

GENETIC ALTERATIONS IN MELANOMA

GENETIČKE PROMENE U MELANOMU

Marija Dunjić¹, Dijana Perović², Gordana Šupić³¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za humanu genetiku, Beograd, Srbija³ Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Institut za medicinska istraživanja, Beograd, Srbija

Correspondence: marijadunjic@yahoo.com

Abstract

Melanoma, an aggressive skin tumor with a high mortality rate in advanced stages, represents a global health challenge. Genetic alterations play a pivotal role in its onset and progression.

Recent studies have established a connection between melanoma and changes in signaling pathways involved in cell cycle regulation, notably the MAPK pathway. Over 80% of melanomas exhibit mutations in *BRAF*, *RAS*, and *NF1*, key genes of this signaling chain. Targeted therapies such as BRAF and MEK inhibitors have been developed. However, frequent secondary resistance to this therapy, as well as the existence of melanoma without these mutations, known as “triple wild type”, emphasizes the need for further genetic research and improvement of therapeutic strategies.

Mutations in genes like *KIT*, *GNAQ/11*, *PTEN*, and *TERT* are also associated with melanoma pathogenesis, and some of them with specific subtypes of this tumor. Hereditary predisposition is detected in only 5 - 10% of cases, with *CDKN2A* and *CDK4* identified as the two most common genes in the familial form of melanoma.

Exposure to UV radiation has been found as the primary risk factor in shaping the genetic profile of melanoma, leading to the development of “UV signature mutations” that cause further errors in DNA replication and melanomagenesis. Additionally, variations in genes regulating the synthesis of the protective pigment eumelanin during sun exposure, such as *MC1R* and *MITF*, pose risks for this disease.

Studying precursor lesions, such as melanocytic nevi, has contributed to the understanding of melanoma’s genetic evolution. Identification of mutations like *BRAF V600E* in these lesions highlights the role of additional genetic changes in malignant transformation.

Future research is expected to identify new genetic markers that would improve understanding, prevention, and diagnosis of melanoma, which will enable a personalized approach to treatment with improved efficiency and reduced side effects of therapy.

Keywords:

melanoma,
genetics,
signaling pathways

Sažetak

Melanom, agresivni maligni tumor kože s visokom stopom smrtnosti u uznapredovalim stadijumima, predstavlja globalni zdravstveni izazov. Genetičke promene igraju ključnu ulogu u razvoju i progresiji ove bolesti.

Prethodnih godina pokazana je povezanost melanoma s promenama u signalnim putevima koji učestvuju u regulaciji ćelijskog ciklusa. Najznačajnija povezanost ovog tipa je sa MAPK signalnim putem, a prema dosadašnjim studijama u preko 80% melanoma uočene su mutacije u genima *BRAF*, *RAS* i *NF1*, koji su ključni članovi ovog signalnog lanca. U skladu s tim, razvijena je ciljana terapija poput *BRAF* i *MEK* inhibitora. Međutim, česta sekundarna rezistencija na ovu terapiju, kao i postojanje melanoma bez ovih mutacija, poznatih kao „trostruki divlji tip”, naglašava potrebu za daljim genetičkim istraživanjima i unapređenjem terapijskih strategija.

Mutacije u genima poput *KIT*, *GNAQ/11*, *PTEN* i *TERT* takođe su povezane sa patogeneom melanoma, a neke od njih i s određenim podtipovima ovog tumora. Nasledna predispozicija je prisutna u svega 5 - 10% slučajeva, a kao dva najčešća gena familijarne forme melanoma identifikovani su *CDKN2A* i *CDK4*.

Kao glavni faktor rizika za formiranje specifičnog genetičkog profila melanoma pokazala se izloženost ultraljubičastom (UV) zračenju sa nastankom mutacija „UV potpisa”, koje dalje dovode do grešaka pri replikaciji DNK i melanomogeneze. Sem toga, mutacije i varijacije u genima koji prilikom sunčanja regulišu sintezu zaštitnog pigmenta eumelanina, kao što su *MC1R* i *MITF*, predstavljaju faktor rizika za razvoj ove bolesti.

