

Πολυμορφισμοί υποδοχέων της βιταμίνης D που συνδέονται με μεταβαλλόμενη πρόγνωση στους ασθενείς με μελάνωμα

Vitamin D receptor Polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma

ΑΦΑΝΤΕΝΟΥ ΣΕΒΑΣΤΗ

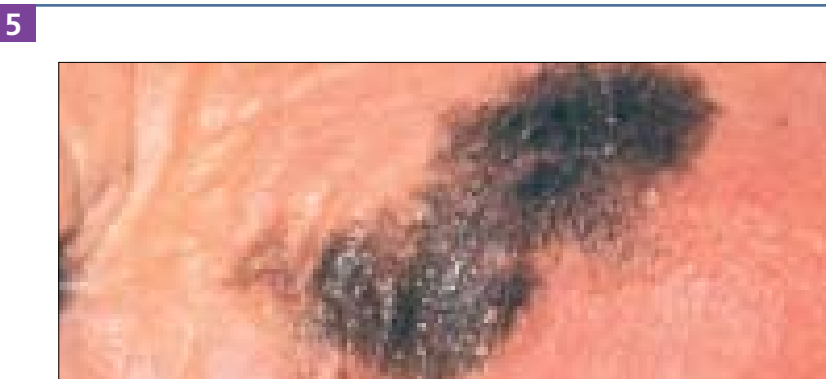
Ειδικευόμενη Ιατρός Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθους μελανώματος

- Φωτότυπος δέρματος
- Έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία
- Αριθμός μελανοκυτταρικών σπίλων
- Αριθμός άτυπων σπίλων
- Χρώμα μαλλιών
- Χρώμα ματιών

3 Γονιδιακοί παράγοντες που σχετίζονται με την προδιάθεση και την πορεία του κακοήθους μελανώματος

- Ορμονικός υποδοχέας διέγερσης των μελανοκυττάρων
- Γλυταθειόνη S τρανσφεράση GSTM1
- Κυτόχρωμα P450 CYP2D6
- Ογκογονίδια p16_{INK4a} και p15_{INK4b}
- VDR γονίδιο



7 VDR υποδοχέας

- Υποδοχείς VDR βρίσκονται σε

- Μελανοκύτταρα	- Μυϊκό ιστό
- Έντερο	- Νευρικό Ιστό
- Νεφρούς	- Μαζικός Αδένας
- Οστά	- Προστατικός αδένας

2 Κύριος προγνωστικός παράγοντας κακοήθους μελανώματος

- Βαθμός διήθησης κατά Breslow.
- Η μέτρηση πραγματοποιείται από την κοκκώδη στοιβάδα της επιδερμίδας μέχρι το βαθύτερο σημείο του όγκου.

4 VDR υποδοχέας

- Ανήκει στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων.
- Ενεργοποιείται με τη σύνδεση του προσδέτη.
- Επιτρέπει στο κύτταρο να αποκρίνεται στα εξωκυττάρια ερεθίσματα με τη μεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.

6 VDR υποδοχέας

- Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο
 - Στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
 - Στη διαφοροποίηση
 - Στην απόπτωση
 - Στην αγγειογένεση
 - Στις διαδικασίες της φλεγμονώδους απόκρισης
 - Στην καρκινογένεση

8 1,25(OH)₂D₃

- Αποτελεί το δραστικό παράγωγο της Βιταμίνης D.
- 1,25(OH)₂D₃ ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη, την κυτταρική διαφοροποίηση και την κυτταρική απόπτωση.
- Αναστέλλει τη μετάβαση από τη G1 φάση στη S του κυτταρικού κύκλου.
- Συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D/1,25(OH)₂D₃ με κακοήθειες μαστού, προστάτη, εντέρου, νεφρών και κακοθειών του αίματος.
- Η δράση της 1,25(OH)₂D₃ εξαρτάται από τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα της (VDR).
- Πολυμορφισμοί VDR επηρεάζουν τη σύνδεση της 1,25(OH)₂D₃.

9



11

Πολυμορφισμοί γονιδίου VDR

- Fok1 RFLP
- Taq1 RFLP
- Bsm1 RFLP
- Apa1 RFLP
- Poly a microsatellite length polymorphism RFLP

12

Δεδομένα μελέτης για τη συσχέτιση του κακόηθους μελανώματος με τον πολυμορφισμό του VDR γονιδίου

- Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ 316 ασθενών με κακόηθες μελάνωμα και 108 μαρτύρων.
- Συμπεριελάμβανε όλους τους όγκους που είχαν διαγνωστεί ως in situ ή διηθητικοί.
- Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς άλλα κλινικά ή ιστολογικά στοιχεία κακοήθειας.
- Επειδή δεν υπάρχει φαινοτυπικός συνδυασμός μεταξύ του Fok1 RFLP και του συμπλέγματος πολυμορφισμών στο 3' άκρο του γονιδίου, μελετήθηκε ο Fok1 RFLP και ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα του άκρου 3', ο Taq1 RFLP.

10

Δεδομένα που συσχετίζουν το γονίδιο VDR με την προδιάθεση και την έκβαση του κακόηθους μελανώματος

- Μελανοκύτταρα και κύτταρα κακόηθους μελανώματος εκφράζουν το VDR γονίδιο.
- Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ παρουσιάζει αντιυπερπλαστικές ιδιότητες in vitro.
- Χαμηλά επίπεδα στον ορό $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κακόηθες μελάνωμα.
- Ο ρόλος της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία είναι αμφισβητήσιμος.

13

Παρατηρήσεις από αυτή τη μελέτη

- Το F αλληλίο ήταν πιο σπάνιο σε ασθενείς με μελάνωμα.
- Ο FF γονότυπος ήταν πιο συχνός στην ομάδα μαρτύρων παρά στην ομάδα ασθενών.
- Η παρουσία του f αλληλίου επιφέρει διαφορετικό γονιδιακό προϊόν, οδηγώντας στο σχηματισμό μακρύτερης αλυσίδας VDR πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της σύνδεσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ με το VDR, επιφέροντας μεταβολές στη διαδικασία της μεταγραφής.
- Οι γονότυποι ff και tt ήταν πιο σπάνιοι σε ασθενείς με κόκκινα μαλλιά, γεγονός που παραπέμπει σε πολυμορφισμούς σε άλλες περιοχές του γονιδίου και της συσχέτισής του με το κακόηθες μελάνωμα.
- Οι γονότυποι ff και tt σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό όγκων με πάχος >3,5mm.
- Συνδυασμός γονοτύπων fftt, Ttff, ttFf σχετίζονταν με το βάθος διήθησης κατά Breslow.

ID