FF ein um 22% höheres Risiko haben, an einem malignen Melanom zu erkranken. Für den Polymorphismus rs7975232 (Apal) ergab sich für Träger des selteneren Allels a im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA) im Vergleich zu den Homozygoten AA bei einer Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] von 1,20 [1,01-1,42] ein um 20% höheres Melanomrisiko. Die Ergebnisse der Metaanalyse ließen keine signifikante Assoziation zwischen den Polymorphismen rs731236 (Taql), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2) und rs739837 (BglI) mit dem Melanomrisiko erkennen.

Die Ergebnisse der Metaregression ergaben keinen konkreten Hinweis auf einen Einfluss der UV-Belastung.

Schlussfolgerungen: Die Metaanalyse zeigt einen signifikanten Einfluss der Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen Fokl, Bsml und Apal auf das Melanomrisiko in der kauasischen Bevölkerung. Den Ergebnissen dieser Metaanalyse zufolge besteht ein erhöhtes Risiko für Träger des in der kauasischen Bevölkerung seltener vorkommenden Allels f des Polymorphismus rs2228570 (Fokl) und des weniger häufig auftretenden Allels a des Polymorphismus rs7975232 (Apal), an einem malignen Melanom zu erkranken. Umgekehrt lässt sich für Träger des selteneren Allels B des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) ein protektiver Effekt und somit ein geringeres Erkrankungsrisiko feststellen. Weitere Studien wären sinnvoll, um diese Ergebnisse zu verifizieren.

English summary

Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with melanoma risk: A meta-analysis and systematic review

Background: Malignant melanoma is a very aggressive skin cancer with currently limited treatment options. There are many risk factors for the development of a malignant melanoma. The influence of vitamin D, with its anti-carcinogenic effect, is a relevant parameter for discussion. Single-nucleotide polymorphisms are the most abundant form of human genetic variation. The association between single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the risk of developing a melanoma has been investigated in several studies. The studies show very different and partly contradictory results.

Aim: In this work, a systematic review and meta-analysis has been undertaken by integrating the results of previous observational studies, investigating the association between vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of melanoma incidence.

Materials and methods: A comprehensive literature search of Medline and ISI Web of Science was conducted predating February 2018 using combinations of several search terms. According to defined criteria, a total of 14 studies with 5,658 Caucasian patients and 5,340 controls were selected and included in the meta-analysis. The quality of the studies was assessed using the Newcastle Ottawa scale.

The comparison included the seven vitamin D receptor gene polymorphisms rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql), rs1544410 (Bsml), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2), rs7975232 (Apal) and rs739837 (BglI) which appeared in at least two studies. In the statistical analysis of every single polymorphism, the odds ratio and the 95% confidence interval were calculated for the dominant and recessive models and the results were illustrated in Forest Plots. The Cochran-Q test was used to determine whether the random or the fixed-effects model was to be used. Publication bias was tested using Funnel Plots and the Egger-Test. If the Hardy-Weinberg equilibrium was not met, the corresponding study was excluded as part of a sensitivity analysis.

If a departure from Hardy-Weinberg-equilibrium was identified in the genotype distribution of the control population, then the corresponding study was excluded in a sensitivity analysis.

Metaregression was used to investigate how natural UV exposure influences the odds ratio of malignant melanoma in relation to the models used.

Results: The results of the meta-analysis show a significant risk reduction in malignant melanoma incidence for the rarer allele B with an odds ratio [95% confidence interval] of 0.85

[0,77-0,94] in the dominant model (Bb + BB vs. bb). The analysis revealed a significant increase in risk for rs2228570 (FokI) and for rs7975232 (ApaI) polymorphism (in the sensitivity analysis).

The dominant model (Ff + ff vs. FF) of the rs2228570 (FokI) polymorphism with an odds ratio [95% confidence interval] of 1.22 [1,06-1,40] shows that carriers of the rarer f allele, compared to FF homozygotes, are 22% more likely to develop a malignant melanoma. For the rs7975232 (ApaI) polymorphism, there is a 20% higher risk of melanoma with an odds ratio [95% confidence interval] of 1,20 [1,01-1,42] for carriers of the rarer a allele in the dominant model (Aa + aa vs. AA) compared to AA homozygotes. The results of the meta-analysis revealed no significant association between the rs731236 (TaqI), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2) and rs739837 (BglI) polymorphisms.

The results of the metaregression revealed no significant association with the influence of UV exposure.

Conclusions: The variants FokI, ApaI and BsmI may influence the susceptibility to developing melanoma. According to the results of this meta-analysis, there is an increased risk of developing a malignant melanoma for carriers of the rarer allele f of rs2228570 (FokI) and the rarer allele a of rs7975232 (ApaI) polymorphism. In contrast, carriers of the less common allele B of the rs1544410 (BsmI) polymorphism, show a protective effect and thus a lower disease risk can be observed. Further studies would be useful to allow verification of these conclusions.

2 Einleitung

2.1 Vitamin D

Vitamin D erfüllt eine Vielzahl wichtiger Aufgaben im menschlichen Körper. Dazu gehört nicht nur die Regulation des Knochenstoffwechsels, sondern auch die Immunantwort, die Zellproliferation und -differenzierung. Entsprechend wird der Vitamin D-Mangel mit einigen Krankheiten, wie auch mit Karzinomen assoziiert [40,53,89].

Die D-Vitamine (Calciferole) sind lipophile Vitamine aus der Stoffklasse der Steroide. Die wichtigsten Calciferole sind Cholecalciferol (Vitamin D₃) und Ergocalciferol (Vitamin D₂). Calciferole kommen in hoher Konzentration in Meeresfischen (Lebertran) und in Milchprodukten oder Eiern mit Jahreszeit abhängiger Konzentration vor. Ergocalciferol ist beispielsweise in Pilzen enthalten [41]. Nicht ohne Grund bezeichnet man Vitamin D als das Sonnenhormon. Die Besonderheit, dass der Körper unter Einfluss von UV-Strahlen selbst in der Lage ist, Vitamin D herzustellen, ist einzigartig [45]. Darum sind Calciferole keine Vitamine im eigentlichen Sinn und können auch als Hormone bezeichnet werden [41]. Die UVB-Strahlen des Sonnenlichts (Wellenlänge von 290 bis 315nm) wandeln das in der Epidermis gespeicherte 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D) durch Photolyse in das Prävitamin D₃ um [18,43]. Durch thermische Isomerisierung wird es direkt in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt [44]. Vitamin D₃ wird im Blut an ein spezifisches Protein, das Vitamin-D-Bindungsprotein, gebunden transportiert [41]. Das mit der Nahrung aufgenommene Calciferol wird nach der Resorption im Darm hauptsächlich in Chylomikronen transportiert [46]. Damit die Vitamin-D-Vorstufen in ihre biologisch aktive Form gebracht werden, sind zwei Hydroxylierungen notwendig (hier am Beispiel von Vitamin D₃): in der Leber hydroxyliert das mitochondriale Enzym 25-Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) [41,44,83]. Diese biologisch inaktive Form wird im letzten Schritt zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) mit einer weiteren Hydroxylierung in den Nieren durch die mitochondriale 1 α -Hydroxylase aktiviert [41,44,83]. Die Regulation des Enzyms 1 α -Hydroxylase erfolgt auf Ebene der Genexpression. Dabei wird die Transkription des 1 α -Hydroxylasegens durch Phosphat, Calcium und 1,25-Dihydroxycholecalciferol gehemmt und durch cAMP induziert [41]. Einige Zellen, wie Keratinozyten, besitzen die nötigen Enzyme, welche auch in der Niere und Leber vorkommen, um Vitamin D direkt zu aktivieren [57].

Die Menge der endogenen Synthese hängt von vielen Faktoren, wie der Intensität der Sonneneinstrahlung ab, welche je nach Jahres- und Tageszeit, geografischer Lage, Wetterbedingung und der verbrachten Zeit im Freien variiert. Zu einer verminderten Photolyse von 7-Dehydrocholesterol in der Haut kommt es auch im Alter. Das Auftragen von Sonnenschutzmitteln, eine geringe UV-Strahlen-exponierte Hautfläche, sowie verstärkt

pigmentierte Hauttypen tragen ebenfalls zu einer geringeren endogenen Produktion des Vitamins bei. Da das Melaninpigment, welches wie ein chemisches Sonnenschutzmittel in der menschlichen Haut mit den UVB-Photonen konkurriert und diese absorbiert, spielt der Hauttyp bei der kutanen Vitamin D Produktion eine wichtige Rolle [18].

Durch die wichtigen Aufgaben in der Mineralisation der Knochen und durch die Erkrankungen Rachitis und Osteomalazie bei Vitamin D-Mangel, wurde das Vitamin bekannt [23]. Die Regulation der Calciumhomöostase, an welcher auch das Parathormon und Thyreocalcitonin beteiligt sind, ist eine wesentliche Aufgabe der Calciferole. Durch eine vermehrte intestinale Calciumabsorption, renale Calciumreabsorption und Calciummobilisierung aus dem Knochen, kommt es zur Erhöhung des Plasmacalciumspiegels. Neben der calciummobilisierenden Wirkung, wurden jedoch auch antikanzerogene und immunmodulierende Wirkungen beschrieben: Regulation der Expression von Proteinen, welche an vielen Prozessen wie der Stimulierung der Differenzierung von epidermalen Zellen, Zellen aus dem hämatopoetischen System, sowie der Modulation der Immunsystemaktivität beteiligt sind [41]. Im Immunsystem fördert Vitamin D beispielsweise die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen [89]. Bezuglich der antikanzerogenen Wirkung der Calciferole wurden bereits antiproliferative, apoptoseaktivierende und Angiogenese-hemmende Effekte in vitro und in vivo beschrieben [22,28,62]. Die meisten Effekte der Calciferole werden durch Aktivierung der Transkription spezifischer Gene bewirkt [41].

Einige Erkrankungen wurden bereits in Metaanalysen von Beobachtungsstudien eindeutig mit einem Vitamin D-Mangel in Verbindung gebracht. Dazu zählt die Rachitis, das kolorektale Karzinom, die rheumatoide Arthritis, Stürze bei älteren Menschen, Hypertonie bei Kindern sowie die bakterielle Vaginose bei Schwangeren. Des Weiteren wurde der Zusammenhang von Depressionen, Diabetes mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, verzögertem Körperwachstum, Kognition und metabolischem Syndrom mit Vitamin D-Mangel assoziiert [87].

2.2 Vitamin-D-Rezeptor

1,25-Dihydroxycholecalciferol vermittelt seine Effekte über den VDR. Bei dem VDR handelt es sich um einen nucleären Rezeptor aus der Familie der Steroidrezeptoren, welcher den lipidlöslichen, membrangängigen Liganden mit hoher Affinität und Spezifität bindet. Der VDR reguliert die Transkription von Zielgenen, indem er mit regulatorischen DNA-Sequenzen interagiert [40,83]. Dies geschieht durch Bildung eines Heterodimers zusammen mit dem

Retinoid-X-Rezeptor. So kann der Komplex in der regulatorischen Region von Genen die Vitamin-D-responsive-Elemente binden und die Transkription der Gene aktivieren oder supprimieren [8,40,41,83]. Der VDR wird in vielen Geweben und Organen, wie auch der Haut exprimiert [86]. Ebenso wurde der Rezeptor bereits in vielen Krebszellen, darunter auch in malignen Melanomen nachgewiesen [11,20,76]. So zeigten sich auch die antiproliferativen und differenzierenden Effekte von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in kultivierten Melanozyten, malignen Melanomzellen sowie in Xenotransplantaten [25,71]. In intakter Epidermis kann der VDR durch UVB-Strahlen induziert werden [24]. In Zellen mit einer hohen Expression an Vitamin-D-Rezeptoren, können potente Effekte (z.B. Antiproliferation) der aktiven Form von Vitamin D nachgewiesen werden. Die Rolle des VDR spielt somit eine entscheidende Rolle in der Vermittlung der Effekte des 1,25-Dihydroxycholecalciferol [28].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass in weniger fortgeschrittenen Melanomen eine signifikant höhere VDR-Expression vorlag, als in fortgeschrittenen Stadien. Ebenfalls waren weitere Tumoreigenschaften, wie Ulzeration, mit niedrigerer VDR-Expression assoziiert [13,71].

Der VDR wird von einem relativ großen Gen (>100 Kilobasen) codiert [53]. Das VDR-Gen liegt auf dem Chromosom 12 und umfasst eine große Promotorregion [32,53], 11 Introns und 11 Exons, welche alternativ gespleißt werden [60]. Das VDR-Gen codiert für 427 Aminosäuren [89].

2.3 Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen

Unter Polymorphismen versteht man Genvarianten, welche im Gegensatz zu Mutationen mit einer Allelfrequenz von mindestens einem Prozent in der Bevölkerung auftreten. Die meisten Polymorphismen sind SNPs (Einzelnukleotid-Polymorphismen). Dabei handelt es sich um die Variation eines einzelnen Basenpaares auf der DNA, wobei am häufigsten ein Austausch der Base Cytosin durch Thymin vorliegt. SNPs machen circa 90% der genetischen Variation im menschlichen Genom aus [16,51]. Entsprechend der Wirkung der SNPs lassen sich diese in drei Klassen einteilen: codierende (coding) SNPs, regulierende (regulatory) SNPs und strukturelle (structural) SNPs. Codierende SNPs liegen in einem codierenden Bereich des Gens. Man unterteilt diese in synonyme (stumme) und nicht-synonyme SNPs. Wenn durch den Basenaustausch das Triplet für eine andere Aminosäure codiert, handelt es sich um einen nicht-synonymen SNP. Dies kann Auswirkungen auf die Proteinfunktion haben. Wird jedoch trotz eines Basenaustauschs immer noch dieselbe Aminosäure codiert, handelt es sich um einen synonymen SNP. Regulierende SNPs liegen oftmals in nicht-codierenden

Regionen und können über die Transkription die Genregulation und die Proteinkonzentration beeinflussen. Strukturelle RNA-SNPs können die RNA-Prozessierung stören, sodass beispielsweise durch die Basenänderung an der Spleißstelle das Intron nur unvollständig abgetrennt werden kann und dies zu einer mRNA führt, aus welcher ein funktionsloses Protein entsteht. Die Promotorregion reguliert die mRNA-Produktion, während die untranslatierte Region am 3'-Ende an der Stabilität bzw. dem Abbau der mRNA beteiligt ist, wodurch die Verfügbarkeit der mRNA für die Translation des VDR-Proteins geregelt wird [14,16,35,90]. Es wurden bereits über 470 Polymorphismen im VDR-Gen nachgewiesen [63,75]. Die meisten Polymorphismen im VDR-Gen stellen RFLPs (engl.: restriction fragment length polymorphisms) dar. Kommt es in der DNA-Erkennungssequenz der Restriktionsenzyme zu einer Änderung, beispielsweise durch einen Basenaustausch, können unterschiedlich lange Restriktionsfragmente entstehen.

Der Effekt einiger Polymorphismen ist bislang unbekannt. Man geht davon aus, dass Polymorphismen mit bislang unbekannter Wirkung mit funktionellen Polymorphismen durch Kopplungsungleichgewichte (siehe unten) in Verbindung stehen, wodurch sie entsprechende Effekte bewirken können [89].

Chromosomen liegen paarweise vor. Entsprechend gibt es für jeden Polymorphismus zwei Ausprägungen, welche man als Allele bezeichnet. Man kann das häufiger vorkommende Allel vom seltener vorkommenden Allel unterscheiden. Die Kombination der (mütterlichen und väterlichen) Allele ergeben drei verschiedene Genotypen. Als Beispiel wird der SNP rs4516035 (A-1012G) herangezogen: Die Allele A und G in Kombination ergeben die Genotypen AA (homozygot), AG (heterozygot) und GG (homozygot) [37,74,81]. Die Allelhäufigkeiten der Polymorphismen können je nach Ethnizität variieren [34,63,75].

Polymorphismen im VDR-Gen wurden bereits hinsichtlich ihrer Assoziation mit einigen Tumoren, wie beispielsweise dem Prostata-Karzinom [36], dem Mamma-Karzinom [21], dem kolorektalen Karzinom [52] sowie auch mit dem Melanom [49] untersucht. Jedoch ist die Anzahl der untersuchten Polymorphismen hinsichtlich maligner Hauterkrankungen, wie dem Melanom, bislang gering. Im Folgenden werden die sieben VDR-Gen-Polymorphismen kurz vorgestellt, welche in dieser Arbeit im Hinblick auf die Assoziation mit dem Melanomrisiko verglichen werden.

Die Abkürzung rs steht für reference sequence (Referenzsequenz) und ist eine Nummer zur Identifizierung einzelner SNPs. Diese Nummern wurden von dem NCBI (National Center for Biotechnology Information) festgelegt und finden zur Beschreibung der Polymorphismen Verwendung (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21088/#ch5.ch5_s4; Oktober 2018).

Der **Polymorphismus rs2228570 (FokI)** ist ein Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) und befindet sich auf dem ersten potenziellen Startcodon im codierenden Exon 2 am 5'-Ende des VDR-Gens. Durch den Polymorphismus verändert sich das Startcodon durch den Austausch der Base Cytosin (ACG) durch Thymin (ATG). Daraus resultiert ein alternativer Translationsstart. Bei Vorliegen des Allels f wurde im Vergleich zum Allel F eine geringere Transkriptionsaktivität des VDR-Gens beobachtet. Wenn das Allel F (C) vorliegt, wird ein Protein mit 424 Aminosäuren gebildet. Dagegen wird beim Allel f (T) ein neues Startcodon und schließlich ein um drei Aminosäuren längeres Protein mit 427 Aminosäuren generiert. Nach Stimulation mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zeigte das längere VDR-Protein (bei Vorliegen des Allels f) weniger Aktivität als das kürzere Protein (bei Vorliegen des Allels F) [48]. Bislang ist der FokI Polymorphismus der einzige bekannte Polymorphismus im VDR-Gen, der die Bildung eines veränderten Proteins bewirkt [1,19,25,53,92]. Außerdem konnte bereits gezeigt werden, dass sich die f-Allel-Häufigkeit in verschiedenen Ethnizitäten signifikant unterscheidet [34]. Das f Allel kam in der afrikanischen Bevölkerung seltener als in der kaukasischen oder asiatischen Bevölkerung vor [89].

Der RFLP **Polymorphismus rs731236 (Taql)** liegt auf Exon 9 am 3'-Ende des VDR-Gens. Durch diesen Polymorphismus wird aus einem ATT- ein ATC-Codon erzeugt. Obwohl sich der SNP im codierenden Bereich befindet, wird die Aminosäuresequenz des Proteins nicht geändert. Dies liegt daran, dass beide Basentriplets für dieselbe Aminosäure (Isoleucin) codieren. Somit handelt es sich um einen synonymen Polymorphismus [90]. Bei Vorliegen des Genotyps TT wurde in Studien ein niedrigeres Level an zirkulierendem, aktiven Vitamin D₃ festgestellt [25]. Aufgrund seiner Lage wurden bereits Kopplungsungleichgewichte mit anderen Polymorphismen am 3'-Ende nachgewiesen [48].

Der **Polymorphismus rs1544410 (Bsml)** ist einer der am häufigsten untersuchten VDR-Gen-Polymorphismen und befindet sich im Intron 8 am 3'-Ende des Gens. Es handelt sich um einen Guanin/Adenin-RFLP, der als stummer SNP bezeichnet wird, da er die Aminosäuresequenz des translatierten VDR-Proteins nicht direkt ändern kann. Einige Studien suggerieren einen Einfluss des Polymorphismus Bsml auf die Genexpression durch die Regulation der mRNA-Stabilität. Das seltener Allel A (B) stehe dabei mit niedrigerer RNA-Stabilität in Verbindung, wobei In-vitro-Studien widersprüchliche Belege für die funktionelle Wirkung dieses Polymorphismus zeigten [25,77,89,90,92]. Ein Kopplungsungleichgewicht des Bsml Polymorphismus wurde bereits mit anderen relevanten SNPs im VDR-Gen festgestellt [70,81]. Ein starkes Kopplungsungleichgewicht wurde auch zwischen dem Polymorphismus Bsml und dem Poly(A)-Mikrosatelliten gezeigt, wodurch die mRNA-Stabilität beeinflusst werden könnte [77]. Eine signifikante Risikoreduktion für Träger

des Allels B konnte bereits für das kolorektale Karzinom, das Prostatakarzinom sowie für das maligne Melanom festgestellt werden [3,32,76].

Der SNP **rs4516035 (A-1012G)**, welcher auch als EcoRV oder GATA bezeichnet wird, befindet sich in der Promotorregion 1A zwischen Exon 1e und 1a des VDR-Gens. Der Mechanismus des Promotorpolymorphismus ist bislang nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass er das Andocken des Transkriptionsfaktors GATA-3 beeinflusst. Diese Annahme kommt daher, dass die Bindestelle für den Transkriptionsfaktor nur bei dem Allel G, nicht aber bei dem Allel A gegeben ist. Da der Transkriptionsfaktor GATA-3 bei der Differenzierung von TH2-Zellen involviert ist, könnte der Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) in Bezug auf die Immunantwort eine bedeutende Rolle spielen [37,38,48].

Ein weiterer SNP ist der **Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)**. Der Guanin/Adenin-Polymorphismus befindet sich an der Bindestelle für einen spezifischen, intestinalen Transkriptionsfaktor, der Cdx2 genannt wird [93]. Uitterlinden et al. detektierten den Polymorphismus Cdx2 in der Promotorregion 1e des VDR-Gens [89]. Es wird vermutet, dass diese Stelle eine wichtige Rolle für die intestinale Transkription des VDR-Gens spielt [90]. Es wurde gezeigt, dass Polymorphismen an der Cdx2-Bindestelle die Transkriptionsaktivität der VDR-Gen-Promotorregion ändern. Dabei war das Allel A (aufgrund stärkerer Bindung an den Transkriptionsfaktor Cdx2) mit einer signifikant höheren Transkriptionsaktivität assoziiert als das Allel G. [2,64]. Daher wurde eine erhöhte intestinale VDR-Expression bei Vorliegen des Allels A vermutet, wodurch Proteine induziert werden können, welche am Calciumtransport beteiligt sind. Dies wiederum würde zu einer erhöhten intestinalen Calciumresorption führen. Entsprechend war das Allel A bei kaukasischen Frauen mit einem erniedrigten Frakturrisiko assoziiert [29,90].

Der Adenin/Cytosin-**Polymorphismus rs7975232 (Apal)** [78] befindet sich ebenfalls, wie der BsmI Polymorphismus, am 3'-Ende des VDR-Gens im Intron 8, einer nicht codierenden Region. Es handelt sich dementsprechend auch um einen stummen SNP. Durch eine mögliche Regulation der mRNA-Stabilität könnte der Polymorphismus Einfluss auf die Genexpression haben [53].

Der RFLP **Polymorphismus rs739837 (BglII)** befindet sich im Exon 9 am 3'-Ende des VDR-Gens [25] und ist ein Thymin/Guanin-SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>, März 2019). Über die Wirkung dieses Polymorphismus ist bislang wenig bekannt [25].

Eine Übersicht über die in der Literatur beschriebenen funktionellen Auswirkungen der VDR-Gen-Polymorphismen befindet sich im Anhang (Tabelle A1).

Kopplungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium)

Ein Kopplungsungleichgewicht besteht zwischen zwei Genloci, welche sich auf einem Chromosom befinden und so nahe beieinander liegen, dass sie zusammen vererbt werden. Dadurch kommt es zum gemeinsamen Auftreten von Allelen benachbarter Polymorphismen. Das Vorkommen der Allele ist somit nicht zufällig. Als Resultat sagt das Vorhandensein eines Polymorphismus das Vorhandensein eines anderen Polymorphismus vorher, mit welchem er verknüpft ist. Liegt hingegen ein Kopplungsgleichgewicht vor, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Allels A unabhängig von dem eines anderen Allels B [53,89].

Ein starkes Kopplungsungleichgewicht am 3'-Ende des VDR-Gens wurde bereits vor einigen Jahren zwischen den SNPs rs1544410 (Bsml), rs7975232 (Apal) und rs731236 (TaqI) beobachtet [48,67,68,89]. Ebenfalls wurde ein starkes Kopplungsungleichgewicht in der Promotorregion zwischen den SNPs rs11568820 (Cdx2) und rs4516035 (A-1012G) beschrieben [48].

2.4 Das maligne Melanom

Die Sonnenlichtexposition trägt zu einem essenziellen Schritt in der Synthese des aktiven Vitamin D₃ im Körper bei. Jedoch birgt die UV-Strahlung auch die Gefahr karzinogener Wirkung durch DNA- und Gewebeschädigung, der Erzeugung von oxidativem Stress und Inflammation. Sonnenbrände und intensive, intermittierende Sonnenlichtexposition sind mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert [17,30,78].

Das kutane maligne Melanom geht von Melanozyten oder Nävuszellen der Haut aus und stellt aufgrund seiner Neigung zur frühzeitigen lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasenbildung einen bösartigen Hauttumor von hohem Malignitätsgrad dar [12,79]. Es handelt sich um eine der aggressivsten und behandlungsresistentesten Tumorarten, welche bevorzugt bei Menschen im mittleren Lebensalter auftritt (Altersmedian 53 Jahre). Es sind deutliche geographische und rassische Unterschiede zu beobachten: Personen mit hellem Hauttyp sind überwiegend betroffen. Die Melanomhäufigkeit liegt beispielsweise in Europa bei circa 10-15 (in Deutschland circa 10) Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr und in Australien bei circa 40-60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [79,80]. Das Lebenszeitrisiko an einem Melanom zu erkranken, beträgt somit mehr als 1%. Das maligne Melanom gehört nicht zu den häufigsten bösartigen Tumoren der Menschen, jedoch handelt es sich um den Tumor mit der am schnellsten wachsenden Inzidenzrate. Die jährliche Inzidenzrate nimmt durchschnittlich um 5-10% pro Jahr in der weißen Bevölkerung

weltweit zu. Wenn man alle Stadien betrachtet, beträgt die globale Letalität 20-30% [12,26,79]. Die mediane Tumordicke nimmt dagegen zum Zeitpunkt der Diagnose kontinuierlich ab und stellt somit eine günstigere Prognose dar [12]. Dies hängt möglicherweise mit der zunehmenden Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings zusammen.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate des malignen Melanoms schwankt zwischen 98% bei lokaler Erkrankung und <20% bei Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose [84]. Bekannte Faktoren, welche die Progression und das Überleben beeinflussen, sind Alter, Geschlecht [55], anatomische Lokalisation des Tumors [6], primäre Tumorcharakteristika wie Tumortiefe, Ulzeration und Mitosen, Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt [4] sowie genetische Faktoren [70].

Maligne Melanome können an jeder Hautstelle entstehen, auch an Schleimhäuten. Am häufigsten entstehen sie am Stamm und bei Frauen auch gehäuft an den unteren Extremitäten (bei Männern zu 59% am Stamm und zu 10% an den Beinen; bei Frauen zu 27% am Stamm und zu 33% an den Beinen) [12].

Einige Aspekte in der Ätiologie und Pathogenese des malignen Melanoms sind bislang noch nicht vollständig bekannt. Genetische Faktoren, wie Veränderungen auf Chromosomenloci, im RAS-RAF-Signaltransduktionsweg, Rezeptortyrosinkinasen, Mutationen des p16-Gens oder Polymorphismen in Zytokingenen gelten dabei als relevant. Als epigenetischer Faktor ist insbesondere die UV-Strahlung von großer Bedeutung. UV-Strahlung kann Forschungsergebnissen zufolge in Kombination mit einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren zum Melanom führen. Vor allem kindliche Haut scheint besonders empfindlich zu sein, wodurch die Beobachtungen gestützt werden, dass mehrere schwere Sonnenbrände im Kindesalter mit einem erhöhten Melanomrisiko im Laufe des Lebens verbunden sind. Dabei ist der helle Hauttyp ein besonderer Risikofaktor. Weitere Risikofaktoren stellen das rote Haar (mit einem fast 5-fach erhöhtem Risiko im Vergleich zu schwarzem Haar) und die Anzahl melanozytärer Nävi (mit 4,8-fach erhöhtem Risiko bei >50 Nävi im Vergleich zu <10 Nävi) dar. Bezüglich der Sonnenlichtexposition scheint die intermittierende hohe UV-Dosis mit nachfolgendem Sonnenbrand auf zuvor nicht gebräunter Haut, im Gegensatz zur kumulativen UV-Dosis, eine besondere Gefährdung darzustellen. So treten Melanome selten an Stellen hoher kumulativer UV-Dosis, wie dem Gesicht oder Handrücken auf. Neuere Studien weisen darauf hin, dass nicht nur die UVB-, sondern auch die UVA-Strahlung (z.B. in Sonnenstudios) das Melanomrisiko steigern können [12,30].

Das kutane maligne Melanom ist kein einheitlicher Tumor und wird nach seiner Morphologie, Histologie und Biologie klassifiziert. Das Tumorwachstum beginnt meist im Stratum basale der Epidermis, dem natürlichen Lebensraum der Melanozyten. Das Tumorwachstum kann

horizontal-intraepidermal (Lentigo maligna, In-situ-Melanom), superfiziell-dermal (superfiziell spreitendes Melanom), sowie vertikal exo- bzw. endophytisch (noduläres Melanom) erfolgen. Man unterscheidet folgende Typen des Melanoms: Lentigo-maligna-Melanom mit 8%, superfiziell spreitendes Melanom mit 55%, noduläres Melanom mit 21%, akrolentiginöses Melanom mit 4% und sonstige Melanome mit 12% [79].

Obwohl neue therapeutische Behandlungen durch Immuntherapie verfügbar sind, bleiben Früherkennung und operative Exzision die wichtigsten Behandlungsoptionen. Aktuell wird viel an neuen Therapie- und Präventionsmaßnahmen des malignen Melanoms geforscht. Dabei ist es auch von besonderem Interesse, den Einfluss von Vitamin D (und damit auch von dem VDR-Gen) auf das maligne Melanom noch besser zu verstehen [54,72].

2.5 Bisherige systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Einige Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten haben bereits den Zusammenhang der VDR-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko untersucht.

In der Publikation von **Randerson-Moor et al.** aus dem Jahr 2009 wurden neun Studien im Hinblick auf die Assoziation der fünf VDR-Gen-Polymorphismen (Cdx-2, A-1012G, Fokl, Bsml und Taql) mit dem Melanomrisiko verglichen. Träger des Allels f des Polymorphismus Fokl zeigten ein signifikant höheres Melanomrisiko im Vergleich zu Trägern des Allels F. Dagegen wurde für den Polymorphismus Bsml ein protektiver Effekt für Träger des Allels B im Vergleich zum Allel b festgestellt. Der Gesamtschätzer für den Polymorphismus Taql zeigte dagegen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Melanomrisiko. Für die Polymorphismen Cdx2 und A-1012G ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Effekte [78].

Gandini et al. verglichen in der Metaanalyse aus dem Jahr 2009 zehn Studien im Hinblick auf die Assoziation der VDR-Gen-Polymorphismen Fokl und Bsml mit dem Melanomrisiko. Für Träger des Genotyps Ff zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung im Vergleich zum Wildtyp. Für Träger des Genotyps Bb oder BB des Polymorphismus Bsml konnte im Vergleich zum Wildtyp ein protektiver Effekt beobachtet werden [31].

Orlow et al. (2012) verglichen die drei VDR-Gen-Polymorphismen rs4516035 (A-1012G), rs1544410 (Bsml) und rs731236 (Taql) aus zehn Studien im Hinblick auf das Melanomrisiko miteinander. Ausschließlich Träger des Genotyps Bb bzw. BB des Polymorphismus Bsml zeigten im Vergleich zum Genotyp bb in der statistischen Auswertung eine signifikante Risikoreduktion. Für die anderen untersuchten Polymorphismen wurde kein signifikanter Zusammenhang mit dem Melanomrisiko festgestellt [69].

In der Metaanalyse von **Zhao et al.** aus dem Jahr 2014 wurde der Zusammenhang der vier VDR-Gen-Polymorphismen FokI, Bsml, Apal und Taql mit der Inzidenz von Hautkrebs untersucht. Um die Assoziation mit dem Melanomrisiko zu analysieren, wurden acht Studien miteinander verglichen. Ausschließlich für den Polymorphismus FokI wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt: Träger des Allels f des FokI Polymorphismus zeigten ein erhöhtes Melanomrisiko [95].

Die Metaanalyse von **Lee und Gyu Song** aus dem Jahr 2015 verglich die fünf VDR-Gen-Polymorphismen FokI, Bsml, Taql, Apal und EcoRV aus elf Studien in Bezug auf das Melanomrisiko. Eine Risikoreduktion konnte für die Genotypen BB + Bb festgestellt werden. Für die anderen Polymorphismen wurde keine Assoziation mit dem Melanomrisiko gezeigt [56].

Die Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit von **Hou et al.** aus dem Jahr 2015 schloss elf Studien ein, welche den Zusammenhang der Varianten Apal, Bsml, Cdx2, EcoRV, FokI und Taql mit dem Melanomrisiko untersuchten. Für Träger des Allels f des Polymorphismus FokI wurde eine signifikante Risikoerhöhung festgestellt, während Träger des Allels B des Polymorphismus Bsml mit einer signifikanten Risikoreduktion in Verbindung gebracht wurden. Für die anderen vier Polymorphismen zeigte sich keine signifikante Assoziation mit dem Melanomrisiko [48].

In den Metaanalysen von Raimondi et al. (2009) [76], Gnagnerella et al. (2014) [34] und Raimondi et al. (2014) [77] wurde der Zusammenhang der VDR-Gen-Polymorphismen im Hinblick auf das Risiko aller Hautkrebsarten (und nicht separat auf das Melanomrisiko bezogen) untersucht. Da die Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC), also die Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome, die Ergebnisse entscheidend beeinflussen konnten, wurden die Resultate jener Metaanalysen an dieser Stelle nicht zusammengefasst.

Köstner et al. (2009) [53], Egan et al. (2009) [27], Denzer et al. (2011) [25] und Berwick und Erdei (2013) [7] haben in systematischen Übersichtsarbeiten die bis dahin erlangten Erkenntnisse über VDR-Gen-Polymorphismen und dem Hautkrebs- bzw. Melanomrisiko zusammengefasst, ohne Metaanalysen durchzuführen.

2.6 Zielsetzung und Fragestellung

Neue Erkenntnisse hinsichtlich genetischer Risikofaktoren des malignen Melanoms könnten sehr nützlich sein, um prädisponierte Personen frühzeitig zu identifizieren und das verspätete Erkennen des bösartigen Hautkrebses zu reduzieren. Die UV-Strahlen des Sonnenlichts spielen hinsichtlich der Melanomentstehung insofern eine große Rolle, als dass sie einerseits bei zu hoher Exposition das Melanomrisiko erhöhen und andererseits durch erhöhte Vitamin D Produktion einen protektiven Effekt auf die Melanomentstehung haben können. Der antikanzerogene und immunmodulatorische Effekt von Vitamin D wurde bereits in einigen Publikationen gezeigt [17,22,62,78]. Der VDR, welcher durch ein relativ großes Gen codiert wird, vermittelt die Wirkungen des Vitamins. Einige Varianten in der Basensequenz konnten in diesem Gen bereits identifiziert werden [90]. Daher stellt sich die Frage, inwiefern die Polymorphismen im VDR-Gen Einfluss auf das Melanomrisiko haben. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einigen Studien untersucht. Dabei zeigten sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse. In dieser Arbeit sollen darum eine Metaanalyse und systematische Übersicht über die Resultate der Studien durchgeführt werden, welche die Zusammenhänge der VDR-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko untersuchten, um ein Gesamtergebnis bisheriger Erkenntnisse zu erhalten. Die Arbeit soll dem medizinischen Fortschritt durch tieferes Verständnis der Assoziation genetischer Komponenten mit dem Risiko der Melanomentstehung dienen. Dabei ist eine umfassende Literaturrecherche von besonderer Bedeutung, wodurch alle relevanten Publikationen identifiziert werden können. Insbesondere wird auch das Ziel verfolgt, neue Studien in die statistische Auswertung einzuschließen, welche bislang noch nicht verglichen wurden, um durch eine umfassendere Metaanalyse neue Informationen zu erhalten oder den bisherigen Stand der Wissenschaft zu verifizieren. Dabei wird es wichtig sein, die Effekte der Polymorphismen auf das Melanomrisiko darzustellen und anhand eines Gesamtschätzers das Risiko zu beurteilen. Die Ergebnisse sollen auch mit den Resultaten bisheriger Metaanalysen verglichen werden.

