

Genmutasjoner ved malignt melanom

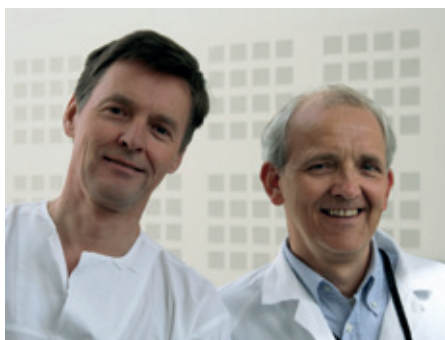
Pasienter med multiple primære maligne melanomer i hud kan ha mutasjon i gener som regulerer cellyklus. Slike mutasjoner er særlig hyppig når nær familie har hatt melanom.

Risikoen for kutant malignt melanom er høyere når nære familiemedlemmer eller pasienten selv har hatt malignt melanom tidligere. Dette kan skyldes både ikke-genetiske og genetiske faktorer. Mutasjoner i to gener som regulerer cellyklus disponerer for melanom: *CDKN2A*-genet, som koder for tumorsuppressorproteinene p16^{INK4a} og p14^{ARF}, og *CDK4*-genet, som i mutert form fører til tap av CDK4-proteinets evne til å binde p16^{INK4a}.

En nylig publisert studie er basert på samtlige registrerte pasienter med malignt melanom i Norge (1). Alle voksne pasienter med minst to maligne melanomer i hud og som var i live i april 2004 (n = 738), ble kontaktet gjennom sin fastlege og invitert til å sende inn blodprøve og svare på et kort spørreskjema. 390 (53 %) responderte. 79 pasienter anga å ha minst én førstegrads-slekting med malignt melanom, mens to pasienter anga kun andregrads-slektinger med denne kreftformen.

Hos 17 av disse 81 pasientene (21 %) ble det påvist mutasjon i *CDKN2A*-genet, mot bare 3,2 % av de øvrige pasientene med multiple melanomer. Andelen med *CDKN2A*-mutasjon var særlig høy blant dem med tre eller flere melanomer og ved lav alder ved første melanomdiagnose. Fem hittil ukjente og fire kjente *CDKN2A*-varianter ble påvist. Seks pasienter hadde en stor delesjon i det aktuelle genområdet. *CDK4*-mutasjon ble påvist hos tre pasienter.

– Denne studien viser en lavere forekomst av *CDKN2A*-mutasjoner enn i utenlandske studier, som har hatt mindre og selekterte pasientpopulasjoner, sier artikkel-



Per Helsing (til venstre) og Per Arne Andresen er henholdsvis førsteforfatter og sisteforfatter av artikkelen. Foto Petter Gjersvik

lens førsteforfatter, overlege Per Helsing ved Hudavdelingen, Rikshospitalet.

– Basert på kunnskap om andre mutasjoners følger for proteins struktur og funksjon er det grunn til å tro at fire av de fem nyoppdagede genvariantene kan påvirke utviklingen av malignt melanom. Den lave forekomsten av genmutasjoner tilsier at screening for *CDKN2A*-mutasjoner vil være av begrenset verdi, sier Helsing.

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@rikshospitalet.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Helsing P, Nymo DA, Ariansen S et al. Population-based prevalence of *CDKN2A* and *CDK4* mutations in patients with multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 175–84.

Ordforklaringer

Malignt melanom er en melanocyttderivert kreftform som i hovedsak utgår fra epidermis i hud. Prognosen er knyttet til lesjonens tykkelse, og dødeligheten er høy ved tykke lesjoner. Risikofaktorer er lys hud, solforbrenninger som ung, multiple nevi og forekomst av melanom blant førstegrads-slektinger.

***CDKN2A*-genet** er lokalisert på kromosom 9p21 og koder for to proteiner, p16^{INK4a} og p14^{ARF}, som begge er tumorsuppressorproteiner og involvert i reguleringen av cellyklus. *CDKN2A*-mutasjoner som påvirker proteinstruktur og proteinfunksjon, er vist å disponere for malignt melanom. Hittil er flere enn 70 ulike genvarianter påvist å være assosiert eller sannsynligvis assosiert med utvikling av malignt melanom.

***CDK4*-genet** er et onkogen som i mutert form fører til tap av CDK-proteinets evne til å binde p16^{INK4a}. To kjente *CDK4*-mutasjoner er assosiert med familiært forekommende malignt melanom, hvorav én er påvist i en stor norsk familie (1).

Litteratur

1. Molven A, Grimstedt MB, Steine SJ et al. A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and *CDK4* mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44: 10–8.

Samarbeid over Langfjellene

Biobanken med DNA fra pasienter med malignt melanom er et samarbeid mellom flere forskningsmiljøer.

Artikkelen utgår fra et samarbeid mellom melanommiljøene ved Haukeland universitetssykehus og Oslo universitetssykehus ved Rikshospitalet og Radiumhospitalet. Med bistand fra Kreftregisteret er det etablert en biobank med DNA fra pasienter med multiple primære maligne melanomer i hud.

Sentrale i prosjektet er professorene Anders Molven og Lars Akslen ved Gades

institutt og Haukeland universitetssykehus. Deres grupper har studert biologiske markører og genmutasjoner ved flere kreftformer. Fra Oslo deltar forskere med bakgrunn i molekylær patologi, genetikk og onkologi, bl.a. Per Arne Andresen og Steinar Aamdal. Per Helsing og Ingeborg Bachmann (fra Bergen) har klinisk bakgrunn.

Artikkelen er publisert i det anerkjente tidsskriftet *Genes, Chromosomes & Cancer* (<http://www3.interscience.wiley.com/journal/38250/home>)