Proučavanje prekursorskih lezija, uključujući melanocitne neevuse, doprinilo je razumevanju genetičke evolucije melanoma. Identifikacija mutacija poput *BRAF V600E* u ovim lezijama ističe ulogu dodatnih genetičkih promena u malignoj transformaciji.

Od budućih istraživanja očekuje se identifikacija novih genetičkih markera koji bi unapredili razumevanje, prevenciju i dijagnostiku melanoma, što će omogućiti personalizovani pristup lečenju u cilju poboljšanja efikasnosti i smanjenja neželjenih efekata terapije.

Ključne reči:
melanom,
genetika,
signalni putevi

Uvod

Melanom je agresivni maligni tumor kože koji nastaje iz melanocita. Porast incidencije i visoke stope letaliteteta svrstavaju ovu bolest u ozbiljan globalni zdravstveni problem (1). Uprkos naporima u prevenciji i dostupnosti vizuelnog pregleda, često se suočavamo sa dijagnozom i lečenjem uznapredovalih oblika bolesti. Kod inicijalno dijagnostikovanih udaljenih metastaza pet godina preživi svega 15 - 20% pacijenata (2). Stoga je, radi efikasnije prevencije i tretmana, posebno važno produbiti razumevanje osnovnih mehanizama etiologije i patogeneze melanoma.

Kao multifaktorska bolest, melanom proističe iz kompleksne interakcije egzogenih i endogenih faktora. Najznačajniji egzogeni faktori su izlaganja ultraljubičastom (UV) zračenju i opekotine od sunca, dok endogeni faktori imaju genetičke i imunološke komponente. Genetički faktori se, unutar ove kompleksne interakcije, smatraju najznačajnijim prediktorima za nastanak, progresiju i ishod melanoma (3).

Istraživanja sprovedena tokom proteklih nekoliko decenija identifikovala su više ključnih gena i, u okviru njih, specifične mutacije koje su pokazale povezanost sa razvojem melanoma. U ovom kontekstu se posebno ističu geni koji imaju važnu ulogu u regulaciji ćelijskog ciklusa i ćelijskoj signalizaciji, poput *BRAF*, *N-RAS*, *NF1*, *PTEN*, *c-KIT*, *GNAQ/GNA11* i *CDKN2A* (4,5). Upravo na osnovu prisustva najčešće opisivanih somatskih mutacija

dan danas je razvijena ciljana terapija uznapredovalog melanoma. Primer takve terapije predstavljaju lekovi usmereni na inhibiciju *BRAF* i *MEK* proteina iz mitogenima aktiviranog puta protein kinaze (engl. *mitogen-activated protein kinases* - MAPK), koji se često kombinuju sa imunoterapijom. Uprkos obećavajućem početnom odgovoru, često, međutim, dolazi do razvoja sekundarne rezistencije, što naglašava potrebu za unapređenjem ove terapije (6). Dalja genetička istraživanja melanoma će svakako doneti nove perspektive u dijagnostici i terapiji, a postoji i potencijal za razvoj personalizovanog pristupa u lečenju koje bi se temeljilo na specifičnim genetičkim profilima pacijenta i samog tumora.

Ovaj pregledni rad ima za cilj da istraži značaj genetičkih promena u patogenezi melanoma. Fokusiraćemo se na detaljan pregled genetičkih mutacija povezanih s ovom bolešću, identifikujući ključne gene i mehanizme koji utiču na nastanak i napredovanje melanoma. Osim toga, razmotrićemo kako ova saznanja oblikuju terapijske pristupe.

Genetičke osnove patogeneze melanoma

Melanom nastaje usled genetičkih mutacija unutar melanocita, ćelija koje proizvode pigment melanin, a usled kompleksnih interakcija genetičke predispozicije, faktora spoljašnje sredine i imunskog odgovora (7).

