

Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer.

[Bojesen SE](#), [Pooley KA](#), [Johnatty SE](#), [Beesley J](#), [Michailidou K](#), [Tyrer JP](#), [Edwards SL](#), [Pickett HA](#), [Shen HC](#), [Smart CE](#), [Hillman KM](#), [Mai PL](#), [Lawrenson K](#), [Stutz MD](#), [Lu Y](#), [Karevan R](#), [Woods N](#), [Johnston RL](#), [French JD](#), [Chen X](#), [Weischer M](#), [Nielsen SF](#), [Maranian MJ](#), [Ghoussaini M](#), [Ahmed S](#), [Baynes C](#), [Bolla MK](#), [Wang Q](#), [Dennis J](#), [McGuffog L](#), [Barrowdale D](#), [Lee A](#), [Healey S](#), [Lush M](#), [Tessier DC](#), [Vincent D](#), [Bacot F](#); [Australian Cancer Study](#); [Australian Ovarian Cancer Study](#); [Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer \(kConFab\)](#); [Gene Environment Interaction and Breast Cancer \(GENICA\)](#); [Swedish Breast Cancer Study \(SWE-BCRA\)](#); [Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands \(HEBON\)](#); [Epidemiological study of BRCA1 & BRCA2 Mutation Carriers \(EMBRACE\)](#); [Genetic Modifiers of Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers \(GEMO\)](#), [Vergote I](#), [Lambrechts S](#), [Despierre E](#), [Risch HA](#), [González-Neira A](#), [Rossing MA](#), [Pita G](#), [Doherty JA](#), [Alvarez N](#), [Larson MC](#), [Fridley BL](#), [Schoof N](#), [Chang-Claude J](#), [Cicek MS](#), [Peto J](#), [Kalli KR](#), [Broeks A](#), [Armasu SM](#), [Schmidt MK](#), [Braaf LM](#), [Winterhoff B](#), [Nevanlinna H](#), [Konecny GE](#), [Lambrechts D](#), [Rogmann L](#), [Guénel P](#), [Teoman A](#), [Milne RL](#), [Garcia JJ](#), [Cox A](#), [Shridhar V](#), [Burwinkel B](#), [Marme F](#), [Hein R](#), [Sawyer EJ](#), [Haiman CA](#), [Wang-Gohrke S](#), [Andrulis IL](#), [Moysich KB](#), [Hopper JL](#), [Odunsi K](#), [Lindblom A](#), [Giles GG](#), [Brenner H](#), [Simard J](#), [Lurie G](#), [Fasching PA](#), [Carney ME](#), [Radice P](#), [Wilkins LR](#), [Swerdlow A](#), [Goodman MT](#), [Brauch H](#), [Garcia-Closas M](#), [Hillemanns P](#), [Winqvist R](#), [Dürst M](#), [Devilee P](#), [Runnebaum I](#), [Jakubowska A](#), [Lubinski J](#), [Mannermaa A](#), [Butzow R](#), [Bogdanova NV](#), [Dörk T](#), [Pelttari LM](#), [Zheng W](#), [Leminen A](#), [Anton-Culver H](#), [Bunker CH](#), [Kristensen V](#), [Ness RB](#), [Muir K](#), [Edwards R](#), [Meindl A](#), [Heitz F](#), [Matsuo K](#), [du Bois A](#), [Wu AH](#), [Harter P](#), [Teo SH](#), [Schwaab I](#), [Shu XO](#), [Blot W](#), [Hosono S](#), [Kang D](#), [Nakanishi T](#), [Hartman M](#), [Yatabe Y](#), [Hamann U](#), [Karlan BY](#), [Sangrajrang S](#), [Kjaer SK](#), [Gaborieau V](#), [Jensen A](#), [Eccles D](#), [Høgdall E](#), [Shen CY](#), [Brown J](#), [Woo YL](#), [Shah M](#), [Azmi MA](#), [Luben R](#), [Omar SZ](#), [Czene K](#), [Vierkant RA](#), [Nordestgaard BG](#), [Flyger H](#), [Vachon C](#), [Olson JE](#), [Wang X](#), [Levine DA](#), [Rudolph A](#), [Weber RP](#), [Flesch-Janys