

Genes e Melanoma

Maria Mendonça Sanches, Luís Soares de Almeida, João Pedro Freitas

Clinica Universitária de Dermatologia e Venereologia; Hospital de Santa Maria; Lisboa, Portugal

RESUMO – A compreensão do desenvolvimento do melanoma tem sido alvo de avanços importantes na última década. A relevância fisiopatológica das alterações genéticas na oncogénese do melanoma bem como a evidência do risco familiar associado têm condicionado de forma positiva o tratamento e prognóstico dos doentes, nomeadamente nos doentes com doença avançada. Neste artigo os autores descrevem de forma sucinta e esquemática as diferentes vias de sinalização celular, com importância na oncogénese do melanoma e que se encontram subjacentes à génese dos novos alvos terapêuticos presentemente em utilização e em desenvolvimento.

PALAVRAS-CHAVE – Genes; Melanoma; Oncogenes; Transdução de Sinais.

Genes and Melanoma

ABSTRACT – Major advances have been made in the understanding of melanoma in the past decade. The pathophysiology of genetic aberrations in melanoma oncogenesis as well as the evidence of family risk associated, have relevant implications in the treatment and prognosis of patients, namely in patients with advanced disease.

In this paper the authors describe, in a schematic and precise way, the different molecular pathways implicated in oncogenetic events in melanoma, which are the molecular targets of new on-going and newly developed targeted therapies.

KEYWORDS – Melanoma; Genes; Oncogenes; Signal Transduction.

INTRODUÇÃO

O cancro é uma doença do genoma, sendo a tumorigénese considerada classicamente o resultado da ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais.^{1,2}

O melanoma maligno, tal como outras neoplasias comuns, tem aberrações cromossómicas frequentes e características que o distinguem de nevos pigmentados. Tipicamente os nevos melanocíticos não têm aberrações cromossómicas ou têm um número restrito de alterações genéticas sem sobreposição às do melanoma. Dentro dos melanomas o risco de desenvolvimento da doença e os padrões de aberrações genéticas observáveis variam de forma dramática consoante o local anatómico, os padrões de exposição solar e a carga genética.^{1,3} No que respeita à transmissão familiar da doença, cerca de 10% dos melanomas cutâneos têm história familiar, com pelo menos um ou dois familiares afectados.³⁻⁵

Atualmente, com os progressos notórios em termos de reconhecimento de mutações e compreensão do perfil molecular das células tumorais do melanoma, há uma necessidade crescente de subdivisão genómica dos diversos

tipos de melanoma. Desta forma, em 2015, a Cancer Genome Atlas Network propôs a classificação deste tumor de acordo com a mutação genética predominante, existindo assim quatro subtipos: BRAF mutado, RAS mutado, NF1 mutado e triplos selvagens ou *wild type*. Esta classificação poderá não só ajudar na compreensão dos diferentes comportamentos biológicos e clínicos dos diversos tipos de melanoma como criar uma forma útil e eficaz para avaliação dos doentes, com implicações terapêuticas importantes.⁶

EPIDEMIOLOGIA

Embora o melanoma corresponda apenas a 4% de todos os tumores cutâneos é responsável por 80% das mortes por neoplasias cutâneas.^{7,8} Segundo a American Cancer Society a sobrevida relativa aos 5 anos é de 89% sendo que no melanoma localizado e metastizado a sobrevida é de 96% e 14%, respectivamente.⁹

Em termos globais a incidência do melanoma cutâneo tem aumentado mais do que qualquer outro tumor sólido, sendo estimado que o aumento é de 1,4% por ano nos últimos 10 anos.^{3,10} No entanto mortalidade parece estar a

Correspondência: Maria Mendonça Sanches
Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz - 1649-028 Lisboa, Portugal