Diese Arbeit soll eine hohe Transparenz bieten, in welcher das Vorgehen bei der Suche, der statistischen Auswertung und der Interpretation der Ergebnisse nachvollziehbar dargestellt werden.

3 Material und Methoden

Zur Planung, Orientierung und Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse dienten die Richtlinien Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [65].

3.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien

Eine systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken Medline und ISI Web of Science wurde im Zeitraum vom 19.02. – 25.02.2018 anhand von Kombinationen folgender englischer Suchbegriffe und Schlagwörter (sogenannter MeSH Terms) durchgeführt: “Vitamin D Receptor”, “VDR”, “Polymorphism”, “Polymorphisms”, “VDR polymorphism”, “Vitamin D receptor polymorphism”, “Vitamin D receptor polymorphisms”, “malignant melanoma” und “skin cancer”. Weitere Artikel wurden durch Querverweise recherchierter Studien aus den Datenbanken ergänzt.

Die Studien wurden anhand des Studientyps (Beobachtungsstudien), der Sprache (deutsch, englisch, spanisch, französisch), des Datums (bis zum 25.02.2018) und des Inhalts ausgewählt. Inhaltlich wurden dabei lediglich Studien eingeschlossen, welche die Assoziation von VDR-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko untersuchten. Im Falle der gleichen Studienpopulation, wurde die neueste bzw. die inhaltlich zutreffende Studie ausgewählt.

3.2 Datenextraktion und weitere Informationsquellen

Den Studien wurden folgende Informationen entnommen: Erstautor, Erscheinungsjahr, Land, Abstammung der Studienteilnehmer, Anzahl und Quelle der Studienteilnehmer in Fall- und Kontrollgruppen, untersuchte Polymorphismen und Genotyphäufigkeiten.

Nicht in allen relevanten Studien wurden die Genotyphäufigkeiten der Fall- und Kontrollgruppen vollständig veröffentlicht, sodass die Autoren von zwei Studien [5,82] kontaktiert wurden, um die nötigen Informationen zu erhalten. In einer Studie [66] wurde der Autor ebenfalls kontaktiert. Jedoch fehlten letztendlich Daten der Kontrollgruppe, sodass diese Studie nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnte. Mit der Autorin einer weiteren Studie wurde ebenfalls Kontakt aufgenommen, um Unklarheiten bezüglich der Bezeichnung der Genotypen in deren Publikation zu besprechen [94]. Leider konnten auch nach Rückmeldung der Autorin nicht alle Fragen zur Bezeichnung der Genotypen in deren

Publikation vollständig geklärt werden. In dieser Arbeit wurde die Metaanalyse sowohl mit als auch ohne diese Studie durchgeführt.

Um das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zu beurteilen, wurde eine Qualitätsbeurteilung nach der „Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale“ durchgeführt (siehe 4.4 Qualitätsbeurteilung der Studien).

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde zunächst eine Excel-Tabelle erstellt, in welcher für jeden der sieben Polymorphismen getrennt die jeweiligen Studien mit den Genotyphäufigkeiten der Fälle und Kontrollen eingetragen wurden. Für jede Studie wurden die Odds Ratios (Chancenverhältnisse) des dominanten und des rezessiven Modells (s.u.), sowie die oberen und unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle, die Standardfehler und das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (s.u.) berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Alle dargestellten p-Werte sind zweiseitig. In den Tabellen 5 bis 11 sind die Genotyphäufigkeiten der Fall- und Kontrollgruppen aus den jeweiligen Studien mit den Odds Ratios des dominanten und des rezessiven Modells, sowie die oberen und unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle und der p-Wert des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts für jeden Polymorphismus dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm StatsDirect Statistical Software Version 3.0.150. Die verwendeten Daten stammten aus der Excel-Tabelle (Odds Ratios, obere und untere Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle, Studiennamen). Die Darstellung der Ergebnisse der Metaanalysen erfolgte in Form von Forest Plots. Anhand des p-Wertes des Cochran Q-Tests wurde entschieden, welches Modell herangezogen wurde. Ergab der Cochran Q-Test einen p-Wert unter 0,05, fand das Modell mit gemischten Effekten Verwendung. Bei einem p-Wert größer gleich 0,05 wurde auf das Modell mit festem Effekt zurückgegriffen. Das Modell mit festem Effekt geht davon aus, dass der Effekt genetischer Faktoren auf das Melanomrisiko über alle untersuchten Einzelstudien hinweg gleich ist und dass beobachtete Unterschiede zwischen den Studien zufallsbedingt sind. Dementsprechend geht man davon aus, dass die Ungenauigkeit des Gesamteffekts allein durch die Variation innerhalb der einzelnen Studien beeinflusst wird. Das Modell mit gemischten Effekten nimmt hingegen an, dass Effektunterschiede zwischen den Studien bestehen [10].

Mit der OR wurde das Chancenverhältnis zwischen den Fall- und Kontrollgruppen dargestellt. Dabei zeigte der Wert >1 ein erhöhtes Risiko für die Fälle mit entsprechenden Genotypen im dominanten bzw. rezessiven Modell (s.u.) im Vergleich zu den gesunden

Kontrollpersonen. Werte <1 zeigten entsprechend eine Risikoreduktion und der Wert 1 bedeutete, dass es keinen Chancenunterschied gab. Anhand des 95%-KI konnte beurteilt werden, ob ein signifikantes Ergebnis vorlag. War der Wert 1 im Intervall enthalten, handelte es sich nicht um ein signifikantes Ergebnis [9].

Um mögliche Publikationsverzerrungen zu identifizieren, wurden Funnel Plots erstellt und der Egger-Test durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 deutete dabei auf eine mögliche Publikationsverzerrung hin, wobei bei einer Anzahl von unter 10 Studien mit dem p-Wert nur eine unsichere Aussage getroffen werden kann [42]. Ebenso spricht eine asymmetrische Verteilung im Funnel Plot für eine Publikationsverzerrung. Publikationsverzerrungen können durch fehlende Veröffentlichungen von durchgeföhrten Studien entstehen [42].

Um Heterogenität in den beobachteten Effekten der Studien zu quantifizieren, wurde die I^2 -Statistik herangezogen. Diese beschreibt den Anteil der Gesamtvariation zwischen den Studien, welcher jenseits des Zufalls liegt. Die I^2 -Statistik nimmt Werte zwischen 0 und 100% an, wobei hohe Werte eine große Heterogenität anzeigen [42].

Dominantes und rezessives Modell

Für diese Metaanalyse wurden die Genotyphäufigkeiten der SNPs jeweils für die Fälle, als auch für die Kontrollen extrahiert. Dadurch ergaben sich sechs Zahlen, welche für die statistische Auswertung in Kreuztabellen zusammengefasst wurden. Es wurden zwei verschiedene genetische Modelle verwendet: das dominante und das rezessive Modell (siehe Tabelle 1 und 2). Die genetischen Modelle wurden, wie in dem Artikel über genetische Assoziationsstudien von Lewis aus dem Jahr 2002 beschrieben, angewendet [58]. Zur Verdeutlichung diente hier der SNP rs4516035 (A-1012G).

Beim dominanten Modell wurde die Summe aus dem heterozygoten und dem selteneren homozygoten Genotyp (AG + GG) dem häufigeren homozygoten Genotyp (AA) gegenübergestellt (AG + GG vs. AA).

Tabelle 1. Das dominante Modell am Beispiel des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)

	heterozygoter Genotyp + seltenerer homozygoter Genotyp	Häufigerer homozygoter Genotyp
Fälle	AG + GG	AA
Kontrollen	AG + GG	AA

Um die OR zu berechnen, wurde die Odds $((AG + GG) / AA)$ der Fälle durch die Odds der Kontrollen geteilt. Daraus ergab sich folgende Formel: $OR_{dom} = ((AG_F + GG_F) / AA_F) / ((AG_K + GG_K) / AA_K)$, wobei F für die Fälle und K für die Kontrollen steht.

Beim rezessiven Modell wurde der seltener homozygote Genotyp der Summe aus dem häufigeren homozygoten Genotyp und dem heterozygoten Genotyp gegenübergestellt (GG vs. AA + AG).

Tabelle 2. Das rezessive Modell am Beispiel des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)

	Seltenerer homozygoter Genotyp	Häufigerer homozygoter Genotyp + heterozygoter Genotyp
Fälle	GG	AA + AG
Kontrollen	GG	AA + AG

Zur Berechnung der OR für das rezessive Modell wurde die Odds $(GG / (AA + AG))$ der Fälle durch die Odds der Kontrollen geteilt. Daraus ergab sich folgende Formel $OR_{rez} = (GG_F / (AA_F + AG_F)) / (GG_K / (AA_K + AG_K))$.

Die Berechnung der OR im genetischen dominanten und rezessiven Modell wurde, wie hier anhand des rs4516035 (A-1012G Polymorphismus) gezeigt, für alle Fall- und Kontrollgruppen aus den ausgewählten Studien für die verschiedenen Polymorphismen durchgeführt.

Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE)

Um mögliche Verzerrungen in den Populationen oder Probleme in der Genotypisierung zu identifizieren, wurde das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht herangezogen. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (engl.: Hardy-Weinberg equilibrium) besagt, dass in einer idealen Population, welche sehr groß ist und die Paarung zufällig stattfindet, die Verteilung der Allele und Genotypen von Generation zu Generation gleichbleibt. In diesem Fall ist das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht in der Kontrollgruppe erfüllt [47,58]. Anhand des p-Wertes des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob die Kontrollgruppe der Studie das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllte. Bei einem p-Wert unter 0,05 galt dieses als nicht erfüllt [58].

Sensitivitätsanalyse

Da die Nichterfüllung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts in der Kontrollgruppe für einen entsprechenden Polymorphismus darauf hindeuten konnte, dass es sich um eine nicht zufällige Verteilung der Allele in dieser Population handelte, wodurch auch andere Polymorphismen in dieser Population einen Unterschied in der Verteilung gemacht haben könnten, wurde die entsprechende Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse wurde mit der Metaanalyse verglichen, in welcher die Studie eingeschlossen war [85,88].

Subgruppenanalyse (Metaregression)

Anhand einer Metaregression wurde untersucht, inwiefern die natürliche UV-Exposition, verhältnismäßig über den Breitengrad des Studienstandortes approximiert (<https://www.gpskoordinaten.de/>, 24.02.2019), einen Einfluss auf das Chancenverhältnis (Odds Ratio) eines malignen Melanoms in Bezug auf die verwendeten genetischen Modelle hat. Für alle Polymorphismen, welche in mindestens fünf der eingeschlossenen Studien untersucht wurden, wurde eine Metaregression durchgeführt. Das Cochrane Handbook empfiehlt keine Metaregression bei einer geringeren Studienanzahl als zehn [42]. Die Ergebnisse der Metaregression sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Die Metaregression wurde mit dem Programm R (Version 3.5.2) und dem Paket Metafor durchgeführt [91].

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche und Auswahl der Studien

Der Suchprozess wurde in einem Flussdiagramm in Abbildung 1 dargestellt. Aus der Literaturrecherche resultierten ausschließlich englische Artikel. Von den insgesamt 232 Treffern wurden die Titel und gegebenenfalls zusätzlich die Abstracts gelesen, wenn die jeweilige Publikation anhand des Titels als relevant eingeschätzt wurde. Es fanden sich 119 Duplikate. Eine Anzahl von 67 weiteren Studien musste ausgeschlossen werden, da sich die Arbeiten nicht auf das Risiko des malignen Melanoms bezogen oder keine VDR-Gen-Polymorphismen in den entsprechenden Publikationen untersucht wurden. Zwei Meeting Abstracts und eine Studie, auf welche kein Zugriff zum Volltext möglich war, konnten ebenfalls nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden. Nach den genannten Ausschlusskriterien verblieben 43 Studien, von denen der jeweilige Volltext gelesen wurde. Darunter fanden sich 25 Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten, die aus der Metaanalyse ausgeschlossen wurden. Weiterhin erfolgte der Ausschluss von drei Studien, da die Kontrollgruppen aus nicht gesunden Kollektiven bestanden: bei den Kontrollgruppen handelte es sich dabei um Patienten mit einem Melanom und bei den Fallgruppen um Patienten mit multiplen bzw. metastasierten Melanomen. In zwei Fällen zeigten sich überlappende Studienpopulationen [37,38,59,60]. Hierbei wurde die aktuellere bzw. die für das Thema dieser Arbeit zutreffendere Studie ausgewählt.

Somit verblieben 13 Publikationen, welche in diese Metaanalyse eingeschlossen werden konnten, wobei eine Publikation zwei voneinander unabhängige Studien beinhaltet [78]. Beide Studien konnten in die Metaanalyse aufgenommen werden.

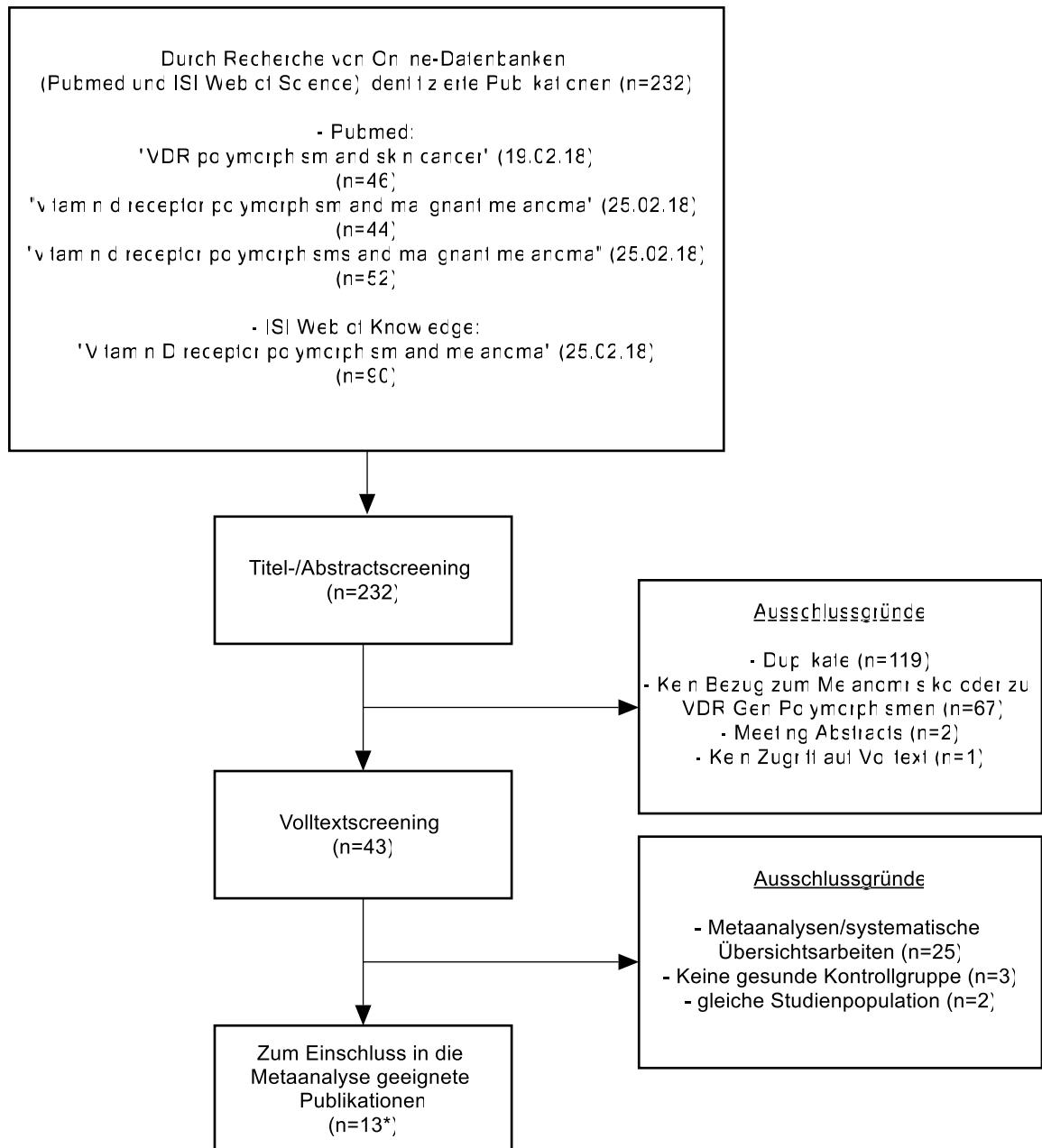


Abbildung 1. Flussdiagramm der Literaturrecherche

Ziel der Literaturrecherche war es, relevante Studien zu identifizieren, welche die Risikoschätzer über den Zusammenhang von VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko angegeben haben bzw. Zahlen der Genotyphäufigkeiten von Fällen und Kontrollen aufführten, um die Risikoschätzer zu berechnen.

*Eine der 13 eingeschlossenen Publikationen enthält 2 separate Studien [78]

4.2 Studiencharakteristika

In Tabelle 3 sind die Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien dargestellt. Folgende Informationen wurden dafür aus den Publikationen extrahiert: Erstautor, Erscheinungsjahr, Land bzw. Staat, in welchem die Studie durchgeführt wurde und die Art der Studienpopulation. Des Weiteren wurde der Studientyp, die Quelle der Fälle und der Kontrollen, der Stichprobenumfang der Studienteilnehmer als auch die untersuchten VDR-Gen-Polymorphismen gegenübergestellt. Es wurden ausschließlich die für diese Arbeit relevanten Informationen zusammengetragen. Die Angaben in der Fallgruppe beziehen sich darum alle auf die Tumorart des malignen Melanoms. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde darauf verzichtet, weitere Tumorarten oder Polymorphismen, welche gegebenenfalls ebenso in den Studien untersucht wurden, mit aufzuführen.

Von den 14 ausgewählten Studien wurden 13 in Europa durchgeführt. Davon fünf im Vereinigten Königreich von Großbritannien und Nordirland [37,50,74,78], je zwei in Italien [15,81] und Spanien [5,73] und jeweils eine in Deutschland [82], Polen [33] und Serbien [94]. Zwei weitere Studien wurden außerhalb von Europa, in den USA, vollzogen [39,60].

Die Studien wurden in den Jahren 2000 bis 2017 veröffentlicht. Die älteste in die Metaanalyse eingeschlossene Studie stammt aus dem Vereinigten Königreich von Großbritannien und ist von Hutchinson et al. [50], während die aktuellste Studie eine italienische Publikation von Cauci et al. [15] ist.

In den 14 Studien, welche anhand der zuvor definierten Kriterien für diese Metaanalyse ausgewählt wurden (siehe Flussdiagramm Abb. 1), fanden sich ausschließlich kaukasische Studienteilnehmer.

In die Metaanalyse wurden ausschließlich Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Dabei wurden Patienten mit malignem Melanom mit Kontrollpersonen verglichen, die diese Erkrankung nicht aufwiesen bzw. welche als gesund bezeichnet wurden. Die Fälle wurden den Kontrollen anhand studieneigener Kriterien, wie beispielsweise Alter und Geschlecht, zugeordnet. Die Studienteilnehmer der Fall- und Kontrollgruppen aus den Studien stammten aus Krankenhäusern bzw. (Krebs-)Registern. Als Kontrollgruppe dienten in zwei Studien auch Blutspender aus der Population [81,94]. In der Studie von Han et al. stammten alle Studienteilnehmer aus der „Nurses’ Health Study“. Dabei handelt es sich um eine Kohorte ausschließlich weiblicher Krankenschwestern [39].

Der Stichprobenumfang variierte in den Studien sehr, wobei in der ersten Fall-Kontroll-Studie (Leeds CCS1) von Randerson-Moor et al. die größte Fallzahl von 1028 Melanompatienten vorzufinden war [78]. In der Kontrollgruppe von Gapska et al. wurden zu 763 gesunden Probanden zusätzlich 777 Neugeborene untersucht [33], welche nicht mit aufgeführt und

einberechnet wurden, da die Neugeborenen später eventuell auch ein Melanom hätten entwickeln können und damit nicht gesichert wäre, dass alle Neugeborenen in die Kontrollgruppe hätten eingeschlossen werden können. Dies hätte zu einer schlechteren Vergleichbarkeit zu sonst hauptsächlich erwachsenen Probanden geführt und das Risiko für falsch negative Ergebnisse wäre gestiegen.

Insgesamt wurden in die Metaanalyse 5.658 Fälle und 5.340 Kontrollen aus den 14 ausgewählten Studien eingeschlossen.

Zur Bestimmung der Polymorphismen wurden in allen Studien Blutproben der Teilnehmer entnommen. In der letzten Spalte der Tabelle 3 sind die Polymorphismen zu finden, welche bei den Studienteilnehmern untersucht und verglichen wurden. Es fand ausschließlich eine Auflistung jener VDR-Gen-Polymorphismen statt, welche in mindestens zwei Studien untersucht wurden. Folgende SNPs wurden in die Metaanalyse eingeschlossen: rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql), rs1544410 (Bsml), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2), rs7975232 (Apal) und rs739837 (BglI). Aus den Studien von Halsall et al. [37] und Povey et al. [74] konnten nur die Genotyphäufigkeiten von einem einzigen SNP (A-1012G) extrahiert werden, während die beiden Studien von Randerson-Moor et al. [78] die größte Anzahl von sechs verschiedenen VDR-Gen-Polymorphismen untersuchten.

Die SNPs wurden in der Tabelle einheitlich benannt, wobei der SNP rs4516035 (A-1012G) in Randerson-Moor et al. meist als GATA [78] und in Zeljic et al. als EcoRV [94] bezeichnet wurde. In der Publikation von Gapska et al. wurde für den SNP rs2228570 (FokI) die ältere Bezeichnung rs10735810 verwendet [33].

Tabelle 3. Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Jahr	Land/ Staat	Studienpopulation	Studentyp	Quelle der Fallgruppe	Quelle der Kontrollgruppe	Stichprobenumfang (MM Fälle/Kontrollen)	VDR-Gen- Polymorphismen
Hutchinson et al. [49]	2000	UK	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Krankenhäuser	316/108	rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql)
Halsall et al. [37]	2004	UK	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	k.A.	176/80	rs4516035 (A-1012G)
Han et al. [39]	2007	USA	Kaukasier (>95%)	FKS	Nurses' Health Study (ausschließlich weiblich)	Nurses' Health Study (ausschließlich weiblich)	219/873	rs2228570 (FokI), rs1544410 (Bsml), rs11568820 (Cdx2)
Santonocito et al. [81]	2007	Italien	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Population (Blutspender)	101/101	rs1544410 (Bsml), rs4516035 (A-1012G), rs2228570 (FokI)
Povey et al. [74]	2007	UK (v.a. Schottland)	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Population	596/441	rs4516035 (A-1012G)
Li et al. [60]	2008	USA (Texas)	Nicht hispanoamerikanische Kaukasier (ca. 99%)	FKS	Krankenhäuser	Population	805/841	rs731236 (Taql), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI)
Barroso et al. [5]	2008	Spanien	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Krankenhäuser und Madrid College of Lawyers	283/245	rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql), rs739837 (BglI), rs4516035 (A-1012G)

Tabelle 3. Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Jahr	Land/ Staat	Studienpopulation	Studentyp	Quelle der Fallgruppe	Quelle der Kontrollgruppe	Stichprobenumfang (MM Fälle/Kontrollen)	VDR-Gen- Polymorphismen
Gapska et al. [33]	2009	Polen	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Population	763/763	rs1544410 (Bsml), rs731236 (Taql), rs2228570 (Fokl), rs4516035 (A-1012G)
Randerson- Moor et al. (Leeds CCS1) [78]	2009	UK	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser, Krebsregister	Population	1028/402	rs11568820 (Cdx2), rs4516035 (A-1012G), rs2228570 (Fokl), rs1544410 (Bsml), rs7975232 (Apal), rs731236 (Taql)
Randerson- Moor et al. (Leeds CCS2) [78]	2009	UK	Kaukasier	FKS	k.A.	Population (ausschließlich weiblich)	299/560	rs11568820 (Cdx2), rs4516035 (A-1012G), rs2228570 (Fokl), rs1544410 (Bsml), rs7975232 (Apal), rs731236 (Taql)
Schäfer et al. [82]	2012	Deutschland	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Krankenhaus und Population	305/370	rs731236 (Taql), rs7975232 (Apal)

Tabelle 3. Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Jahr	Land/ Staat	Studienpopulation	Studentyp	Quelle der Fallgruppe	Quelle der Kontrollgruppe	Stichprobenumfang (MM Fälle/Kontrollen)	VDR-Gen- Polymorphismen
Peña- Chilet et al. [73]	2013	Spanien	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Krankenhaus und Madrid College of Lawysers	530/314	rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql), rs739837 (BglI), rs34516035 (A-1012G)
Zeljic et al. [94]	2014	Serbien	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	Population (Blutspender)	117/122	rs731236 (Taql), rs2228570 (FokI), rs4516035 (A-1012G), rs7975232 (Apal)
Cauci et al. [15]	2017	Italien	Kaukasier	FKS	Krankenhäuser	k.A.	120/120	rs2228570 (FokI), rs1544410 (Bsml)

Abkürzungen: UK (United Kingdom) = Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland; USA (United States of America) = Vereinigte Staaten von Amerika; FKS = Fall-Kontroll-Studie; k.A. = keine Angabe; Leeds CCS1/2 = the first/second Leeds case-control series = die ersten/zweiten Leeds-Fall-Kontroll-Serien; MM = Malignes Melanom

4.3 Zusammenfassungen der Studien

Im Folgenden werden die 14 Studien, welche in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, nach den Erscheinungsjahren geordnet zusammengefasst. Dabei wurden insbesondere die für diese Arbeit inhaltlich relevanten Informationen und Ergebnisse zusammengetragen.

In der Fall-Kontroll-Studie aus Großbritannien "Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma" (**Hutchinson et al.**, 2000 [49]) mit 316 Fällen und 108 Kontrollen, wurde der Einfluss der VDR-Gen-Polymorphismen FokI und TaqI auf das Melanomrisiko untersucht. Zusätzlich wurde die Prognose anhand der Tumordicke nach Breslow beurteilt. Im Gegensatz zu dem Polymorphismus TaqI, war der Polymorphismus FokI mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert. Das Wildtyp-Allel F des Polymorphismus FokI kam signifikant weniger häufig in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vor. Die statistische Analyse ergab für den Genotyp FF im Vergleich zu den anderen Genotypen eine Risikoreduktion um 23,7%. Es wurde auch ein Zusammenhang der homozygoten Genotypen ff und tt mit einer größeren Tumordicke nach Breslow und damit einer schlechteren Prognose festgestellt [50].

In der Studie aus dem Vereinigten Königreich "A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma" (**Halsall et al.**, 2004 [37]) wurde der Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus A-1012G und dem Auftreten maligner Melanome bei 191 Fällen und 80 Kontrollen untersucht. Das Allel A war in der Fallgruppe überrepräsentiert. In 171 von 191 Patienten konnte auch durch Follow-Up Studien festgestellt werden, ob sich Metastasen entwickelt haben. Ein Zusammenhang zwischen dem Allel A und der Entstehung von Metastasen konnte festgestellt werden. Am häufigsten entwickelten Melanompatienten mit dem Genotyp AA und der tiefsten Tumordicke nach Breslow Metastasen. Wenige Patienten entwickelten auch bei geringer Tumordicke Metastasen, allerdings nur diejenigen mit dem Genotyp AA. In einer Kaplan-Meier Kurve wurde ebenfalls verdeutlicht, dass die signifikant schlechteste Prognose für Patienten mit dem Genotyp AA bestand. Das Allel A war signifikant mit der Melanomanfälligkeit und der Entwicklung von Metastasen assoziiert [37].

In der Fall-Kontroll-Studie „Polymorphisms in the MTHFR and VDR genes and skin cancer risk“ (**Han et al.**, 2007 [39]) wurden genetische Polymorphismen in dem Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Gen (Schlüsselfzym des Folatmetabolismus) und dem VDR-Gen (FokI, Bsml und Dcx2) im Hinblick auf das Risiko verschiedener Hautkrebsarten untersucht. Die Studie wurde innerhalb der „Nurses‘ Health Study“ (weibliche Gesundheits- und Krankenpflegerinnen) durchgeführt und beinhaltete neben anderen Hautkrebsarten 219 Melanomfälle und insgesamt 873 Kontrollen. Eine positive Familienanamnese, sowie eine hohe Sonnen- bzw. UV-Exposition stellten Risikofaktoren für alle Hautkrebsarten dar und

unter den Melanompatienten fanden sich vermehrt Patienten mit heller Haut und roter Haarfarbe. Es konnte ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotyp ff des Polymorphismus Fokl mit einem erhöhten Risiko für alle der drei untersuchten Hautkrebsarten festgestellt werden. Der Polymorphismus Bsml war nicht mit dem Melanomrisiko assoziiert. Der seltener Genotyp BB stand lediglich mit einem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome der Haut im Zusammenhang. Der Polymorphismus Cdx2 zeigte zu keinem der Hautkrebstypen eine relevante Korrelation [39].

Die Studie „Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor Bsml polymorphism“ (**Santonocito et al.**, 2007 [81]) analysierte den Zusammenhang zwischen den drei VDR-Gen-Polymorphismen Bsm1, Fok1 und A-1012G und der Prävalenz des malignen Melanoms zusammen mit der Tumordicke nach Breslow, dem Hauttyp und der Tumorlokalisierung. Es wurden 101 Melanompatienten aus der italienischen Region Lazio mit 101 gesunden Blutspendern verglichen, welche in Alter und Geschlecht zusammenpassten. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Genotyp-Häufigkeit bb (Bsml) und dem malignen Melanom mit der Tumordicke nach Breslow festgestellt werden. Melanompatienten mit dem Genotyp bb zeigten die größte und Träger des Genotyps bb die kleinste durchschnittliche Eindringtiefe nach Breslow. Für die Polymorphismen Fokl und A-1012G wurden keine Assoziationen der Allelhäufigkeiten mit der Tumordicke nach Breslow beobachtet. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und den Geschlechtern konnte gezeigt werden: Bei den Männern befand sich das Melanom häufiger am Rumpf und bei den Frauen häufiger an den unteren Extremitäten. Auch die Tumordicke nach Breslow zeigte eine signifikante Korrelation zu den Geschlechtern: Bei den männlichen Patienten wurde eine größere Tumordicke nach Breslow nachgewiesen [81].

In der Studie „DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma“ (**Povey et al.**, 2007 [74]) wurden der VDR-Gen-Promotorpolymorphismus A-1012G und die Nukleotidexzisionsreparaturgen-Polymorphismen bei 596 Melanompatienten und 441 gesunden Kontrollen aus der schottischen Bevölkerung untersucht. Genotypen mit dem Allel A des Polymorphismus A-1012G waren bei den Melanompatienten mit 50 Jahren und jünger signifikant überrepräsentiert. Die Assoziation des Promotor Polymorphismus verschwand jedoch nach der Korrektur durch logistische Regression [74].

In der Studie „Haplotype and genotypes of the VDR gene and cutaneous melanoma risk in non-Hispanic whites in Texas: a case-control study“ (**Li et al.**, 2008 [60]) wurden die Haplotypen und kombinierten Genotypen der drei VDR-Gen-Polymorphismen Taql, Bsml und Fokl im Hinblick auf das Melanomrisiko, unter Einbeziehung von bekannten Risikofaktoren, untersucht. In der Fall-Kontroll-Studie wurden 805 nicht

hispanoamerikanische Kaukasier mit 841 gesunden Probanden verglichen. Die Haplotypen t-B-F und t-B-f waren im Vergleich mit T-b-f mit einer Risikoreduktion um 50% assoziiert. Die kombinierten Genotypen Tt + tt/Bb + BB/Ff + ff und Tt + tt/Bb + BB/FF konnten auch mit einem geringeren Risiko in Verbindung gebracht werden, während der kombinierte Genotyp TT/Bb + BB/Ff + ff mit einem erhöhten Risiko assoziiert war, wenn man ihn mit den Genotypen TT/bb/Ff + ff verglich. In der multivariaten Analyse fand man heraus, dass nur der Polymorphismus Taql einen unabhängigen Risikofaktor darstellte, während der Polymorphismus Fokl mit der Hautfarbe, Pigmentmalen und einer positiven Familienanamnese für Hautkrebs in der Verwandtschaft ersten Grades interagierte und dadurch das Risiko modifizierte. Das Allel t des Polymorphismus Taql (Tt + tt vs. TT) und B des Polymorphismus Bsml (Bb + BB vs. bb), welche signifikant seltener in der Fallgruppe vorkamen, waren signifikant mit einer Risikoreduktion um circa 30% für das maligne Melanom assoziiert und zeigten somit einen protektiven Effekt. Dagegen kamen die Genotypen ff + Ff des Polymorphismus Fokl im Vergleich zu dem Genotyp FF signifikant häufiger in der Fallgruppe vor und waren mit einem signifikant höheren Melanomrisiko um 25% assoziiert. Es fand sich ein Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium) zwischen allen drei Polymorphismen Bsml, Taql und Fokl, wodurch ein möglicher Verbindungseffekt der Haplotypen mit dem Melanomrisiko suggeriert wurde. Die Haplotypen tBF und tBf waren beide mit einem signifikant reduzierten Melanomrisiko assoziiert. Daraus wurde ein protektiver Effekt des Haplotyps tB, unabhängig von der An- oder Abwesenheit des Allels f, geschlussfolgert [60].

In der Studie „Genetic analysis of the vitamin D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case-control studies“ (**Barroso et al.**, 2008 [5]) fand die Untersuchung der VDR-Gen-SNPs rs731236 (Taql), rs2228570 (Fokl), rs739837 (BglI) und rs4516035 (A-1012G) in Bezug auf das Mammakarzinom und das maligne Melanom in der spanischen Population statt. Dabei wurden den 283 Melanompatienten dem Alter und Geschlecht entsprechend 245 gesunde Kontrollpersonen zugeordnet. In der spanischen Studie konnte bei keinem der drei VDR-Gen-Polymorphismen ein direkter, signifikanter Effekt auf das maligne Melanom festgestellt werden. Jedoch wurden in Subgruppenanalysen signifikante Zusammenhänge hergestellt. Zum einen fand sich eine Risikoreduktion um 35% zwischen dem Polymorphismus Fokl und Patienten, die keine Sonnenbrände in der Kindheit hatten. Zum anderen wurde eine Risikoerhöhung um 31% für Patienten mit heller Haut und für Träger des selteneren Allels des Polymorphismus BglI nachgewiesen. Des Weiteren wurde eine Risikoerhöhung um mehr als 50% für Träger des selteneren Allels des A-1012G Polymorphismus mit gleichzeitiger Tumorlokalisierung im Kopf-, Hals- und Rumpfbereich assoziiert [5].

