

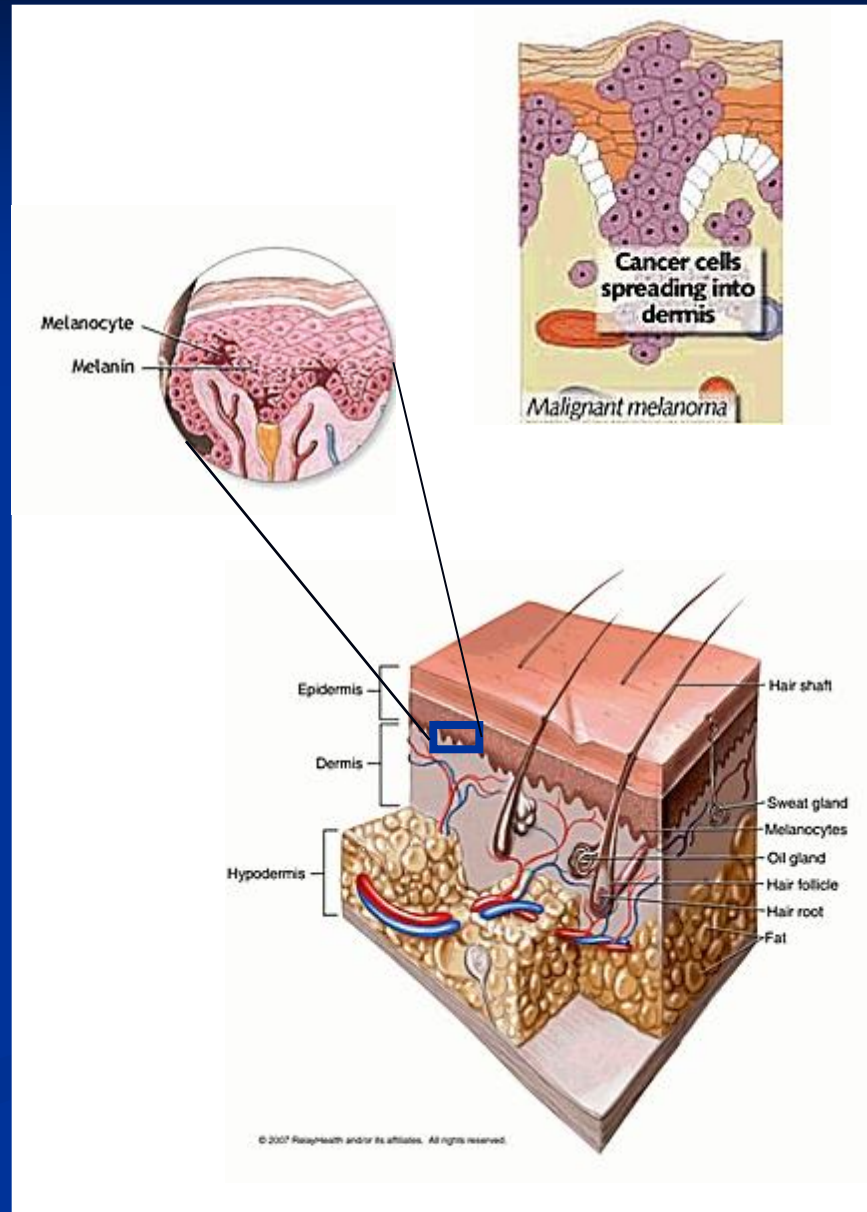
Molekulāri ģenētiskās izmaiņas ādas ļaundabīgās melanomas attīstībā Latvijā