Recebido/Received
25 Abril/April 2017
Aceite/Accepted
10 Junho/June 2017

Artigo de Revisão

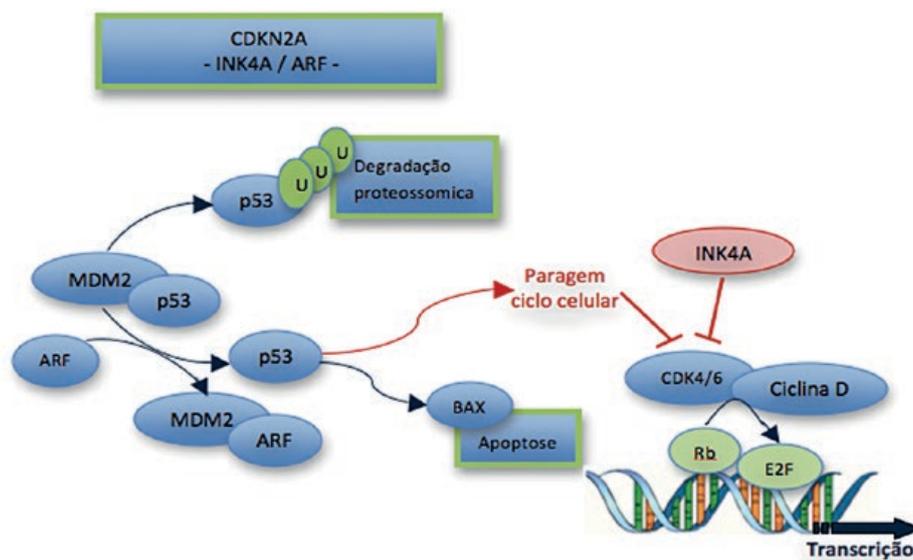


Figura 1 - Locus CDKN2A. O CDKN2A é responsável pela transcrição de duas proteínas supressoras tumorais – p16^{INK4A} e p14^{ARF}. Na progressão no ciclo celular envolvendo o INK4A, ARF e a proteína retinoblastoma (Rb) a família das ciclinas e quinases dependentes das ciclinas (CDKs) regulam a progressão no ciclo celular, sendo que a família de inibidores CDK tem ação antagônica. O INK4A codifica um inibidor CDK4/CDK6, que impossibilita a fosforilação do Rb, mantendo-se assim o seu efeito inibitório sob o factor de transcrição E2F, impedindo a progressão do ciclo celular ao nível da fase G1-S. Em resposta à lesão do DNA a proteína *mouse double minute 2* (MDM2) liga-se ao p53, promovendo a degradação proteossômica deste último; o ARF opõe-se a este mecanismo ao sequestrar o MDM2, estabilizando e promovendo a atividade do p53. Dependendo de outros eventos, o p53 ativa a reparação do DNA e paragem do ciclo celular ou estimula a apoptose através da formação da proteína X associada ao BLC-2 (BAX). (*) Fosforilação. Adaptado de Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. 2006;355:51-65.

estabilizar, sendo que a sobrevivência relativa aos 5 anos tem aumentado paulatinamente.¹⁰

Genes e vias de sinalização importantes no melanoma

De uma forma geral, e à semelhança de outros tumores com transmissão familiar documentada, no melanoma há alelos de alto risco, com baixa prevalência e elevada penetrância, expressos em grupos familiares com transmissão autossômica dominante e alelos de baixo/moderado risco, com elevada prevalência e baixa penetrância, correlacionados com os casos esporádicos de desenvolvimento do melanoma.^{4,5}

Assim, o fenótipo típico do doente com melanoma, de fototipo baixo, com olhos e cabelo claros, sugere que estes genes de elevada prevalência e baixa penetrância como o MC1R interajam com factores ambientais, nomeadamente a exposição solar, sendo responsáveis pela maioria dos casos esporádicos de melanoma. Por outro lado, os genes de elevada penetrância e baixa prevalência, explicam que cerca de um terço dos melanomas familiares tenham uma mutação germinal no gene CDKN2A.^{3,5}

Inibidor da quinase dependente da ciclina 2 (CDKN2A)

Em cerca de 25-40% dos melanomas familiares ocorrem mutações genéticas, com deleções em homocigotia, no locus CDKN2A do cromossoma 9. Este gene contém quatro exões e, através de *splicing* alternativo, é responsável pela

transcrição de duas proteínas supressoras tumorais – p16^{INK4A} e p14^{ARF}, (figura 1) e quando mutado estimula a entrada no ciclo celular através da inibição da função do RB1 e p53, respectivamente. Atualmente, a maioria das mutações descritas com significado patológico são mutações pontuais ou pequenas deleções ou inserções nas regiões codificadoras/exões do gene, que ocorrem no domínio core da proteína supressora tumoral p16^{INK4A}.¹¹⁻¹³

Desta forma, a ocorrência de mutações no gene CDKN2A, leva a um aumento significativo da probabilidade de um nevo displásico se tornar maligno e/ou surgimento de um melanoma de novo, sem precursor prévio.^{3,5,12}