In der Studie "Vitamin D receptor variants and the malignant melanoma risk: A population-based study" (**Gapska et al.**, 2009 [33]) wurde der Zusammenhang zwischen den vier VDR-Gen-Polymorphismen: rs1544410 (Bsml), rs731236 (Taql), rs10735810 (Fokl) und rs4516035 (A-1012G) und dem Melanomrisiko in der polnischen Bevölkerung untersucht. Ebenfalls wurden die Häufigkeiten zusammengesetzter Genotypen des VDR-Gens und bekannte genetische Risikofaktoren des malignen Melanoms (Varianten des MC1R und CDKN2A) ermittelt. Dabei fand der Vergleich von 763 Melanompatienten mit 763 gesunden Erwachsenen und 777 Neugeborenen statt. Keine der VDR-Gen-Varianten waren signifikant mit dem Risiko des malignen Melanoms assoziiert. Es konnten auch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen dem Vorkommen der untersuchten Varianten bei Patienten mit UV-exponierten und nicht exponierten Hautarealen bzw. früh- oder spät auftretender Erkrankung festgestellt werden. Eine statistisch signifikante Überrepräsentation für den VDR-Gen-Haplotyp rs731236_A + rs1544410_T wurde in der Fallgruppe gezeigt. Ein Kopplungsungleichgewicht konnte zwischen dem Polymorphismus rs1544410 (Bsml) und dem Polymorphismus rs731236 (Taql) festgestellt werden. Es wurde lediglich eine Tendenz für Träger des Genotyps AA des Polymorphismus rs10735810 erkannt, welcher in 21,5% bei Patienten mit Melanomen in UV-exponierten Hautarealen und zu 16% bei Patienten mit Melanomen auf nicht exponierten Hautarealen vorkam [33].

Die Publikation aus dem Vereinigten Königreich "Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data" (**Randerson-Moor et al.**, 2009 [78]) beschrieb zwei Fall-Kontroll-Studien und eine Metaanalyse bisher publizierter Studien. In beiden Studien (Leeds 1 und Leeds 2) wurde jeweils die Assoziation der sechs VDR-Gen-Polymorphismen rs11568820 (Cdx2), rs2228570 (Fokl), rs1544410 (Bsml), rs7975232 (Apal), rs731236 (Taql) und rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko und der Tumordicke nach Breslow untersucht. Auch die 25-Hydroxyvitamin D₃ Spiegel aus dem Serum der Studienteilnehmer wurden bestimmt. In der ersten Fall-Kontroll-Studie (Leeds CCS1) mit 1.028 Melanompatienten und 402 Kontrollen aus Leeds konnte zwischen keinem der VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko ein signifikanter Effekt festgestellt werden. Jedoch zeigten Randerson-Moor et al., dass die 25-Hydroxyvitamin D₃ Spiegel invers mit der Tumordicke nach Breslow des malignen Melanoms korreliert waren. Somit wurde die Ansicht unterstützt, dass Vitamin D und Vitamin-D-Rezeptoren die Melanomentwicklung beeinflussen können. In die zweite Studie (Leeds CCS2) wurden 299 Melanompatientinnen eingeschlossen, bei denen die Diagnose vor mindestens drei Jahren gestellt wurde und bei denen zum Teil ein Melanomrezidiv aufgetreten war. Die Fälle wurden mit 560 gesunden Kontrollen verglichen. Das Allel T (f) des Polymorphismus Fokl war signifikant mit einer

Risikoerhöhung um 42% für das Melanom assoziiert. Die Assoziation änderte sich nicht bei getrennter Betrachtung der Patienten mit und ohne Melanomrezidiv [78].

In der deutschen Fall-Kontroll-Studie "No association of vitamin D metabolism-related polymorphisms and melanoma risk as well as melanoma prognosis: a case-control study" (**Schäfer et al.**, 2012 [82]) wurden bei 305 Melanompatienten und 370 gesunden Kontrollpersonen SNPs in den CYP27BI, CYP24AI, VDBP und VDR-Genen im Hinblick auf das Melanomrisiko und dessen Prognose untersucht. Folgende vier VDR-Gen-Polymorphismen wurden bestimmt: rs731236 (Taql), rs2107301, rs757343, rs7975232 (Apal). Jedoch konnte in der Studienpopulation zwischen keinem der betrachteten Polymorphismen und dem Melanomrisiko bzw. dessen Prognose ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung des Melanoms zeigten sich eine vermehrte Anzahl von Naevi, ein heller Hauttyp und ein höheres Alter [82].

In der spanischen Studie „rs12512631 on the group specific complement (vitamin D-binding protein GC) implicated in melanoma susceptibility“ (**Peña-Chile et al.**, 2013 [73]) wurden 12 Polymorphismen der Gene des Vitamin-D-bindenden Proteins und neun des VDR bei 530 Melanompatienten und 314 Kontrollpersonen untersucht. Keiner der neun VDR-Gen-Polymorphismen rs2228570 (Fokl), rs731236 (Taql), rs739837 (BglI), rs34516035 (A-1012G), rs11574143, rs4334089, rs4237855, rs7299460 und rs4760658 zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Melanomrisiko. Eine schwach signifikante Assoziation konnte zwischen dem Polymorphismus rs739837 (BglI) und einem hellen Hauttyp nachgewiesen werden. Für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl) zeigte sich eine Risikoreduktion um 35% bei Personen, die in der Kindheit keine Sonnenbrände aufwiesen [73].

In der relativ neuen Studie "Melanoma risk is associated with vitamin D receptor gene polymorphisms" (**Zeljic et al.**, 2014 [94]) wurden die vier VDR-Gen-Polymorphismen Taql, Fokl, EcoRV und Apal in 117 serbischen MM-Patienten mit Blutspenden aus 122 gesunden serbischen Personen im Hinblick auf das Melanomrisiko, klinisch-pathologische Eigenschaften und den Vitamin-D-Serumspiegel verglichen. In der Genotypverteilung und Allelhäufigkeit konnten für die Polymorphismen Taql und Fokl signifikante Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe beobachtet werden. Der weniger häufig vorkommende homozygote und der heterozygote Genotyp des Polymorphismus Fokl waren im Vergleich zum Wildtyp mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert. Ein signifikant erhöhtes Melanomrisiko wurde auch für den heterozygoten Genotyp Tt und den selteneren Genotyp tt beobachtet. Keiner der Polymorphismen stand mit den klinisch pathologischen Eigenschaften, wie den Melanomsubtypen (superfiziell spreitendes oder noduläres

Melanom), der Tumordicke nach Breslow, der Ulzeration, der Tumorgröße, dem Vorhandensein lokaler Metastasen oder Fernmetastasen oder dem Stadium bei der Diagnosestellung, im direkten Zusammenhang. Es wurde auch kein Zusammenhang zwischen dem 25-Hydroxyvitamin D Serumlevel und den VDR-Gen-Polymorphismen deutlich. Für die SNPs Taql und Apal wurden sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe Kopplungsungleichgewichte festgestellt [94].

In der Studie „Bsml (rs1544410) and Fokl (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy“ (Cauci, 2017 [15]) wurden die VDR-Gen-Polymorphismen Fokl und Bsml bei 120 italienischen Melanompatienten und bei 120 gesunden Kontrollpersonen miteinander verglichen. Ebenfalls wurden Risikofaktoren des malignen Melanoms, wie die Dauer des Zigarettenkonsums und der Body-Mass-Index, berücksichtigt. Die 120 Patienten wurden dabei in zwei Gruppen von 68 Patienten mit nicht metastasierten Melanomen und 52 Patienten mit metastasierten Melanomen unterteilt. Der Genotyp bb des Polymorphismus Bsml kam öfter bei Patienten mit metastasiertem Melanom (32,7%) als bei Patienten ohne Metastasen vor (13,2%). Durch den Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe zeigten sich folgende Risikofaktoren: ≥ 20 Jahre Zigarettenkonsum auch in Kombination mit dem Genotyp bb (OR = 5,13) und Bb + bb (OR = 3,07), dem heterozygoten Genotyp Ff (OR = 3,04) und Ff + ff (OR = 3,08) des Polymorphismus Fokl, Übergewicht (OR = 3,54) und in Kombination mit den Genotypen Bb + bb (OR = 3,52), Ff (OR = 3,52) und Ff + ff (OR = 6,56) [15].

4.4 Qualitätsbeurteilung der Studien

Zur Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien wurde die „Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale“ für Fall-Kontroll-Studien angewendet <https://www.cochrane.de/de/news/bewertung-des-biasrisikos-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien>, Februar 2019).

Die Studien wurden dabei in den drei folgenden Kategorien bewertet: 1 Selektion der Studienteilnehmer (Selection), 2 Vergleichbarkeit (Comparability) und 3 Expositionserfassung (Exposure).

In der Kategorie 1 (Selektion der Studienteilnehmer) wurde bei dem Unterpunkt 1.1 beurteilt, ob eine adäquate Definition der Fallgruppe der jeweiligen Studie vorlag. Die Studie erhielt einen Stern, wenn angegeben wurde, dass das maligne Melanom bei den Fällen histologisch gesichert war. Der Punkt 1.2 beinhaltet die Repräsentativität der Fälle. Wurden die Fälle in

einem definierten Zeitraum oder aus einem bestimmten Bezirk bzw. definierten Bereich (bspw. Krankenhäuser, Kliniken) rekrutiert, erhielt die Studie hierfür ebenfalls einen Stern. Unter den Punkt 1.3 fiel die adäquate Auswahl der Kontrollen. Stammt die Kontrollen aus einer vergleichbaren Population wie die Fälle, wurde ein Stern vergeben. Der Unterpunkt 1.4 beinhaltet die adäquate Definition der Kontrollen. Hierbei erhielt die Studie einen Stern, wenn beschrieben wurde, dass die Personen aus der Kontrollgruppe gesund waren bzw. nie an einem Melanom erkrankt waren.

In der Kategorie 2 wurde die Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen in der jeweiligen Studie beurteilt. Da das Verzerrungspotential der Fall-Kontroll-Studien vor allem von der Strukturgleichheit der beiden zu vergleichenden Gruppen abhängt, konnten in dieser Kategorie ein Maximum von zwei Sternen vergeben werden. Wurden die Fälle und Kontrollen schon bei der Auswahl ziemlich genau aufeinander abgestimmt (sogenanntes „Matching“) oder wurden in der Datenanalyse der Studie die wichtigsten Störfaktoren kontrolliert, konnten beide Sterne vergeben werden. Der erste Stern konnte vergeben werden, wenn für den wichtigsten Störfaktor Alter adjustiert oder kontrolliert wurde und ein weiterer Stern konnte für mindestens einen weiteren Störfaktor (Geschlecht, Ethnizität, Haarfarbe, Hautfarbe, Anzahl an Pigmentmalen, viele Sonnenbrände in der Vergangenheit, Anzahl an Sonnenbränden, positive Familienanamnese im Hinblick auf das Melanom) gegeben werden.

In der Kategorie 3 (Expositionserfassung) wurde die valide Erfassung der Polymorphismen bewertet. Wurde das Verfahren der Genotypisierung für die Fälle angegeben, erhielt die Studie einen Stern bei 3.1. Die Studie erhielt bei dem Unterpunkt 3.2 ebenfalls einen Stern, wenn die gleiche Methode auch zur Genotypisierung der Polymorphismen für die Kontrollen verwendet wurde. Da aufgrund der Sequenzierung keine Probleme mit „Non-Response“ auftraten, wurde bei dem Unterpunkt 3.3 jeder Studie ein Stern gegeben.

Somit konnte eine Fall-Kontroll-Studie maximal neun Sterne erhalten (Tabelle 4).

Da es sich ausschließlich um Fall-Kontroll-Studien handelte, wurden alle Studien dem Level 3b der Oxford Skala zugeordnet. (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>, Februar 2019).

Die eingeschlossenen Studien erhielten alle zwischen sechs und neun Sterne. 64,29% der Studien erhielten die maximale Anzahl von neun Sternen, 21,43% erhielten acht Sterne und jeweils 7,14% der Studien wurden mit sechs bzw. sieben Sternen bewertet.

Tabelle 4. Qualitätsbeurteilung der Studien

Kriterien Studien	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	3.1	3.2	3.3	Summe
Hutchinson et al. [49]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Halsall et al. [37]	*	*	*	-	--	*	*	*	6
Han et al. [39]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Santonocito et al. [81]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Povey et al. [74]	-	*	*	*	**	*	*	*	8
Li et al. [60]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Barroso et al. [5]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Gapska et al. [33]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Randerson-Moor et al.	*	*	*	-	**	*	*	*	8
(Leeds CCS1) [78]									
Randerson-Moor et al.	*	*	*	*	--	*	*	*	7
(Leeds CCS2) [78]									
Schäfer et al. [82]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Peña-Chilet et al. [73]	-	*	*	*	**	*	*	*	8
Zeljic et al. [94]	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Cauci et al. [15]	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Ergänzungen: 1: Selektion der Studienteilnehmer: 1.1: Adäquate Definition der Fälle, 1.2: Repräsentativität der Fälle, 1.3: Repräsentativität der Kontrollen, 1.4 Adäquate Definition der Kontrollen (gesund), 2: Vergleichbarkeit: 2.1: Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen: erster Stern für Adjustierung bzw. Matching nach Alter, zweiter Stern für Adjustierung bzw. Matching für mindestens einen weiteren Störfaktor 3: Expositionserfassung: 3.1 Angabe über Genotypisierung der Polymorphismen, 3.2: Gleiche Methode zur Genotypisierung für Fälle und Kontrollen, 3.3: Da keine Non-Response auftreten konnte, erhielten alle Studien einen Stern

4.5 Bezeichnungen der Genotypen

Die Allele und Genotypen der VDR-Gen-Polymorphismen wurden in den eingeschlossenen Studien häufig unterschiedlich bezeichnet. Informationen über die Benennung der Genotypen entsprechender Polymorphismen wurden auf der Datenbank dbSNP eingeholt (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>, September 2018). Teilweise war das Vorgehen der Genotypisierung in den Studien nicht genau beschrieben, sodass auch Kontakt mit den entsprechenden Autoren aufgenommen wurde. In dieser Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit wurden die am häufigsten verwendeten Allelbezeichnungen aus den Studien benutzt. Die Bezeichnungen wurden auch im Einklang mit vorherigen Metaanalysen, wie beispielsweise der Metaanalyse von Hou et al. [48], der umfassenden systematischen Übersichtsarbeit von Berwick und Erdei [7], der Metaanalyse von Orlow et al. [69], Gandini et al. [30] und Mandelcorn-Monson et al. [61] verwendet. In den eingeschlossenen Studien fanden sich verschiedene Buchstaben für dieselben Allele/Genotypen eines Polymorphismus (siehe Tabelle A2 im Anhang). Je nach dem, welcher Strang betrachtet wurde, konnten die Basen variieren und entweder A (Adenin) oder T (Thymin) bzw. G (Guanin) oder C (Cytosin) für dieselbe Variante des Polymorphismus angegeben werden. Die Allele wurden häufig nach dem Anfangsbuchstaben der entsprechenden Base auf dem untersuchten DNA-Strang benannt.

Die Bezeichnungen der Allele der Polymorphismen FokI, Taql und Bsml erfolgten hingegen meist mit den Anfangsbuchstaben der Namen der Polymorphismen in Groß- und Kleinbuchstaben (F/f für FokI, T/t für Taql, b/B für Bsml). Diese Bezeichnung beruhte häufig auf der Identifizierung der Polymorphismen mit Restriktionsenzymen. Lag eine Restriktionsschnittstelle in dem betrachteten DNA-Fragment für das entsprechende Restriktionsenzym vor, wurde das Fragment geschnitten und das vorliegende Allel mit einem Kleinbuchstaben bezeichnet. Im Gegensatz wurde das Allel, bei dessen Vorkommen keine Restriktionsschnittstelle in dem DNA-Fragment nachweisbar war, mit einem Großbuchstaben bezeichnet [15,53,78].

Ebenfalls variierten die Referenzgruppen der VDR-Gen-Polymorphismen in den Studien. In dieser Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit wurden die häufiger und seltener vorkommenden Allele bzw. Genotypen miteinander verglichen und der häufiger vorkommende Genotyp als Referenzgruppe gewählt (gleiche Vorgehensweise auch in anderen Metaanalysen zu diesem Thema beschrieben, bspw. Raimondi et al. [76] und Gandini et al. [31]).

Zur Übersicht wurde eine Tabelle erstellt, in welcher die weltweit häufiger und seltener vorkommenden Allele des jeweiligen Polymorphismus aus der Datenbank dbSNP extrahiert wurden (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>, Februar 2019). Anhand der aus der Datenbank

dbSNP extrahierten Allelhäufigkeiten wurden die entsprechenden Genotyphäufigkeiten mit der Hardy-Weinberg-Gleichung ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (100%)) [85] berechnet und in Prozent angegeben (siehe Tabelle A3 im Anhang). Dabei entsprach p der relativen Häufigkeit des häufiger vorkommenden Allels und q der des seltener vorkommenden Allels. Die Frequenz der Homozygoten mit dem Merkmal p errechnete sich durch p^2 und die Frequenz der Homozygoten mit dem Merkmal q durch q^2 . Die Heterozygotenfrequenz ergab sich durch $2pq$. Diese Einteilung der Allele bzw. Genotypen in die häufiger und seltener vorkommenden Varianten fand auch in der statistischen Analyse Verwendung.

Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen aus den eingeschlossenen Studien wurde anhand der Verteilung in den Kontrollgruppen berechnet (siehe Tabelle A4 im Anhang). Die berechneten Genotypen aus den eingeschlossenen Studien entsprachen in ihrer Häufigkeitsverteilung der weltweiten Verteilung der Genotypen (Tabelle A3). Eine Ausnahme stellte der Polymorphismus rs739837 (BglI) dar, dessen Genotypverteilung aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien bzw. Studienteilnehmern nicht repräsentativ für die weltweite Häufigkeitsverteilung war.

In der Studie von Zeljic et al. wurde der Genotyp FF des Polymorphismus FokI als mutierter und der Genotyp ff als Wildtyp bezeichnet [94]. Dementsprechend war davon auszugehen, dass die Genotypen im Gegensatz zu den Bezeichnungen in den anderen eingeschlossenen Studien umgekehrt verwendet wurden und die Zahlen wurden dieser Überlegung entsprechend übernommen. In der Metaanalyse von Hou et al. wurden die Zahlen der Kontrollgruppe aus der Studie von Zeljic et al. ebenfalls nach diesem Vorgehen tabellarisch aufgeführt [48]. Da die Definition der Benennung der Polymorphismus jedoch auch nach Kontakt mit Autoren der Studie von Zeljic et al. [94] nicht eindeutig geklärt werden konnte, wird auch auf die Sensitivitätsanalysen der Polymorphismen (siehe Anhang) verwiesen, in welchen die Studie von Zeljic et al. ausgeschlossen wurde.

4.6 Metaanalyse

4.6.1 Polymorphismus rs2228570 (FokI)

Die Grundlage der Metaanalyse des SNP rs2228570 (FokI) bildeten elf Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 4.506 Melanompatienten und 4.409 gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 5). Die Studien wurden zum größten Teil in Europa durchgeführt, wobei zwei der Studien aus den USA stammten (siehe Tabelle 3 und 5) [39,60]. Die Teilnehmerzahl der Studien variierte und lag zwischen 101 Fällen/101 Kontrollen in der Studie von Santonocito et al. [81] und 1028 Fällen/402 Kontrollen in der umfangreichsten Studie Leeds CCS1 von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 5. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs2228570 (FokI)

Studien (n = 11)	Tumorart							OR [95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert
		FF_F	Ff_F	ff_F	FF_K	Ff_K	ff_K			
Hutchinson et al., 2000 [50]	MM	105	142	46	52	44	12	1,66 [1,06-2,60]	1,49 [0,76-2,93]	0,56
Han et al., 2007 [39]	MM	77	101	37	325	418	111	1,10 [0,81-1,50]	1,39 [0,93-2,09]	0,19
Santonocito et al., 2007 [81]	MM	47	41	13	41	46	14	0,79 [0,45-1,37]	0,92 [0,41-2,07]	0,85
Li et al., 2008 [60]	MM	287	427	91	344	396	101	1,25 [1,02-1,52]	0,93 [0,69-1,26]	0,42
Barroso et al., 2008 [5]	MM	124	120	23	111	99	30	0,99 [0,70-1,41]	0,66 [0,37-1,17]	0,29
Gapska et al., 2009 [33]	MM	240	377	144	252	357	143	1,09 [0,88-1,36]	0,99 [0,77-1,28]	0,41
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	381	489	158	161	176	65	1,13 [0,90-1,44]	0,94 [0,69-1,29]	0,15
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	96	139	64	225	255	80	1,42 [1,06-1,91]	1,63 [1,14-2,35]	0,57
Peña-Chilet et al., 2013 [73]	MM	217	225	58	140	130	39	1,08 [0,81-1,44]	0,91 [0,59-1,40]	0,31
Zeljic et al., 2014 [94]	MM	17	60	40	46	62	14	3,56 [1,89-6,69]	4,01 [2,03-7,87]	0,31
Cauci et al., 2017 [15]	MM	47	60	13	54	50	16	1,27 [0,76-2,12]	0,79 [0,36-1,72]	0,42

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (Ff + ff vs. FF); rez = rezessives Modell (ff vs. FF + Ff); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

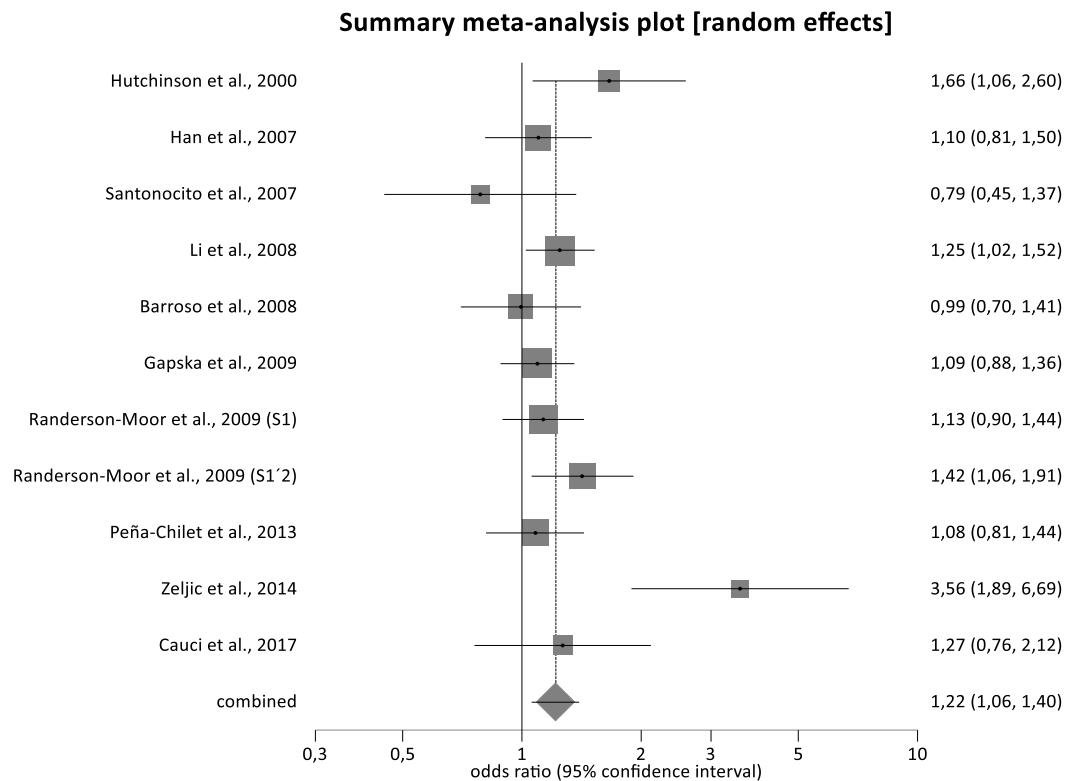


Abbildung 2. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (FokI) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF)

Der Forest Plot, basierend auf elf Studien, zeigt eine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs2228570 (FokI) im Hinblick auf das Melanomrisiko mit einer Risikoerhöhung um 22% (OR [95%-KI] = 1,22 [1,06-1,40]) im dominanten Modell.

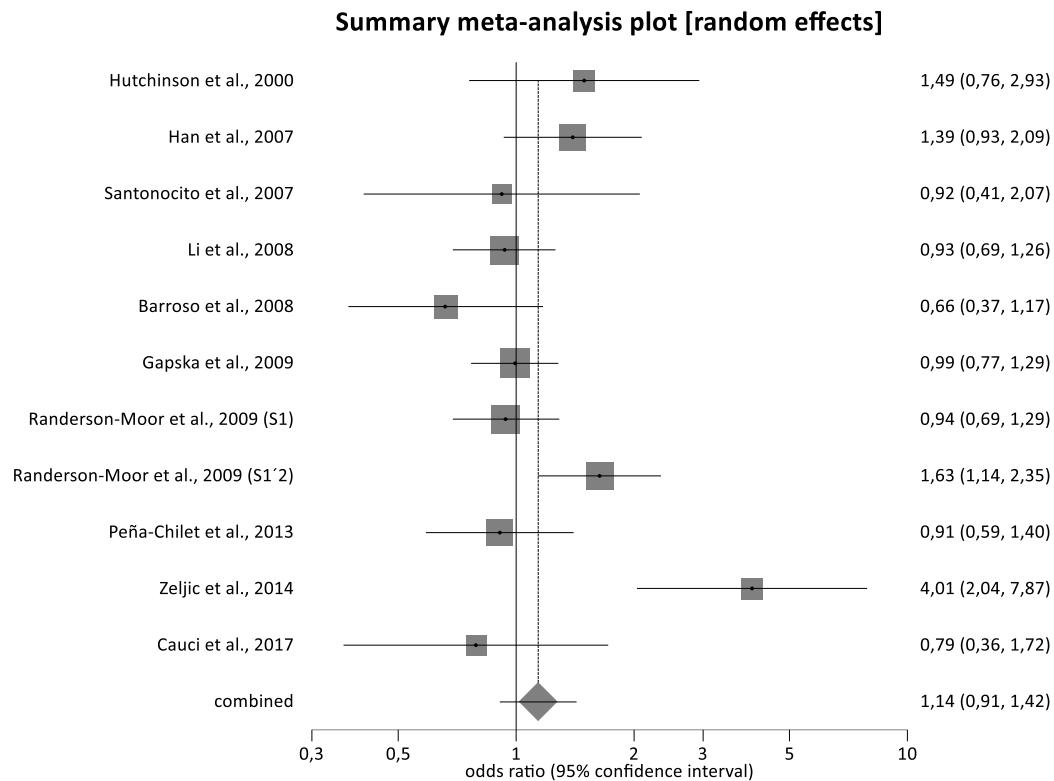


Abbildung 3. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)

Der Forest Plot, basierend auf elf Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,14 [0,91-1,42] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs2228570 (Fokl) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

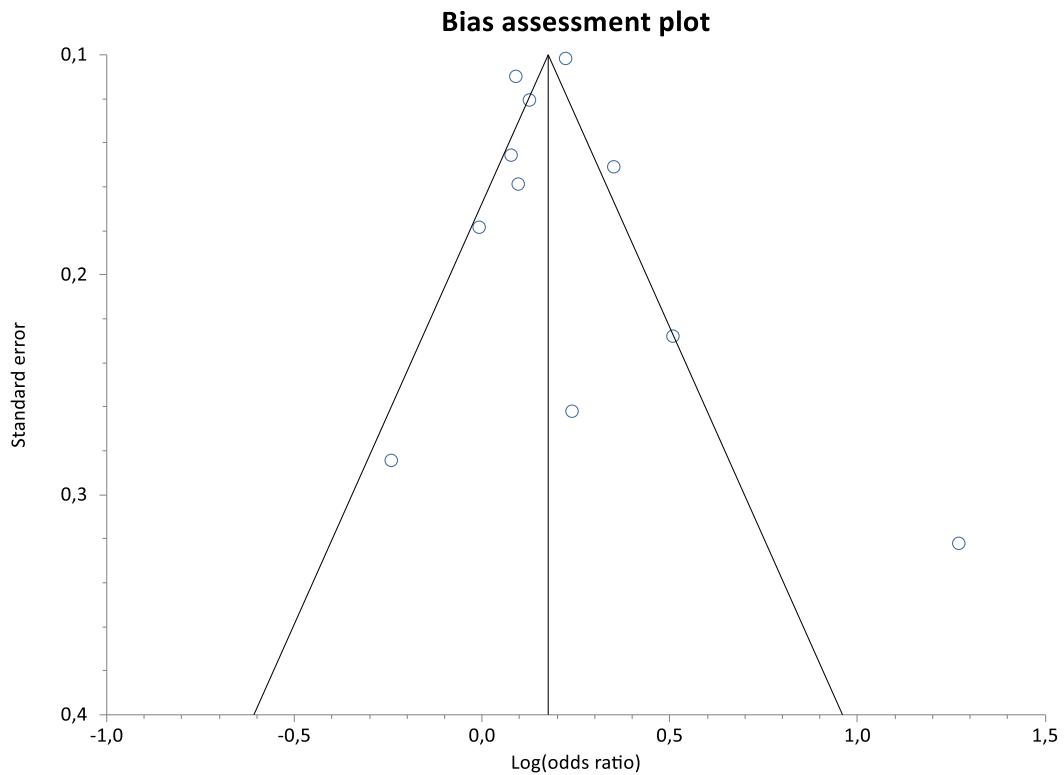


Abbildung 4. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf elf Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,30 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

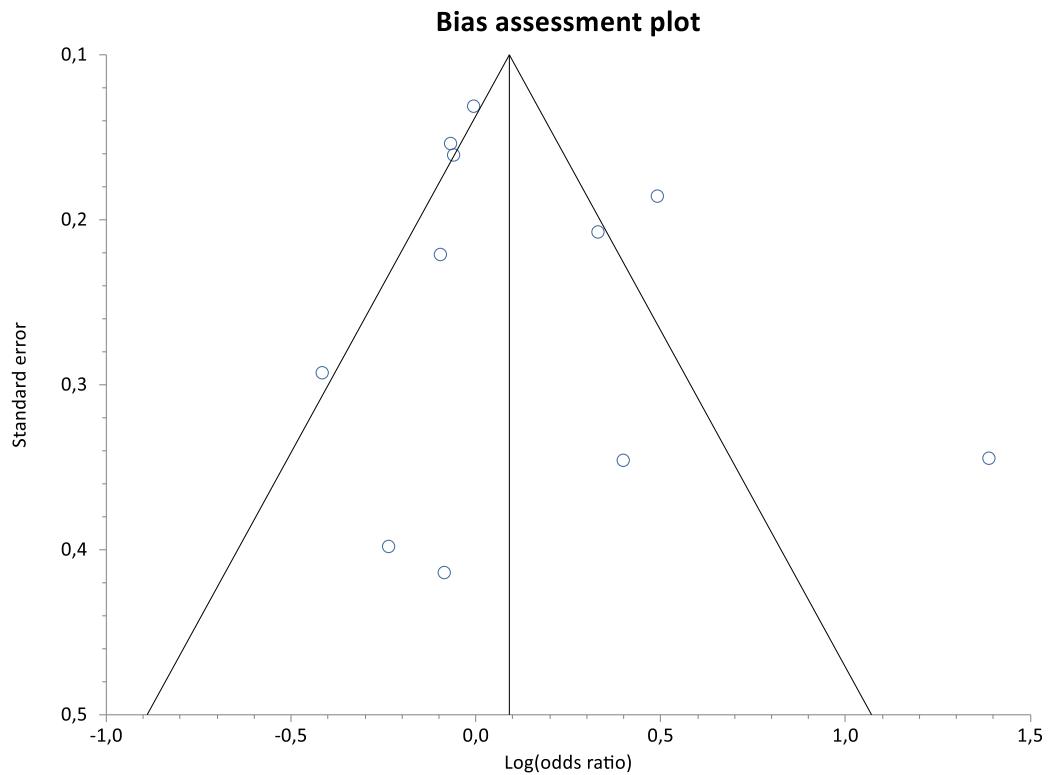


Abbildung 5. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf elf Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,48 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (Ff + ff vs. FF) für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl) ist in Abbildung 2 in Form eines Forest Plots dargestellt. Aufgrund des p-Wertes unter 0,05 des Cochran Q-Tests ($p = 0,029$) wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Die Auswertung ergab eine OR [95%-KI] von 1,22 [1,06-1,40].

Aufgrund eines p-Wertes von 0,002 im Cochran Q-Test wurde für die Analyse des Polymorphismus rs2228570 (Fokl) im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff) auch das Modell mit gemischten Effekten gewählt (Abbildung 3). Die Auswertung ergab eine OR [95%-KI] von 1,14 [0,91-1,42].

Für das dominante und das rezessive Modell des Polymorphismus rs2228570 (Fokl) wurden Funnel Plots erstellt, um mögliche Publikationsverzerrungen aufzudecken (Abb. 4 und Abb.

5). Die Durchführung des Egger-Tests ergaben p-Werte von 0,30 für das dominante und 0,48 für das rezessive Modell.

Die Kontrollgruppen der elf Studien erfüllten alle das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl) (Tabelle 5).

Aufgrund der Nichterfüllung des HWEs in der Studie von Zeljic et al. [94] in der Kontrollgruppe des Polymorphismus rs7975232 (Apal) (siehe Tabelle 10), wurde die Studie im Rahmen der Sensitivitätsanalyse aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

Die Sensitivitätsanalyse ergab für den Polymorphismus rs2228570 (Fokl) im dominanten Modell eine OR [95%-KI] von 1,17 [1,06-1,28] und im rezessiven Modell eine OR [95%-KI] von 1,05 [0,92-1,19] (siehe Abbildungen A1 - A4 und Tabelle A5 im Anhang).