Dr.biol. Dace Pjanova

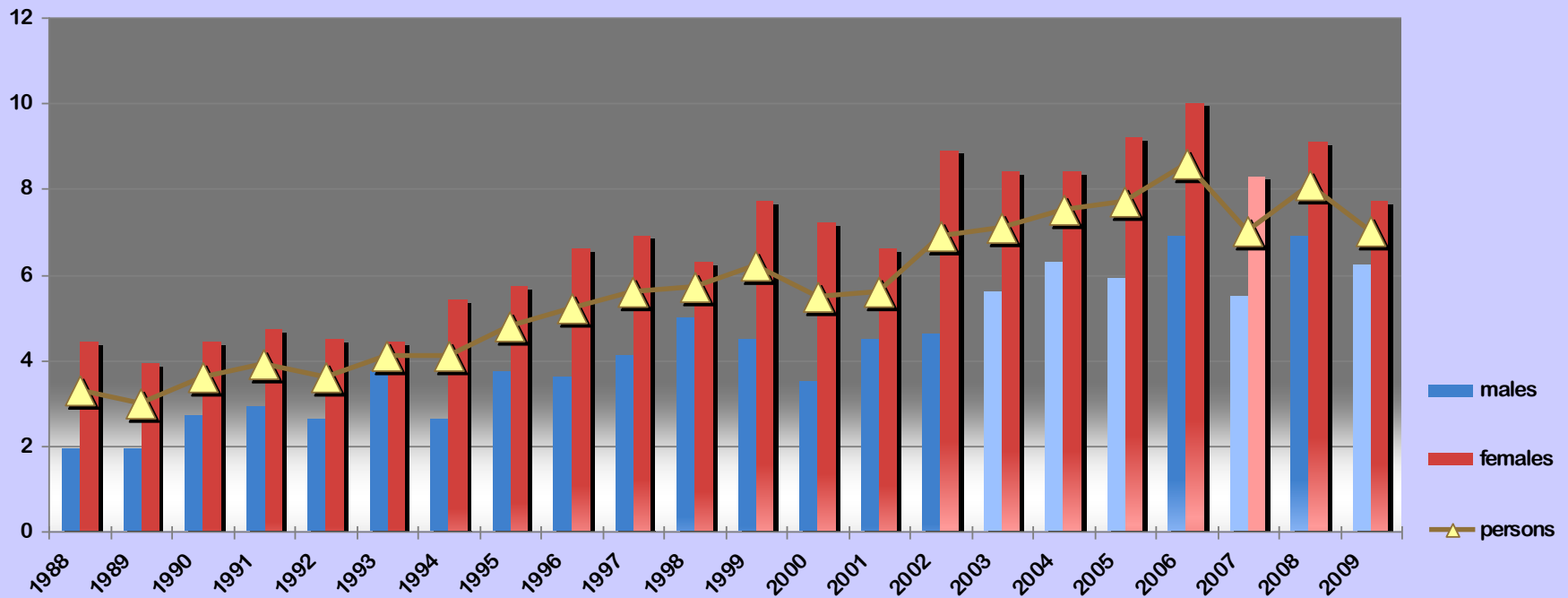
Eiropas Ekonomikas zonas finanšu instrumenta un Norvēģijas
valdības divpusējā finanšu instrumenta STIPENDIJU GRANTU
SHĒMAS un Eiropas Ekonomikas zonas finanšu instrumenta
grantu shēmas AKADĒMISKIE PĒTĪJUMI noslēguma
konference

Melanoma

- Ļaundabīgs ādas audzējs
- Attīstās no ādas pigmentšūnām: melanocītiem



Melanomas incidence Latvijā



Latvijas Vēža reģistra dati

Melanomas riska faktori

Vides faktori:

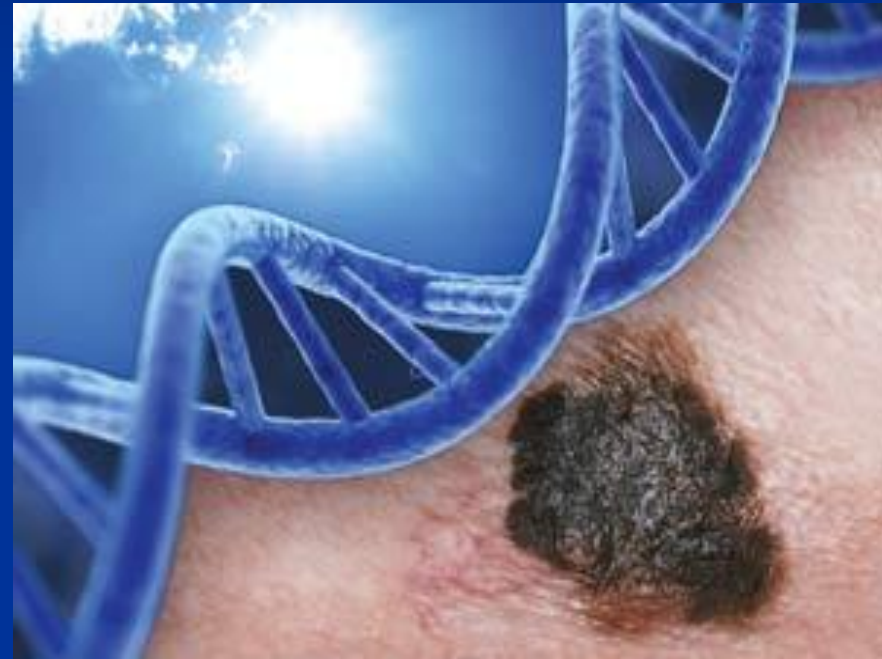
- UV starojums

Indivīda pigmentācijas fenotips:

- Rudi mati, I un II ādas tipi, palielināts dzimumzīmju skaits

Izmaiņas gēnos:

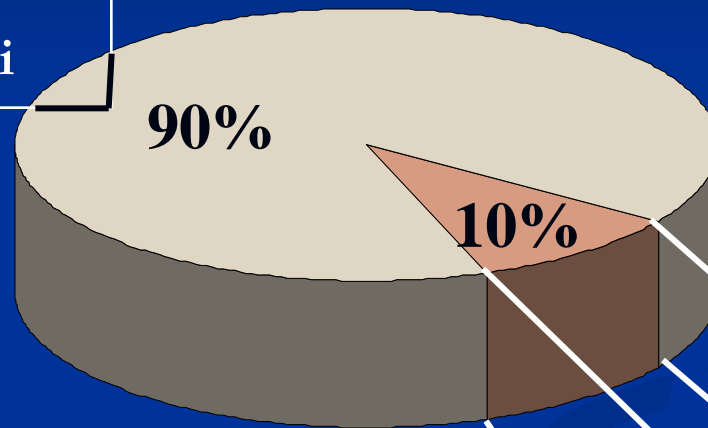
- *CDKN2A, CDK4, MC1R..... ?*



Melanomas riska gēni

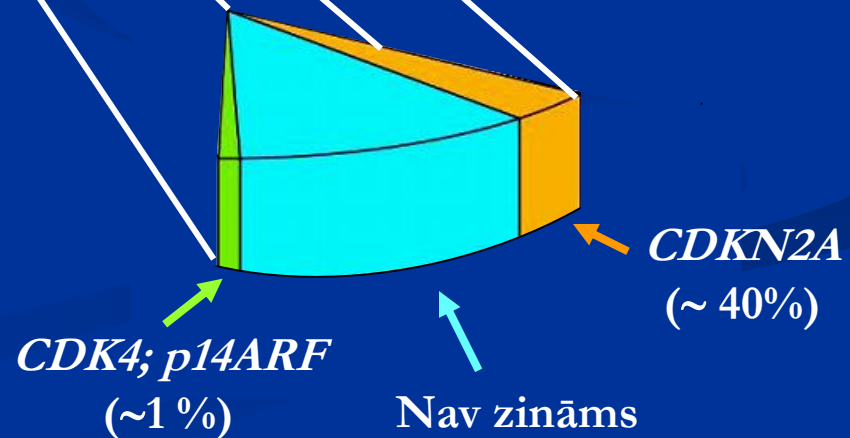
Sporādiska melanoma
(izolēti melanomas
saslimšanas gadījumi)