Najčešće somatske mutacije u melanomu: *BRAF/RAS/NF1* geni i „trostruko divlji tip”

Povezanost melanoma sa promenama u različitim ćelijskim signalnim putevima je dobro dokumentovana tokom proteklih godina. Najznačajnija povezanost ovog tipa je sa proteinima MAPK puta, koji igra važnu ulogu u ćelijskom rastu, proliferaciji i preživljavanju. Smatra se da preko 80% melanoma pokazuje mutacije u genima *BRAF*, *RAS* i *NF1*, koji su ključni članovi RAS/RAF/MAPK signalnog puta (8). Prema ovome, melanomi se mogu podeliti u četiri grupe: melanome sa mutacijom u *BRAF* genu (45 - 50%), *RAS* genu (10 - 25%), *NF1* genu (8%) i one koji nemaju mutacije ni u jednom od ovih gena, poznate kao „trostruki divlji tip” (engl. *triple-wild-type*) melanoma (14 - 19%) (9).

Mutacije *BRAF* gena predstavljaju najčešću genetičku promenu u melanomu i mogu se naći u više od polovine slučajeva ove bolesti (10). Najveći broj ovih mutacija, približno 90%, dešava se u određenom delu gena, kodonu 600, a varijanta *V600E*, gde dolazi do zamene aminokiselinske valina glutaminskom kiselinom, predstavlja najčešći oblik. Ova specifična mutacija dovodi do neprirodne i stalne aktivacije MAPK puta i, posledično, neprekidnih signala za rast i preživljavanje, kao i izostanka odgovora ćelija na normalne signale za regulaciju rasta, starenja i apoptozu. Osim toga, aktivacija ovog puta podržava neoangiogenezu i time rast tumora, kao i aktivaciju proteina odgovornih za migraciju i kontraktilnost ćelija. Sve ovo predstavlja ključne mehanizme koji doprinose razvoju, rastu, invaziji i metastaziranju tumorskih ćelija melanoma (11, 12). Važno je pomenuti i to da se *BRAF* mutacije u tkivu melanoma češće vide kod mlađih pacijenata i manje su povezani sa izlaganjem UV zračenju (9).

Članovi *RAS* familije gena, među kojima su ključni *N-RAS*, *K-RAS* i *H-RAS*, kodiraju membranske proteine sa aktivnošću guanozin-trifosfata (GTP), koji regulišu nishodne signalne puteve unutar ćelije. Kod melanoma je najčešća mutacija u *N-RAS* genu, kod koje dolazi do zamene glutamina za arginin, lizin ili leucin na položaju 61. Ova specifična mutacija, poznata kao *Q61R/K/L*, dovodi do promene *RAS* proteina, njegove konsektivne hiperaktivnosti i konstitutivne aktivacije nishodnih signalnih puteva. Usled stalnih signala dolazi do nekontrolisanog rasta, proliferacije ćelija i promene ćelijske morfoligije, što uzrokuje razvoj, rast i širenje melanoma. Ove mutacije dovode i do razvoja rezistencije na terapiju (13). Gen *NF1* je tumor supresor koji sprečava nekontrolisan rast ćelija i negativan je regulator *RAS* puta. Za razliku od mutacija u *BRAF* i *RAS* genima, koje se obično javljaju na tipičnim lokusima (engl. *hotspots*) i imaju aktivacioni efekat, mutacije u *NF1* genu rezultiraju gubitkom funkcije, a mogu biti različitog tipa (14, 15).

Grupa melanoma poznata kao „trostruki divlji tip” predstavlja molekularno heterogenu grupu koja nema jasno definisane specifične genske promene ili faktore koji bi bili odgovorni za onkogenezu i predmet je intenzivnih istraživanja (16). Gen *KIT*, kao protoonkogen, kodira transmembransku tirozin-kinazu. Njegove mutacije se javljaju

u približno 3% melanoma, a povezane su s određenim podtipovima ovog tumora - akralnim (koji se razvija na dlanovima, tabanima ili ispod noktiju), lentiginoznim (koji se razvija na delovima kože hronično oštećenim od sunca) i mukoznim (koji se razvija na sluznicama glave i vrata, gastrointestinalnog trakta i urogenitalnih organa). Mutacije u ovom genu izazivaju neprekidnu aktivaciju receptora tirozin-kinaze, koji igra ključnu ulogu u signalnim putevima odgovornim za regulaciju ćelijskog ciklusa (17). Novija istraživanja idu u prilog većoj učestalosti *KIT* mutacija u ćelijama melanoma (5 - 15%) i stoga neki autori odsustvo mutacija u ovom genu svrstavaju u „trostruko divlji tip” tumora umesto *NF1* mutacija (16, 18).