Para além do risco familiar bem conhecido e associado à mutação do CDKN2A esta também está correlacionada com um maior número de ocorrência de melanomas primários, com padrões dermatoscópicos semelhantes. Assim, famílias com elevado risco genético devem ser prontamente identificadas, estudadas e sujeitas a rastreios regulares do tegumento.¹³⁻¹⁵

O risco de desenvolvimento de outras neoplasias malignas em doentes portadores de mutação no gene CDKN2A está estabelecido, particularmente no tumor do pâncreas. Porém, não existem medidas bem estabelecidas de prevenção e/ou diagnóstico precoce que melhorem a sobrevivência dos doentes com cancro do pâncreas.¹⁶

Quinase 4 dependente da ciclina (CDK4)

Embora raramente encontradas, as mutações no oncogene CDK4, localizado no cromossoma 12 conferem, tal

como as mutações do CDKN2A, um risco muito aumentado para o desenvolvimento de melanoma.^{3,7}

A mutação no codão 24 deste gene, que facilita a ligação CDK4-p16^{INK4A}, leva a uma diminuição da quinase que regula negativamente a fosforilação da proteína retinoblastoma (Figura 1). Assim, há um aumento da transcrição pela via E2F, levando a uma proliferação celular descontrolada.^{3,7,8}

Atualmente, a utilização de inibidores CDK4/6 já se encontra estabelecida em doentes com alguns subtipos de neoplasia da mama. A sua utilização em doentes com melanoma NRAS mutado parece ser promissora, nomeadamente em associação com inibidores MEK.^{17,18}

Proteína protetora dos telómeros (POT1)

Embora as mutações do gene CDKN2A sejam as mais frequentemente correlacionadas com a maior susceptibilidade de desenvolvimento de melanoma familiar, os factores de risco genéticos subjacentes às famílias com elevada prevalência da doença ainda são desconhecidos.¹⁹ Atualmente, as variantes com perda de função do gene POT1, situado no cromossoma 7, têm sido cada vez mais alvo de estudo em famílias com elevada prevalência de melanoma. Estas variantes levam à afecção do *splicing* do mRNA do gene e/ou alteração e disrupção nos domínios de ligação proteína-telómero, aumentando o comprimento e fragilidade dos telómeros perturbando assim a sua manutenção.^{5,19,20}

Os membros de famílias com variantes POT1, têm uma predisposição para o aparecimento de melanomas em

idade jovem, cada vez melhor documentada, pelo que este gene parece ser um gene major na susceptibilidade para o melanoma familiar em diversas populações.^{19,20}

Via da proteína quinase ativada por mitogénos (MAPK)

A nível molecular a ativação desta via de sinalização intracelular (Fig. 2) estimula a proliferação e crescimento tumoral bem como a angiogénese e evasão apoptótica. As mutações somáticas do N-RAS e do BRAF, mutuamente exclusivas, encontram-se presentes em cerca de 15% e 50% dos melanomas, respectivamente.^{7,21}

Cerca de 90% das mutações BRAF ocorrem no exão 15 da Val600 levando, na maioria das vezes, à troca para ácido glutâmico BRAF Val600E. Esta alteração genética, ao aumentar a expressão do inibidor de quinase dependente de ciclina 4 do ciclo celular, leva à senescência celular. Embora necessária esta mutação não é suficiente para o desenvolvimento do melanoma, sendo a sua frequência semelhante nas lesões benignas e malignas cutâneas.^{3,7,21}

Atualmente, estudos *in vitro* demonstram que a deleção BRAF e N-RAS das células do melanoma podem suprimir o crescimento tumoral.^{3,7}

Via fosfatase homóloga à tensina (PTEN), proteína quinase B (AKT)

A perda de genes supressores tumorais no cromossoma 10 está correlacionada com o desenvolvimento de melanoma