4.6.2 Polymorphismus rs731236 (TaqI)

In die Metaanalyse des rs731236 (TaqI) Polymorphismus wurden neun Studien eingeschlossen mit insgesamt 4.319 Melanompatienten und 3.630 gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 6). Von den neun Studien wurden acht in Europa durchgeführt und eine in den USA (siehe Tabelle 3 und 6) [60]. Die Anzahl der Studienteilnehmer variierte zwischen 117 Fällen/122 Kontrollen in der Studie von Zeljic et al. [94] und 1028 Fällen/ 402 Kontrollen in der CCS1 Studie von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 6. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs731236 (TaqI)

Studien (n = 9)	Tumorart	TT_F		Tt_F		TT_K		Tt_K		OR	[95%-Kl]_rez	p-Wert
		F			F				Kl]_dom			
Hutchinson et al., 2000 [50]	MM	94	127	40	39	41	13	1,28 [0,79-2,08]	1,11 [0,57-2,19]	0,67		
Li et al., 2008 [60]	MM	330	355	120	269	422	150	0,68 [0,55-0,83]	0,81 [0,62-1,05]	0,49		
Barroso et al., 2008 [5]	MM	93	134	44	85	97	37	1,21 [0,84-1,76]	0,95 [0,59-1,54]	0,30		
Gapska et al., 2009 [33]	MM	315	351	94	324	350	88	1,05 [0,85-1,28]	1,08 [0,79-1,47]	0,66		
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	369	484	175	144	194	64	1,00 [0,78-1,27]	1,08 [0,79-1,48]	0,92		
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	107	150	42	187	273	100	0,90 [0,67-1,21]	0,75 [0,51-1,11]	0,98		
Schäfer et al., 2012 [82]	MM	109	132	39	127	149	61	0,95 [0,68-1,31]	0,73 [0,47-1,13]	0,14		
Peña-Chilet et al., 2013 [73]	MM	186	248	64	109	141	44	0,99 [0,73-1,33]	0,84 [0,55-1,27]	0,88		
Zeljic et al., 2014 [94]	MM	33	62	22	59	48	15	2,38 [1,39-4,08]	1,65 [0,81-3,37]	0,29		

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (Tt + tt vs. TT); rez = rezessives Modell (tt vs. TT + Tt); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

Summary meta-analysis plot [random effects]

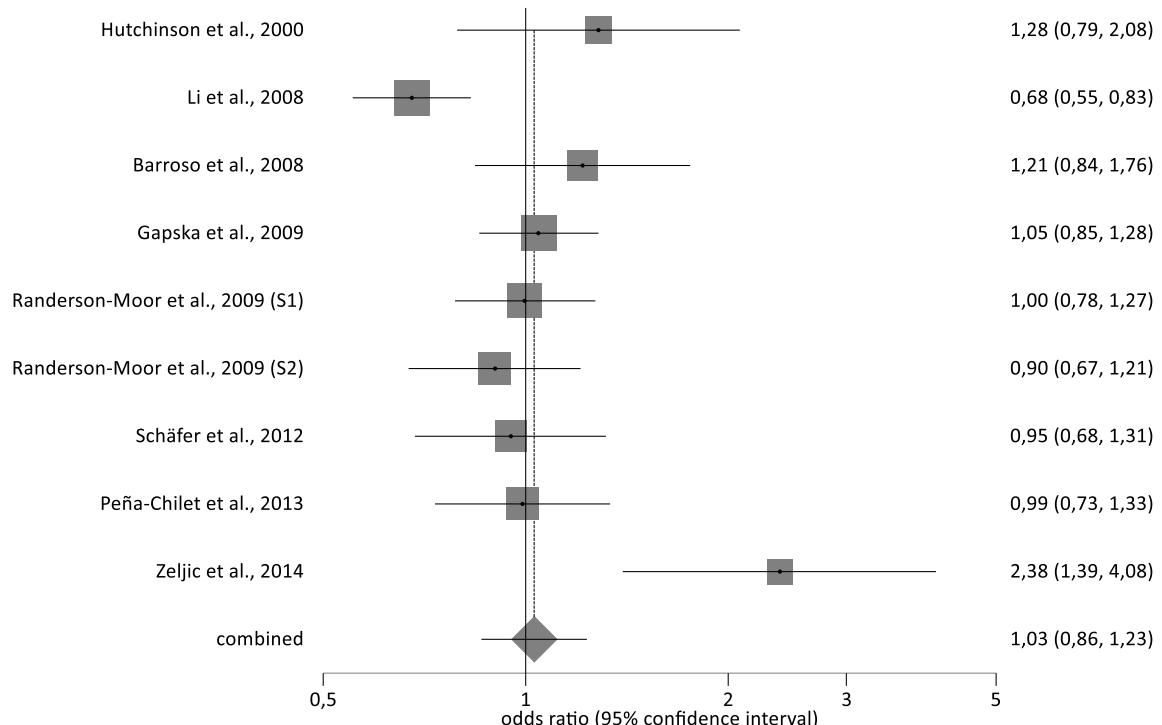


Abbildung 6. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Tt + tt$ vs. TT)

Der Forest Plot, basierend auf neun Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,03 [0,86-1,23] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs731236 (Taql) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

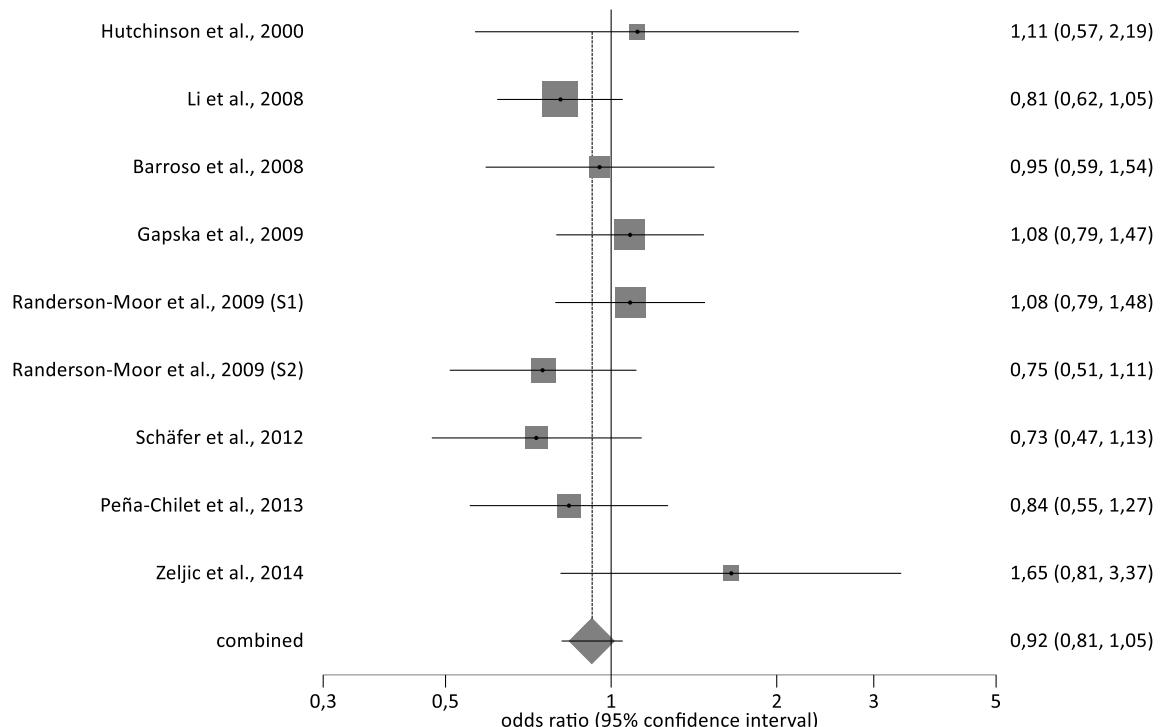


Abbildung 7. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)

Der Forest Plot, basierend auf neun Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,92 [0,81-1,05] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs731236 (Taql) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

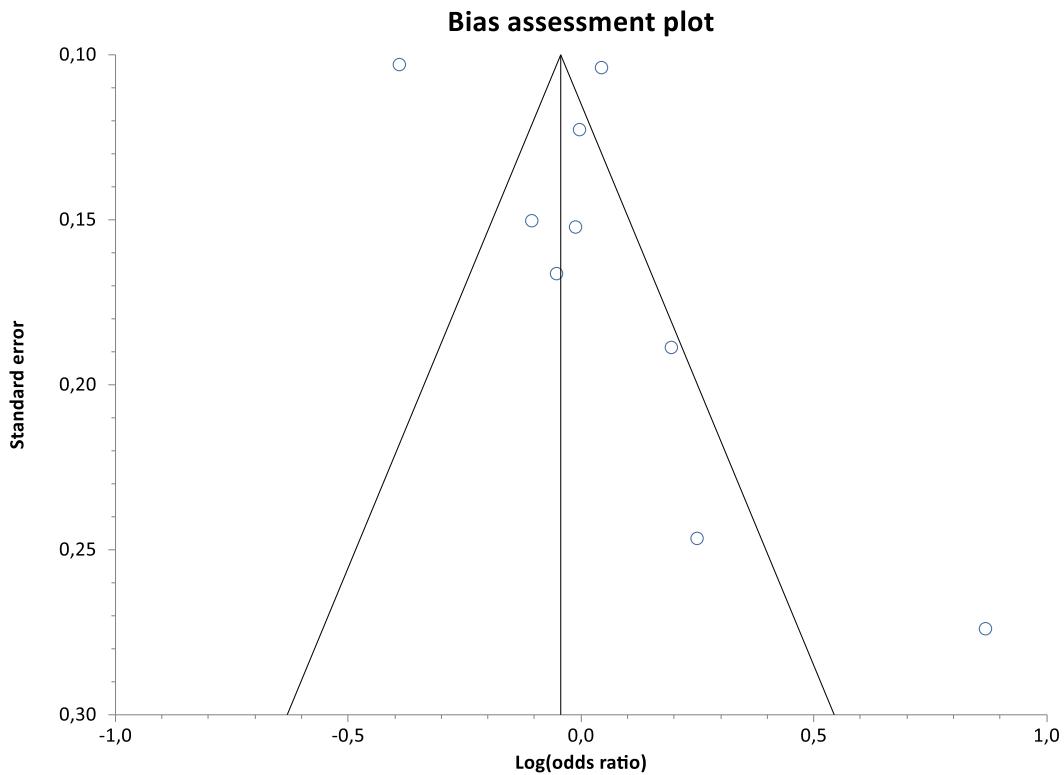


Abbildung 8. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Tt + tt$ vs. TT)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf neun Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,03 deutet auf eine Publikationsverzerrung hin, lässt jedoch aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

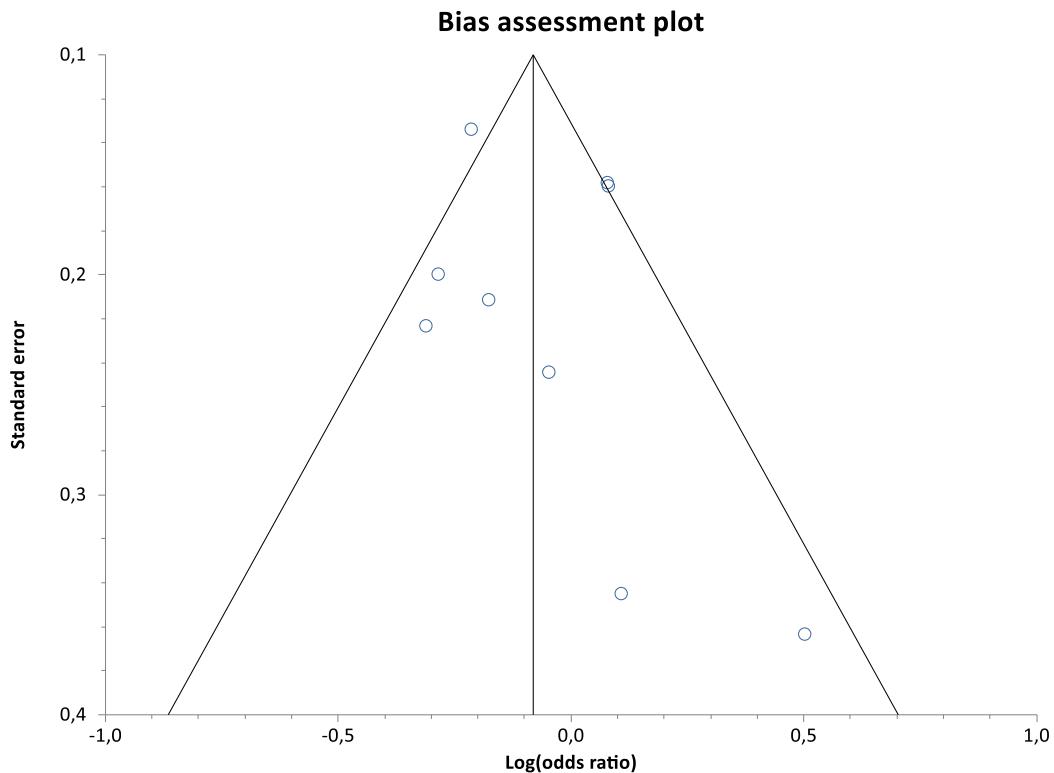


Abbildung 9. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf neun Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,39 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

Für das dominante Modell (Tt + tt vs. TT) des Polymorphismus rs731236 (Taql) wurde aufgrund des p -Wertes von 0,001 im Cochran Q-Test das Modell mit gemischten Effekten verwendet. In Abbildung 6 ist der zugehörige Forest Plot dargestellt. Die Auswertung ergab eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,86-1,23].

Für das rezessive Modell (tt vs. TT + Tt) des Polymorphismus rs731236 (Taql) wurde bei einem p -Wert von 0,41 im Cochran Q-Test das Modell mit festem Effekt gewählt (Abb. 7). Daraus resultierte eine OR [95%-KI] von 0,92 [0,81-1,05].

Im Rahmen der Prüfung auf Publikationsverzerrungen wurde jeweils für das dominante als auch für das rezessive Modell ein Funnel Plot erstellt (Abb. 8 und 9). Der p-Wert des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von 0,03 und für das rezessive Modell einen Wert von 0,39.

Alle neun Studien des Polymorphismus rs731236 (Taql) erfüllten das HWE in der Kontrollgruppe (Tabelle 6).

In der Sensitivitätsanalyse des Polymorphismus rs731236 (Taql) wurde die Studie von Zeljic et al. [94] aufgrund der Nichterfüllung des HWEs in der Kontrollgruppe des SNPs rs7975232 (Apal) (siehe Tabelle 10) ausgeschlossen. Daraus resultierte für das dominante Modell (Tt + tt vs. TT) eine OR [95%-KI] von 0,96 [0,83-1,11] und für das rezessive Modell (tt vs. TT + Tt) eine OR [95%-KI] von 0,90 [0,79-1,03] (siehe Abbildungen A5 - A8 und Tabelle A5 im Anhang).

4.6.3 Polymorphismus rs1544410 (Bsml)

Von den 14 eingeschlossenen Studien, untersuchten sieben den Zusammenhang zwischen dem SNP rs1544410 (Bsml) und dem Melanomrisiko mit insgesamt 3.324 Melanompatienten und 3.622 gesunden Kontrollen (Tabelle 7). Zwei der Studien wurden in den USA durchgeführt [39,60], die anderen fünf in Europa (siehe Tabelle 3 und 7).

Die Teilnehmerzahl der Studien lag zwischen 101 Fällen/101 Kontrollen in der Studie von Santonocito et al. [81] und 1028 Fällen/402 Kontrollen in der umfangreichsten Studie Leeds CCS1 von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 7. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs1544410 (BsmI)

Studien (n = 7)	Tumorart							OR [95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert
		bb_F	Bb_F	BB_F	bb_K	Bb_K	BB_K			
Han et al., 2007 [39]	MM	85	94	29	312	398	130	0,86 [0,63-1,17]	0,88 [0,57-1,37]	0,87
Santonocito et al., 2007 [81]	MM	37	54	10	26	51	24	0,60 [0,33-1,10]	0,35 [0,16-0,78]	0,92
Li et al., 2008 [60]	MM	305	366	134	265	427	149	0,75 [0,62-0,92]	0,93 [0,72-1,20]	0,31
Gapska et al., 2009 [33]	MM	327	340	96	308	352	98	0,91 [0,74-1,12]	0,97 [0,72-1,31]	0,87
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	356	497	175	134	202	66	0,94 [0,74-1,20]	1,04 [0,77-1,42]	0,49
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	110	145	44	175	284	101	0,78 [0,58-1,05]	0,78 [0,53-1,15]	0,44
Cauci et al., 2017 [15]	MM	26	64	30	33	56	31	1,37 [0,76-2,48]	0,96 [0,54-1,71]	0,47

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (Bb + BB vs. bb); rez = rezessives Modell (BB vs. bb + Bb); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

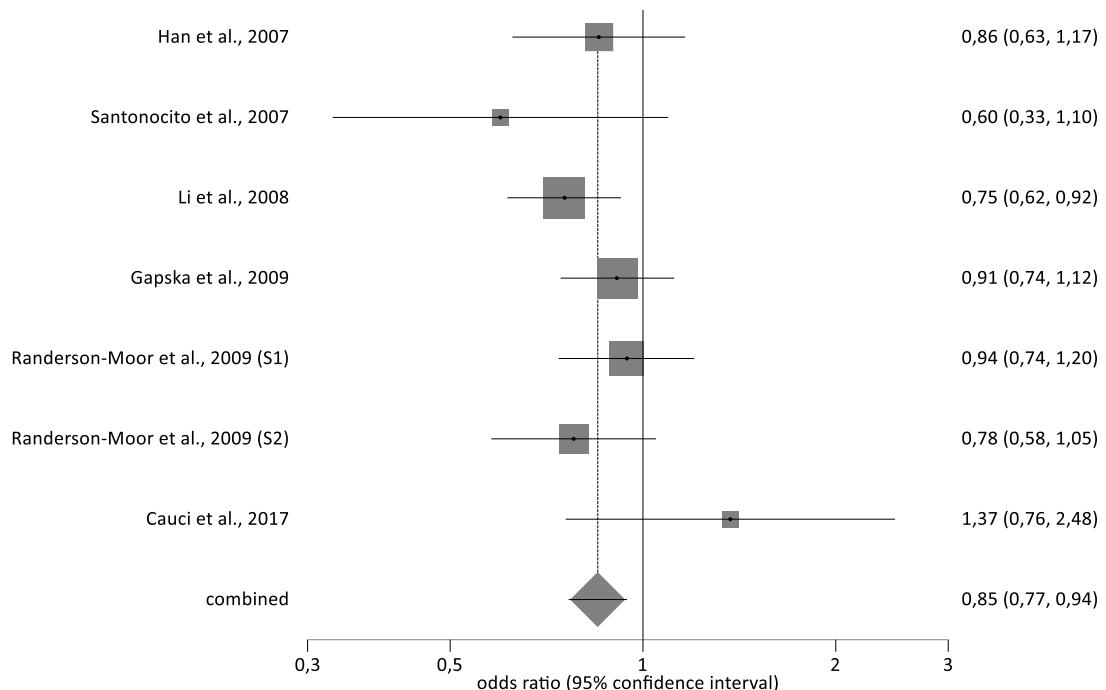


Abbildung 10. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Bb + BB$ vs. bb)

Der Forest Plot, basierend auf sieben Studien, zeigt eine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) im Hinblick auf das Melanomrisiko mit einer Risikoreduktion um 15% (OR [95%-KI] = 0,85 [0,77-0,94]) im dominanten Modell.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

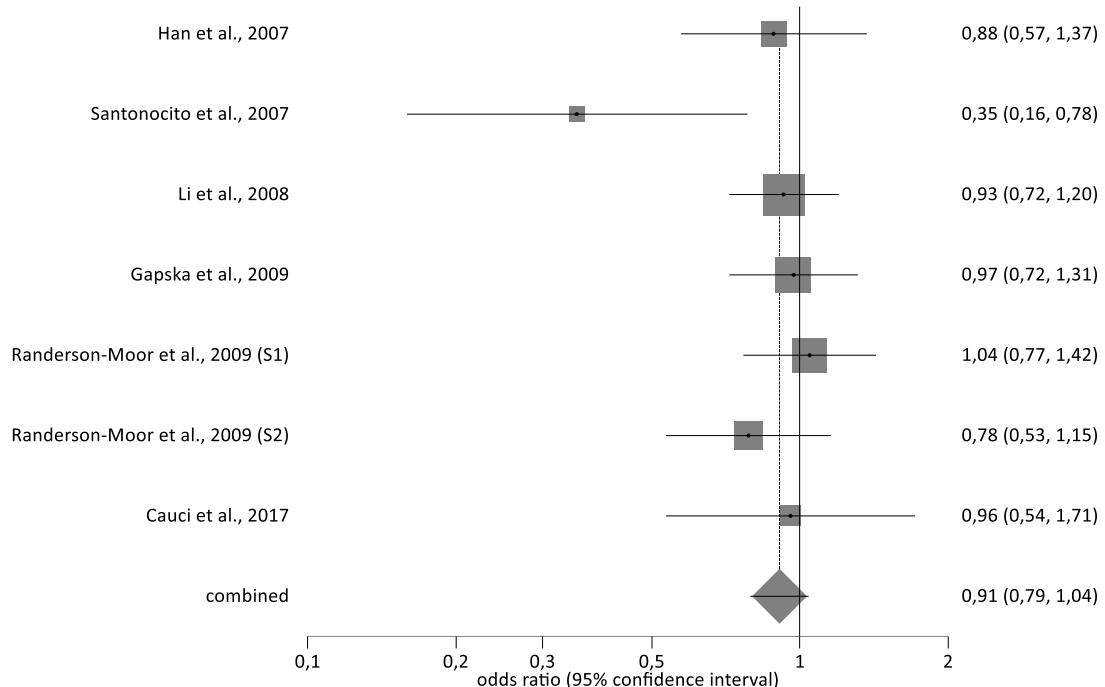


Abbildung 11. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (BB vs. bb + Bb)

Der Forest Plot, basierend auf sieben Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,91 [0,79-1,04] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

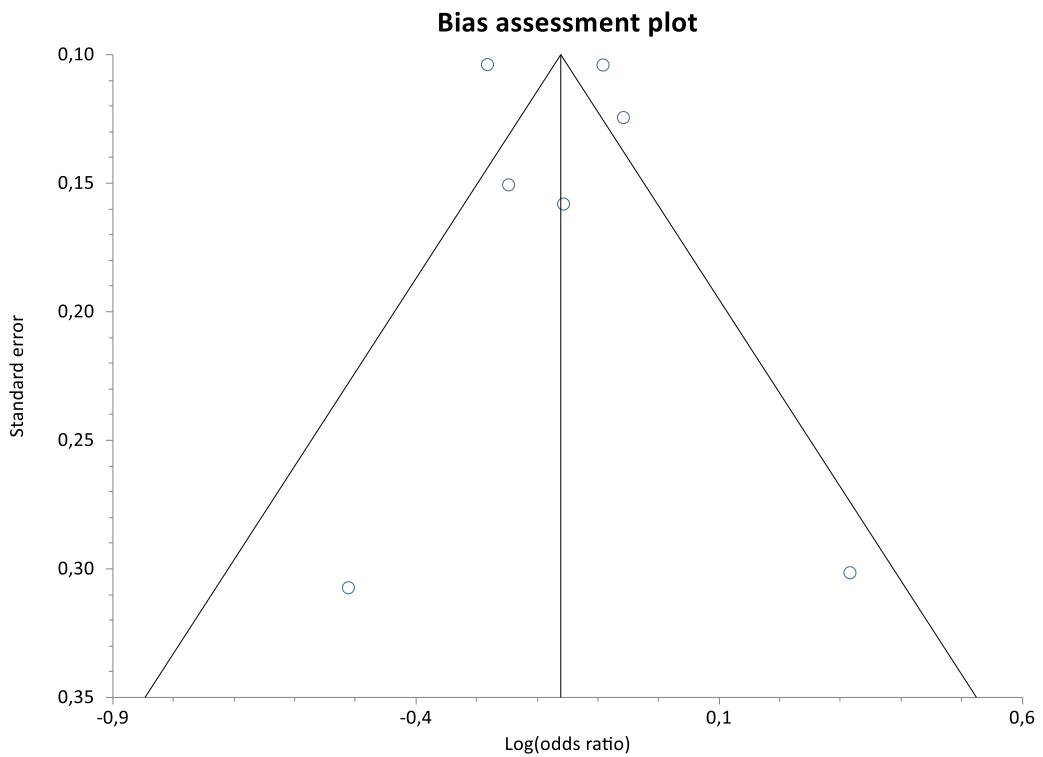


Abbildung 12. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Bb + BB$ vs. bb)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf sieben Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,81 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

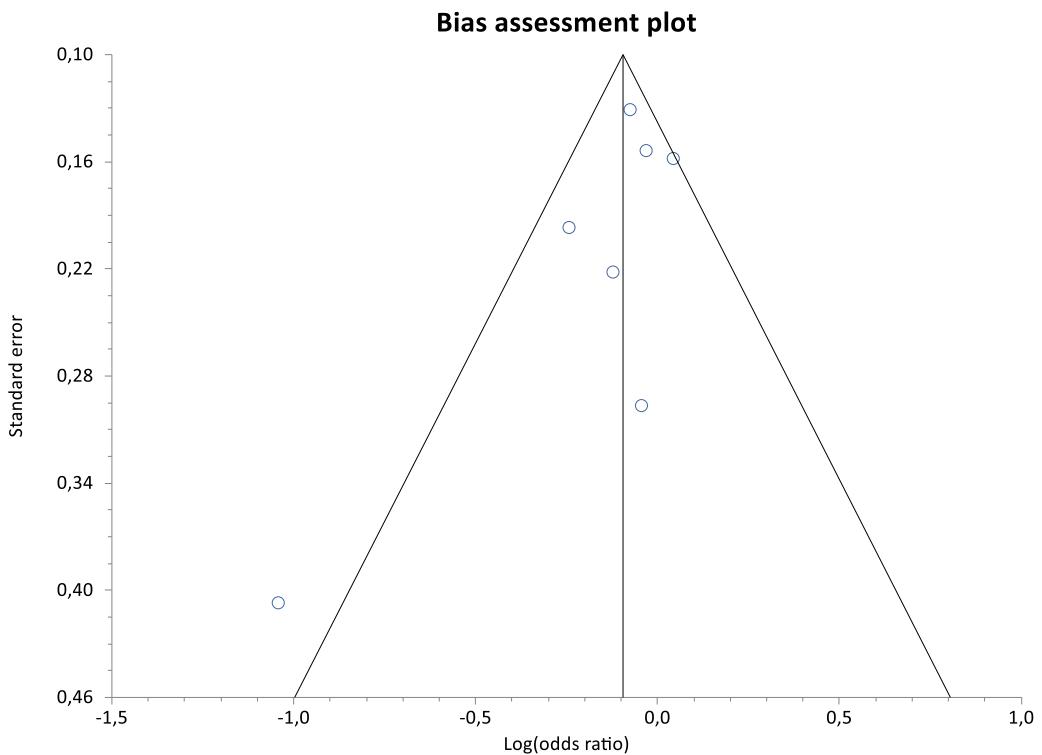


Abbildung 13. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (BB vs. bb + Bb)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf sieben Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,07 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

Abbildung 10 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (Bb + BB vs. bb) des Polymorphismus rs1544410 (Bsml). Es wurde das Modell mit festem Effekt bei einem p -Wert von 0,36 des Cochran Q-Tests verwendet. Die Auswertung ergab eine OR [95%-KI] von 0,85 [0,77-0,94].

Die Analyse des rezessiven Modells (BB vs. bb + Bb) wurde auch unter Verwendung des Modells mit festem Effekt ($p = 0,32$ im Cochran Q-Test) mit einem 95%-KI durchgeführt und ergab eine OR [95%-KI] von 0,91 [0,79-1,04] (Abbildung 11).

Alle sieben Studien erfüllten für den Polymorphismus rs1544410 (Bsml) das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht in der Kontrollgruppe (Tabelle 7).

Um eine mögliche Publikationsverzerrung zu detektieren, wurde sowohl für das dominante als auch das rezessive Modell ein Funnel Plot erstellt (Abb. 12 und 13). Die Durchführung des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von $p = 0,81$ und für das rezessive Modell einen Wert von $p = 0,07$.

4.6.4 Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)

In die Metaanalyse des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) wurden neun Studien mit insgesamt 3.855 Melanompatienten und 2.962 gesunden Kontrollen eingeschlossen (Tabelle 8). Alle neun Studien wurden in Europa durchgeführt (siehe Tabelle 3 und 8). Die Teilnehmeranzahl der Studienpopulationen variierte zwischen 101 Fällen/101 Kontrollen in der Studie von Santonocito et al. [81] und 1028 Fällen/402 Kontrollen in der umfangreichsten Studie Leeds CCS1 von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 8. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)

Studien (n = 9)	Tumorart	AA_	AG_	GG_	AA_	AG_	GG_	OR [95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert
		F	F	F	K	K	K	HWE		
Halsall et al., 2004 [37]	MM	66	92	16	22	42	16	0,62 [0,35-1,11]	0,41 [0,19-0,86]	0,62
Santonocito et al., 2007 [81]	MM	35	51	15	43	45	13	1,40 [0,79-2,47]	1,18 [0,53-2,63]	0,82
Povey et al., 2007 [74]	MM	196	297	103	130	195	86	0,94 [0,72-1,24]	0,79 [0,57-1,09]	0,42
Barroso et al., 2008 [5]	MM	87	131	56	82	114	35	1,18 [0,82-1,71]	1,44 [0,90-2,29]	0,65
Gapska et al., 2009 [33]	MM	237	370	154	216	392	147	0,89 [0,71-1,10]	1,05 [0,82-1,35]	0,20
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	337	509	182	137	188	77	1,06 [0,83-1,35]	0,91 [0,68-1,22]	0,38
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	87	151	61	198	261	101	1,33 [0,98-1,81]	1,16 [0,82-1,66]	0,36
Peña-Chile et al., 2013 [73]	MM	183	228	94	106	149	45	0,96 [0,71-1,30]	1,30 [0,88-1,91]	0,53
Zeljic et al., 2014 [94]	MM	24	66	27	37	51	34	1,69 [0,93-3,05]	0,78 [0,43-1,39]	0,07

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (AG + GG vs. AA); rez = rezessives Modell (GG vs. AA + AG); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

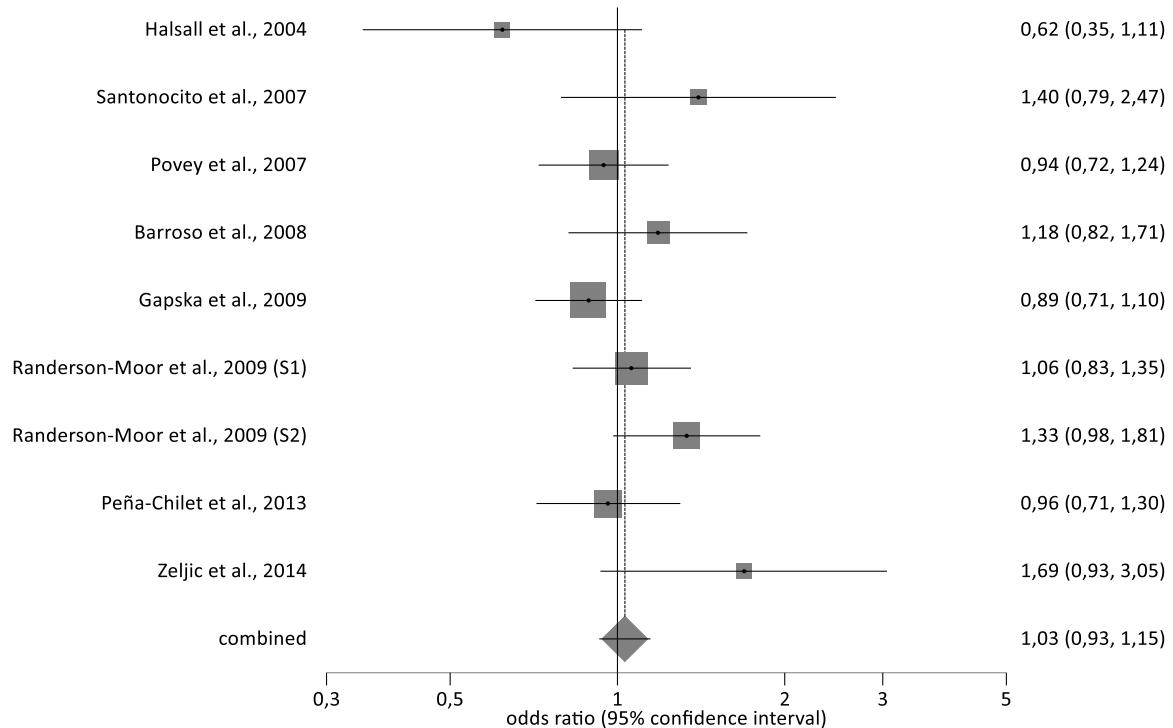


Abbildung 14. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)

Der Forest Plot, basierend auf neun Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,03 [0,93-1,15] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

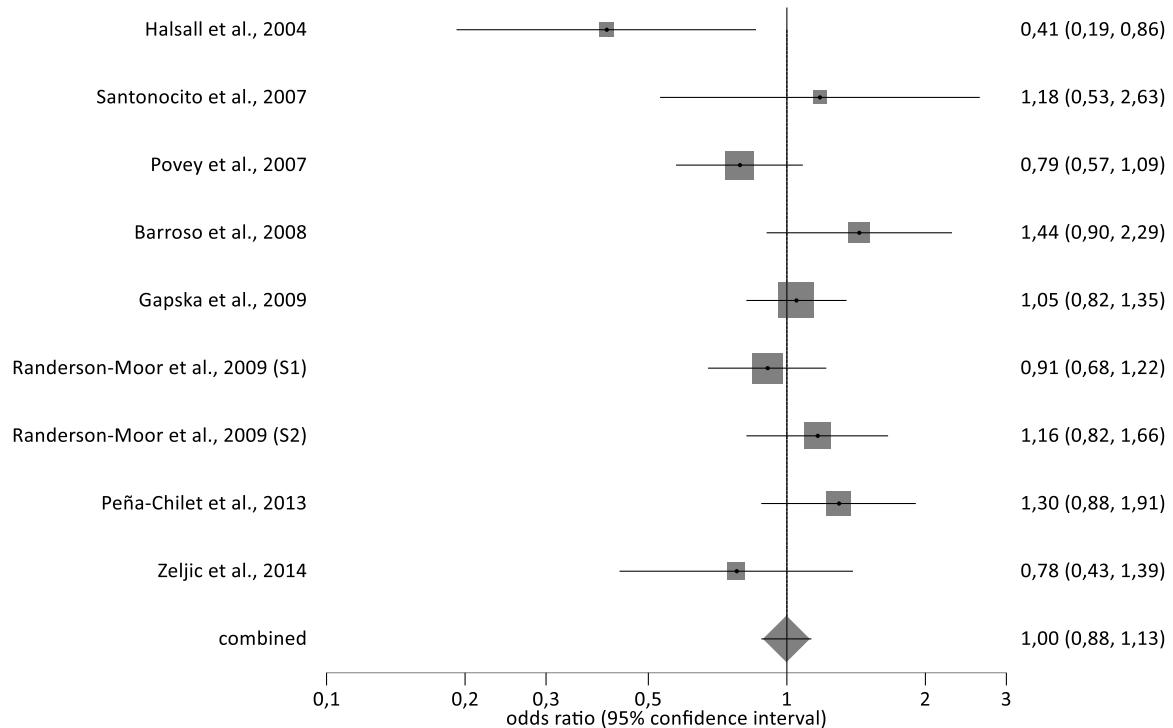


Abbildung 15. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)

Der Forest Plot, basierend auf neun Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,00 [0,88-1,13] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

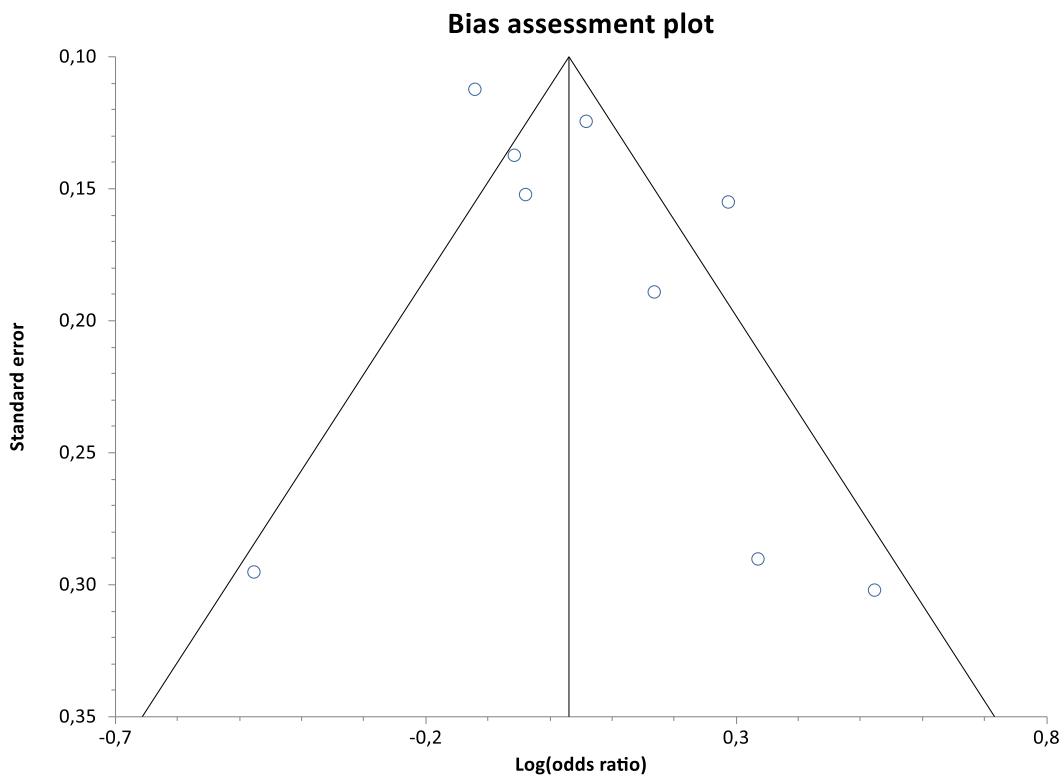


Abbildung 16. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf neun Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,38 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

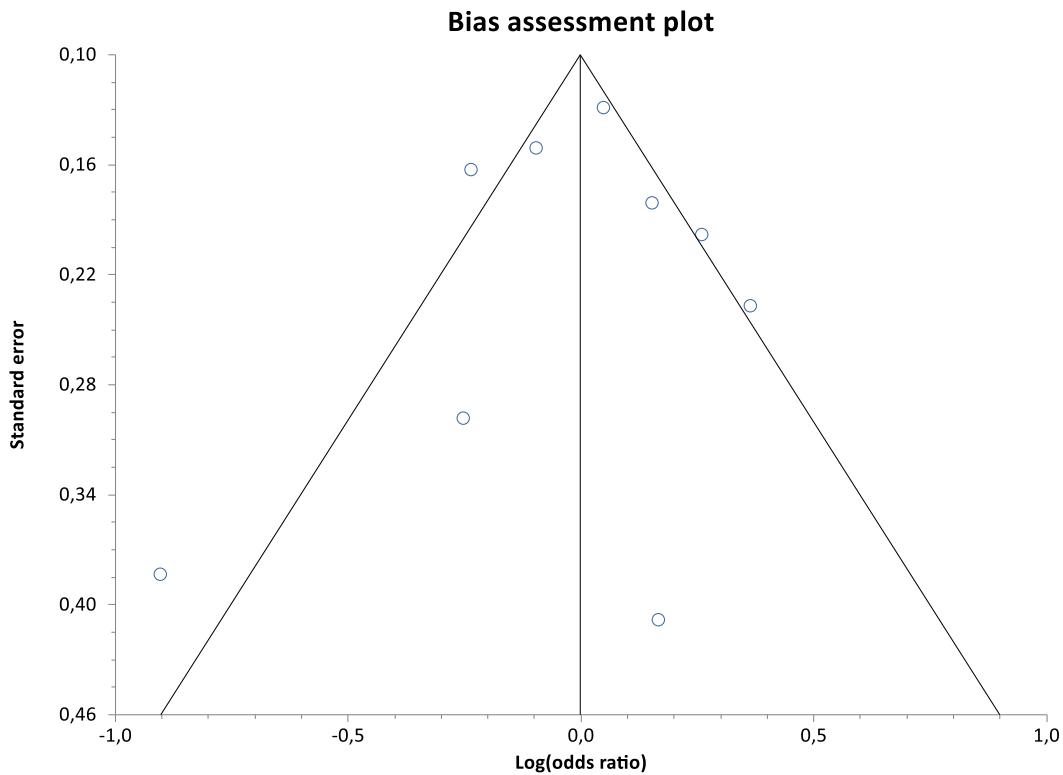


Abbildung 17. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf neun Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,61 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p-Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

In Abbildung 14 ist der Forest Plot des dominanten Modells (AG + GG vs. AA) für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) dargestellt. Der p-Wert des Cochran Q-Tests ergab 0,13. Somit wurde das Modell mit festem Effekt dargestellt. Aus der Analyse ergab sich eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,93-1,15].