Mutacije u genima *GNA11* i *GNAQ* povezane su uvealnim melanomom, a prisutne su u 80 - 90% ove retke forme melanoma oka. Dobro je poznato da ove mutacije igraju ključnu ulogu u onkogenezi melanoma, ali se njihova uloga u progresiji bolesti i tačni mehanizmi još uvek istražuju (19). Homolog fosfataze i tenzina (engl. *phosphatase and tensin homolog* - PTEN) tumor supresorski je gen koji igra važnu ulogu u kontroli ćelijskog rasta, preživljavanja i diferencijacije, regulišući signalne puteve fosfoinozitol 3-kinaze (engl. *phosphoinositide-3-kinase* - PI3K) i serin/treonin kinaze (engl. *serine/threonine-specific protein kinase* - AKT). U melanomu su nađene promene u okviru ovog gena najčešće po tipu inaktivirajućih mutacija ili delecija celog hromozoma 10 gde je gen lociran, što doprinosi nekontrolisanom rastu ćelija, a povezuje se sa agresivnijim fenotipom melanoma (20).

Gen *TERT* kodira reverznu transkriptazu telomerase (engl. *telomerase reverse transcriptase* - TERT). Ovaj enzim ima ključnu ulogu u održavanju dužine telomera, struktura na krajevima hromozoma koje štite genetički materijal od propadanja tokom ćelijskih deoba.

Mutacije u *TERT* promotoru predstavljaju prominentne somatske promene u melanomu, koje su pronađene kod 70 - 80% melanoma sa *BRAF*, *RAS* i *NF1* mutacijama, ali su odsutne u „trostrukom divljem tipu” melanoma. Uglavnom se javljaju na dva predilekciona mesta i označena su kao mutacije *C228T* i *C250T*. Ove varijante *TERT* gena povezuju se sa povećanom aktivnošću telomerase, što rezultira očuvanjem dužine telomera u ćelijama melanoma, podržavajući njihovu neograničenu deobu i nekontrolisani rast i preživljavanje. Pored toga, pokazana je asocijacija sa većom agresivnošću i lošijom prognozom melanoma (21, 22).

Nasledna predispozicija za melanom

Familijarna predispozicija za melanom prisutna je kod približno 5 - 10% slučajeva i prenosi se autozomno dominantno, sa nepotpunom penetrantnošću. Porodični melanom je definisan prisustvom melanoma kod dva prvostepena srodnika ili tri srodnika u istoj liniji bez obzira na stepen srodstva. Preporučuje se da se ovi pacijenti testiraju na mutacije dva najčešća gena povezana sa naslednom formom melanoma, *CDKN2A* i *CDK4*, kako bi se preduzele odgovarajuće preventivne mere i smanjila smrtnost (23).

Mutacije gena ciklin zavisne kinaze 2A (engl. *cyclin-dependent kinase 2A - CDKN2A*) uzrok su 20-40% slučajeva porodičnog melanoma i pokazuju visoku penetrantnost. U pitanju je tumor supresorski gen lociran na 9p21, a kodira dva inhibitorna proteina, p16^{INK4A}(p16) i p14^{ARF}(p14), koji regulišu ćelijski ciklus. Protein P16 inhibira ciklin zavisnu kinazu (engl. *cyclin-dependent kinase - CDK*), sprečavajući rast ćelija i zaustavljajući ih u G1 fazi ćelijskog ciklusa. Protein P14 takođe deluje kao tumor supresor i deluje preko p53 proteina, indukujući zaustavljanje ćelijskog ciklusa ili apoptozu. Ovaj gen je povezan i sa multiplim primarnim melanomima, melanomom u ranom uzrastu i porodičnom predispozicijom za karcinom pankreasa (24). Nasledna predispozicija za melanom povezuje se i sa mutacijama u visokopenetrantnim genima poput *CDK4*, proteina 1 udruženog sa kancerom dojke (engl. *breast cancer associated protein-1 - BAP1*), reverzne transkriptaze telomeraze (*TERT*) i zaštite telomera 1 (engl. *protection of telomeres 1 - POT1*), kao i sa varijantama u genima srednjeg stepena penetrantnosti, poput receptora za melanokortin 1 (engl. *melanocortin 1 receptor - MC1R*) i transkripcioni faktor povezan sa mikroftalmijom (engl. *microphthalmia-associated transcription factor - MITF*). Promene u ovim genima prisutne su sve zajedno u 10% slučajeva porodičnog melanoma, tako da osnova nasledne predispozicije ostaje neobjašnjena kod bar polovine porodica (24).