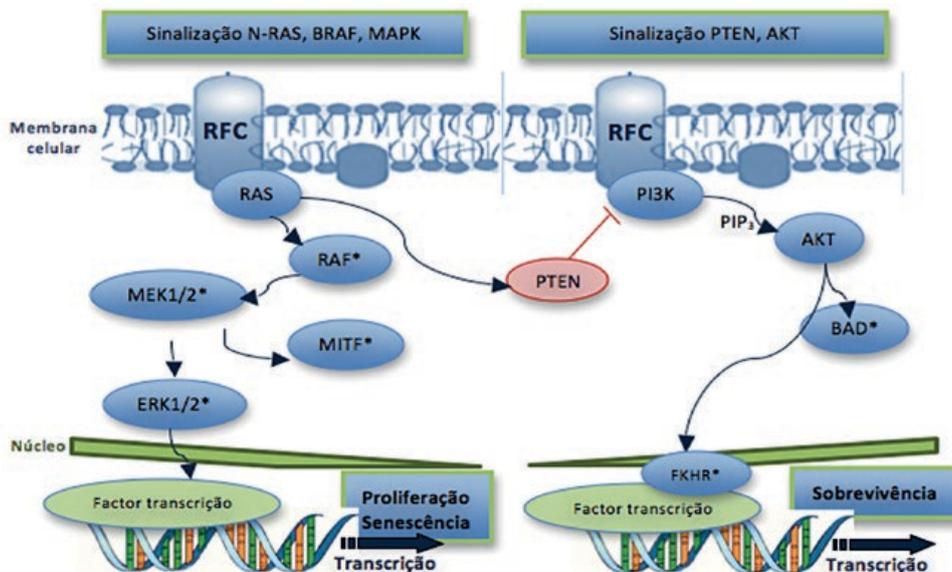


Figura 2 - Vias de sinalização MAPK e PTEN. As MAPKs estão envolvidas na sinalização de inúmeros factores de crescimento e receptores de superfície celular - a ligação dos receptores dos factores de crescimento (RFC), através de proteínas adaptadoras, às proteínas RAS levam à ativação das últimas. Quando ativadas as proteínas RAS fosforilam as quinases da proteína quinase ativada por mitogénos (MEK) que atuam nas quinases da quinase extracelular relacionada (ERK). As ERK quinases, para além de interagirem com outras vias como a MITF, também ativam, através da translocação para o núcleo, factores de transcrição relacionados com o crescimento e proliferação celulares. O PTEN inibe a sinalização dos factores de crescimento ao inativar fosfatidilinositol (PIP3), molécula responsável pela ativação AKT que leva ao crescimento e sobrevivência celular através da fosforilação de substratos proteicos que afectam o ciclo celular (FKHR). (*) Fosforilação. Adaptado de Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. 2006;355:51-65.