VIDE – Gēni



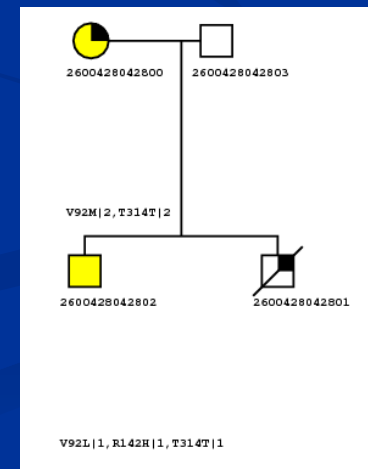
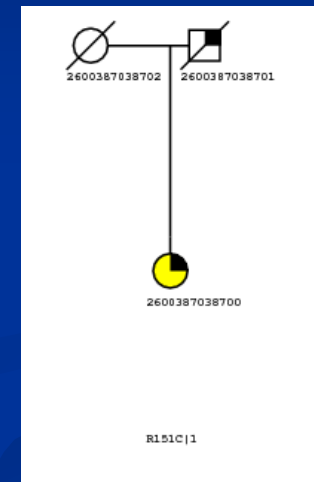
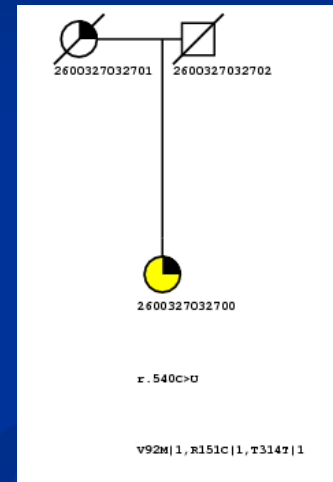
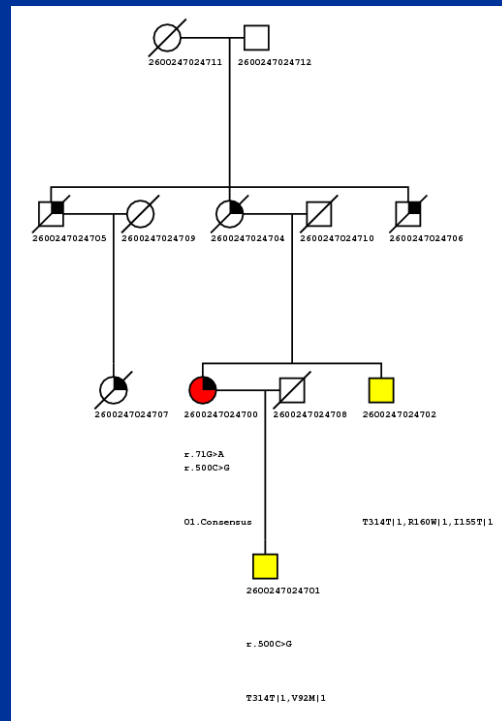
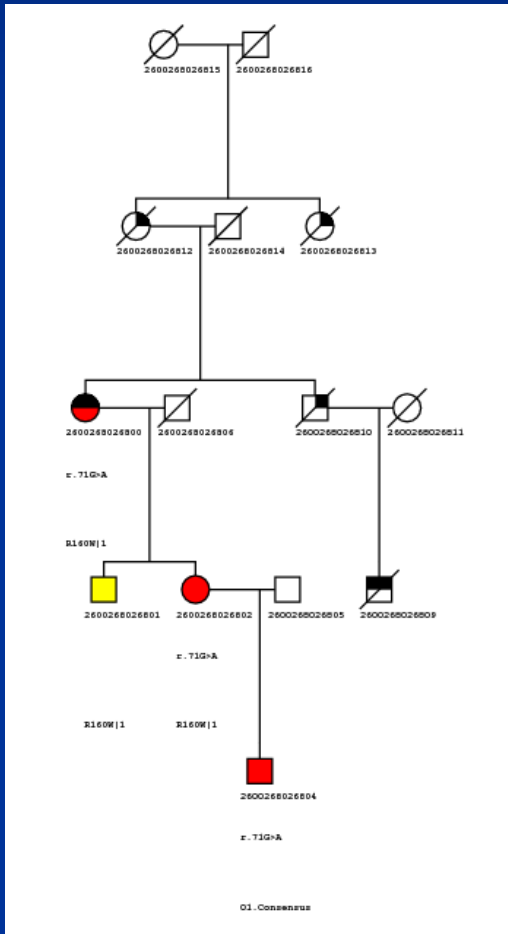
Iedzimta melanoma
(pacienti ar atkārtotiem
melanomas gadījumiem ģimenē)