U **tabeli 1** su sumirani najčešći geni čije su mutacije povezane sa razvojem melanoma.

Ultraljubičasto zračenje i genetički profil melanoma

Višedecenijska istraživanja potvrdila su da je izloženost UV zračenju, konkretno UVA (315 - 400 nm) i UVB (280 - 315 nm), glavni faktor rizika za razvoj melanoma. U sunčevoj svetlosti UVA je mnogo zastupljenije od UVB, dok u solarijumu predstavlja primarni izvor svetlosti. Prodire dublje u kožu, ali oštećuje DNK indirektno, stvaranjem slobodnih kiseoničnih radikala i oksidativnim stresom. S druge strane, UVB je više genotoksično i dovodi do direktnih oštećenja DNK, uključujući ciklobutanske pirimidinske dimere (CPD), pirimidin-pirimidon 6-4 fotoprodukte (6-4PP) i Devar valentne izomere (DEWs) (25).

Sekvenciranje kompletnog genoma različitih tumora pokazalo je da je melanom, pored bazocelularnog karcinoma, tumor sa najvećim brojem mutacija. U genomu melanoma dominiraju tzv. „mutacije UV potpisa” koje čine čak 80-90% svih mutacija. One najčešće podrazumevaju supstituciju citozina timinom na dipirimidinskim mestima, uključujući i zamenu oba citozina timinima. Ovo oštećenje može dovesti do grešaka u procesu replikacije DNK, što indirektno doprinosi razvoju melanoma. Iako mutacije *BRAF* i *N-RAS*, koje najčešće predstavljaju osnovu za inicijaciju melanoma, nisu tipične za UV potpis, i one se češće javljaju na koži izloženoj suncu (16).

Mutacije koje nastaju usled štetnog dejstva UVB zračenja mogu biti prepoznate i popravljene od strane mehanizma nukleotidne ekscisionne popravke (engl. *nucleotide excision repair - NER*), a kod poremećaja funkcije ovog

Tabela 1. Učestalost i molekularni mehanizam ključnih gena čije su mutacije povezane sa razvojem melanoma

Gen	Učestalost*	Molekularni mehanizam/signalni put
<i>BRAF</i>	41%	MAPK signalni put (RAF/MEK/ERK)
<i>N-RAS</i>	16%	MAPK signalni put(RAF/MEK/ERK)
<i>NF1</i>	20%	RAS signalni put
<i>KIT</i>	8%	tirozin kinazni receptor; MAPK, PI3K/AKT/mTOR
<i>GNAQ/GNA11</i>	< 5%	G protein; cAMP; RAS signalni put
<i>PTEN</i>	20 - 40%	PI3K/AKT/mTOR
<i>TERT</i>	29 - 71%	MAPK i PI3K/AKT
<i>CDKN2A</i>	10%	p53 i Rb
<i>CDK4</i>	< 5%	ciklin D
<i>TP53</i>	26%	tumor supresor
<i>MITF</i>	10 - 16%	TYRP1, TYRP2
<i>MC1R</i>	15 - 20%	MC1R receptor, cAMP/PKA

Legenda: *Učestalost mutacija pojedinih gena se značajno razlikuje od lokalizacije melanoma i prisustva/odsustva UV oštećenja; navedeni % se odnose na prosečne vrednosti za kutani melanom prema najnovijim podacima COSMIC baze podataka (33).

mehanizma dolazi do melanomogeneze. Poznato je da osobe sa pigmentnom kserodermom (engl. *Xeroderma pigmentosum*), retkim genetičkim oboljenjem, usled defekta u ovom mehanizmu DNK reparacije imaju veću osetljivost na UV zračenje i sklonost za razvoj melanoma veću čak 1000 puta (26).