Artigo de Revisão

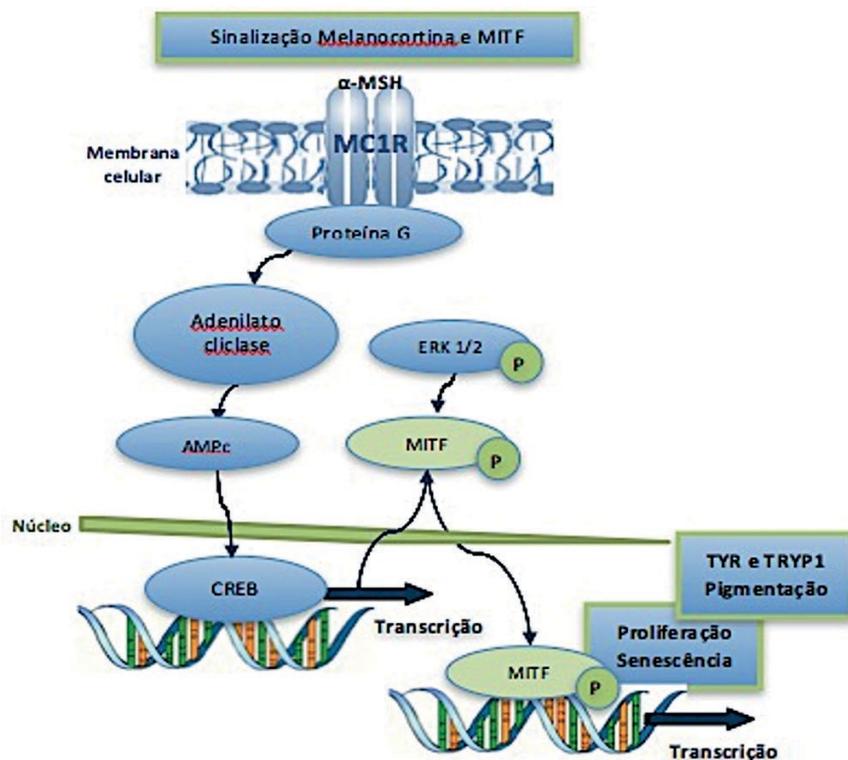


Figura 3 - Via de sinalização da Melanocortina e MITF. Na via de sinalização MITF, este factor é regulado ao nível da transcrição e pós-transcrição. A ativação pós-transcrição ocorre através das quinases da quinase extracelular relacionada (ERK) da via MAPK – vide Fig. 2. A ativação via transcrição é efectuada após a ligação de hormonas, como a hormona estimuladora do melanócito (α MSH), ao receptor da melanocortina-1 (MCR1) que, por sua vez, ativa a proteína de ligação ao elemento de resposta do AMP cíclico (CREB). O aumento da expressão MITF e a sua posterior ativação via fosforilação estimula a transcrição de tirosinase (TYR), tirosinase relacionada à proteína-1 (TYRP1) que produzem melanina. Adaptado de Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. 2006;355:51-65.2006

em cerca de 30-60% dos casos.¹⁸ Embora os genes envolvidos bem como os mecanismos responsáveis não estejam totalmente esclarecidos, a perda ou inativação do gene PTEN é frequentemente objectivada na tumorigénese do melanoma (Fig. 2). Este gene, responsável pela transcrição de uma fosfatase, leva à atenuação da sinalização intracelular mediada por uma variedade de factores de crescimento celulares que utilizam o fosfato de fosfatidilinositol (PIP3) como mediador intracelular.^{6,22}

A mutação do PTEN está correlacionada com um aumento dos níveis de PIP3 intracelulares, o que leva a uma ativação excessiva da proteína quinase B (AKT). Este incremento da actividade AKT está correlacionado com um aumento da sobrevivência e proliferação celulares bem como diminuição da apoptose.^{6,21,22}

In vitro, a reparação do PTEN e a supressão AKT diminuíram a propensão de desenvolvimento tumoral através da diminuição da sobrevivência, proliferação e estimulação da apoptose das células do melanoma.²¹⁻²³

Gene Neurofibromina 1 (NF1)

O gene supressor tumoral NF1 codifica uma proteína ativadora, RAS GTPase, que regula direta e negativamente o

RAS. Mutações neste gene, colaboram com o BRAF mutado na melanogénese, prevenindo a senescência induzida pelos oncogenes, estimulando a hiperproliferação dos melanócitos e o desenvolvimento de melanoma.²⁴

As mutações com perda de função ou deleções do NF1 estão correlacionadas com uma diminuição da sensibilidade e/ou aumento da resistência aos inibidores BRAF tanto *in vitro* como *in vivo*.^{24,25} Porém, estudos pré-clínicos não demonstram alteração da sensibilidade aos inibidores MEK.²⁶

Mutação c-KIT

Esta mutação, ocorre em menos de 1% dos melanomas, sendo mais frequente nos melanomas acrais e das mucosas. Em cerca de 8% dos casos as mutações ocorrem nos exões 11 e 13 e estão associadas a uma sensibilidade ao imatinib. Assim, em doentes com melanoma metastático acral e/ou das mucosas deve ser investigada a ocorrência da mutação c-KIT dada a implicação que esta pode ter em termos de abordagem terapêutica.^{3,22}

Via de sinalização do Factor de transcrição associado à microftalmia (MITF) e diferenciação melanocítica