Für das rezessive Modell (GG vs. AA + AG) des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) wurde bei einem p-Wert des Cochran Q-Tests von 0,08 ebenfalls das Modell mit festem Effekt gewählt. Aus der Analyse resultierte eine OR [95%-KI] von 1,00 [0,88-1,13] (Abb. 15).

Um mögliche Publikationsverzerrungen zu finden, wurden für das dominante und das rezessive Modell Funnel Plots erstellt (Abb. 16 und 17). Der Egger-Test ergab für das

dominante Modell (AG + GG vs. AA) einen p-Wert von 0,38 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,61.

Für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) erfüllten alle eingeschlossenen Studien der Metaanalyse das HWE in der Kontrollgruppe (Tabelle 8).

In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Studie von Zeljic et al. [94] aufgrund der Nichterfüllung des HWEs in der Kontrollgruppe des Polymorphismus rs7975232 (Apal) (siehe Tabelle 10) aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Für das dominante Modell (AG + GG vs. AA) ergab sich im Modell mit festem Effekt eine OR [95%-KI] von 1,01 [0,91-1,13] und im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG) eine OR [95%-KI] von 1,01 [0,89-1,15] (siehe Abbildungen A9 – A12 und Tabelle A5 im Anhang).

4.6.5 Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)

Drei der 14 Studien, welche in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, untersuchten den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit insgesamt 1.532 Melanompatienten und 1.815 gesunden Kontrollen (Tabelle 9). Zwei der Studien wurden in Europa und eine in den USA durchgeführt [39] (siehe Tabelle 3 und 9). Die Teilnehmeranzahl der Studienpopulationen variierte zwischen 219 Fällen/873 Kontrollen in der Studie von Han et al. [39] und 1028 Fällen/402 Kontrollen in der umfangreichsten Studie Leeds CCS1 von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 9. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)

Studien (n = 3)	Tumorart							OR[95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert HWE
		GG_F	GA_F	AA_F	GG_K	GA_K	AA_K			
Han et al., 2007 [74]	MM	132	68	5	548	269	36	0,99 [0,72-1,37]	0,57 [0,22-1,46]	0,62
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	648	324	56	250	134	18	0,96 [0,76-1,22]	1,23 [0,71-2,12]	0,82
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	193	89	17	350	179	31	0,92 [0,68-1,23]	1,03 [0,56-1,89]	0,42

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (GA + AA vs. GG); rez = rezessives Modell (GG vs. AA + AG); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

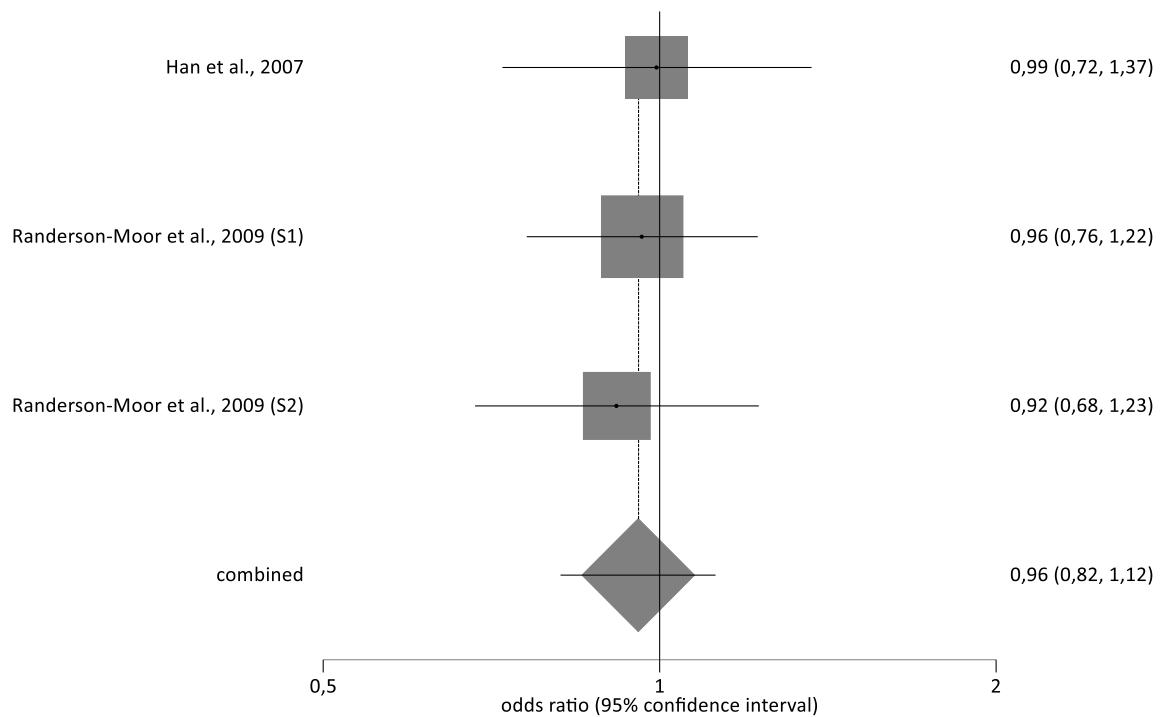


Abbildung 18. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (GA + AA vs. GG)

Der Forest Plot, basierend auf drei Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,96 [0,82-1,12] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

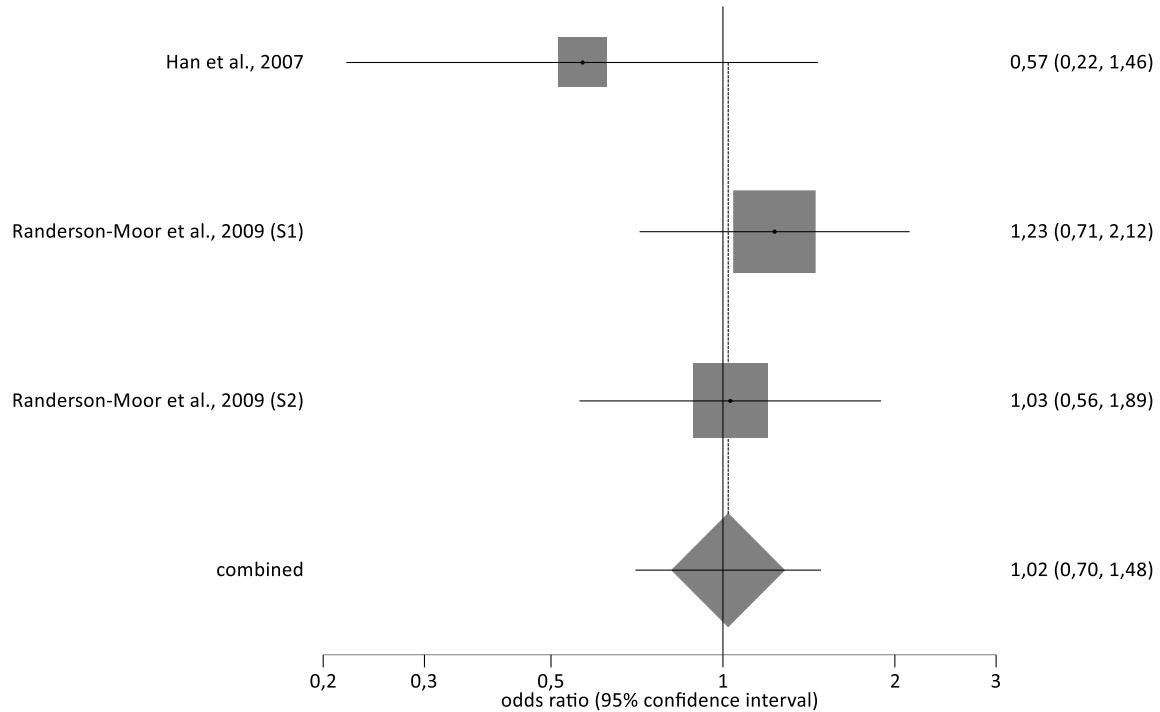


Abbildung 19. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)

Der Forest Plot, basierend auf drei Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,02 [0,70-1,48] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Für das dominante Modell (AG + GG vs. AA) des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) wurde das Modell mit festem Effekt bei einem p-Wert von 0,93 im Cochran Q-Test gewählt und in einem Forest Plot dargestellt (Abb. 18). Die Analyse ergab eine OR [95%-KI] von 0,96 [0,82-1,12].

Für das rezessive Modell (AA vs. GG + GA) des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) wurde bei einem p-Wert des Cochran Q-Tests von 0,38 ebenfalls das Modell mit festem Effekt verwendet (Abb. 19). Aus der Analyse resultierte eine OR [95%-KI] von 1,02 [0,70-1,48].

Alle drei Studien erfüllten für den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) das HWE in der Kontrollgruppe (Tabelle 9).

4.6.6 Polymorphismus rs7975232 (Apal)

Es wurden vier Studien mit insgesamt 1.724 Melanompatienten und 1.421 gesunden Kontrollen in die Metaanalyse des Polymorphismus rs7975232 (Apal) eingeschlossen (Tabelle 10). Die Studien wurden alle in Europa durchgeführt (siehe Tabelle 3 und 10). Die Größe der Studienpopulationen variierte zwischen 117 Fällen/122 Kontrollen in der Studie von Zeljic et al. [94] und 1028 Fällen/402 Kontrollen in der größten Studie Leeds CCS1 von Randerson-Moor et al. [78].

Tabelle 10. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs7975232 (*Apal*)

Studien (n = 4)	Tumorart							OR [95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert
		AA_F	Aa_F	aa_F	AA_K	Aa_K	aa_K			
Randerson-Moor et al., 2009 (S1) [78]	MM	283	524	221	120	190	92	1,12 [0,87-1,44]	0,92 [0,70-1,22]	0,31
Randerson-Moor et al., 2009 (S2) [78]	MM	80	151	68	175	283	102	1,24 [0,91-1,70]	1,32 [0,94-1,87]	0,50
Schäfer et al., 2012 [82]	MM	67	142	71	98	157	82	1,30 [0,91-1,87]	1,06 [0,73-1,52]	0,22
Zeljic et al., 2014 [94]	MM	55	41	21	52	41	29	0,84 [0,50-1,40]	0,70 [0,37-1,32]	0,001

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (Aa + aa vs. AA); rez = rezessives Modell (aa vs. AA + Aa); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich, S1 = Studie 1; S2 = Studie 2

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

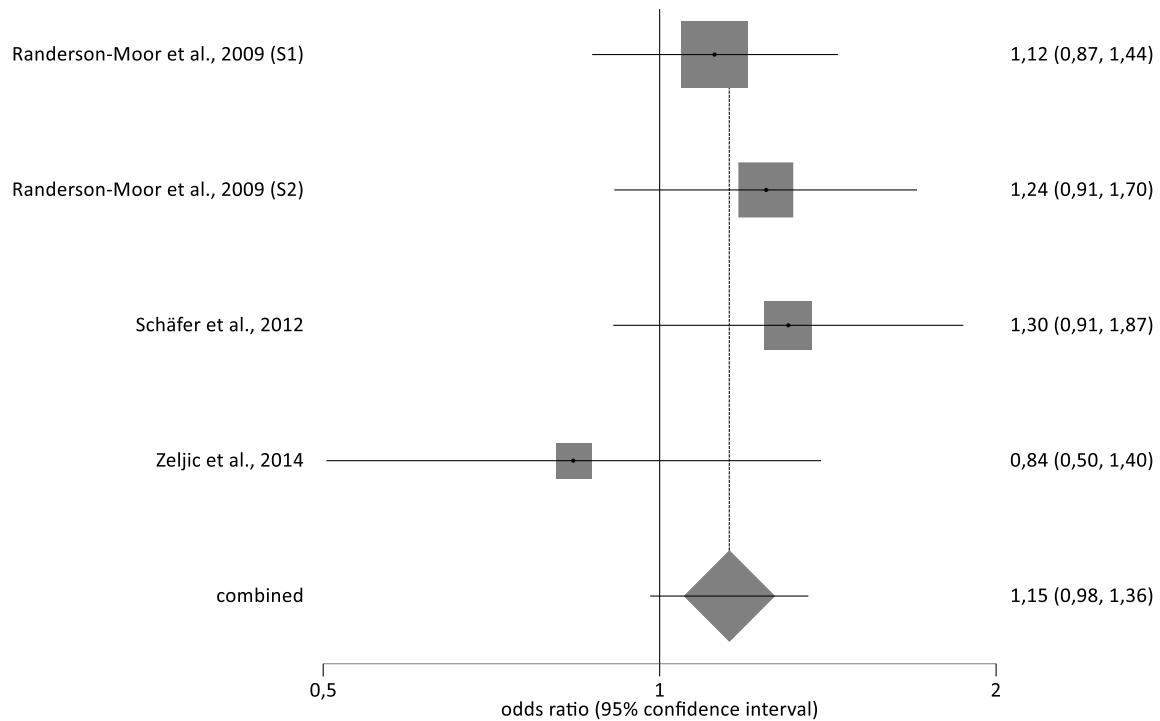


Abbildung 20. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)

Der Forest Plot, basierend auf vier Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,15 [0,98-1,36] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs7975232 (Apal) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

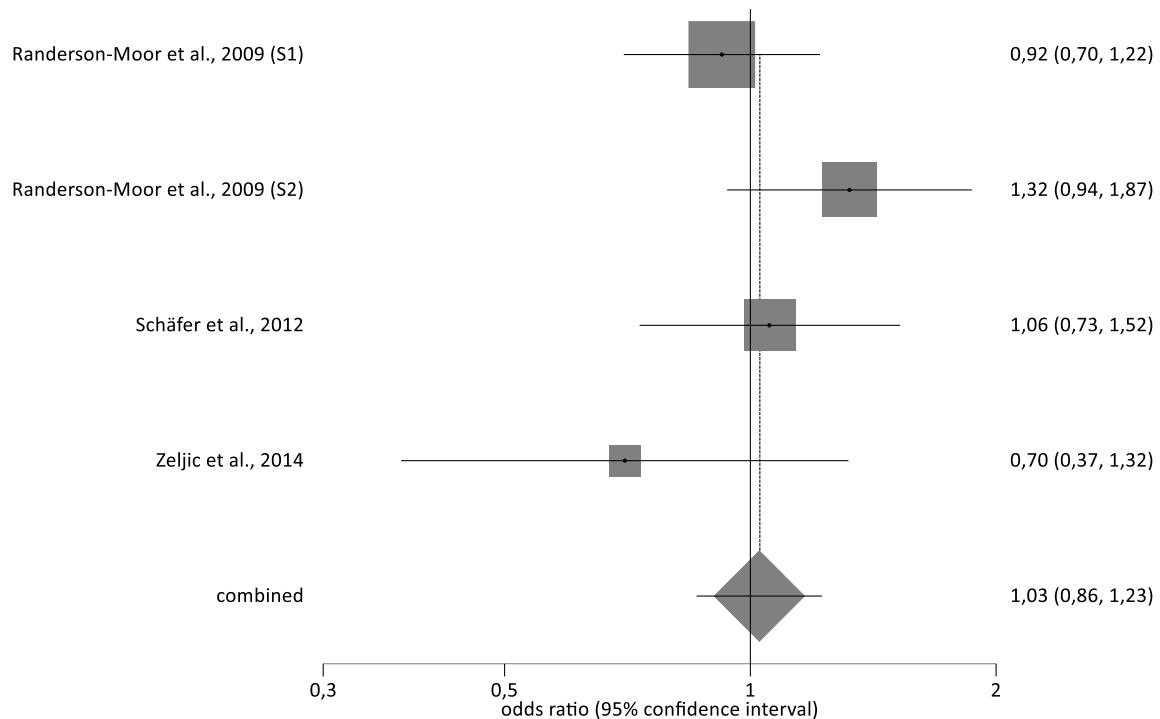


Abbildung 21. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (aa vs. AA + Aa)

Der Forest Plot, basierend auf vier Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,03 [0,86-1,23] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs7975232 (Apal) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

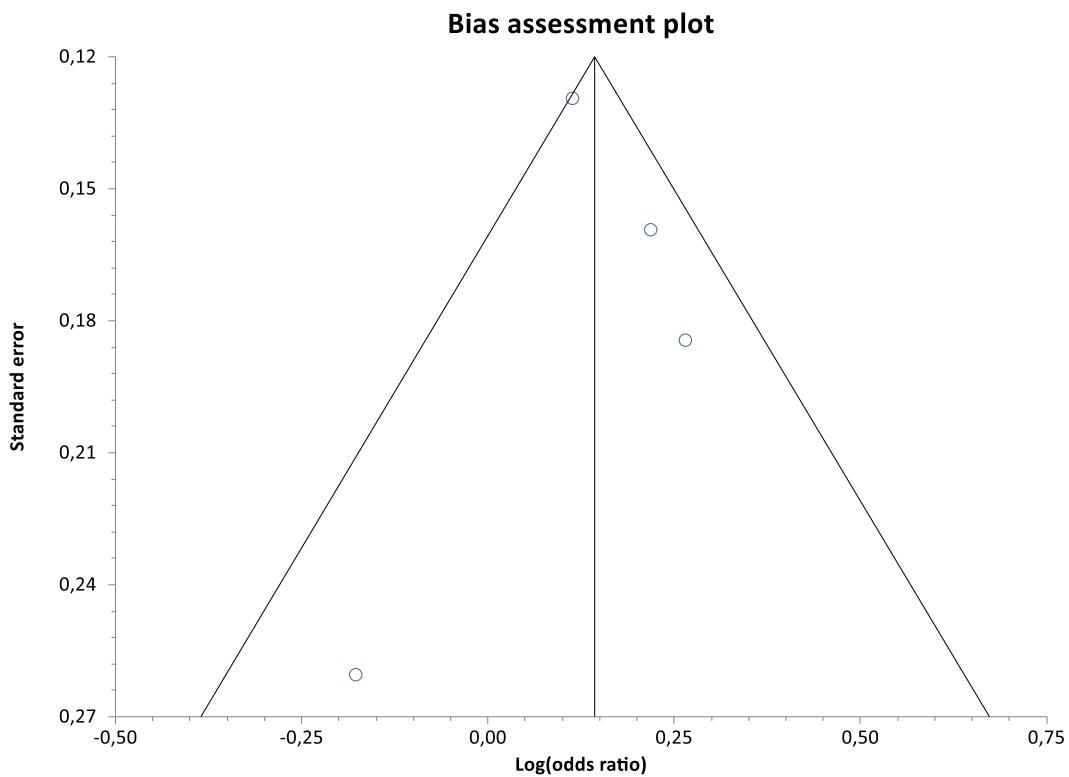


Abbildung 22. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf vier Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,52 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

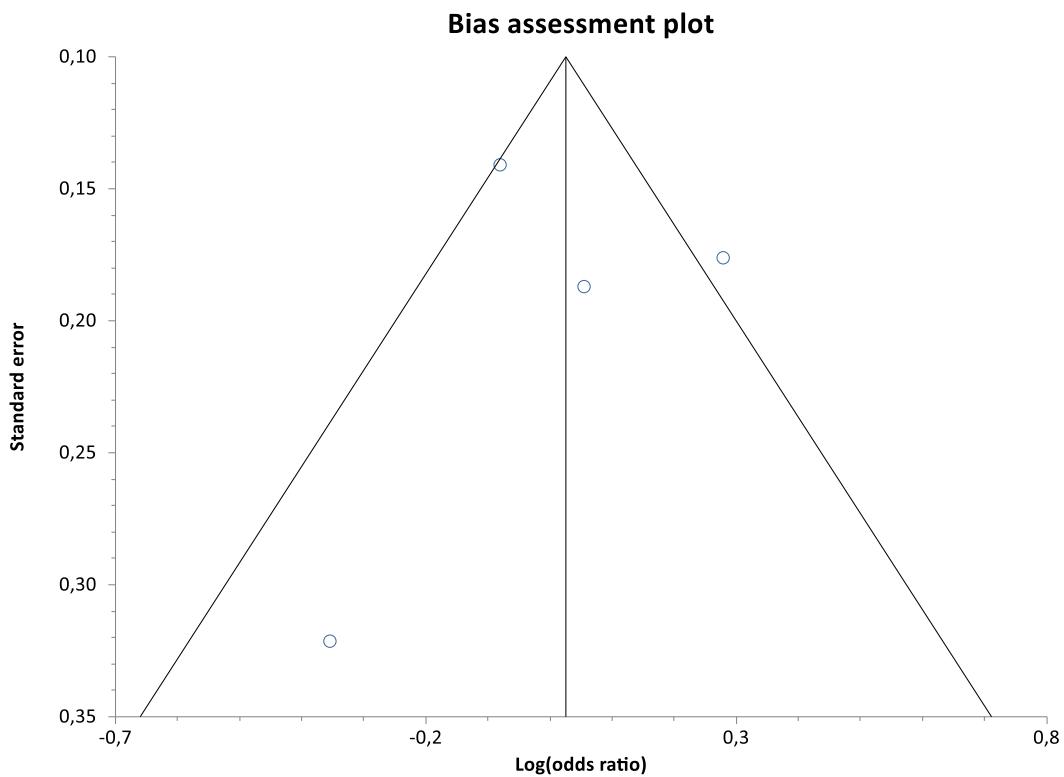


Abbildung 23. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (aa vs. AA + Aa)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf vier Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,68 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p-Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

In Abbildung 20 ist der Forest Plot für das dominante Modell (Aa + aa vs. AA) des Polymorphismus rs7975232 (Apal) dargestellt. Aufgrund des p-Wertes von 0,53 im Cochran Q-Test fand das Modell mit festem Effekt Verwendung. Aus der Metaanalyse resultierte eine OR [95%-KI] von 1,15 [0,98-1,36].

Auch für das rezessive Modell (aa vs. AA + Aa) wurde für den Polymorphismus rs7975232 (Apal) das Modell mit festem Effekt bei einem p-Wert von 0,26 im Cochran Q-Test gewählt (Abb. 21). Es ergab sich eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,86-1,23].

Um mögliche Publikationsverzerrungen ausfindig zu machen, wurde für das dominante und das rezessive Modell des Polymorphismus rs7975232 (Apal) jeweils ein Funnel Plot erstellt

(Abb. 22 und 23). Der p-Wert des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von 0,52 und für das rezessive Modell einen Wert von 0,68.

Die beiden Studien von Randerson-Moor et al. [78] und die Studie von Schäfer et al. [82] erfüllten das HWE in den Kontrollgruppen, während die Studie von Zeljic et al. [94] dieses nicht für den rs7975232 Polymorphismus (Apal) in der Kontrollgruppe erfüllte. Das HWE ergab hierbei einen p-Wert von 0,0008 (Tabelle 10). Aufgrund der Nichterfüllung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts in der Studie von Zeljic et al. [94], wurde diese im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse aus der Metaanalyse für den Polymorphismus rs7975232 (Apal) ausgeschlossen.

Daraus resultierte für das dominante Modell im Modell mit festem Effekt eine OR [95%-KI] von 1,20 [1,01-1,42] (Abb. 24).

Für das rezessive Modell ergab sich im Modell mit festem Effekt eine OR [95%-KI] von 1,06 [0,88-1,28] (siehe Abbildung A 13 und Tabelle A5 im Anhang).

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

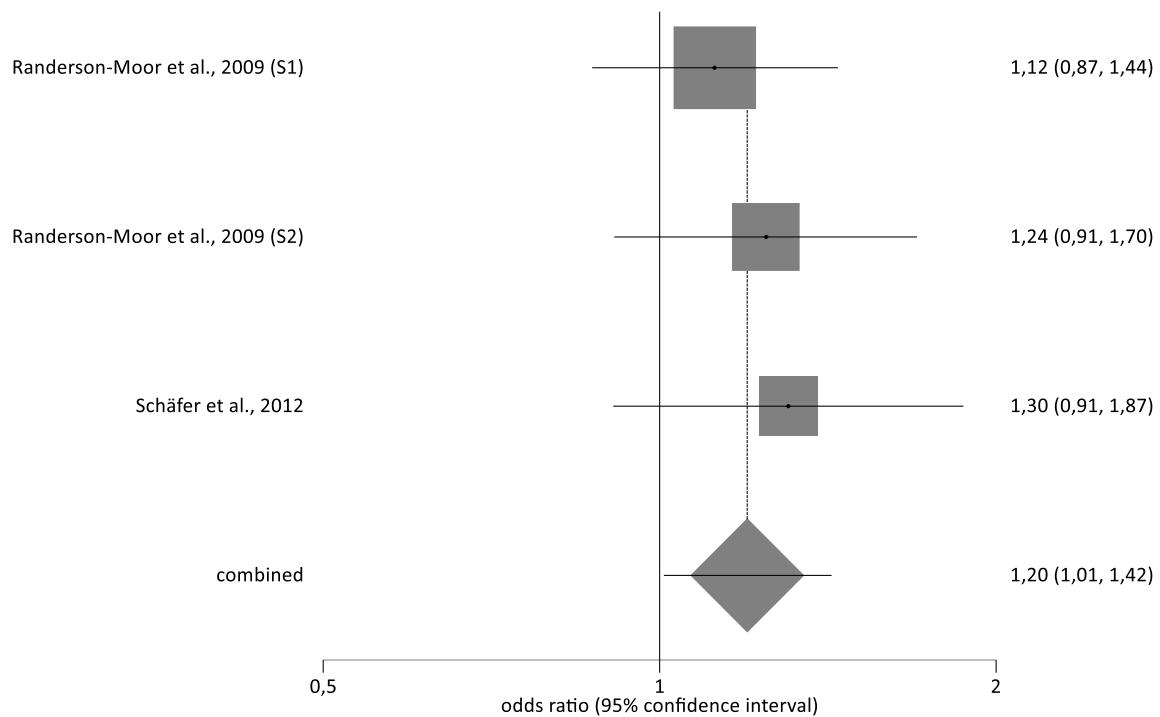


Abbildung 24. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA)

Der Forest Plot, basierend auf drei Studien, zeigt eine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs7975232 (Apal) im Hinblick auf das Melanomrisiko mit einer Risikoerhöhung um 20% (OR [95%-KI] = 1,20 [1,01-1,42]) im dominanten Modell.

4.6.7 Polymorphismus rs739837 (BglII)

In die Metaanalyse des Polymorphismus rs739837 (BglII) wurden zwei Studien mit insgesamt 761 Melanompatienten und 535 gesunden Kontrollpersonen eingeschlossen (Tabelle 11). Beide Studien wurden in Europa durchgeführt (siehe Tabelle 3 und 11). Die Anzahl der Studienteilnehmer betrug 283 Fälle/245 Kontrollen aus der Studie von Barroso et al. [5] und 530 Fälle/314 Kontrollen aus der Studie Peña-Chilet et al. [73].

Tabelle 11. Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen für den Polymorphismus rs739837 (BglII)

Studie (n = 2)	Tumorart	TT_F	TG_F	GG_F	TT_K	TG_K	GG_K	OR [95%-KI]_dom	OR [95%-KI]_rez	p-Wert HWE
Barroso et al, 2008 [5]	MM	73	136	58	58	121	56	0,87 [0,58-1,30]	0,89 [0,58-1,35]	0,65
Peña-Chilet et al., 2013 [73]	MM	115	258	121	66	160	74	0,93 [0,66-1,31]	0,99 [0,71-1,38]	0,24

Anmerkungen: MM = malignes Melanom; F = Fälle; K = Kontrollen; dom = dominantes Modell (TG + GG vs. TT); rez = rezessives Modell (GG vs. TT + TG); aufgrund fehlender Werte geringe Veränderungen in Fall- und Kontrollzahlen möglich

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

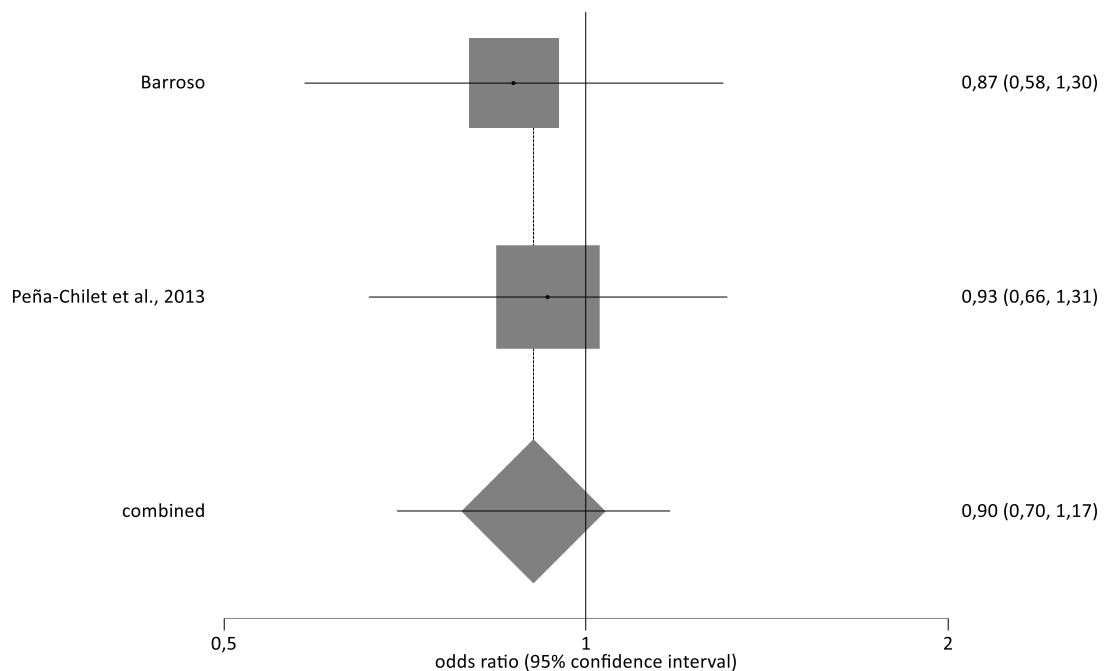


Abbildung 25. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs739837 (BglII) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Tt + tt$ vs. TT)

Der Forest Plot, basierend auf zwei Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,90 [0,70-1,17] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs739837 (BglII) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

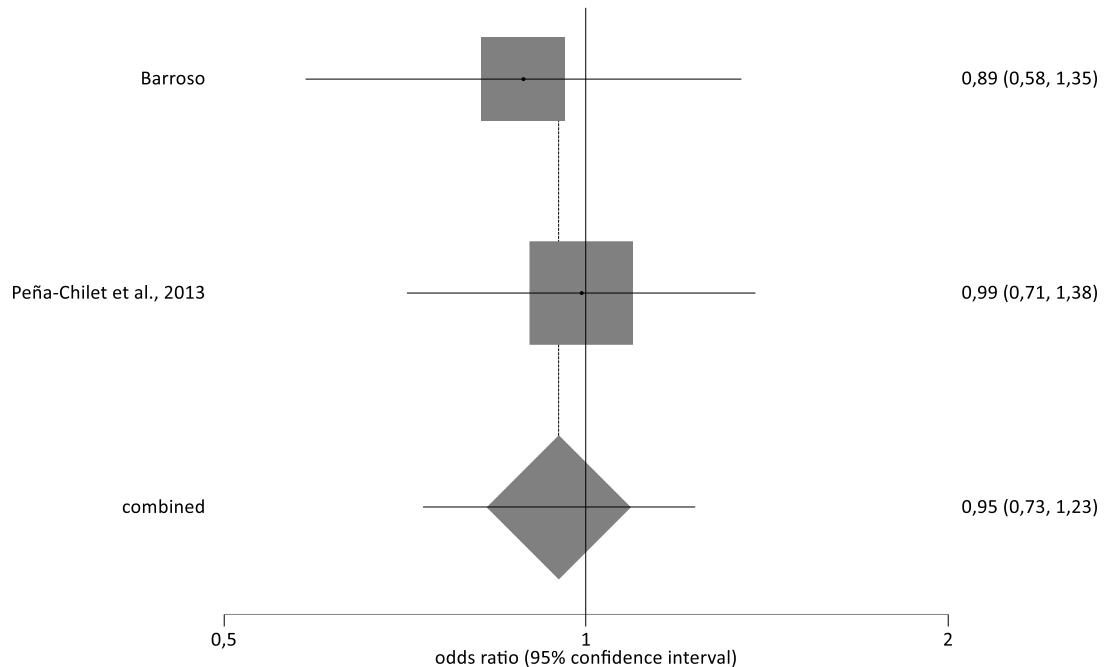


Abbildung 26. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs739837 (BglI) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. TT + TG)

Der Forest Plot, basierend auf zwei Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,95 [0,73-1,23] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs739837 (BglI) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

In dem dominanten Modell (TG + GG vs. TT) des Polymorphismus rs739837 (BglI) resultierte im Cochran Q-Test ein p-Wert von 0,81. Daher wurde das Modell mit festem Effekt verwendet und in Form eines Forest Plots (Abb. 25) dargestellt. Aus der Metaanalyse resultierte eine OR [95%-KI] von 0,90 [0,70-1,17] für das dominante Modell.