Vide - **GĒNI**



Iedzimtā melanoma

Ģimenes ar atkārtotiem melanomas saslimšanas gadījumiem



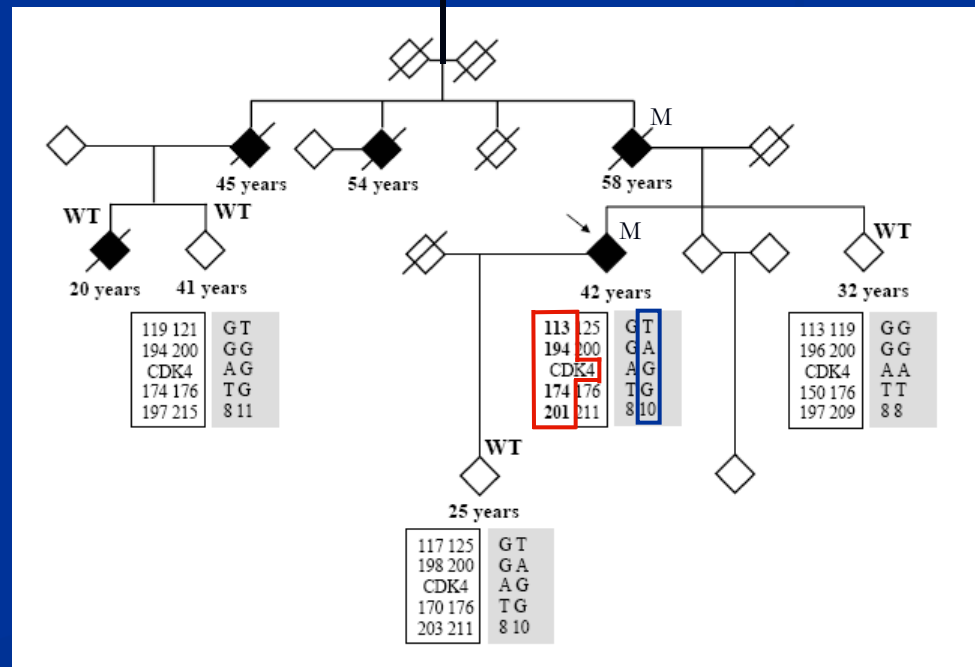
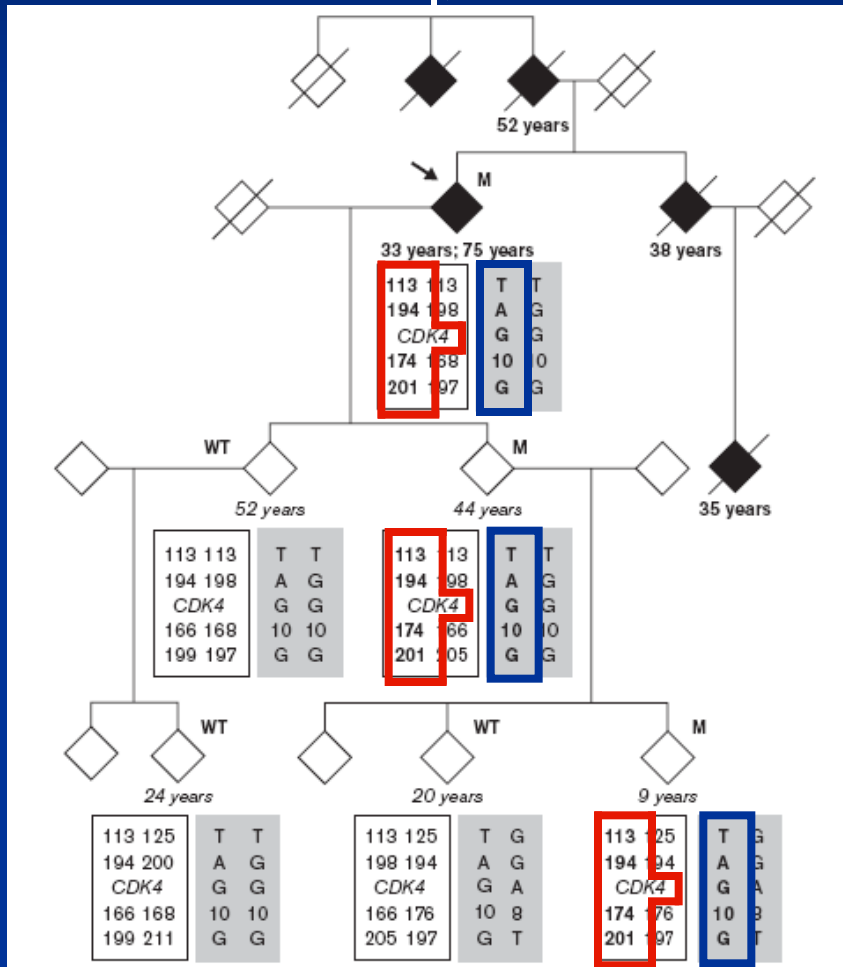
Gēnu analīze ģimenēs ar atkārtotiem melanomas saslīmšanas gadījumiem

Ģimene	Melanomu skaits ģimenē	Gēni		
		<i>CDKN2A</i>		<i>CDK4</i>
		p16INK4A	p14ARF	
M247	5	c.*29C>G	c.*29C>G	Arg24His
M268	5	wt	wt	Arg24His
M66	2	wt	wt	wt
M162	2	c.*69C>T	c.*69C>T	wt
M327	2	c.*69C>T	c.*69C>T	wt
M354	2	wt	wt	wt
M387	2	wt	del (pomoters)	wt
M428	2	wt	wt	wt
M492	2	wt	wt	wt
M558	2	wt	wt	wt
M582	2	Ala148Thr	Ala148Thr	wt
M663	2	wt	wt	wt

wt – savvaļas tips; del - delēcija

Haplotipu analīze *CDK4* gēna rajonā

Kopīgs  sencis?