Em situações normais a diferenciação melanocítica

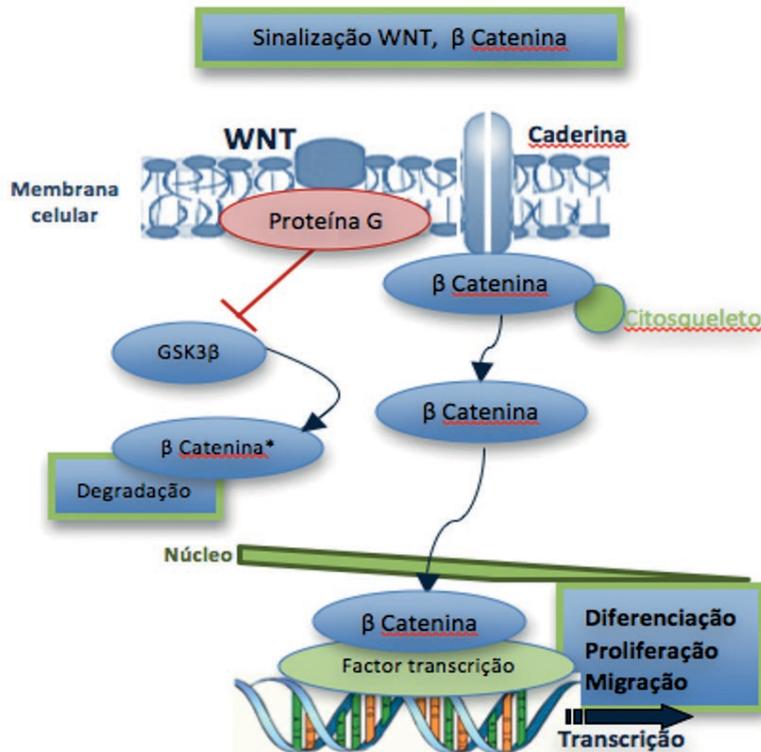


Figura 4 - Via sinalização WNT / β-catenina. A ligação das proteínas WNT ao receptor acoplado à proteína G inativam a GSK3β quinase, enzima que fosforila a β-catenina para posterior destruição proteossômica. Assim, ocorre um aumento citoplasmático da β-catenina e da sua translocação para o núcleo com consequente proliferação e sobrevivência celular. (*) Fosforilação. Adaptado de Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. 2006;355:51-65.

depende da saída do ciclo celular e da expressão de genes que codificam proteínas necessárias à formação de pigmento. Ambos os processos são controlados pelo MITF e, no melanoma, encontram-se desregulados, Fig. 3.^{5,27,28}

A sinalização intracelular, induzida pela atuação da hormona estimuladora do melanócito (α -MSH) sobre o receptor da melanocortina (MC1R) aumenta a expressão MITF e, consequentemente, estimula a transcrição de genes fundamentais à síntese de melanina: tirosinase, tirosinase relacionada à proteína-1 e a dopacromo tautomerase.⁷

Embora a variação genómica do MC1R seja complexa, variantes mutacionais deste gene estão correlacionadas com um risco aumentado de melanoma.^{29,30} Puig Butillé *et al*, demonstraram que a variante p.R163Q do MC1R apresenta diferenças nos diferentes subtipos histológicos de melanoma, existindo uma associação positiva com o lentigo maligno melanoma.³⁰

Estudos recentes correlacionados com as alterações genómicas no melanoma demonstram ainda, através da utilização de polimorfismos de nucleótido único, um aumento no número de cópias (4 a 119 cópias por célula) numa região do cromossoma 3, que engloba o locus MITF. Este aumento de cópias encontra-se correlacionado com o aumento da expressão da proteína MITF sendo mais evidente em tumores com pior prognóstico e com uma maior resistência

a quimioterapia. Assim, e dado a sobre expressão do gene MITF poder transformar culturas de melanócitos este poderá ser considerado um oncogene e potencial alvo terapêutico.²⁸

Família wingless-type mamary tumor virus integration site (WNT)

Em condições normais a adesão celular controla a migração celular, a organização tecidual e a organogénese. Assim, qualquer alteração no processo de adesão celular contribui para a invasão celular, para a interação tumor-estroma e para a sinalização celular.^{5,31}

Dentro deste processo de adesão celular as caderinas, proteínas transmembranares, assumem um papel fulcral, sendo importantes na sustentação e contacto intercelular através das ligações dos domínios intracelulares, formados por um grupo complexo de proteínas que incluem a β-catenina, e a sua adesão ao citosqueleto de actina. Estas proteínas encontram-se subdivididas em três subtipos: E – epitélio, presentes na epiderme incluindo os melanócitos; P – placenta; N – Neural, presentes nas células dérmicas mesenquimatosas.³¹

Várias vias de sinalização, como a WNT, (Fig. 4) levam a que a β-catenina se dissocie do complexo de adesão celular, aumentando assim a transdução de sinal para o núcleo. A via de sinalização WNT está correlacionada com a secreção

Artigo de Revisão

de proteínas com funções importantes no desenvolvimento dos melanócitos, nomeadamente na crista neural. A ligação destas proteínas aos seus receptores leva à inativação da quinase GSK3 β , que fosforila a β -catenina para posterior destruição proteossômica. A fosforilação da tirosina da β -catenina desregula a ligação E-caderina/ β -catenina, aumentando a translocação desta última para o núcleo, levando ao aumento da transcrição do MITF e ciclina D1 com consequente proliferação e sobrevivência melanocítica.³¹⁻³³