Auch für das rezessive Modell (GG vs. TT + TG) wurde das Modell mit festem Effekt aufgrund eines p-Wertes von 0,69 im Cochran Q-Test in Form eines Forest Plots dargestellt (Abb. 26). Daraus ergab sich eine OR [95%-KI] von 0,95 [0,73-1,23].

Beide Studien erfüllen das HWE in der Kontrollgruppe (Tabelle 11).

4.6.8 Tabellarische Ergebnisübersicht

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Metaanalyse der sieben VDR-Gen-Polymorphismen übersichtlich dargestellt. Dabei wurde die Anzahl der Studien, welche für die Analyse des entsprechenden Polymorphismus Verwendung fand, aufgeführt und die Summe der Fälle und Kontrollen aus diesen Studien berechnet. Der Gesamtschätzer wurde mit dem 95%igen KI für das entsprechende Modell (Modell mit gemischten Effekten oder Modell mit festem Effekt) angegeben und die I^2 -Statistik in der letzten Spalte aufgeführt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind jeweils für das dominante und das rezessive Modell dargestellt.

Tabelle 12. Ergebnisübersicht der Metaanalysen über die Assoziation der sieben in die Untersuchung eingeschlossenen Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko

SNP	Anzahl der Studien (n)	Anzahl der Fälle (n)	Anzahl der Kontrollen (n)	OR [95%-KI]	Modell	I^2 (%)
rs2228570 (Fokl)	11	4506	4409			
Ff + ff vs. FF (dominant)				1,22 [1,06-1,40]	R	50
ff vs. FF + Ff (rezessiv)				1,14 [0,91-1,42]	R	64,3
rs731236 (Taql)	9	4319	3630			
Tt + tt vs. TT (dominant)				1,03 [0,86-1,23]	R	69,8
tt vs. TT + Tt (rezessiv)				0,92 [0,81-1,05]	F	2,9
rs1544410 (Bsml)	7	3324	3622			
Bb + BB vs. bb (dominant)				0,85 [0,77-0,94]	F	9,4
BB vs. bb + Bb (rezessiv)				0,91 [0,79-1,04]	F	14,2
rs4516035 (A-1012G)	9	3855	4953			
AG + GG vs. AA (dominant)				1,03 [0,93-1,15]	F	35,9
GG vs. AA + AG (rezessiv)				1,00 [0,88-1,13]	F	42,4

Tabelle 12. Ergebnisübersicht der Metaanalysen über die Assoziation der sieben in die Untersuchung eingeschlossenen Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko (Fortführung)

SNP	Anzahl der Studien (n)	Anzahl der Fälle (n)	Anzahl der Kontrollen (n)	OR [95%-KI]	Modell	I^2 (%)
rs11568820 (Cdx2)	3	1532	1815	0,96 [0,82-1,12]	F	0
GA + AA vs. GG (dominant)				1,02 [0,70-1,48]	F	0
AA vs. GG + GA (rezessiv)						
rs7975232 (Apal)	4	1724	1421			
Aa + aa vs. AA (dominant)				1,15 [0,98-1,36]	F	0
aa vs. AA + Aa (rezessiv)				1,03 [0,86-1,23]	F	26,1
rs739837 (BglI)	2	761	535			
TG + GG vs. TT (dominant)				0,90 [0,70-1,17]	F	0
GG vs. TT + TG (rezessiv)				0,95 [0,73-1,23]	F	0

Abkürzungen: F = Modell mit festem Effekt (Fixed Effects Model); R = Modell mit gemischten Effekten (Random Effects Model)

Eine tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse befindet sich in Tabelle A5 im Anhang.

4.7 Subgruppenanalyse (Metaregression)

Da die Studienteilnehmer aus verschiedenen Regionen der Welt rekrutiert wurden, stellte sich die Frage, inwiefern die natürliche UV-Exposition einen Einfluss auf die Odds Ratio eines malignen Melanoms in Bezug auf die verwendeten Modelle hat.

Als Maß für die UV-Exposition der Studienteilnehmer wurden die Breitengrade der jeweiligen Studienorte (bzw. Regionen der Rekrutierung der Studienteilnehmer) herangezogen (<https://www.gpskoordinaten.de/>, 24.02.19). Dabei ging man von einer höheren UV-Belastung aus, je näher der Herkunftsplatz der Studienteilnehmer am Äquator lag. Waren verschiedene Städte bzw. Regionen angegeben, aus deren Umgebung die Teilnehmer stammten, wurde der Mittelwert berechnet (Tabelle 13).

Die Ergebnisse der Metaregression ergaben keinen konkreten Hinweis auf einen Einfluss der UV-Belastung. Die festgestellte Heterogenität in den Effekten zwischen den Studien konnte somit nicht mit dem Studienstandort und der damit verbundenen natürlichen UV-Exposition erklärt werden.

Tabelle 13. Übersicht über die Breitengrade der Herkunft von den Studienteilnehmern

Studie	Herkunft Fälle	Breitengrad (Mittelwert)
Hutchinson et al. [49]	Leicester, Staffordshire, Cornwall	52.02
Halsall et al. [37]	Pigmented Lesion Clinic, Leicester	52.58
Han et al. [39]	USA (Kalifornien: Connecticut, Florida, Maryland, Massachusetts, Michigan, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania, Texas)	38.54
Santonocito et al. [81]	Italien (Lazio)	41.98
Povey et al. [74]	UK (Edinburgh, Glasgow)	55.91
Li et al. [60]	USA (Texas)	31.82
Barroso et al. [5]	Spanien (Madrid)	40.42
Gapska et al. [33]	Polen (Szczecin)	53.20
Randerson-Moor et al.	UK (Yorkshire)	55.86
(S1) [78]		
Randerson-Moor et al.	UK (the Northern, Yorkshire, Oxford, Trent and West Midlands Health Region)	53.81
(S2) [78]		
Schäfer et al. [82]	Deutschland (München, Göttingen)	49.83
Peña-Chilet et al. [73]	Spanien (Madrid)	40.42
Zeljic et al. [94]	Serbien (Belgrade)	44.82
Cauci et al. [15]	Italien (Udine)	46.06

Abkürzungen: S1 = Studie 1, S2 = Studie 2

In Tabelle 13 wurde eine Übersicht über die (Mittelwerte der) Breitengrade der Herkunftsregionen von den Studienteilnehmern als Maß für die UV-Belastung erstellt.

5 Diskussion

Eine starke, intermittierende UV-Exposition, vor allem in der Kindheit, gilt als relevanter Risikofaktor für die Entwicklung des malignen Melanoms [30]. Andererseits werden antikanzerogene und antiproliferative Effekte durch die Sonneneinstrahlung und der damit verbundenen Bildung von Vitamin D beschrieben [32,89]. Der Zusammenhang von Vitamin D und dem malignen Melanom spielt daher eine wichtige Rolle. Um neue Erkenntnisse hinsichtlich der Assoziation von VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeiten über bisher veröffentlichte Studien zu dieser Thematik durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammengefasst, interpretiert, mit den Resultaten bisheriger Metaanalysen verglichen und Einschränkungen diskutiert.

Basierend auf dem Vergleich von 14 Studien mit insgesamt 5.658 Melanompatienten und 5.340 gesunden Kontrollpersonen, resultierten aus der Metaanalyse signifikante Assoziationen der SNPs rs1544410 (Bsml), rs2228570 (Fokl) und rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko. Eine signifikante Risikoreduktion wurde für den Polymorphismus Bsml im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb) mit einer OR [95%-KI] von 0,84 [0,76-0,94] festgestellt. Der Polymorphismus Fokl dagegen war mit einer Risikoerhöhung um 22% im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF) mit einer OR [95%-KI] von 1,22 [1,06-1,40] assoziiert. In der Sensitivitätsanalyse zeigte auch der Polymorphismus Apal für Träger des Allels a im Vergleich zu Trägern des Allels A ein erhöhtes Melanomrisiko mit einer OR [95%-KI] von 1,20 [1,01-1,42] im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA). Für die SNPs rs731236 (Taql), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2) und rs739837 (BglI) wurden hingegen keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Melanomrisiko festgestellt.

Die Metaregression, anhand welcher der Einfluss der natürlichen UV-Exposition auf das Chancenverhältnis eines malignen Melanoms in Bezug auf die dominanten und rezessiven Modelle untersucht wurde, ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Bereits einige frühere Arbeiten haben den Zusammenhang der VDR-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko in Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten analysiert. Jedoch zeigten die bisherigen Publikationen teilweise unterschiedliche Ergebnisse und beinhalteten eine geringere Anzahl an Studien.

Die abweichenden Ergebnisse der Metaanalysen lassen sich hauptsächlich durch unterschiedliche Zusammensetzungen der eingeschlossenen Studien erklären.

In dieser Metaanalyse wurde eine ausführliche systematische Literaturrecherche durchgeführt, damit möglichst alle bisherigen Publikationen zu dem Thema identifiziert und

eingeschlossen wurden, um eine umfassende Übersicht des aktuellen Forschungsstands zu gewährleisten. Es konnten zwei neue Studien identifiziert und in diese Arbeit eingeschlossen werden, welche in keiner der bisherigen Metaanalysen zu diesem Thema aufgeführt wurden. Die aktuellsten Metaanalysen von Hou et al. (2015) [48] und Lee und Gyu Song (2015) [56] über die Assoziation von VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko schlossen die bis dahin höchste Anzahl von jeweils elf Studien ein. In dieser Arbeit wurden jedoch zwei weitere Studien (von Cauci et al. [15] und Schäfer et al. [82]) und somit im Vergleich zur Metaanalyse von Hou et al. 679 Fälle und 735 Kontrollen bzw. 1245 Fälle und 1268 Kontrollen mehr als in die Metaanalyse von Lee und Gyu Song eingeschlossen [48,56].

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse enthält die bislang höchste Anzahl von 14 eingeschlossenen Studien. Die Studien von Cauci et al. [15] und Schäfer et al. [82] waren in keiner anderen Metaanalyse über die Assoziation von VDR-Gen-Polymorphismen mit dem Melanomrisiko zu finden. Somit flossen die Ergebnisse dieser beiden Fall-Kontroll-Studien zum ersten Mal in eine Metaanalyse zu diesem Thema mit ein.

Die Studienpopulationen der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien beinhalteten ausschließlich kaukasische Teilnehmer. Dadurch war eine gute Vergleichbarkeit der Studien möglich, da die Allelhäufigkeiten in unterschiedlichen Ethnizitäten stark variieren können [89].

In der Qualitätsbeurteilung der Studien konnten jeder Studie mindestens sechs Sterne vergeben werden. Mehr als die Hälfte der Studien (64,29%) erhielten die maximale Anzahl von neun Sternen. Dies spricht für eine hohe Qualität und ein geringes Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien (siehe 4.4 Qualitätsbeurteilung).

Polymorphismus rs2228570 (FokI)

In die Metaanalyse des Polymorphismus rs2228570 (FokI) konnte die größte Anzahl von elf Studien eingeschlossen werden. Dabei zeigten vier der Einzelstudien eine signifikante Risikoerhöhung im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF) (Hutchinson et al. [50], Li et al. [60], Randerson-Moor et al. CCS2 [78], Zeljic et al. [94]), wobei die Studie von Zeljic et al. und die zweite Fall-Kontroll-Studie (CCS2) von Randerson-Moor et al. ebenfalls im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff) signifikant mit dem Melanomrisiko assoziiert waren (siehe Tabelle 5).

Das Gesamtergebnis der Metaanalyse ergab für das dominante Modell (Ff + ff vs. FF) eine OR [95%-KI] von 1,22 [1,06-1,40] und für das rezessive Modell (ff vs. FF + Ff) eine OR [95%-KI] von 1,14 [0,91-1,42]. Für das dominante Modell liegt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis vor, woraus man schließen kann, dass Träger des Allels f (Ff + ff vs. FF) ein um 22% erhöhtes Risiko haben, an einem malignen Melanom zu erkranken.

Das rezessive Modell (ff vs. FF + Ff) zeigte im Gegensatz zum dominanten Modell (Ff + ff vs. FF) keine signifikante Risikoerhöhung. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Fallzahl der Studien recht gering war und der Genotyp ff sehr selten in den untersuchten Studienpopulationen vorkam. Eine andere mögliche Ursache wäre, dass durch das häufige Vorkommen des heterozygoten Genotyps Ff in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe das Ergebnis entscheidend beeinflusst wurde und zu einem höheren Risiko führte, wenn er zusammen mit dem homozygoten Genotyp ff vs. FF betrachtet wurde. Diese Erklärungsansätze können für alle Polymorphismen verwendet werden, in denen entscheidende Unterschiede für das dominante und rezessive Modell vorliegen.

Um mögliche Publikationsverzerrungen aufzudecken, wurden Funnel Plots erstellt und der p-Wert des Egger-Tests für das dominante und rezessive Modell berechnet. Der Egger-Test ergab die p-Werte von 0,30 für das dominante und 0,48 für das rezessive Modell, sodass nicht von Publikationsverzerrungen auszugehen ist.

Die Sensitivitätsanalyse schloss die Studie von Zeljic et al. [94] aus der Metaanalyse aus, da sie nicht für alle Polymorphismen das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllte und somit Verzerrungen in der Population möglich waren, welche sich auf die Verteilung aller Genotyphäufigkeiten dieser Population hätten auswirken können. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung im dominanten Modell und kein signifikantes Ergebnis im rezessiven Modell. Somit zeigte die ausgeschlossene Studie keinen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtergebnis des Polymorphismus rs2228570 (Fokl).

Im Vergleich mit den bisherigen Metaanalysen konnten größtenteils Übereinstimmungen im Ergebnis festgestellt werden: Die im Jahr 2015 veröffentlichte Metaanalyse von Hou et al. zeigte ebenfalls eine signifikante Assoziation des Polymorphismus Fokl mit dem Melanomrisiko. Die Analyse ergab eine OR von 1.18 mit einem 95%igen KI von [1,07-1,29] im dominanten Modell (ff + Ff vs. FF) [48]. Auch die Metaanalyse von Zhao et al. aus dem Jahr 2014 zeigte eine signifikante Korrelation des selteneren Genotyps ff oder Ff bzw. des dominanten Modells (ff + Ff) im Vergleich zu dem häufigeren Genotyp FF, wobei in allen drei Fällen eine Risikoerhöhung um 20% festgestellt wurde [95]. In der Metaanalyse von Gandini et al. aus dem Jahr 2009 wurde auch eine signifikante Assoziation des Polymorphismus Fokl mit dem Melanomrisiko festgestellt. Für den heterozygoten Genotyp Ff (Ff vs. FF) zeigte sich eine Risikoerhöhung um 21% (OR mit 95%igen KI von 1,21 [1,03-1,42]). Der Genotyp ff (ff vs. FF) war nicht signifikant mit dem Melanomrisiko assoziiert [31]. Ebenfalls resultierte aus der statistischen Auswertung der Metaanalyse von Randerson-Moor et al. aus dem Jahr 2009 eine 19%ige Risikoerhöhung für Träger der Genotypen Ff oder ff im Vergleich zum Genotyp FF des Polymorphismus Fokl (OR mit 95%igen KI von 1,19 [1,05-1,35]) [78]. Interessanterweise zeigten die Autoren Lee und Gyu Song in ihrer Publikation aus dem Jahr

2015 keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus FokI und dem Melanomrisiko [56].

Resultierend ist hervorzuheben, dass der Polymorphismus FokI bereits in vielen Studien untersucht wurde und bislang der einzige bekannte VDR-Gen-Polymorphismus ist, der die Bildung eines veränderten Proteins bewirkt. Dabei resultiert bei Trägern des Allels f (T) ein um drei Aminosäuren längeres Protein. Es wurde bereits berichtet, dass das VDR-Gen bei Vorliegen des Allels f eine geringere Transkriptionsaktivität zeigt. Eine geringere Transkriptionsaktivität des VDR kann die Immunantwort reduzieren, wodurch die Wahrscheinlichkeit zur Tumorgenese steigt [53,89,92,95]. Dies würde mit dem Ergebnis dieser Metaanalyse sowie auch mit den meisten Ergebnissen bisheriger Metaanalysen übereinstimmen: Träger des Allels f des Polymorphismus rs2228570 (FokI) zeigen ein signifikant höheres Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken.

Polymorphismus rs731236 (TaqI)

Neun Studien wurden in die Metaanalyse des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (TaqI) eingeschlossen. Zwei der neun Einzelstudien zeigten im dominanten Modell (Tt + tt vs. TT) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Melanomrisiko: Aus der Verteilung der Genotyphäufigkeiten der Fall- und Kontrollgruppen in der Studie von Li et al. [60] resultierte eine Risikoreduktion bzw. in der Studie von Zeljic et al. eine Risikoerhöhung [94] (siehe Tabelle 6).

Das Gesamtergebnis der Metaanalyse ergab für das dominante Modell (Tt + tt vs. TT) eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,86-1,23] und für das rezessive Modell (tt vs. TT + Tt) eine OR [95%-KI] von 0,92 [0,81-1,05]. Somit lag weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Den Ergebnissen der Metaanalyse zufolge hat der Polymorphismus rs731236 (TaqI) keinen Einfluss auf das Melanomrisiko.

Bei der Prüfung auf Publikationsverzerrungen ergab der p-Wert des Egger-Tests für das dominante Modell einen Wert von 0,03 und für das rezessive Modell einen Wert von 0,39. Somit deutete der p-Wert des dominanten Modells auf eine Publikationsverzerrung hin, wobei das Ergebnis des Egger-Tests unter Vorbehalt zu interpretieren ist, da für diesen Polymorphismus weniger als zehn Studien eingeschlossen wurden.

Die Kontrollgruppen der für den Polymorphismus TaqI eingeschlossenen Studien erfüllten durchweg das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Daher kann man davon ausgehen, dass sich die Population im genotypischen Gleichgewicht befindet.

Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls kein signifikantes Ergebnis und zeigte somit keinen relevanten Unterschied zum Gesamtergebnis der Metaanalyse, in welche alle identifizierten Studien eingeschlossen wurden.

In den Metaanalysen von Hou et al., Lee und Guy Song aus dem Jahr 2015, sowie in den Metaanalysen von Zhao et al. aus dem Jahr 2014 und Randerson-Moor et al. aus dem Jahr 2009 konnten ebenfalls keine signifikanten Assoziationen des Polymorphismus Taql mit dem Melanomrisiko hergestellt werden [48,56,78,95]. Auch die Metaanalyse von Orlow et al. aus dem Jahr 2012 zeigte keinen signifikanten Zusammenhang des Polymorphismus rs731236 mit dem Melanomrisiko [69].

Für den Polymorphismus Taql (rs731236) ist zusammenfassend hervorzuheben, dass dessen Funktion auf genetischer Ebene noch nicht vollständig geklärt ist. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ändert sich bei Vorliegen des seltener vorkommenden Allels t die Aminosäuresequenz des Proteins nicht, da durch den Basenaustausch zwei Codons entstehen, welche beide für die gleiche Aminosäure codieren [90]. Jedoch wurde für den Polymorphismus Taql bereits ein Kopplungsungleichgewicht mit anderen Polymorphismen festgestellt, welche die Wirkung des Polymorphismus Taql beeinflussen könnten [48,89]. Den Ergebnissen dieser Metaanalyse zufolge konnte allerdings keine signifikante Assoziation für diesen Polymorphismus mit dem Melanomrisiko festgestellt werden.

Polymorphismus rs1544410 (Bsml)

Sieben Studien konnten in die Metaanalyse des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) eingeschlossen werden. In zwei der sieben Einzelstudien zeigten sich signifikante Assoziationen des Polymorphismus rs1544410 (Bsml) mit dem Melanomrisiko: Die Analyse der Studie von Santonocito et al. [81] ergab im rezessiven Modell (BB vs. bb + Bb) und die Analyse der Studie von Li et al. [60] im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb) eine statistisch signifikante Risikoreduktion (siehe Tabelle 7).

Das Gesamtergebnis der Metaanalyse des dominanten Modells (Bb + BB vs. bb) ergab eine OR [95%-KI] von 0,85 [0,77-0,94]. Es zeigt sich somit eine statistisch signifikante Risikoreduktion um circa 15% für Träger des selteneren Allels B im dominanten Modell (Bb + BB vs. bb). Die Analyse des rezessiven Modells (BB vs. bb + Bb) ergab dagegen eine OR [95%-KI] von 0,91 [0,79-1,04]. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Allel B und dem Melanomrisiko.

Um eine mögliche Publikationsverzerrung zu detektieren, wurde sowohl für das dominante als auch das rezessive Modell ein Funnel Plot erstellt und der Egger-Test angewendet. Die Durchführung des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von $p = 0,81$ und

für das rezessive Modell einen Wert von $p = 0,07$. Somit weisen beide p -Werte auf keine Publikationsverzerrungen hin, wobei auch in die Analyse des Polymorphismus Bsml weniger als zehn Studien eingeschlossen wurden und die Ergebnisse des Egger-Tests somit ungenau sind. Ein möglicher Grund für eine Publikationsverzerrung könnte sein, dass nicht alle Studien zu diesem Thema publiziert wurden.

Alle in diese Metaanalyse eingeschlossenen Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, sodass keine Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen werden musste und man von einer annährend idealen Population mit gleichbleibender Verteilung der Allele ausgehen konnte.

Auch in der Metaanalyse von Hou et al. aus dem Jahr 2015 wurde eine prognostisch günstige Auswirkung des Allels B des Polymorphismus Bsml auf das Melanomrisiko beschrieben. Die Autoren berichteten über eine 15%ige Risikoreduktion für das maligne Melanom im dominanten Modell (BB + Bb vs. bb) mit einer OR [95%-KI] von 0,85 [0,76-0,94] [48]. Ebenfalls berichteten Lee und Gyu Song eine signifikante Risikoreduktion. Dabei zeigte sich eine Risikoreduktion um 14% (OR mit 95%igen KI von 0,86 [0,77-0,98]) für die Genotypen BB + Bb vs. bb. [56]. Auch Gandini et al. zeigten in ihrer Metaanalyse eine signifikante Risikoreduktion für Träger des Allels B im Vergleich zum Wildtyp b. Die Analyse der Genotypen Bb vs. bb ergab eine OR [95%-KI] von 0,78 [0,65-0,92] und für die Genotypen BB vs. Bb eine OR [95%-KI] von 0,75 [0,59-0,95] [31]. In der Metaanalyse von Orlow et al. aus dem Jahr 2012 konnte auch eine signifikante Risikoreduktion mit einer OR [95%-KI] von 0,82 [0,70-0,95] für den Genotyp BB im Vergleich zum Genotyp bb gezeigt werden [69]. Ebenfalls wurde in der Metaanalyse von Randerson-Moor et al. aus dem Jahr 2009 ein protektiver Effekt für Träger der Genotypen Bb oder BB im Vergleich zum häufiger vorkommenden Genotyp bb mit einer OR [95%-KI] von 0,81 [0,72-0,92] festgestellt [78]. Die Autoren Zhao et al. berichteten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 keine signifikante Assoziation des Polymorphismus Bsml mit dem Melanomrisiko [95].

Durch die Resultate dieser, sowie auch bisheriger Metaanalysen lässt sich für Träger des Allels B des Polymorphismus Bsml eine Risikoreduktion für das maligne Melanom annehmen. Die funktionelle Bedeutung des Polymorphismus Bsml ist jedoch bislang nicht vollständig geklärt. Sollte der Polymorphismus Bsml eine funktionelle Rolle haben, unterstützen die Ergebnisse dieser Metaanalyse einen prognostisch günstigen Effekt bezüglich des Melanomrisikos für die seltener Variante B. Bisher wurde ein starkes Kopplungsungleichgewicht des Polymorphismus Bsml mit anderen Polymorphismen (Apal und Taql) festgestellt [48,56,89]. Dass dieses Kopplungsungleichgewicht mit anderen Polymorphismen die Assoziation des Polymorphismus Bsml mit dem Melanomrisiko bewirkt, ist eine mögliche Erklärung. Einige Studien berichten darüber, dass die Polymorphismen, welche sich in dem untranslatierten Bereich am 3'Ende (3'UTR) befinden, die

Polyadenylierung auf dem VDR-mRNA-Transkript verändern und damit die mRNA-Stabilität beeinflussen können [89,90]. Auch dies ist eine mögliche Erklärung für die relevante Assoziation des Polymorphismus Bsml. Die weitere Suche nach der Kausalität für den Einfluss des Polymorphismus Bsml durch Kopplungsungleichgewichte ist wichtig, da aufgrund seiner Lokalisation in einer nicht codierenden Region eine (von anderen Polymorphismen) unabhängige Wirkung nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft unwahrscheinlich scheint.

Polymorphismus rs4516035 (A-1012G)

Um den Zusammenhang des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko herzustellen, konnten neun Studien identifiziert und in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Ausschließlich die Genotypverteilung der Fall- und Kontrollgruppen aus der Studie von Halsall et al. [37] zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG). In den anderen Einzelstudien ergab die Analyse weder im dominanten noch im rezessiven Modell einen signifikanten Zusammenhang des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko (siehe Tabelle 8).

Das Gesamtergebnis der Metaanalyse des dominanten Modells (AG + GG vs. AA) ergab für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,93-1,15]. Für das rezessive Modell (GG vs. AA + AG) resultierte eine OR [95%-KI] von 1,00 [0,88-1,13]. Weder für das dominante noch für das rezessive Modell zeigte sich somit eine statistische Signifikanz für den Polymorphismus rs4516035 (A-1012G). Dem Ergebnis nach kann man somit nicht von einer Risikoerhöhung oder -minimierung für Träger des selteneren Allels G für das maligne Melanom ausgehen.

Der Egger-Test ergab für das dominante Modell (AG + GG vs. AA) einen p-Wert von 0,38 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,61. Somit deuten die Ergebnisse beider Modelle nicht auf eine Publikationsverzerrung hin. Auch an dieser Stelle muss bedacht werden, dass nur neun Studien in die Metaanalyse eingeschlossen wurden und dadurch aufgrund der unsicheren Aussage des Egger-Tests eine Publikationsverzerrung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Alle neun eingeschlossenen Studien erfüllten in der Kontrollgruppe das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde jedoch die Studie von Zeljic et al. [94] ausgeschlossen, da diese für den Polymorphismus Apal nicht das HWE erfüllte. Jedoch ergab sich durch den Ausschluss der Studie kein entscheidender Unterschied im Ergebnis.

In der Metaanalyse von Hou et al., sowie in der Metaanalyse von Lee und Gyu Song zeigten sich ebenfalls keine relevanten Assoziationen des Polymorphismus A-1012G mit dem

malignen Melanom [48,56]. In den Publikationen von Orlow et al. aus dem Jahr 2012 und Randerson-Moor et al. aus dem Jahr 2009 konnten auch keine signifikanten Zusammenhänge des rs4516035 mit dem Melanomrisiko festgestellt werden [69,78].

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, befindet sich der Polymorphismus A-1012G in der Promotorregion des VDR-Gens. Bei Vorliegen des Allels A wurde eine Bindestelle für den Transkriptionsfaktor GATA-3 beschrieben. Da diese bei dem Allel G nicht vorhanden sei, könnte man davon ausgehen, dass die Effekte des Transkriptionsfaktors bei Trägern des Allels A besonders ins Gewicht fallen. Da GATA-3 in der Differenzierung von Th1- zu Th2-Zellen involviert sei, könnte dadurch ein Einfluss auf das Immunsystem bestehen [48].

Nur in einer der eingeschlossenen Studien konnte eine signifikante Risikoreduktion für den Genotypen GG gezeigt werden [37]. Die anderen Studien, sowie die durchgeführte Metaanalyse zeigen jedoch keine Assoziation des Polymorphismus A-1012G mit dem Melanomrisiko.

Polymorphismus rs11568820 (Cdx2)

In drei der eingeschlossenen Studien wurde die Assoziation des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko analysiert. In keiner der drei Einzelstudien zeigte die Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis im dominanten oder rezessiven Modell für den Zusammenhang des Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) mit dem Melanomrisiko (siehe Tabelle 9).

Die Analyse des dominanten Modells (AG + GG vs. AA) des SNPs rs11568820 (Cdx2) ergab eine OR [95%-KI] von 0,96 [0,82-1,12]. Für das rezessive Modell (AA vs. GG + GA) resultierte eine OR [95%-KI] von 1,02 [0,70-1,48]. Weder im dominanten noch im rezessiven Modell zeigten sich somit statistisch signifikante Ergebnisse. Dementsprechend lässt sich kein Rückschluss auf einen signifikanten Einfluss des selteneren Allels A des rs11568820 (Cdx2) Polymorphismus auf das Melanomrisiko ziehen.

Aufgrund einer zu geringen Anzahl eingeschlossener Studien konnten für den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) keine Funnel Plots erstellt werden und es resultierten keine Ergebnisse im Egger-Test. Somit kann keine sichere Aussage über das Vorliegen einer Publikationsverzerrung getroffen werden.

Alle drei Studien erfüllten für den Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) das HWE in der Kontrollgruppe (Tabelle 9). Für diesen Polymorphismus zeigten sich somit keine Gründe, eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen.

Auch die Metaanalysen von Hou et al. aus dem Jahr 2015 und Randerson-Moor et al. aus dem Jahr 2009 berichteten keine signifikante Assoziationen des Polymorphismus Cdx2 mit dem Melanomrisiko [48,78].

Hou et al. beschrieben jedoch ein starkes Kopplungsungleichgewicht zwischen den beiden Promotorpolymorphismen rs11568820 (Cdx2) und rs4516035 (A-1012G), wodurch die Gentranskription beeinflusst werden könnte [48].

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass die von Arai et al. (2001) [2] beschriebene höhere VDR-Gen-Transkriptionsaktivität durch das Allel A des Promotor-Polymorphismus rs11568820 (Cdx2) in der vorliegenden Arbeit keinen relevanten Einfluss auf das Melanomrisiko zeigte. Den Ergebnissen der statistischen Auswertung zufolge besteht kein signifikanter Zusammenhang des Polymorphismus Cdx2 mit dem Melanomrisiko. Es ist jedoch zu beachten, dass nur eine sehr geringe Anzahl von drei Fall-Kontroll-Studien in die Analyse des Polymorphismus Cdx2 eingeschlossen werden konnte und mehr Studien durchgeführt werden sollten, um eine höhere Aussagekraft zu erzielen.

Polymorphismus rs7975232 (Apal)

In die Metaanalyse des Polymorphismus rs7975232 (Apal) wurden vier Studien eingeschlossen. Für keine der vier Einzelstudien ergab sich in der Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Melanomrisiko im dominanten oder rezessiven Modell (siehe Tabelle 10).

Aus dem dominanten Modell (Aa + aa vs. AA) des Polymorphismus rs7975232 (Apal) resultierte eine OR [95%-KI] von 1,15 [0,98-1,36]. Für das rezessive Modell (aa vs. AA + Aa) ergab sich eine OR [95%-KI] von 1,03 [0,86-1,23]. Diesen Ergebnissen zufolge besteht kein signifikanter Zusammenhang für Träger des selteneren Allels a mit dem Melanomrisiko.

Der p-Wert des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von 0,52 und für das rezessive Modell einen Wert von 0,68. Die p-Werte des Egger-Tests sprechen gegen eine Publikationsverzerrung. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass nur vier Studien in die Metaanalyse eingeschlossen wurden und eine Publikationsverzerrung deshalb nicht vollständig auszuschließen ist.

Im Gegensatz zu den anderen in die Analyse eingeschlossenen Studien erfüllte die Kontrollgruppe der Studie von Zeljic et al. [94] das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für den Polymorphismus rs7975232 (Apal) nicht. Diese Studie wurde daher im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

Aus der Sensitivitätsanalyse resultierte für das dominante Modell eine OR [95%-KI] von 1,20 [1,01-1,42] und für das rezessive Modell eine OR [95%-KI] von 1,06 [0,88-1,28]. Es zeigte

sich somit ein unterschiedliches Ergebnis durch die Sensitivitätsanalyse im dominanten Modell. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zeigte eine Risikoerhöhung um 20% für Träger des Allels a des Polymorphismus rs7975232 (Apal) im dominanten Modell (Aa + aa vs. AA) durch Ausschluss der Studie von Zeljic et al. [94].

In der Metaanalyse von Hou et al. wurden lediglich zwei Studien für den Polymorphismus Apal eingeschlossen. Das Ergebnis zeigte im Gegensatz zu der vorliegenden Metaanalyse auch in der Sensitivitätsanalyse keine signifikante Assoziation für den Polymorphismus Apal [48]. Ebenfalls konnten die Autoren Lee und Gyu Song nicht über einen Zusammenhang berichten [56]. Zhao et al. beschrieben eine Risikoerhöhung für Träger des selteneren Allels a des Polymorphismus Apal und dem Gesamthautkrebsrisiko. Jedoch fand für diesen Polymorphismus keine Subgruppenanalyse für das maligne Melanom statt. Somit lässt sich keine sichere Aussage über den Zusammenhang des Polymorphismus Apal mit Melanomrisiko treffen [95].

