

MC1R-GEENIN POLYMORFISMIT, PUNATUKKAISUUS JA KIPU 1000 SUOMALAISILLA NAISELLA

Minna Tallgren¹, M Kaunisto², R Jokela¹, E Ruoppa¹ ja E Kalso³

¹HYKS Operatiivinen toimiala, ATEK; ²Suomen molekyyliiläketieteen instituutti; ³Helsingin yliopisto, Helsinki

Tutkimuksen tarkoitus

Melanokortini-1-reseptorin (MC1R) geenissä esiintyy runsaasti polymorfismeja, jotka vaikuttavat sen toimintaan vaihtelevasti. MC1R:n vaikeaan toimintahäiriöön tai puutokseen liittyvä fenotyyppi on ihmisillä punatukkainen, pisamainen ja vaaleaihoinen (1-2).

Punatukkaisten naisten MC1R-polymorfismeihin on yhdistetty poikkeavuuksia kipuherkkyydessä, analgeettien ja anesteettien vaikutuksissa sekä hammaslääkäripelkoa. Kipuherkkyyttä on ihmisillä selvitetty neljässä tutkimuksessa, joissa otoskoko on ollut pieni ($N=20-30$). Kahdessa tutkimuksessa kivun sieto todettiin verrokkeja suuremmaksi ja yhdessä verrokkeja pienemmäksi (3-4).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa MC1R-polymorfismien yhteyttä kivun kokemiseen valikoimattomassa väestössä.

Aineisto

Suostumuksensa tutkimukseen antoi 1000 suomalaista naista, jotka tulivat rintasyöpäleikkaukseen HYKS Naistenlinikalle 1.8/2006-23.12.2010. Ennen leikkausta he vastasivat aiempia kipukokemuksia, ahdistuneisuutta, mielialaa ja sukutaustaa kartoittaviin kyselyihin ja osallistuivat kokeellisiin kiputesteihin (cold pressure test, contact heat pain test). Rintasyöpäleikkauksen tekniikka ja yleisanestesia vakioitiin (propofoli-remifentaniili-rokuroniglykopyrrolaatti-deksametasoni-ondansetroni-fentanyyli-neostigmiini). Leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon käytettiin säännöllisesti parasetamolia ja tarpeen mukaan oksikodonia (PCA 20 h).

Menetelmät

Geneettistä tutkimusta varten otetusta verinäytteestä eristetystä DNA:sta sekvensoitiin noin 1000 emäksen pituinen alue, joka kattoi yhdestä eksonista koostuvan MC1R-geenin. Kaikki yhden nukleotidin polymorfismit (SNP) kirjattiin ja ryhmiteltiin seuraavasti: punatukkaisuuden ilmenemisen suhteen korkean penetranssin variantit, matalan penetranssin variantit ja neutraalit variantit. Varianttien yhteyttä kokeellisten kiputestien löydöksiin sekä remifentaniilin ja oksikonin kulutukseen leikkauksivun hoidossa arvioitiin tilastomenetelmin.

Tulokset

Useimmilta tutkittavilta ($N=747$; 75 %) löytyi vähintään yksi SNP. Korkean penetranssin variantteja oli 27%:lla, matalan penetranssin variantteja 54%:lla ja neutraaleja variantteja 18%:lla. Korkean penetranssin varianttien esiintyvyys oli samaa suuruusluokkaa kuin muissa Pohjois-Euroopasta julkaistuissa aineistoissa: R160W (7%), R151C (6%), D84E (0,1%), R142H (0,2%), R155T (0,2%) and D294H (0,2%), mutta matalan penetranssin varianttia R163Q meiltä löytyi enemmän (19%).

Tutkittavista 35 (3,5%) ilmoitti hiustensa luonnollisen värin punaiseksi. Pieneltä osalta tutkittavia löytyi kaksi korkean penetranssin varianttia ($N=22$; 2,2%). Kokeellisissa kiputesteissä heidän kipuherkkyytensä ei ollut tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää kuin muiden (cold pressure test: $P=0,070$, contact heat pain test: $P=0,095$), mutta tapausten pienen määrän vuoksi johtopäätöksiä ei voida tehdä. Remifentaniilin tai oksikodonin kulutuksen ja

MC1R-varianttien välillä ei havaittu yhteyksiä.

Johtopäätökset

MC1R-reseptorin polymorfismien kartoituksesta ei näytä olevan hyötyä suomalaisten naisten leikkauksivun hoidon suunnittelussa. Korkean penetranssin varianttien vähyyden vuoksi 1000 naisen valikoimaton aineisto ei riitä vastaamaan kysymykseen liittyykö MC1R-geenin vaikeaan toimintahäiriöön tavallista pienempää kipuherkkyyttä. Asian selvittämiseksi tutkimukseen tarvittaisiin enemmän punatukkaisia koehenkilöitä. ■

Viitteet

1. Pigment Cell Res 2005; 18: 393-410.
2. Human Mutation 2008; 29: E88-E94.
3. J Med Genet 2005; 42: 583-7.
4. Anesthesiology 2005; 102: 509-14.