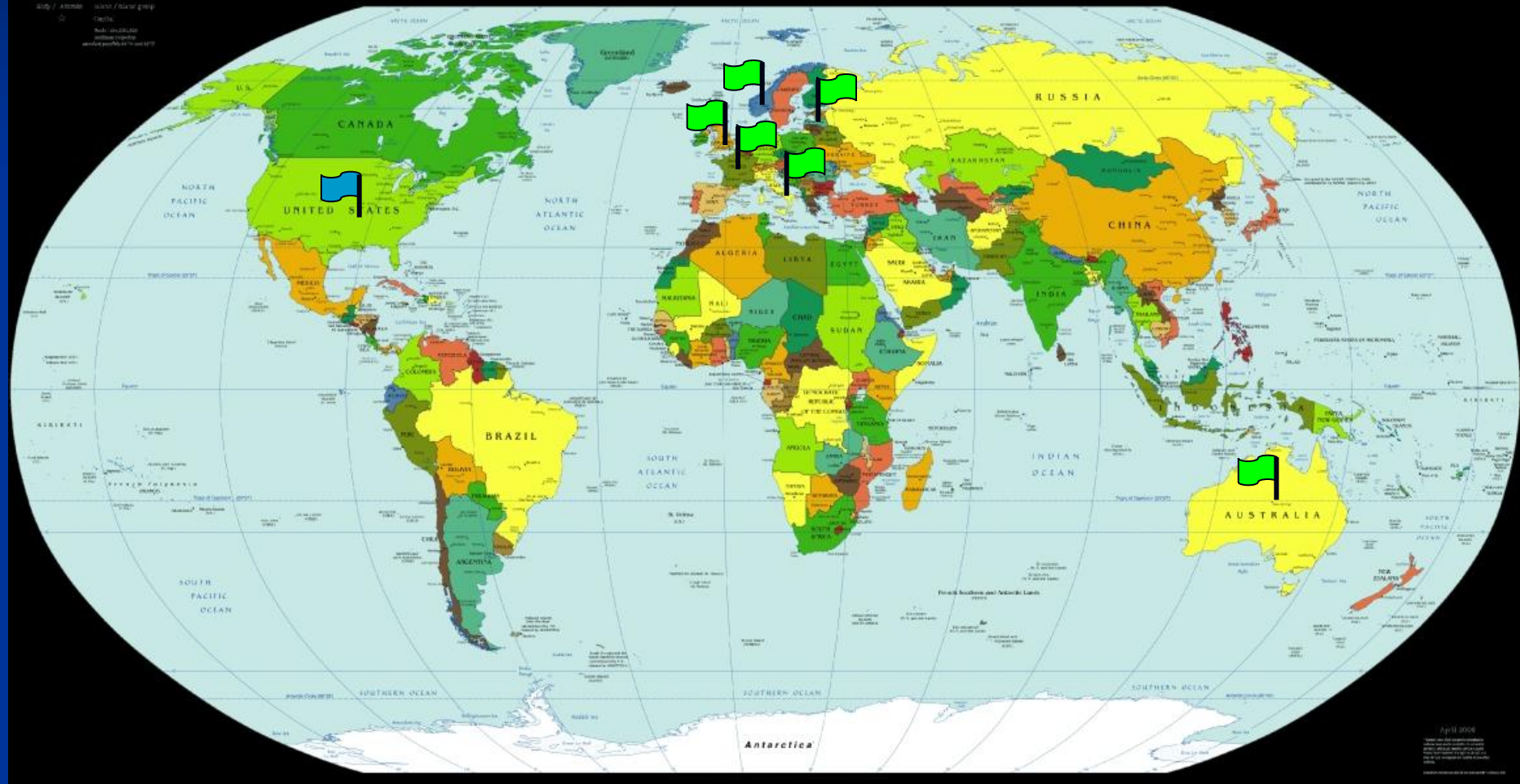


Mutācijas haplotips - mikrosatelītu: **113-194-*CDK4*-174-201**; SNP: **TAGG-10**

CDK4 gēna mutāciju sastopamība

Political Map of the World, April 2006

SOVEREIGNTY (unpopulated area)
DEPENDENCY (populated area)
BODY / GROUP
CITY
POPULATION
GDP PER CAPITA
GDP PER CAPITA (PPP)



