

Zusammenhang zwischen CDKN2A-Polymorphismus und ALL-Risiko bei Kindern

Genomweite-Assoziationsstudien haben in 6 Genen SNPs identifiziert, die mit ALL im Kindesalter assoziiert sind. Ein besonders wichtiges SNP wurde auf Chromosom 9p21.3 gefunden, eine Region, in der bei 30% der ALL-Fälle im Kindesalter Deletionen vorkommen, was die Präsenz kausaler Polymorphismen nahelegt.

Anhand einer multiethnischen ALL-Fall-Kontroll-Population (ALL-Fälle: n=1.464, Kontrollen: n=3.279) wurden per Genotypisierung Varianten innerhalb der Region 9p21.3 identifiziert. Eine CDKN2A-Missense-Variante (rs3731249), die bei den Kontrollen nur mit 2%iger Allel-Häufigkeit auftrat, erhöhte bei Kindern europäischer und hispanoamerikanischer Vorfahren das ALL-Risiko um das Dreifache (OR, 2,99; $p = 1,51 \times 10^{-9}$, bzw. (OR, 2,77; $P = 3,78 \times 10^{-4}$).

Von den 17 Patienten, deren Tumoren allelische Imbalancen auf CDKN2A aufwiesen, hatten 14 präferentiell das Risikoallel zurückbehalten und das schützende Allel verloren.

Das Risikoallel bietet während des Tumorwachstums offenbar einen selektiven Vorteil.

Die CDKN2A-Variante war nicht signifikant mit Melanom, Glioblastom oder Pankreaskarzinom-Risiko assoziiert, was den Schluss nahelegt, dass der Polymorphismus nicht das Krebsrisiko im Allgemeinen, sondern spezifisch das ALL-Risiko erhöht.

Die Ergebnisse zeigen, dass kodierende Polymorphismen mit weitreichender Wirkung zugrundeliegen können, wenn "Treffer" in genomweiten Assoziierungsstudien auftreten. Zudem können ererbte Polymorphismen während der klonalen Ausbreitung des Tumors eine richtungsweisende Selektion durchmachen.

(übers. v. Red.)

Literatur:

Kyle M. Walsh, Adam J. de Smith, Helen M. Hansen et al. A Heritable Missense Polymorphism in CDKN2A Confers Strong Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Is Preferentially Selected during Clonal Evolution. Published OnlineFirst November 2, 2015; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1105, Cancer Res November 15, 2015 75; 4884

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/22/4884.abstract>