Tamnjenje kože sunčanjem nastaje usled sinteze tamnog pigmenta (eumelanina) u melanocitima i služi kao zaštita od štetnog UV zračenja. Receptor za melanokortin 1 (*MC1R*) na melanocitima ima ključnu ulogu u ovom mehanizmu, stimulišući sintezu eumelanina pomoću cAMP i transkripcionog faktora *MITF*. Mutacija *MITF E318K* povezana je sa naslednom sklonošću za razvoj melanoma. Takođe, *MC1R* gen pokazuje polimorfizam u populaciji, a smanjenjem ili gubitakom funkcije *MC1R* dolazi do sinteze svetlog pigmenta (feomelanina) umesto UV protektivnog eumelanina. Pojedinci sa deficitom *MC1R* imaju svetlu kožu, crvenu kosu i povećan rizik od nastanka melanoma. Dalje, aktivacijom *MC1R* dolazi do zaštite *PTEN* od proteazomne degradacije, što inaktivira Akt i suprimira nastanak melanoma (27). Ovo objašnjava zašto pojedinci sa *MC1R* mutacijom imaju veći rizik od maligne transformacije nevusa, degradacijom *PTEN* i aktivacijom *BRAF* mutacije (što je opisano u daljem tekstu). Sem *MC1R*, varijacije i mutacije u drugim genima koji kontrolišu proizvodnju melanina, kao što su *ASIP*, *TYR* i *TYRP1*, utiču na ravnotežu između eumelanina i feomelanina u koži, kosi i očima, kao i na osetljivost od UV zračenja. Istraživanjima je utvrđeno da neke od varijanti ovih gena, bez obzira na fototip kože, dovode do povećane osetljivosti na UV zračenje (25).

Genetička evolucija melanoma od prekursorskih lezija

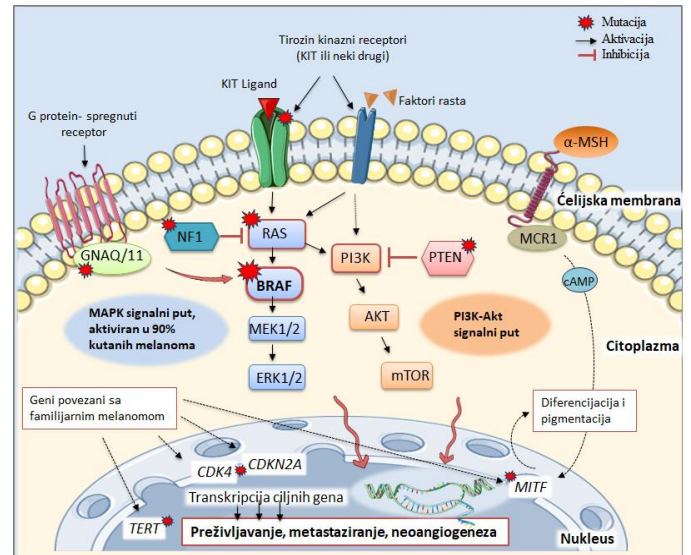
Melanom nastaje akumulacijom genetičkih promena koje dovode do nekontrolisane deobe ćelija, a tačan redosled događaja u nastanku i razvoju melanoma nije lako utvrditi. U praćenju evolucije melanoma može nam pomoći analiza prekursorskih lezija iz kojih se on često razvija, kao što su melanocitni nevusi, intermedijarne lezije ili *melanoma in situ*.