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, befindet sich der Polymorphismus Apal in einer nicht codierenden Region des VDR. Es wird vermutet, dass er durch eine mögliche Regulation der mRNA-Stabilität Einfluss auf die Genexpression haben könnte [53]. Des Weiteren wurde bereits ein Kopplungsungleichgewicht mit den Polymorphismen Bsml und Taql beschrieben [89]. Den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse dieser Metaanalyse zufolge besteht für Träger des Allels a eine Risikoerhöhung um 20% für das maligne Melanom im dominanten Modell. Weitere umfangreiche Studien wären wichtig, um dieses Ergebnis zu verifizieren, da nur vier Studien in die Analyse des Polymorphismus Apal eingeschlossen werden konnten und die funktionellen Auswirkungen dieses Polymorphismus noch nicht ausreichend erforscht wurden.

Polymorphismus rs739837 (BglII)

In die Metaanalyse des Polymorphismus rs739837 (BglII) konnten lediglich zwei Studien eingeschlossen werden. Die beiden Einzelstudien zeigten weder in der Analyse des dominanten, noch in der Analyse des rezessiven Modells, einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Polymorphismus rs739837 (BglII) mit dem Melanomrisiko.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (TG + GG vs. TT) ergab eine OR [95%-KI] von 0,90 [0,70-1,17] und eine OR [95%-KI] von 0,95 [0,73-1,23] für das rezessive Modell (GG vs. TT + TG). Somit zeigte keines der Modelle einen statistisch signifikanten Zusammenhang für Träger des selteneren Allels G des Polymorphismus rs739837 (BglII) mit dem Melanomrisiko (siehe Tabelle 11).

Aufgrund zu geringer Anzahl von Studien, welche in die Metaanalyse des Polymorphismus rs739837 (BglI) eingeschlossen wurden, konnten keine Funnel Plots erstellt und keine p-Werte im Egger-Test berechnet werden. Daher können keine Aussagen über das Vorliegen von Publikationsverzerrungen für diesen Polymorphismus getroffen werden.

Beide Studien, welche in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, erfüllten das HWE in der Kontrollgruppe. Somit wurde keine Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für den Polymorphismus rs739837 (BglI) ausgeschlossen.

In den bisherigen, identifizierten Metaanalysen über den Zusammenhang von VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko wurde kein Studienvergleich zu dem Polymorphismus rs739837 (BglI) durchgeführt. Die vorliegende Metaanalyse zeigt keinen signifikanten Zusammenhang für Träger des seltener vorkommenden Allels G mit dem Melanomrisiko. Um das aus dieser Metaanalyse erstmals beschriebene Ergebnis zu verifizieren, sind weitere Studien erforderlich.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Aussagekraft der Metaanalyse des Polymorphismus rs739837 (BglI) recht gering ist, da nur zwei Studien eingeschlossen werden konnten.

Einschränkungen

Einige Einschränkungen sollten bei der Betrachtung dieser Arbeit berücksichtigt werden. Die Anzahl der eingeschlossenen Studien variierte je nach Polymorphismus zwischen 11 Studien für den Polymorphismus FokI und zwei Studien für den Polymorphismus BglI. Die Ergebnisse der Metaanalysen für die Polymorphismen mit einer geringeren Anzahl an einbezogenen Studien sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Weitere umfangreiche Studien und Metaanalysen wären insbesondere für die Polymorphismen rs11568820 (Cdx2), rs7975232 (Apal) und rs739837 (BglI) wichtig, um eine bessere Vergleichbarkeit und höhere Aussagekraft der Resultate zu erzielen.

Bei den Ergebnissen dieser Arbeit sind Heterogenitäten der Einzelstudien zu beachten. Die eingeschlossenen Studien beinhalten teilweise eine sehr unterschiedlich große Anzahl an Studienteilnehmern. Eine kleinere Stichprobengröße (beispielsweise der Studie von Zeljic et al. [94] und Cauci et al. [15]) liefert unsichere Schätzer. Dies spiegelt sich auch in breiteren Konfidenzintervallen wider. Möglicherweise ist das auch der Grund dafür, weshalb sich durch Ausschluss der Studie von Zeljic et al. des Polymorphismus Apal in der Sensitivitätsanalyse das Ergebnis entscheidend veränderte.

Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung der Studienpopulationen ist hervorzuheben, dass in der Studie von Han et al. im Rahmen der Nurses' Health Study [39] ausschließlich weibliche Gesundheits- und Krankenpflegerinnen untersucht wurden. Durch den

Wissensvorsprung von Mitarbeitern des Gesundheitssystems im Hinblick auf die Prävention von Krankheiten, ist es zum einen möglich, dass diese Fallgruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation durch beispielsweise UV-Schutzmaßnahmen seltener an malignen Melanomen erkrankt. Daraus könnten falsch negative Ergebnisse resultieren. Zum anderen sind durch fehlende männliche Teilnehmer ebenfalls Verzerrungen möglich.

In die zweite Fall-Kontroll-Studie von Randerson-Moor et al. [78] wurden ebenfalls nur Frauen eingeschlossen. Außerdem beinhaltete die Fallgruppe in dieser Studie und in der Studie von Cauci et al. [15] zum Teil auch Patienten mit einem Melanomrezidiv. Es ist möglich, dass diese Patienten eine andere Verteilung der Genotyphäufigkeiten aufweisen (als Patienten mit primärem Melanom) und dadurch Verzerrungen hervorrufen. Um dies auszuschließen, wäre eine Metaanalyse sinnvoll, in welcher die Genotyphäufigkeiten bei Melanompatienten mit und ohne Rezidiv verglichen werden.

Bezüglich der Studienpopulation ist zu beachten, dass gerade jüngere Teilnehmer der Kontrollgruppe in einem höheren Alter selbst ein Melanom entwickeln könnten und somit falsch negative Ergebnisse liefern würden.

In Bezug auf die Literaturrecherche müssen ebenfalls Einschränkungen berücksichtigt werden. Die Recherche und Auswahl der Studien wurden ausschließlich von einer Einzelperson durchgeführt und nicht durch eine weitere Person kontrolliert, wodurch die Möglichkeit besteht, dass Studien übersehen wurden. Es konnten nur Studien identifiziert und in die Metaanalyse eingeschlossen werden, welche publiziert wurden. Es ist möglich, dass weitere, nicht publizierte Studien den Zusammenhang von VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko untersucht hatten und diese die Ergebnisse der Metaanalyse beeinflusst hätten.

Die Subgruppenanalyse, in welcher der Einfluss der UV-Exposition auf das Chancenverhältnis anhand einer Metaregression untersucht wurde, zeigte keinen konkreten Hinweis. Somit kann die Heterogenität in den Effekten zwischen den Studien nicht mit dem Studienstandort erklärt werden. Da das Cochrane Handbook keine Metaregression bei einer geringeren Studienanzahl als 10 empfiehlt [42], wäre eine größere Studienanzahl notwendig, um eine höhere Aussagekraft über den Einfluss der UV-Exposition treffen zu können.

In dieser Arbeit erfolgte keine weitere Subgruppen-Analyse, da nötige Informationen beispielsweise über die Alters- oder Geschlechtsverteilung, den Hauttyp, die Haarfarbe oder Sonnenbrände in der Kindheit, nicht ausreichend vorlagen, um Untergruppen zu bilden. Die Ursachen für die Entwicklung des malignen Melanoms sind komplex. Nicht nur eine familiäre Belastung bzw. genetische Eigenschaften spielen eine Rolle, sondern beispielsweise auch die Umwelteinflüsse, wie eine hohe UV-Exposition [56]. Um nicht nur einzelne Risikofaktoren zu betrachten, wären Untersuchungen bei mehreren Patientengruppen mit verschiedenen

Risikokonstellationen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen sinnvoll. Es ist möglich, dass Polymorphismen zusammen mit anderen Risikofaktoren das Melanomrisiko beeinflussen. Es wurden bereits Untersuchungen durchgeführt, in denen Risikofaktoren wie der BMI (Body-Mass-Index) oder das Rauchen [15] zusammen mit SNPs im VDR-Gen untersucht wurden. Hutchinson et al. zeigten beispielsweise eine Interaktion des Polymorphismus Fokl mit bekannten Risikofaktoren wie Hautfarbe, Pigmentmalen und einer positiven Familienanamnese bezüglich des malignen Melanoms [50].

Durch die Bildung von Subgruppen mit entsprechenden Merkmalen hätte man den Einfluss weiterer Risikofaktoren identifizieren bzw. die Wirkung der Polymorphismen unter Ausschaltung weiterer Risikokonstellationen auf die Studienteilnehmer zeigen können. Eine Subgruppenanalyse wäre auch hilfreich, um die Entstehung des malignen Melanoms durch das Zusammenspiel mehrerer Einflüsse noch besser zu verstehen und gegebenenfalls gezielter präventive Maßnahmen zu ergreifen. Durch weitere, umfangreiche Fall-Kontroll-Studien, wäre es in Zukunft möglich, eine Metaanalyse mit Bildung entsprechender Subgruppen durchzuführen.

Auch Haplotypanalysen wären sinnvoll, um weitere Kopplungsungleichgewichte der SNPs zu identifizieren und dadurch deren Wirkungen besser zu verstehen.

Aufgrund mangelnder Datenlage konnte auch kein Vergleich zwischen verschiedenen Ethnizitäten durchgeführt werden.

Im Rahmen der statistischen Auswertung muss beachtet werden, dass Publikationsverzerrungen auch bei p-Werten über 0,05 des Egger-Tests und einer symmetrischen Verteilung der Studien in den Funnel-Plots nicht immer ausgeschlossen werden können, da die Aussagekraft bei einem Studienvergleich von unter zehn Studien gering ist. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass außer dem dominanten und dem rezessiven genetischen Modell keine weiteren Modelle analysiert wurden.

Im Hinblick auf die Genotypen ist zu erwähnen, dass unterschiedliche Bezeichnungen der Allele in den Studien verwendet wurden und die Beschreibung der Genotypisierung in mehreren Studien fehlte. Auch Gandini et al. haben in ihrer Metaanalyse die Problematik uneinheitlicher Vorgehensweisen in der Auswertung der Polymorphismen und Bezeichnungen der Genotypen thematisiert [31]. Eine Einigung auf einheitliche Bezeichnungen der Genotypen wäre sehr wichtig, um Verwechslungen zu vermeiden.

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit über die Assoziation der VDR-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko durchgeführt. Es konnten 14 Studien über Online-Datenbanken identifiziert und in die Analyse der sieben Polymorphismen rs2228570 (FokI), rs731236 (Taql), rs1544410 (Bsml), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2), rs7975232 (Apal) und rs739837 (BglI) eingeschlossen werden.

In dieser umfassenden systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigen die SNPs rs2228570 (FokI), rs7975232 (Apal) und rs1544410 (Bsml) des VDR-Gens signifikante Assoziationen mit dem Melanomrisiko in der kauasischen Bevölkerung.

Den Ergebnissen dieser Metaanalyse zufolge erhöht sich für Träger der Variante f des Polymorphismus FokI (Ff + ff vs. FF) das Melanomrisiko um 22%. Ebenso kann aufgrund des Gesamtergebnisses der Sensitivitätsanalyse des Polymorphismus Apal für Träger des Allels a (Aa + aa vs. AA) von einer Risikoerhöhung um 20% ausgegangen werden. Im Gegensatz dazu reduziert sich für Träger der Variante B des Polymorphismus Bsml (Bb + BB vs. bb) das Melanomrisiko um 16%.

Die Varianten der SNPs rs731236 (Taql), rs4516035 (A-1012G), rs11568820 (Cdx2) und rs739837 (BglI) stehen, den Ergebnissen dieser Metaanalyse zufolge, nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung oder Reduktion des malignen Melanoms im Zusammenhang.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können die Resultate bisheriger Metaanalysen zu diesem Thema zum Großteil verifizieren. Die Funktionen einzelner Polymorphismen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Um das komplexe Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren des malignen Melanoms besser zu verstehen, sollten auch Subgruppenanalysen in zukünftigen Studien und Metaanalysen durchgeführt werden.

Darum wären noch mehr umfassende Studien wichtig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Auswirkungen der Polymorphismen auf genetischer und klinischer Ebene in Bezug auf das Melanomrisiko besser zu verstehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S, Takeda E (1997) A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 12:915–921
2. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, Kubota M, Yoshida S, Ikeda M, Watabe F, Kanemasa Y, Takeda E (2001) The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 16:1256–1264
3. Bai Y-H, Lu H, Hong D, Lin C-C, Yu Z, Chen B-C (2012) Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a systematic meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18:1672–1679
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199–6206
5. Barroso E, Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Sendagorta E, Floristan U, Feito M, Aviles JA, Martin-Gonzalez M, Arias JI, Zamora P, Blanco M, Lazaro P, Benitez J, Ribas G (2008) Genetic analysis of the vitamin D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case-control studies. *BMC cancer* 8:385
6. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, Barnhill R (2005) Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97:195–199
7. Berwick M, Erdei EO (2013) Vitamin D and melanoma incidence and mortality. *Pigment Cell & Melanoma Research* 26:9–15
8. Bikle DD (2014) Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21:319–329
9. Bland JM, Altman DG (2000) Statistics notes. The odds ratio. *BMJ* 320:1468
10. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 1:97–111
11. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A (2006) Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:156–162
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M, Bornhövd E, Herausgeber (2005) Dermatologie und Venerologie. 5. Auflage edition. Springer Medizin, Heidelberg
13. Brożyna AA, Jóźwicki W, Slominski AT (2014) Decreased VDR expression in cutaneous melanomas as marker of tumor progression: new data and analyses. *Anticancer Res* 34:2735–2743

14. Buddecke E (2002) Molekulare Medizin: eine systematische Einführung. ecomed, Landsberg/Lech
15. Cauci S, Maione V, Buligan C, Linussio M, Serraino D, Stinco G (2017) BsmI (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy. *Cancer Biology & Medicine* 14:302–318
16. Chakravarti A (2001) To a future of genetic medicine. *Nature* 409:822–823
17. Chang Y, Newton-Bishop JA, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, Berwick M, Bracci PM, Elwood JM, Ernstoff MS, Green AC, Gruis NA, Holly EA, Ingvar C, Kanetsky PA, Karagas MR, Le Marchand L, Mackie RM, Olsson H, Østerlind A, Rebbeck TR, Reich K, Sasieni P, Siskind V, Swerdlow AJ, Titus-Ernstoff L, Zens MS, Ziegler A, Barrett JH (2009) A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *International Journal of Cancer* 124:420–428
18. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF (2007) Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 460:213–217
19. Colin EM, Weel AE, Uitterlinden AG, Buurman CJ, Birkenhäger JC, Pols HA, van Leeuwen JP (2000) Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:211–216
20. Colston K, Colston MJ, Feldman D (1981) 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 108:1083–1086
21. Curran JE, Vaughan T, Lea RA, Weinstein SR, Morrison NA, Griffiths LR (1999) Association of A vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer* 83:723–726
22. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS (2007) Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684–700
23. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition* 80:1689S–96S
24. Demetriou SK, Ona-Vu K, Teichert AE, Cleaver JE, Bikle DD, Oh DH (2012) Vitamin D receptor mediates DNA repair and is UV inducible in intact epidermis but not in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 132:2097–2100
25. Denzer N, Vogt T, Reichrath J (2011) Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermato-Endocrinology* 3:205–210
26. Diepgen TL, Mahler V (2002) The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61:1–6
27. Egan KM (2009) Vitamin D and melanoma. *Annals of Epidemiology* 19:455–461

28. Evans SR, Houghton AM, Schumaker L, Brenner RV, Buras RR, Davoodi F, Nauta RJ, Shabahang M (1996) Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res* 61:127–133
29. Fang Y, van Meurs JBJ, Bergink AP, Hofman A, van Duijn CM, van Leeuwen JPTM, Pols HAP, Uitterlinden AG (2003) Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. *J Bone Miner Res* 18:1632–1641
30. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 41:45–60
31. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré J-F, Maisonneuve P, Testori A (2009) Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45:634–641
32. Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, Pasquali E, Raimondi S (2014) Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 810:69–105
33. Gapska P, Scott RJ, Serrano-Fernandez P, Mirecka A, Rassoud I, Górski B, Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, Nagay L, Maleszka R, Sulikowski M, Lubinski J, Debnik T (2009) Vitamin D receptor variants and the malignant melanoma risk: a population-based study. *Cancer Epidemiology* 33:103–107
34. Gnagnarella P, Pasquali E, Serrano D, Raimondi S, Disalvatore D, Gandini S (2014) Vitamin D receptor polymorphism FokI and cancer risk: a comprehensive meta-analysis. *Carcinogenesis* 35:1913–1919
35. Greim H, Herausgeber (2017) *Das Toxikologiebuch: Grundlagen, Verfahren, Bewertung*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
36. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, Wang L, Sato K, Satoh S, Akao T, Tsuchiya N, Shimoda N, Wada Y, Koizumi A, Chihara J, Ogawa O, Kato T (2000) Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 60:305–308
37. Halsall JA, Osborne JE, Potter L, Pringle JH, Hutchinson PE (2004) A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma. *British Journal of Cancer* 91:765–770
38. Halsall JA, Osborne JE, Epstein MP, Pringle JH, Hutchinson PE (2009) The unfavorable effect of the A allele of the vitamin D receptor promoter polymorphism A-1012G has different mechanisms related to susceptibility and outcome of malignant melanoma. *Dermato-Endocrinology* 1:54–57
39. Han J, Colditz GA, Hunter DJ (2007) Polymorphisms in the MTHFR and VDR genes and skin cancer risk. *Carcinogenesis* 28:390–397

40. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW (1998) The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 13:325–349
41. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Löffler G, Petrides PE, Herausgeber (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9., vollständig überarbeitete Auflage edition. Springer, Berlin Heidelberg
42. Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. URL: www.handbook.cochrane.org
43. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P (1980) Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science (New York, NY)* 210:203–205
44. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 357:266–281
45. Holick MF (2017) Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 996:137–154
46. Horn F (2015) Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 6., überarbeitete Auflage edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
47. Hosking L, Lumsden S, Lewis K, Yeo A, McCarthy L, Bansal A, Riley J, Purvis I, Xu C-F (2004) Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *Eur J Hum Genet* 12:395–399
48. Hou W, Wan X, Fan J (2015) Variants Fok1 and Bsm1 on VDR are associated with the melanoma risk: evidence from the published epidemiological studies. *BMC genetics* 16:14
49. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, Jones PW, York C, Strange RC, Fryer AA (2000) Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 6:498–504
50. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, Jones PW, York C, Strange RC, Fryer AA (2000) Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 6:498–504
51. International HapMap Consortium (2003) The International HapMap Project. *Nature* 426:789–796
52. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM, Bostick RM, Potter JD (2001) Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:869–874

53. Köstner K, Denzer N, Müller CSL, Klein R, Tilgen W, Reichrath J (2009) The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Research* 29:3511–3536
54. La Marra F, Stinco G, Buligan C, Chiriacò G, Serraino D, Di Loreto C, Cauci S (2017) Immunohistochemical evaluation of vitamin D receptor (VDR) expression in cutaneous melanoma tissues and four VDR gene polymorphisms. *Cancer Biology & Medicine* 14:162–175
55. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigenthaler T, Metzler G, Moehrle M, Breuninger H, Garbe C (2008) Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 112:1795–1804
56. Lee YH, Gyu Song G (2015) Vitamin D receptor FokI, Bsml, Taql, Apal, and EcoRV polymorphisms and susceptibility to melanoma: a meta-analysis. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology* 20:235–243
57. Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsch J, Meurer M (2001) UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol* 117:1179–1185
58. Lewis CM (2002) Genetic association studies: design, analysis and interpretation. *Brief Bioinformatics* 3:146–153
59. Li C, Liu Z, Zhang Z, Strom SS, Gershenwald JE, Prieto VG, Lee JE, Ross MI, Mansfield PF, Cormier JN, Duvic M, Grimm EA, Wei Q (2007) Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma. *The Journal of Investigative Dermatology* 127:276–280
60. Li C, Liu Z, Wang LE, Gershenwald JE, Lee JE, Prieto VG, Duvic M, Grimm EA, Wei Q (2008) Haplotype and genotypes of the VDR gene and cutaneous melanoma risk in non-Hispanic whites in Texas: a case-control study. *International Journal of Cancer* 122:2077–2084
61. Mandelcorn-Monson R, Marrett L, Kricker A, Armstrong BK, Orlow I, Goumas C, Paine S, Rosso S, Thomas N, Millikan RC, Pole JD, Cotignola J, Rosen C, Kanetsky PA, Lee-Taylor J, Begg CB, Berwick M (2011) Sun exposure, vitamin D receptor polymorphisms FokI and Bsml and risk of multiple primary melanoma. *Cancer Epidemiology* 35:e105–110
62. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE (2000) 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 87:214–220
63. McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL (2009) Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 29:111–132
64. Mocellin S, Nitti D (2008) Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 113:2398–2407
65. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62:1006–1012

66. Morgese F, Soldato D, Pagliarella S, Giampieri R, Brancorsini D, Torniai M, Rinaldi S, Savini A, Onofri A, Scarpelli M, Berardi R (2017) Impact of phosphoinositide-3-kinase and vitamin D3 nuclear receptor single-nucleotide polymorphisms on the outcome of malignant melanoma patients. *Oncotarget* 8:75914–75923
67. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA (1992) Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6665–6669
68. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1994) Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284–287
69. Orlow I, Roy P, Reiner AS, Yoo S, Patel H, Paine S, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, Millikan RC, Thomas NE, Gruber SB, Anton-Culver H, Rosso S, Gallagher RP, Dwyer T, Kanetsky PA, Busam K, From L, Begg CB, Berwick M, GEM Study Group (2012) Vitamin D receptor polymorphisms in patients with cutaneous melanoma. *International Journal of Cancer* 130:405–418
70. Orlow I, Reiner AS, Thomas NE, Roy P, Kanetsky PA, Luo L, Paine S, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, Rosso S, Zanetti R, Gruber SB, Anton-Culver H, Gallagher RP, Dwyer T, Busam K, Begg CB, Berwick M, GEM Study Group (2016) Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. *Carcinogenesis* 37:30–38
71. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, Thomas NE, Luo L, Corrales-Guerrero S, Cust AE, Sacchetto L, Zanetti R, Rosso S, Armstrong BK, Dwyer T, Venn A, Gallagher RP, Gruber SB, Marrett LD, Anton-Culver H, Busam K, Begg CB, Berwick M, GEM Study Group (2018) The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell & Melanoma Research* 31:287–296
72. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S (2017) Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 54:34–42
73. Peña-Chile M, Blanquer-Maceiras M, Ibarrola-Villava M, Martinez-Cadenas C, Martin-Gonzalez M, Gomez-Fernandez C, Mayor M, Aviles JA, Lluch A, Ribas G (2013) Genetic variants in PARP1 (rs3219090) and IRF4 (rs12203592) genes associated with melanoma susceptibility in a Spanish population. *BMC cancer* 13:160
74. Povey JE, Darakhshan F, Robertson K, Bisset Y, Mekky M, Rees J, Doherty V, Kavanagh G, Anderson N, Campbell H, MacKie RM, Melton DW (2007) DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma. *Carcinogenesis* 28:1087–1093
75. Pulito C, Terrenato I, Di Benedetto A, Korita E, Goeman F, Sacconi A, Biagioli F, Blandino G, Strano S, Muti P, Mottolese M, Falvo E (2015) Cdx2 polymorphism affects the activities of vitamin D receptor in human breast cancer cell lines and human breast carcinomas. *PLoS ONE* 10:e0124894

76. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S (2009) Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 30:1170–1180
77. Raimondi S, Pasquali E, Gnagnarella P, Serrano D, Disalvatore D, Johansson HA, Gandini S (2014) BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene and cancer risk: a comprehensive meta-analysis. *Mutation Research* 769:17–34
78. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang Y-M, Beswick S, Kukalizch K, Affleck P, Leake S, Haynes S, Karpavicius B, Marsden J, Gerry E, Bale L, Bertram C, Field H, Barth JH, Silva IDS, Swerdlow A, Kanetsky PA, Barrett JH, Bishop DT, Bishop JAN (2009) Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990) 45:3271–3281
79. Rassner G, Steinert U, Schlagenhauff B (1997) *Dermatologie: Lehrbuch und Atlas*. 5., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage edition. Urban & Schwarzenberg, München
80. RKI (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. . URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf
81. Santonocito C, Capizzi R, Concolino P, Lavieri MM, Paradisi A, Gentileschi S, Torti E, Rutella S, Rocchetti S, Di Carlo A, Di Stasio E, Ameglio F, Zuppi C, Capoluongo E (2007) Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor BsmI polymorphism. *The British Journal of Dermatology* 156:277–282
82. Schäfer A, Emmert S, Kruppa J, Schubert S, Tzvetkov M, Mössner R, Reich K, Berking C, Volkenandt M, Pföhler C, Schön MP, Vogt T, König IR, Reichrath J (2012) No association of vitamin D metabolism-related polymorphisms and melanoma risk as well as melanoma prognosis: a case-control study. *Archives of Dermatological Research* 304:353–361
83. Schartl M, Arand M, Herausgeber (2009) *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen: große Faltafel mit Stoffwechselübersicht; [mit herausnehmbarer Stoffwechselkarte & interaktiver Lerneinheit zum Citratzyklus; mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]*. 1. Aufl edition. Elsevier, Urban & Fischer, München
84. Soong S, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF, Gimotty P, AJCC Melanoma Task Force (2010) Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database. *Ann Surg Oncol* 17:2006–2014
85. Stern C (1943) THE HARDY-WEINBERG LAW. *Science* 97:137–138
86. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF (1979) Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 206:1188–1190

87. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA (2014) Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 348:g2035
88. Trikalinos TA, Salanti G, Khoury MJ, Ioannidis JPA (2006) Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *Am J Epidemiol* 163:300–309
89. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM (2004) Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 338:143–156
90. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, van Leeuwen H, Pols HAP (2004) Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89–90:187–193
91. Viechtbauer, W. (2010) Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software* 36:1–48
92. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT, Haussler CA, Galligan MA, Thatcher ML, Encinas Dominguez C, Haussler MR (2001) Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Molecular and Cellular Endocrinology* 177:145–159
93. Yamamoto H, Miyamoto K, Li B, Taketani Y, Kitano M, Inoue Y, Morita K, Pike JW, Takeda E (1999) The caudal-related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. *J Bone Miner Res* 14:240–247
94. Zeljic K, Kandolf-Sekulovic L, Supic G, Pejovic J, Novakovic M, Mijuskovic Z, Magic Z (2014) Melanoma risk is associated with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Melanoma Research* 24:273–279
95. Zhao X-Z, Yang B-H, Yu G-H, Liu S-Z, Yuan Z-Y (2014) Polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes and skin cancer risk in European population: a meta-analysis. *Archives of Dermatological Research* 306:545–553

7 Anhang

Tabelle A1. In der Literatur beschriebene funktionelle Auswirkungen der VDR-Gen-Polymorphismen

Polymorphismus	Auswirkungen
rs2228570 (FokI)	Bei Vorliegen des selteneren Allels f entsteht ein längeres VDR-Protein, welches nach Stimulation mit 1,25(OH) ₂ D ₃ eine geringere Aktivität zeigt [25,48,53,95]
rs731236 (TaqI)	Träger des Genotyps TT zeigten ein niedrigeres Level an zirkulierendem, aktiven Vitamin D ₃ [25]; möglicher Einfluss auf mRNA-Stabilität und Regulation der Transkription [64]; Kopplungsungleichgewicht mit rs1544410 (Bsml) und rs7975232 (Apal)* [89]
rs1544410 (Bsml)	Möglicher Einfluss auf die Genexpression durch Regulation der mRNA-Stabilität [25,77,89] durch Kopplungsungleichgewicht mit Poly(A)-Mikrosatellit [77]; Kopplungsungleichgewicht auch mit rs7975232 (Apal) und rs731236 (TaqI) * [89]
rs4516035 (A-1012G)	Bei Vorliegen des Allels A liegt im Gegensatz zum Allel G keine Bindestelle für den Transkriptionsfaktor GATA-3 vor. Möglicher Einfluss auf das Immunsystem durch GATA-3 (involviert in Differenzierung von TH2-Zellen) [48]; Kopplungsungleichgewicht mit rs11568820 (Cdx2) [48]
rs11568820 (Cdx2)	Höhere VDR-Gen-Transkriptionsaktivität bei Vorliegen des selteneren Allels A [64]; Kopplungsungleichgewicht mit rs4516035 (A-1012G) [48]
rs7975232 (Apal)	Möglicher Einfluss auf mRNA-Stabilität [53], Kopplungsungleichgewicht mit rs1544410 (Bsml) und rs731236 (TaqI)* [89]
rs739837 (BglII)	Bislang keine relevanten Erkenntnisse

*In-vitro-Studien zeigten, dass der baT (Bsml/Apal/TaqI) Haplotyp im Vergleich zu BAt eine geringere Reporter-Genaktivität und niedrigere mRNA-Level aufwies [64]

Tabelle A2. Bezeichnungen der Genotypen

SNP	homozygoter	Heterozygoter	homozygoter
	Genotyp (häufiger vorkommend)	Genotyp	Genotyp (seltener vorkommend)
rs2228570 (FokI)	FF (GG, CC)	Ff (GA, CT)	ff (AA, TT)
rs731236 (TaqI)	TT (AA, TT)	Tt (AG, TC)	tt (GG, CC)
rs1544410 (Bsml)	bb (CC, GG)	Bb (CT, GA)	BB (TT, AA)
rs4516035 (A-1012G)	AA (TT)	AG (TC)	GG (CC)
rs11568820 (Cdx2)	GG	GA	AA
rs7975232 (Apal)	AA (AA)	Aa (AC)	aa (CC)
rs739837 (BglI)	TT	TG	GG

Die in dieser Arbeit verwendeten Bezeichnungen der Genotypen sind vorangestellt und in Klammern weitere verwendete Bezeichnungen aus den eingeschlossenen Studien aufgeführt.

Tabelle A3. Weltweite relative Allelhäufigkeiten der VDR-Gen-Polymorphismen und berechnete Genotyphäufigkeiten

SNP	Häufigkeit		
	Allel/Genotyp (häufiger vorkommend)	Heterozygoter Genotyp	Allel/Genotyp (seltener vorkommend)
rs2228570 (FokI)	F (G) = 0,63 FF = 39,69 %	Ff = 46,62 %	f (A) = 0,37 ff = 13,69 %
rs731236 (Taql)	T (A) = 0,68 TT = 46,24 %	Tt = 43,52 %	t (G) = 0,32 tt = 10,24 %
rs1544410 (Bsml)	b (C) = 0,70 bb = 49 %	Bb = 42 %	B (T) = 0,30 BB = 9 %
rs4516035 (A-1012G)	A (T) = 0,82 AA = 67,24 %	AG = 29,52 %	G (C) = 0,18 GG = 3,24 %
rs11568820 (Cdx2)	G (C) = 0,54 GG = 29,16 %	GA = 51,84 %	A (T) = 0,48 AA = 23,04 %
rs7975232 (Apal)	A (A) = 0,54 AA = 29,16 %	Aa = 49,68 %	a (C) = 0,46 aa = 21,16 %
rs739837 (BglI)	T = 0,53 TT = 28,09 %	TG = 50,88 %	G = 0,48 GG = 23,04 %

Die weltweiten relativen Allelhäufigkeiten wurden der Datenbank dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>, Februar 2019) entnommen. Mittels Hardy-Weinberg-Gleichung wurden die Genotyphäufigkeiten aus den Allelhäufigkeiten berechnet und in Prozent angegeben.

Tabelle A4. Genotyphäufigkeiten der Kontrollen aus den eingeschlossenen Studien

Polymorphismen	Genotyphäufigkeiten		
rs2228570 (FokI)	FF	Ff	ff
	39,71 %	46,11 %	14,18 %
rs731236 (Taql)	TT	Tt	tt
	37 %	47,25 %	15,76 %
rs1544410 (Bsml)	bb	Bb	BB
	34,59 %	48,87 %	16,54 %
rs4516035 (A-1012G)	AA	AG	GG
	32,78 %	48,51 %	18,70 %
rs11568820 (Cdx2)	GG	GA	AA
	63,25 %	32,07 %	4,68 %
rs7975232 (Apal)	AA	Aa	aa
	31,32 %	47,22 %	21,46 %
rs739837 (BglII)	TT	TG	GG
	23,18 %	52,52 %	24,30 %

Repräsentativ für die Verteilung der Genotypen in den eingeschlossenen Studien wurden anhand der Studienteilnehmeranzahl der Kontrollgruppen die Genotyphäufigkeiten berechnet und in Prozent angegeben.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

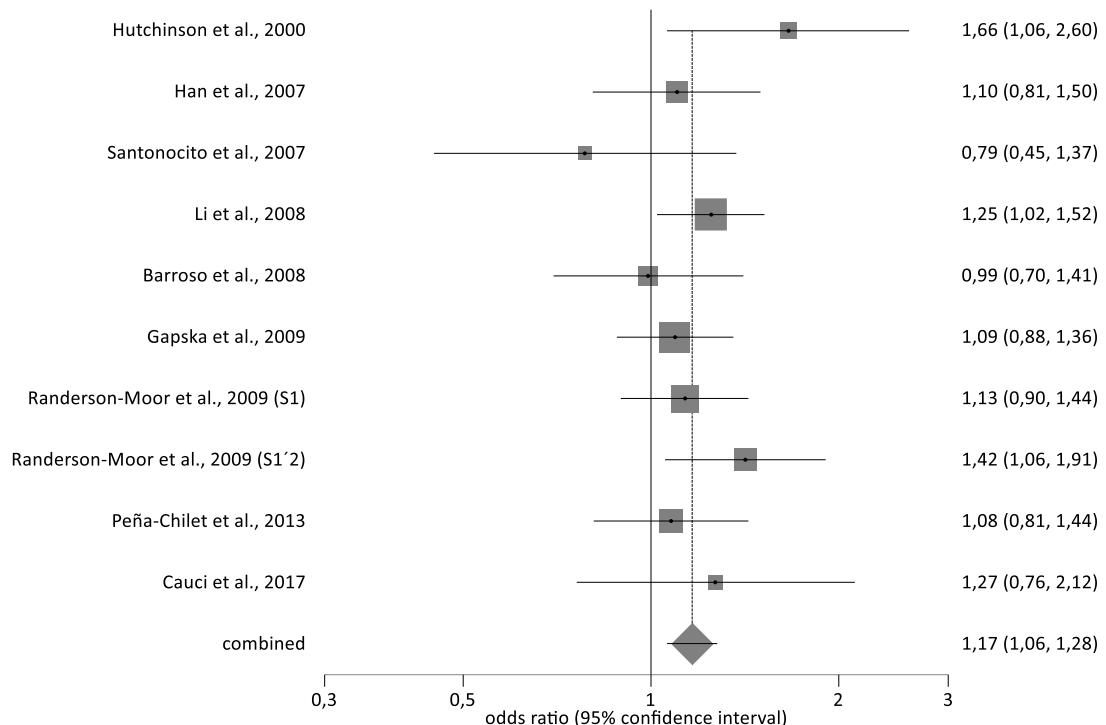


Abbildung A1. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (FokI) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (Ff + ff vs. FF)

Der Forest Plot, basierend auf zehn Studien, zeigt eine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs2228570 (FokI) im Hinblick auf das Melanomrisiko mit einer Risikoerhöhung um 17% (OR [95%-KI] = 1,17 [1,06-1,28]) im dominanten Modell.