D](#), [Iversen E](#), [Nickels S](#), [Schildkraut JM](#), [Silva Idos S](#), [Cramer DW](#), [Gibson L](#), [Terry KL](#), [Fletcher O](#), [Vitonis AF](#), [van der Schoot CE](#), [Poole EM](#), [Hogervorst FB](#), [Tworoger SS](#), [Liu J](#), [Bandera EV](#), [Li J](#), [Olson SH](#), [Humphreys K](#), [Orlow I](#), [Blomqvist C](#), [Rodriguez-Rodriguez L](#), [Aittomäki K](#), [Salvesen HB](#), [Muranen TA](#), [Wik E](#), [Brouwers B](#), [Krakstad C](#), [Wauters E](#), [Halle MK](#), [Wildiers H](#), [Kiemeny LA](#), [Mulot C](#), [Aben KK](#), [Laurent-Puig P](#), [Altena AM](#), [Truong T](#), [Massuger LF](#), [Benitez J](#), [Pejovic T](#), [Perez JI](#), [Hoatlin M](#), [Zamora MP](#), [Cook LS](#), [Balasubramanian SP](#), [Kelemen LE](#), [Schneeweiss A](#), [Le ND](#), [Sohn C](#), [Brooks-Wilson A](#), [Tomlinson I](#), [Kerin MJ](#), [Miller N](#), [Cybulski C](#), [Henderson BE](#), [Menkiszak J](#), [Schumacher F](#), [Wentzensen N](#), [Le Marchand L](#), [Yang HP](#), [Mulligan AM](#), [Glendon G](#), [Engelholm SA](#), [Knight JA](#), [Høgdall CK](#), [Apicella C](#), [Gore M](#), [Tsimiklis H](#), [Song H](#), [Southey MC](#), [Jager A](#), [den Ouweland AM](#), [Brown R](#), [Martens JW](#), [Flanagan JM](#), [Kriege M](#), [Paul J](#), [Margolin S](#), [Siddiqui N](#), [Severi G](#), [Whittemore AS](#), [Baglietto L](#), [McGuire V](#), [Stegmaier C](#), [Sieh W](#), [Müller H](#), [Arndt V](#), [Labrèche F](#), [Gao YT](#), [Goldberg MS](#), [Yang G](#), [Dumont M](#), [McLaughlin JR](#), [Hartmann A](#), [Ekici AB](#), [Beckmann MW](#), [Phelan CM](#), [Lux MP](#), [Permeth-Wey J](#), [Peissel B](#), [Sellers TA](#), [Ficarazzi F](#), [Barile M](#), [Ziogas A](#), [Ashworth A](#), [Gentry-Maharaj A](#), [Jones M](#), [Ramus SJ](#), [Orr N](#), [Menon U](#), [Pearce CL](#), [Brüning T](#), [Pike MC](#), [Ko YD](#), [Lissowska J](#), [Figueroa J](#), [Kupryjanczyk J](#), [Chanock SJ](#), [Dansonka-Mieszkowska A](#), [Jukkola-Vuorinen A](#), [Rzepecka IK](#), [Pykäs K](#), [Bidzinski M](#), [Kauppila S](#), [Hollestelle A](#), [Seynaeve C](#), [Tollenaar RA](#), [Durda K](#), [Jaworska K](#), [Hartikainen JM](#), [Kosma VM](#), [Kataja V](#), [Antonenkova NN](#), [Long J](#), [Shrubsole M](#), [Deming-Halverson S](#), [Lophatananon A](#), [Siriwanarangsana P](#), [Stewart-Brown S](#), [Ditsch N](#), [Lichtner P](#), [Schmutzler RK](#), [Ito H](#), [Iwata H](#), [Tajima K](#), [Tseng CC](#), [Stram DO](#), [van den Berg D](#), [Yip CH](#), [Ikram MK](#), [Teh YC](#), [Cai H](#), [Lu W](#), [Signorello LB](#), [Cai Q](#), [Noh DY](#), [Yoo KY](#), [Miao H](#), [Iau PT](#), [Teo YY](#), [McKay J](#), [Shapiro C](#), [Ademuyiwa F](#), [Fountzilias G](#), [Hsiung CN](#), [Yu JC](#), [Hou ME](#), [Healey CS](#), [Luccarini C](#), [Peock S](#), [Stoppa-Lyonnet D](#), [Peterlongo P](#), [Rebbeck TR](#), [Piedmonte M](#), [Singer CF](#), [Friedman E](#), [Thomassen M](#), [Offit K](#), [Hansen](#)