Mutacija *BRAF V600E*, koja u oko polovine melanoma igra ključnu ulogu u pokretanju procesa melanomogeneze, prisutna je u oko 80% melanocitnih nevusa. Sama po sebi ova mutacija nije dovoljna za razvoj melanoma, ali postaje značajna usled daljih promena u nevusu, kao što su UV indukovane mutacije i promene usled imunosupresije. Kod nevusa tumor supresori, poput p53 i PTEN, a i faktori senescencije poput p16^{INK4a}, dovode do zaustavljanja ćelijskog ciklusa. Iako se gubitak funkcije p53 retko nalazi u melanomu, mutacija *PTEN*, sa aktivacijom PI3k/Akt signalnog puta, često je prisutan kod nevusa, što može omogućiti dalji napredak u displastične nevuse ili melanom. Povećana aktivnost PI3K/Akt prisutna je kod približno 17% pigmentnih nevusa, 43% displastičnih nevusa, 49% primarnih melanoma i 77% metastatskih melanoma. Ovo govori u prilog tome da mutacija u *PTEN* genu može biti ključan faktor maligne transformacije benignih nevusa. Ovi melanomi iz nevusa uglavnom se razvijaju na koži koja je umereno izložena suncu (npr. ekstremiteti i trup) i čine oko 30% svih melanoma (28).

Melanomi koji su inicirani mutacijom u *NRAS*, *NF1* ili *BRAF non-V600E* uglavnom nastaju na koži koja je hronično izložena suncu (glava, podlaktice) i pokazuju znake UV oštećenja. Nastaju *de novo*, ali mogu postojati intermedijarne prekursorske lezije, kao što je displastični nevus ili *melanoma in situ* lezije, poput *lentigo maligna*. Displastični nevus predstavlja intermedijarnu prekursorску leziju između nevusa i melanoma, a karakterišu je klonalna proliferacija melanocita i citološka atipija. Uglavnom se nalazi na područjima tela koja su izložena suncu, ali i onima koja nisu (glava, grudi). Približno dve trećine displastičnih nevusa nosi *BRAF V600E* mutaciju, ali, za razliku od benignih nevusa, sadrže i druge mutacije koje dovode do aktivacije MAPK puta, mutacije *CDKN2A*, kao i promotorsku *TERT* i *PTEN* mutaciju (29).

Genetičkim istraživanjima utvrđeno je da rani razvoj melanoma može da zavisi od UVB indukovane mutageneze, dok kasnija metastatska evolucija nastaje usled dodatnih mutacija koje nisu indukovane UVB zračenjem. Pokazano je i da intratumorska heterogenost zasnovana na mutacijama može biti prognostički biomarker lošeg ishoda. Na slici 1 je prikazana ilustracija najvažnijih gena i signalnih puteva koji učestvuju u nastanku i razvoju melanoma.

Terapijski napredak u melanomu: uloga genetičkih istraživanja



Slika 1. Najvažniji signalni putevi i procesi uključeni u melanomogenezu

Slika je delimično kreirana korišćenjem Servier Medical Art, od Servier, licencirana pod Creative Commons Attribution 3.0 neprenosnom licencom

Identifikacija ključnih somatskih mutacija omogućila je razvoj terapijskih agensa koji deluju na važne signalne puteve u patogenezi melanoma. Ubrzo nakon što je 2002. godine otkrivena *BRAF V600E* kao najčešća mutacija u melanomu, započet je razvoj *BRAF* inhibitora. Prvi među njima, koji se i danas koristi za lečenje *BRAF* mutiranog melanoma, bio je vemurafenib. Ovaj lek počeo je sa primenom u Americi 2011. godine, kada je dobio dozvolu Agencije za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA), a godinu dana kasnije registrovan je i od strane Evropske agencije za lekove (engl. *European Medicines Agency* - EMA) (30). Uporedo su razvijani i MEK inhibitori koji ciljaju MAPK putanju jedan korak nizvodno od *BRAF* gena. Tako su već 2013. godine za lečenje melanoma sa *BRAF V600* mutacijom odobreni dabrafenib, sledeći *BRAF* inhibitor, ali i prvi MEK inhibitor, trametinib (31). Uprkos dobrom početnom odgovoru, ubrzo se javlja sekundarna rezistencija na *BRAF* i MEK inhibitore kada se primenjuju pojedinačno, pa se danas obično primenjuje kombinovana terapija dabrafenibom i trametinibom. Za sada nije razvijena ciljana terapija na osnovu *RAS* mutacija, a MEK inhibitori se ne koriste u lečenju ovog tipa melanoma (32).