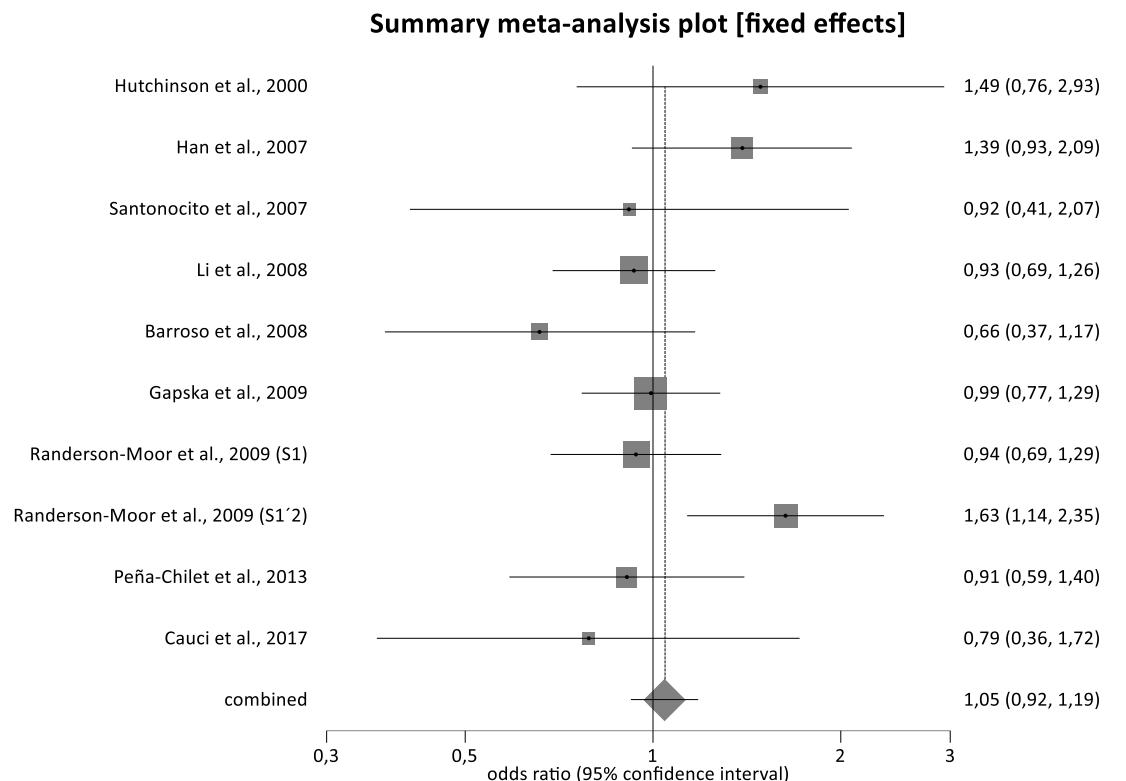


Abbildung A2. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (FokI) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)

Der Forest Plot, basierend auf zehn Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,05 [0,92-1,19] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs2228570 (FokI) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

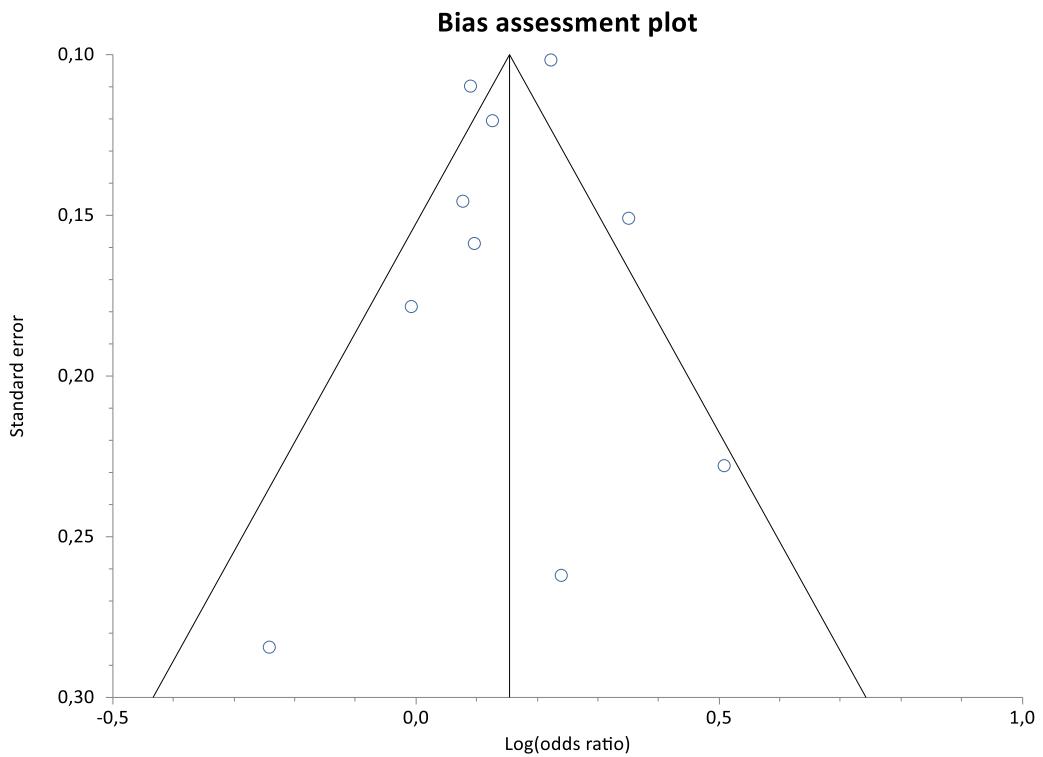


Abbildung A3. Sensitivitätsanalyse. *Funnel Plot* der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Ff + ff$ vs. FF)

Die Asymmetrie des *Funnel Plots*, basierend auf zehn Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,86 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

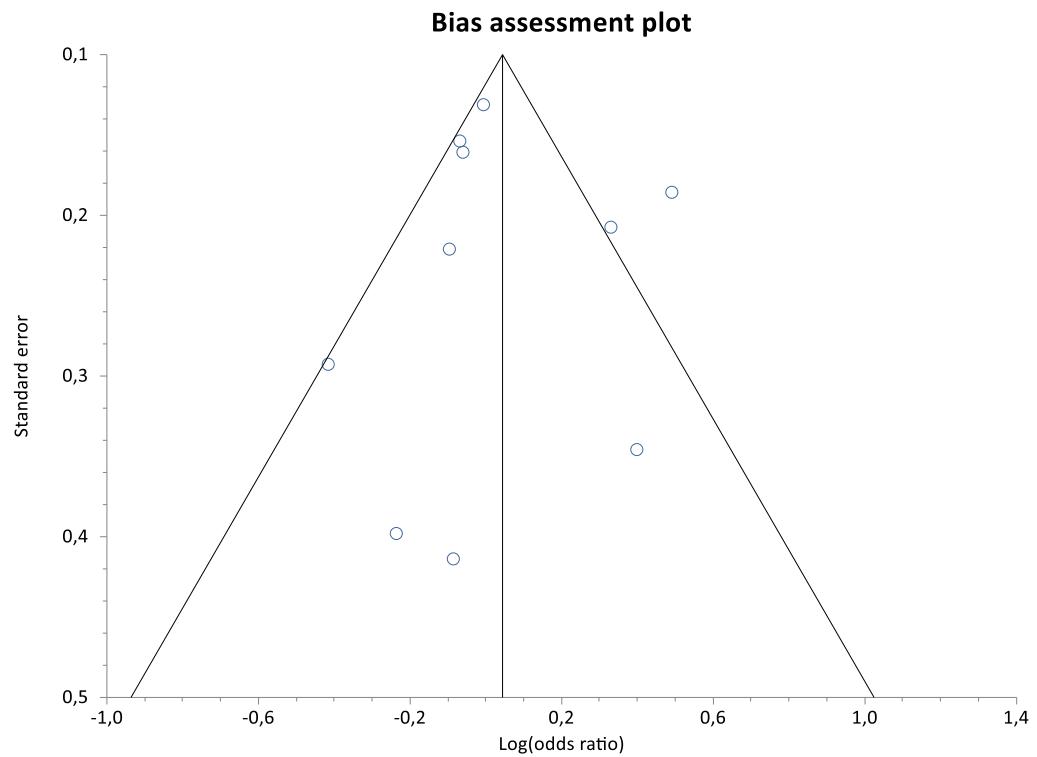


Abbildung A4. Sensitivitätsanalyse. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs2228570 (Fokl) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (ff vs. FF + Ff)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf zehn Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,89 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

Summary meta-analysis plot [random effects]

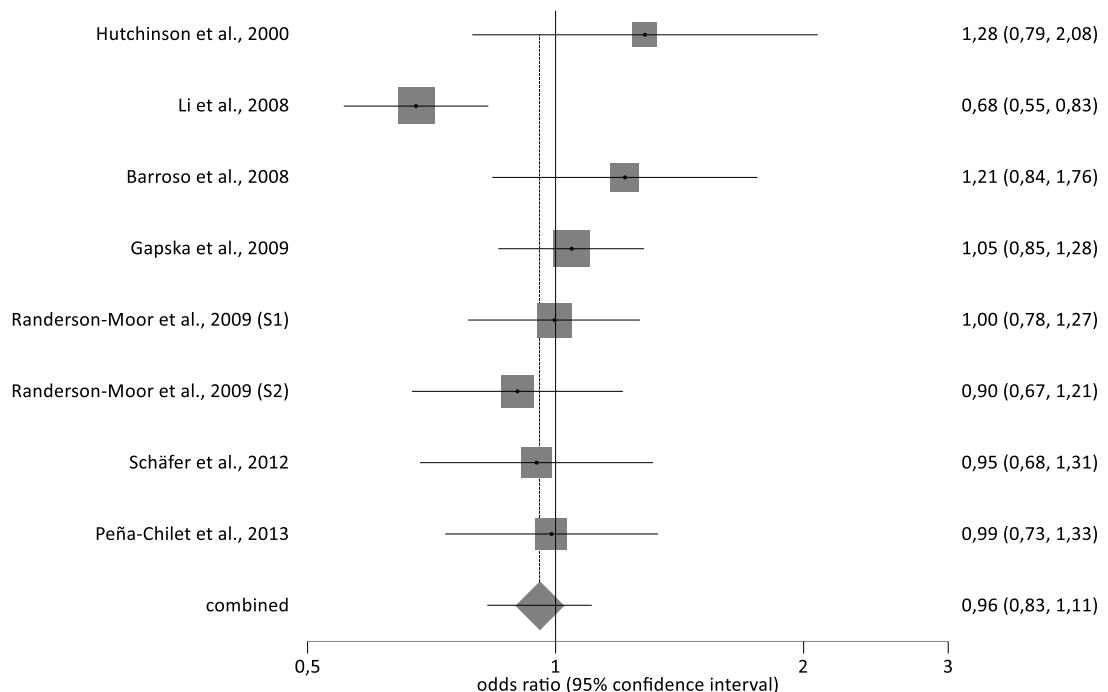


Abbildung A5. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Tt + tt$ vs. TT)

Der Forest Plot, basierend auf acht Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,96 [0,83-1,11] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs731236 (Taql) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

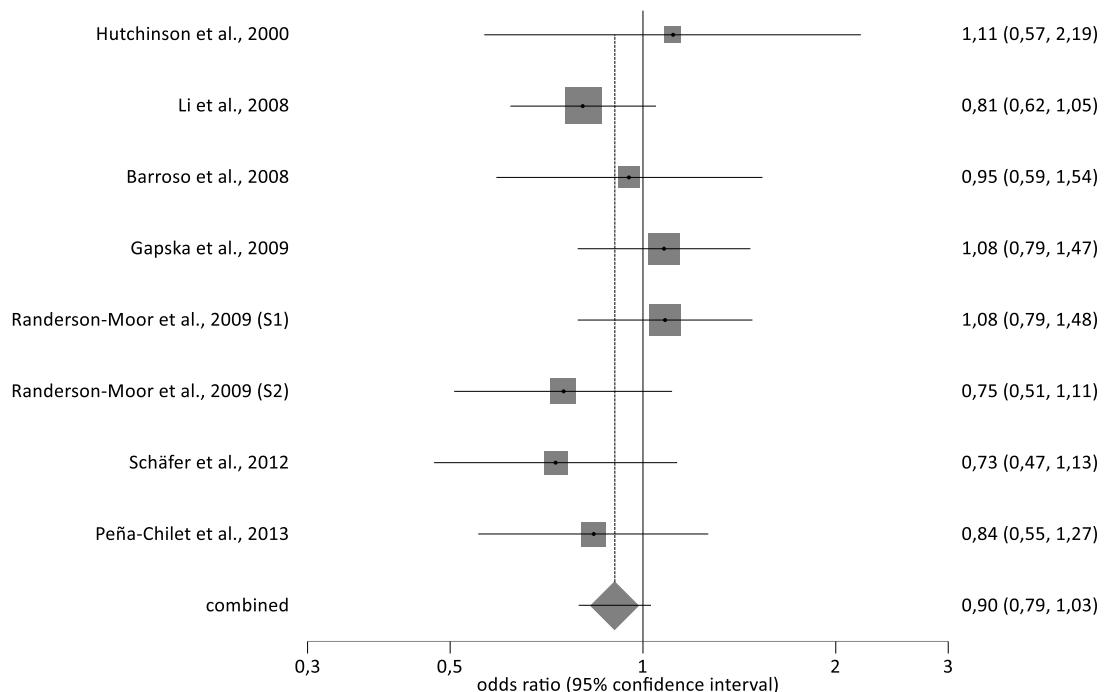


Abbildung A6. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)

Der Forest Plot, basierend auf acht Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 0,90 [0,79-1,03] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs731236 (Taql) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

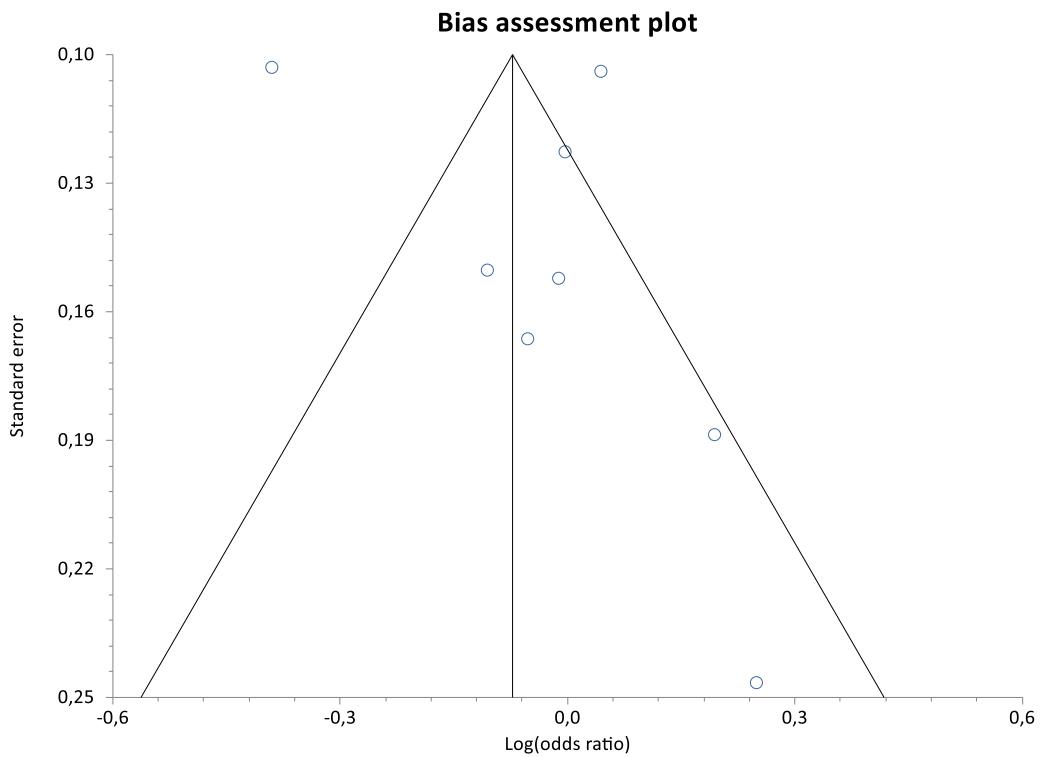


Abbildung A7. Sensitivitätsanalyse. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell ($Tt + tt$ vs. TT)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf acht Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,15 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

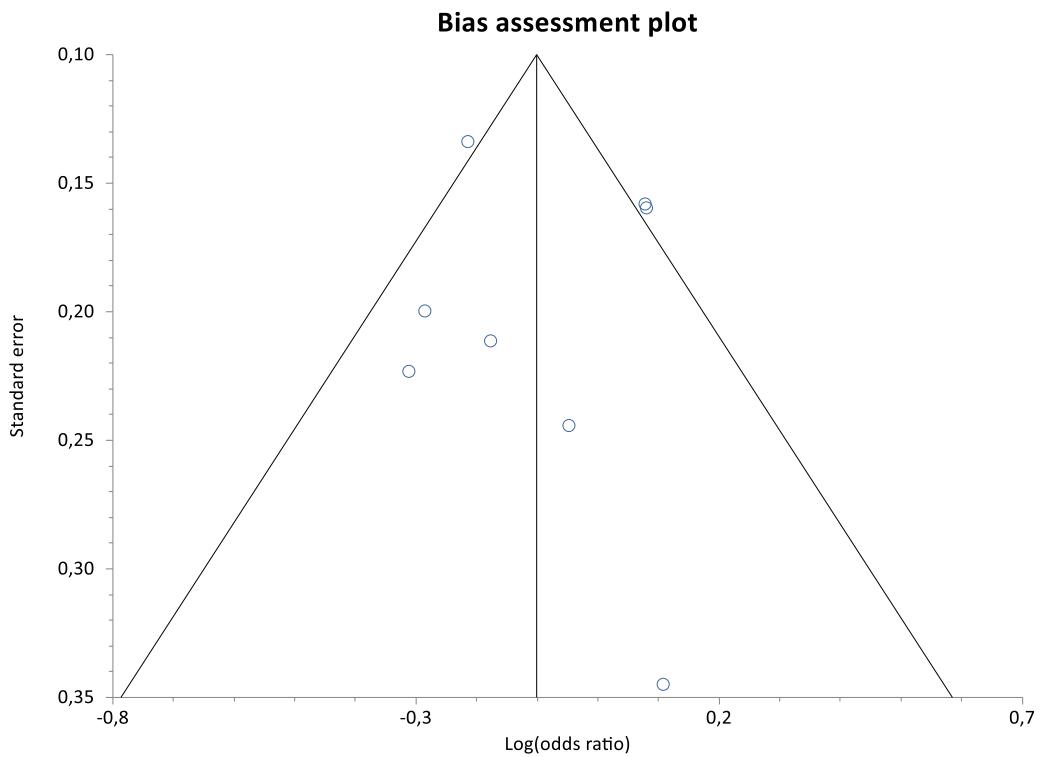


Abbildung A8. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs731236 (Taql) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (tt vs. TT + Tt)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf acht Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,99 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

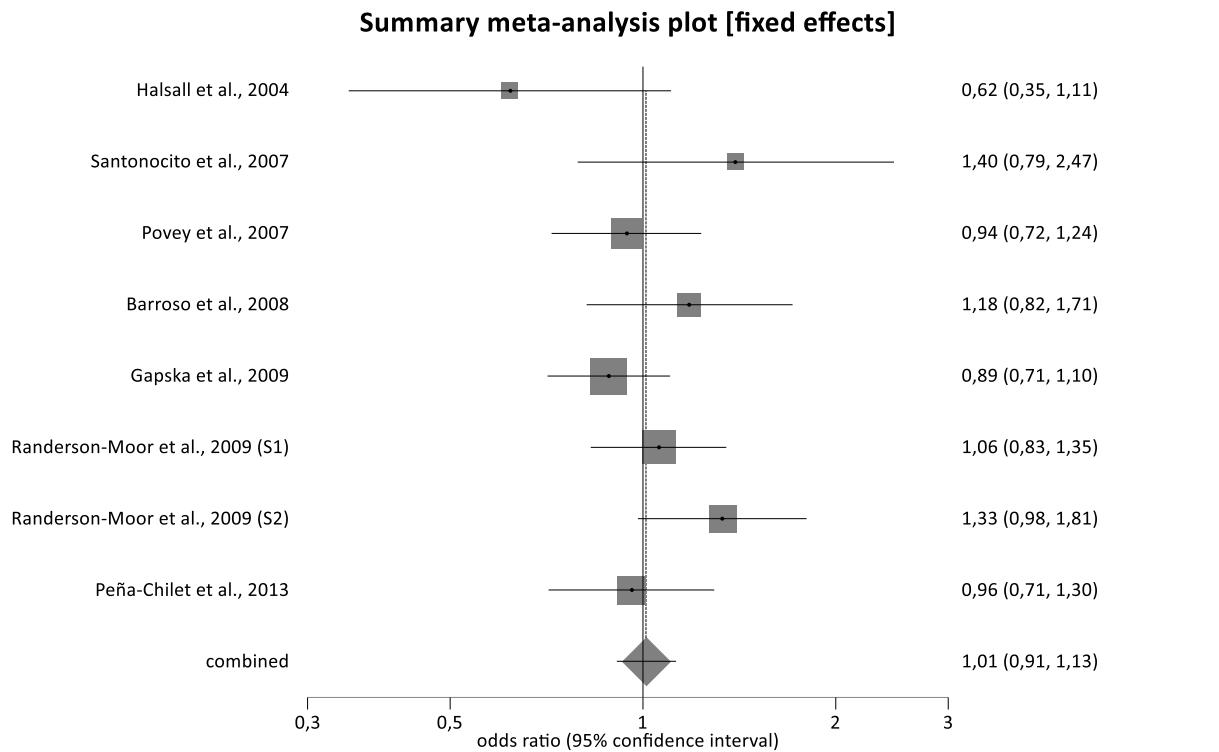


Abbildung A9. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)

Der Forest Plot, basierend auf acht Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,01 [0,91-1,13] (OR [95%-KI]) im dominanten Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

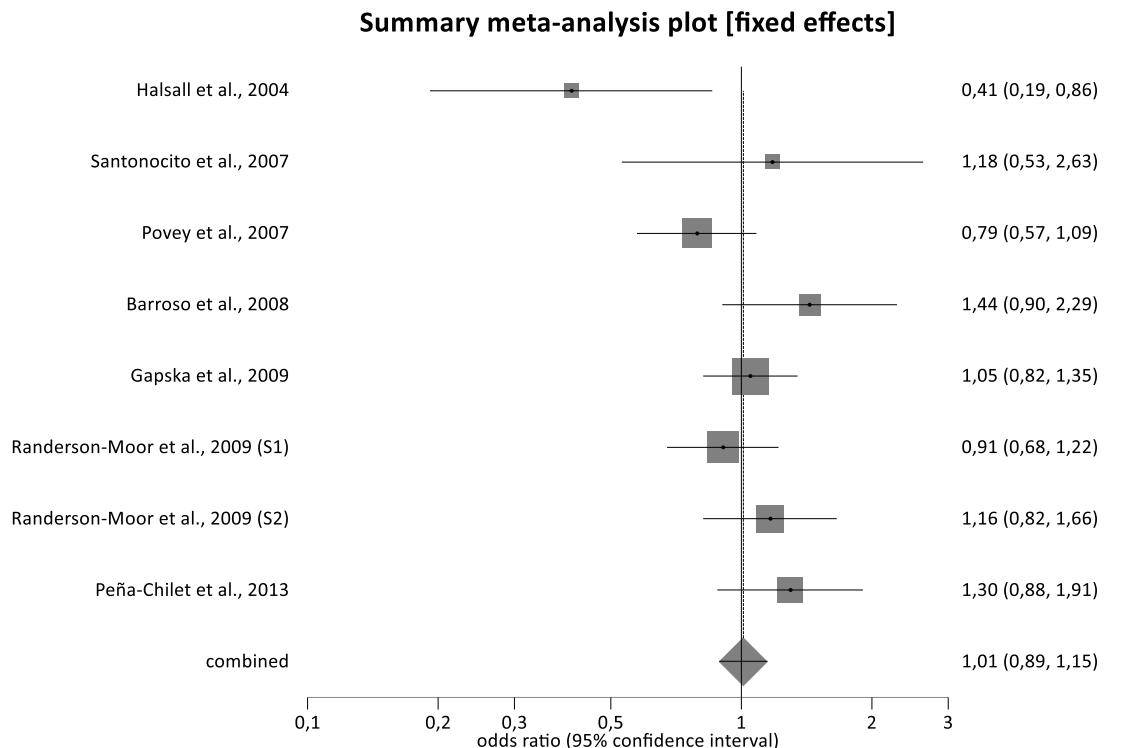


Abbildung A10. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)

Der Forest Plot, basierend auf acht Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,01 [0,89-1,15] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

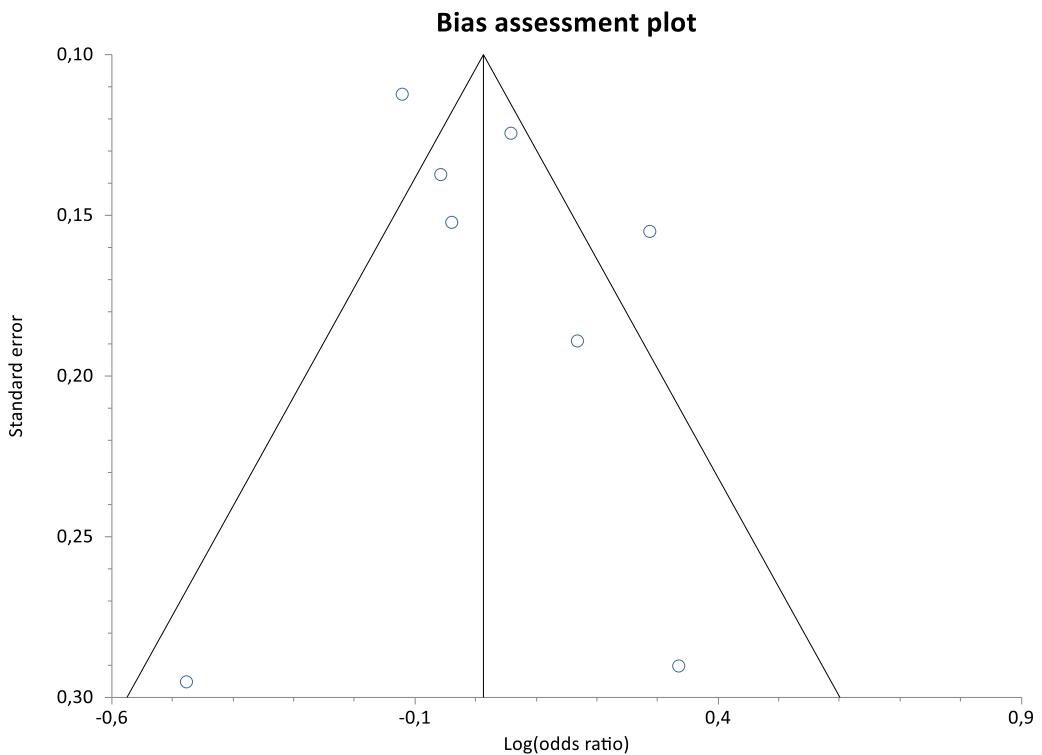


Abbildung A11. Sensitivitätsanalyse. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im dominanten Modell (AG + GG vs. AA)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf acht Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,77 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

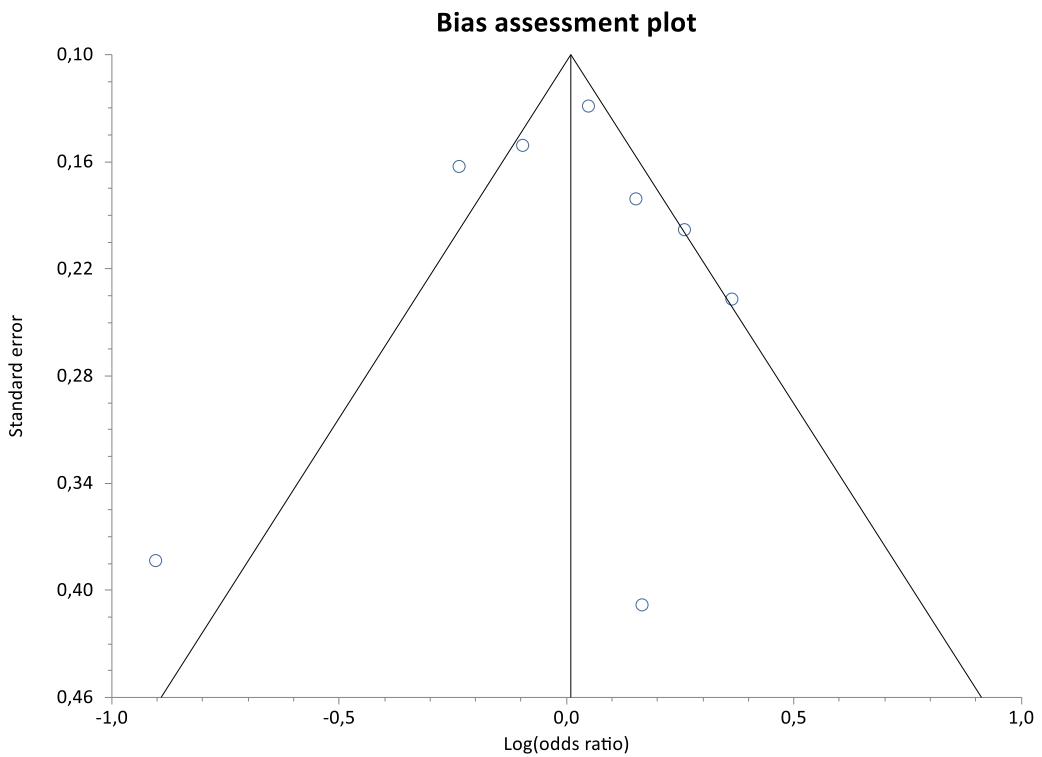


Abbildung A12. Sensitivitätsanalyse. Funnel Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs4516035 (A-1012G) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (GG vs. AA + AG)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf acht Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p -Wert von 0,78 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Jedoch lässt der p -Wert aufgrund der geringen Studienanzahl keine schlussendliche Folgerung über einen möglichen Hinweis einer Publikationsverzerrung zu.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

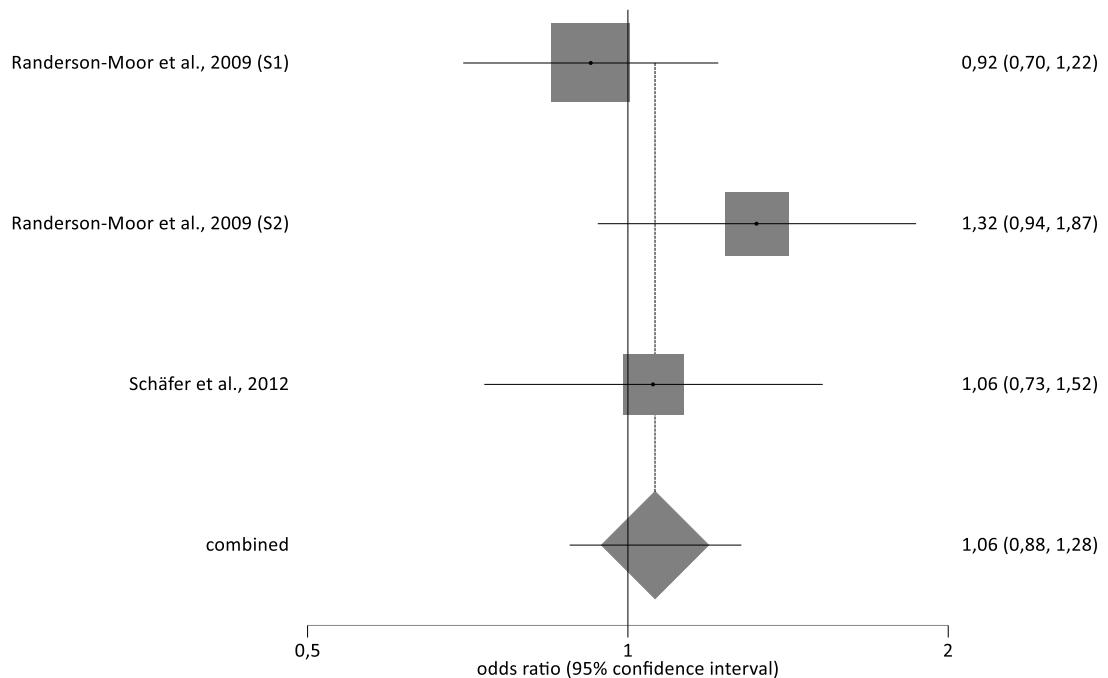


Abbildung A13. Sensitivitätsanalyse. Forest Plot der Metaanalyse über die Assoziation des VDR-Gen-Polymorphismus rs7975232 (Apal) mit dem Melanomrisiko im rezessiven Modell (aa vs. AA + Aa)

Der Forest Plot, basierend auf drei Studien, zeigt einen Gesamtschätzer von 1,06 [0,88-1,28] (OR [95%-KI]) im rezessiven Modell. Somit liegt hier keine statistisch signifikante Assoziation des Polymorphismus rs7975232 (Apal) im Hinblick auf das Melanomrisiko vor.

Tabelle A5. Sensitivitätsanalyse. Ergebnisübersicht der Metaanalysen über die Assoziation der sieben in die Untersuchung eingeschlossenen Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und dem Melanomrisiko

SNP	Anzahl der Studien (n)	Anzahl der Fälle (n)	Anzahl Kontrollen (n)	Gesamtschätzer OR [95% Konfidenzintervall]	Modell	I^2 (%)
rs2228570 (Fokl)	11	4506	4409			
Ff+ff vs. FF (dominant)				1,17 [1,06-1,28]	F	0
ff vs. FF+Ff (rezessiv)				1,05 [0,92-1,19]	F	32,4
rs731236 (Taql)	9	4319	3630			
Tt+tt vs. TT (dominant)				0,96 [0,83-1,11]	R	53,4
tt vs. TT+Tt (rezessiv)				0,90 [0,79-1,03]	F	0
rs4516035 (A-1012G)	9	3855	4953			
AG+GG vs. AA (dominant)				1,01 [0,91-1,13]	F	28
GG vs. AA+AG (rezessiv)				1,01 [0,89-1,15]	F	46,7
rs7975232 (Apal)	4	1724	1421			
Aa+aa vs. AA (dominant)				1,20 [1,01-1,42]	F	0
aa vs. AA+Aa (rezessiv)				1,06 [0,88-1,28]	F	21,2

Abkürzungen: F = Modell mit festem Effekt (Fixed Effects Model); R = Modell mit gemischten Effekten (Random Effects Model)

8 Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Familie von Herzen danken, welche mir mein Studium ermöglicht hat und mich stets unterstützt.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. J. Reichrath danke ich vielmals für das interessante Thema, die ausgezeichnete Betreuung mit seiner stets hilfsbereiten und präzisen Vorgehensweise.

Ein großer Dank geht auch an meinen statistischen Berater Jakob Schöpe. Für sein außergewöhnlich großes Engagement und seine ständige Bereitschaft auf all meine vielen Fragen ausführliche Antworten zu geben, bin ich äußerst dankbar.

Des Weiteren möchte ich Univ.- Prof. Dr. S. Wagenpfeil für das hilfreiche Gespräch über die statistische Auswertung der Polymorphismen danken.

Ebenso geht ein besonderer Dank an Prof. Dr. rer. nat. J. Meyer, der mir viele Fragen zur Genetik beantwortet hat.

Zuletzt möchte ich all meinen lieben Freunden danken, die mich bei der Arbeit unterstützt und motiviert haben.