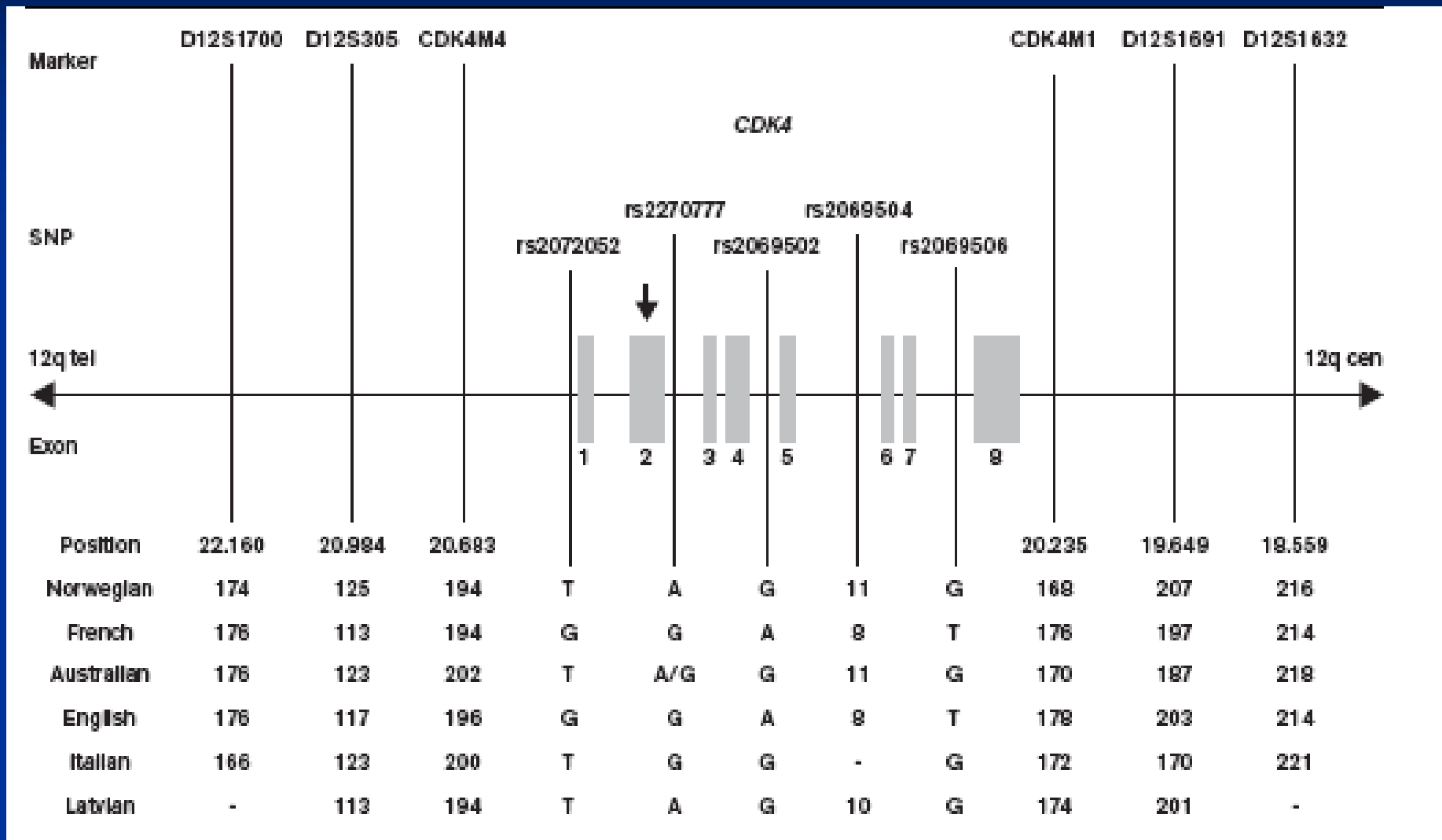
 - Arg24Cys

 - Arg24His

CDK4 Arg24His mutācijas izcelšanās?