[TV](#), [Neuhausen SL](#), [Szabo CI](#), [Blanco I](#), [Garber J](#), [Narod SA](#), [Weitzel JN](#), [Montagna M](#), [Olah E](#), [Godwin AK](#), [Yannoukakos D](#), [Goldgar DE](#), [Caldes T](#), [Imyanitov EN](#), [Tihomirova L](#), [Arun BK](#), [Campbell I](#), [Mensenkamp AR](#), [van Asperen CJ](#), [van Roozendaal KE](#), [Meijers-Heijboer H](#), [Collée JM](#), [Oosterwijk JC](#), [Hoening MJ](#), [Rookus MA](#), [van der Luijt RB](#), [Os TA](#), [Evans DG](#), [Frost D](#), [Fineberg E](#), [Barwell J](#), [Walker L](#), [Kennedy MJ](#), [Platte R](#), [Davidson R](#), [Ellis SD](#), [Cole T](#), [Bressac-de Paillerets B](#), [Buecher B](#), [Damiola F](#), [Faivre L](#), [Frenay M](#), [Sinilnikova OM](#), [Caron O](#), [Giraud S](#), [Mazoyer S](#), [Bonadona V](#), [Caux-Moncoutier V](#), [Toloczko-Grabarek A](#), [Gronwald J](#), [Byrski T](#), [Spurdle AB](#), [Bonanni B](#), [Zaffaroni D](#), [Giannini G](#), [Bernard L](#), [Dolcetti R](#), [Manoukian S](#), [Arnold N](#), [Engel C](#), [Deissler H](#), [Rhiem K](#), [Niederacher D](#), [Plendl H](#), [Sutter C](#), [Wappenschmidt B](#), [Borg A](#), [Melin B](#), [Rantala J](#), [Soller M](#), [Nathanson KL](#), [Domchek SM](#), [Rodriguez GC](#), [Salani R](#), [Kaulich DG](#), [Tea MK](#), [Paluch SS](#), [Laitman Y](#), [Skytte AB](#), [Kruse TA](#), [Jensen UB](#), [Robson M](#), [Gerdes AM](#), [Ejlertsen B](#), [Foretova L](#), [Savage SA](#), [Lester J](#), [Soucy P](#), [Kuchenbaecker KB](#), [Olswold C](#), [Cunningham JM](#), [Slager S](#), [Pankratz VS](#), [Dicks E](#), [Lakhani SR](#), [Couch FJ](#), [Hall P](#), [Monteiro AN](#), [Gayther SA](#), [Pharoah PD](#), [Reddel RR](#), [Goode EL](#), [Greene MH](#), [Easton DF](#), [Berchuck A](#), [Antoniou AC](#), [Chenevix-Trench G](#), [Dunning AM](#).

Source

Copenhagen General Population Study, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. stig.egil.bojesen@regionh.dk

Abstract

TERT-locus SNPs and leukocyte telomere measures are reportedly associated with risks of multiple cancers. Using the Illumina custom genotyping array iCOGs, we analyzed ~480 SNPs at the TERT locus in breast ($n = 103,991$), ovarian ($n = 39,774$) and BRCA1 mutation carrier ($n = 11,705$) cancer cases and controls. Leukocyte telomere measurements were also available for 53,724 participants. Most associations cluster into three independent peaks. The minor allele at the peak 1 SNP rs2736108 associates with longer telomeres ($P = 5.8 \times 10^{-7}$), lower risks for estrogen receptor (ER)-negative ($P = 1.0 \times 10^{-8}$) and BRCA1 mutation carrier ($P = 1.1 \times 10^{-5}$) breast cancers and altered promoter assay signal. The minor allele at the peak 2 SNP rs7705526 associates with longer telomeres ($P = 2.3 \times 10^{-14}$), higher risk of low-malignant-potential ovarian cancer ($P = 1.3 \times 10^{-15}$) and greater promoter activity. The minor alleles at the peak 3 SNPs rs10069690 and rs2242652 increase ER-negative ($P = 1.2 \times 10^{-12}$) and BRCA1 mutation carrier ($P = 1.6 \times 10^{-14}$) breast and invasive ovarian ($P = 1.3 \times 10^{-11}$) cancer risks but not via altered telomere length. The cancer risk alleles of rs2242652 and rs10069690, respectively, increase silencing and generate a truncated TERT splice variant.