Zaključak

Razvoj tehnika genetičke analize tokom prethodnih decenija, naročito sekvenciranja genoma, značajno je unapredio razumevanje genetičke osnove i patogeneze melanoma, što je oblikovalo i savremen pristup terapiji. Međutim, potrebna su dalja istraživanja kako bi se identifikovali novi genetički markeri koji bi unapredili prevenciju, dijagnostiku i terapiju ovog agresivnog tumora. Genetički markeri u onkologiji imaju poseban značaj jer mogu pomoći u identifikaciji pacijenata koji bi bolje odreagovali na određenu terapiju, kao i onih sa većim rizikom za recidiv,

što poboljšava efikasnost lečenja i smanjuje neželjene efekte.

Literatura

- Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017; 177(1):134-40.
- Clinical Practice Guidelines. Cancer Council Australia. Dostupno na: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
- Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6395.
- Pons M, Quintanilla M. Molecular biology of malignant melanoma and other cutaneous tumors. *Clin Transl Oncol*. 2006; 8(7):466-74.
- Abdo JF, Sharma A, Sharma R. Role of Heredity in Melanoma Susceptibility: A Primer for the Practicing Surgeon. *Surg Clin North Am*. 2020; 100(1):13-28.
- Patel H, Yacoub N, Mishra R, White A, Long Y, Alanazi S, et al. Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):482.
- Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):51-65.
- Acosta AM, Kadmool SS. Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Cutaneous Melanoma: An Updated Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(11):1290-6.
- Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015; 161(7):1681-96.
- Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(16):4026.
- Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol*. 2018; 31(1):24-38.
- Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012; 10:85.
- Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016; 29(3):266-83.
- Krauthammer M, Kong Y, Bacchicocchi A, Evans P, Pornputtpong N, Wu C, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet*. 2015; 47(9):996-1002.
- Palmieri G, Colombino M, Casula M, Manca A, Mandala M, Cossu A, et al. Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(11):86.
- Pipek O, Vizkeleti L, Doma V, Alpar D, Bodor C, Karpati S, et al. The Driverless Triple-Wild-Type (BRAF, RAS, KIT) Cutaneous Melanoma: Whole Genome Sequencing Discoveries. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(6):1712.
- Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2020; 61(7):562-71.
- Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res*. 2018;28(4):259-70.
- Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021; 10(9):2320.
- Zuo Q, Liu J, Huang L, Qin Y, Hawley T, Seo C, et al. AXL/AKT axis mediated-resistance to BRAF inhibitor depends on PTEN status in melanoma. *Oncogene*. 2018; 37(24):3275-89.
- Bai X, Kong Y, Chi Z, Sheng X, Cui C, Wang X, et al. MAPK Pathway and TERT Promoter Gene Mutation Pattern and Its Prognostic Value in Melanoma Patients: A Retrospective Study of 2,793 Cases. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6120-7.
- Guo Y, Chen Y, Zhang L, Ma L, Jiang K, Yao G, et al. TERT Promoter Mutations and Telomerase in Melanoma. *Oncol*. 2022; 2022:6300329.
- Rossi M, Pellegrini C, Cardelli L, Ciciarelli V, Di Nardo L, Fargnoli MC. Familial Melanoma: Diagnostic and Management Implications. *Dermatol Pract Concept*. 2019; 9(1):10-6.
- Zocchi L, Lontano A, Merli M, Dika E, Nagore E, Quaglino P, et al. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the Most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect, Associated Malignancies and Practical Tips for Management. *J Clin Med*. 2021; 10(16):3760.
- Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018; 34(1):13-24.
- Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2018; 59(5):438-60.
- Swope VB, Abdel-Malek ZA. MC1R: Front and Center in the Bright Side of Dark Eumelanin and DNA Repair. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9):2667.
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015; 373(20):1926-36.
- Sung WW, Chang CH. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression. *Tzu Chi Med J*. 2022; 34(1):1-7.
- Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(11):873-86.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839):358-65.
- Najem A, Krayem M, Perdrix A, Kerger J, Awada A, Journe F, et al. New Drug Combination Strategies in Melanoma: Current Status and Future Directions. *Anticancer Res*. 2017; 37(11):5941-53.
- COSMIC. Sanger Institute. Pristupljeno 20.12.2023. Dostupno na: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?hn=malignant_melanoma&in=t&sn=s&ss=all