Haplotipu salīdzinājums *CDK4* gēna rajonā



Sporādiskā melanoma

MC1R gēns

Atrasti 26 dažādi *MC1R* gēna polimorfismi:

18 ne-sinonīmie

- Val60Leu
- Val92Met
- **Asp84Glu**
- Arg142His
- **Arg151Cys**
- Ile155Thr
- **Arg160Try**
- Arg163Gln
- Phe45Leu
- Ser83Leu
- Gly89Arg
- Thr95Met
- Asp121Glu
- Tyr152X
- Val65Ile
- Asp184His
- Val188Ile
- Arg213Try

7 sinonīmie

- Thr314Thr
- Cys133Cys
- Arg151Arg
- Ala166Ala
- Gln233Gln
- Cys273Cys
- Ser316Ser

1 insercija

- g.496_497insG

Polimorfismu kopējā frekvence:

- ✓ **153 no 200 (77 %) melanomas pacientu**
- ✓ **116 no 200 (58 %) kontroles personu**

RHC (red hair colour) polimorfismi

Atsevišķu *MC1R* gēna polimorfismu saistība ar melanomas risku

<i>MC1R</i>	Melanoma (n=200)		Kontroles (n=200)		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
WT	47	24 %	84	42 %	1	Reference	-
Val60Leu	23	12 %	12	6 %	3.43	1.56-7.50	0.001
Asp84Glu	1	1 %	0	0 %	-	-	-
Val92Met	51	26 %	34	17 %	2.68	1.53-4.70	<0.001
Arg142His	8	4 %	8	4 %	1.79	0.63-5.07	0.255
Arg151Cys	35	18 %	14	7 %	4.47	2.19-9.14	<0.001
Ile155Thr	13	7 %	14	7 %	1.66	0.72-3.83	0.232
Arg160Try	49	25 %	35	18 %	2.50	1.43-4.39	0.001
Arg163Gln	16	8 %	15	8 %	1.91	0.87-4.20	0.106

WT – savvaļas tips; **RHC** polimorfismi

MC1R gēna polimorfismu saistība ar melanomas risku atkarībā no pigmentācijas fenotipa

<i>MC1R</i>		Melanoma		Kontroles		OR	95% CI	p
		n	%	n	%			
Matu krāsa:								
Ruda/Gaiša	WT	24	12 %	21	11 %	1	Reference	
	≥ 1 RHC	36	18 %	16	8 %	1.97	0.86-4.52	0.108
	≥ 1 NRHC	36	18 %	29	15 %	1.09	0.51-2.33	0.832
	1 RHC un 1 NRHC	19	10 %	8	4 %	2.08	0.76-5.72	0.154
Brūna/Tumša	WT	23	11 %	63	32 %	1	Reference	
	≥ 1 RHC	14	7 %	17	9 %	2.26	0.96-5.30	0.059
	≥ 1 NRHC	36	18 %	39	18 %	2.53	1.31-4.88	0.005
	1 RHC un 1 NRHC	12	6 %	7	3 %	4.70	1.65-13.38	0.002
Ādas tips:								
I-II	WT	21	11 %	6	3 %	1	Reference	
	≥ 1 RHC	24	12 %	10	5 %	0.69	0.21-2.21	0.526
	≥ 1 NRHC	28	14 %	14	7 %	0.57	0.19-1.75	0.321
	1 RHC un 1 NRHC	18	9 %	3	2 %	1.71	0.37-7.86	0.485
III-IV	WT	26	12 %	78	39 %	1	Reference	
	≥ 1 RHC	26	13 %	23	12 %	3.39	1.66-6.94	< 0.001
	≥ 1 NRHC	44	22 %	54	26 %	2.44	1.35-4.44	0.003
	1 RHC un 1 NRHC	13	7 %	12	6 %	3.25	1.32-8.01	0.008

Secinājumi

- Vienā ģimenē ar atkārtotiem melanomas saslimšanas gadījumiem atrasta delēcija *CDKN2A* gēna rajonā.
- Divās “melanomas ģimenēs” atrasta *CDK4* gēna mutācija Arg24His.
- *CDK4* gēna mutācija Latvijā ir radusies neatkarīgi no minētās mutācijas citās valstīs.
- Atsevišķi *MC1R* gēna polimorfismi ir saistīti ar paaugstinātu melanomas attīstības risku Latvijas populācijā it īpaši personās ar III un IV ādas tipu un tumšu matu krāsu.

Pateicības

Latvijas Biomedicīnas pētījumu un
studiju centrs:



Dr. Olita Heisele
Aija Ozola, BSc
Rūta Veinalde

RAKUS LOC:

Dr. Simona Doniņa
Dr. Guna Proboka

Rīgas Stradiņa Universitāte:

Prof. Ingrīda Čēma
Prof. Regīna Kleina
Kristīne Azarjana, MD

University of Bergen,
Section for Pathology,
The Gade Institute



Prof. Anders Molve
Hanne Puntervoll