No melanoma, a progressão da fase de crescimento radial para a fase de crescimento vertical é marcada pela perda de E caderina e expressão de N caderina. Esta última, ao permitir a interação entre as células do melanoma e dos fibroblastos da derme e endotélio vascular, leva à progressão da metastatização celular.^{28,35}

Transcriptase reversa da telomerase (TERT)

A síntese de telómeros é um processo controlado e limitado. A telomerase, enquanto presente nas células estaminais é desativada por silenciamento epigenético, mediado pela transcriptase reversa da telomerase.³⁶

Na maioria das células neoplásicas a reativação da telomerase é um processo ubíquo e constitui uma das características major dos tumores. As mutações promotoras TERT no melanoma, tal em outros tumores como o glioma, o carcinoma hepatocelular e carcinoma do urotélio, associam-se a um aumento da transcrição do TERT, reativação da telomerase e afeção do comprimento dos telómeros, e conferem um prognóstico reservado. Assim, a existência destas mutações podem ter um potencial como marcadores de doença bem como eventual alvo terapêutico.^{36,37}

TERAPÊUTICA NA DOENÇA AVANÇADA

Até 2011 a terapêutica citotóxica, particularmente a dacarbazina, era o tratamento *standard* para o melanoma irresssecável, com uma taxa de resposta baixa, na ordem dos 10%.⁷ Com o avanço na compreensão do perfil molecular das células tumorais e com os progressos nos sistemas de biologia e bioinformática surge a oportunidade da “medicina precisa” no tratamento do melanoma, com novos alvos terapêuticos que melhoraram significativamente o prognóstico e a terapêutica no melanoma avançado.^{38,39}

A importância das mutações BRAF ou NRAS, com a ativação da via MAPK, no desenvolvimento, proliferação e sobrevivência das células tumorais, nomeadamente no melanoma, tornaram estes genes importantes alvos terapêuticos. Atualmente a utilização dos inibidores BRAF em monoterapia ou em associação com inibidores MEK são terapêuticas *standard* no tratamento de doentes com melanoma BRAF-mutado.⁴⁰⁻⁴²

Embora a utilização dos inibidores BRAF, vemurafenib ou dabrafenib tenha demonstrado ser eficaz e segura a duração da resposta é limitada dada a ocorrência de resistência adquirida a estes fármacos. Assim, a utilização combinada de um inibidor MEK, parece não só diminuir a resistência aos inibidores BRAF como demonstrou diminuir a toxicidade

cutânea.⁴² Porém, a resistência à terapêutica combinada BRAF e MEK é ainda tida como um problema. Presentemente existem outras estratégias em estudo como a utilização de regimes sequenciais e intermitentes bem como a associação de inibidores anti-PDL1. Existe ainda a necessidade de se reconhecerem marcadores que permitam identificar doentes com mutação BRAFV600 que beneficiem de inibidores BRAF/MEK como terapêutica de primeira linha versus aqueles que beneficiam de iniciar imunoterapia.^{41,42}

A classificação do melanoma supracitada e proposta pela Cancer Genome Atlas Network em quatro subtipos: BRAF mutado, RAS mutado, NF1 mutado e triplos selvagens ou *wild type*, terá implicações terapêuticas futuras importantes.⁶ Enquanto que os doentes com melanoma BRAF mutado têm as terapêuticas mencionadas ao dispor, o melanoma RAS mutado ou NF1 mutado ou triplos selvagens não têm ainda terapêuticas bem estabelecidas para além da imunoterapia. No melanoma com mutação KIT, BRAF/NRAS selvagens, o imatinib poderá ser uma alternativa. No melanoma com NF1 mutado há uma diminuição da sensibilidade e resistência aos inibidores BRAF bem documentada.^{25,26}

CONCLUSÕES

O tegumento é sem dúvida um órgão único dado a sua exposição contínua à radiação ultravioleta, considerada factor de risco major no desenvolvimento do melanoma. A facilidade e simplicidade na sua observação, aliada a uma diversidade e complexidade molecular, tornam o melanoma um dos tumores mais estimulantes e dos maiores alvos de estudo e avanço terapêutico. Os progressos notórios em termos de reconhecimento de mutações e comportamento celular à distância das células do melanoma estão a proporcionar um maior leque terapêutico, com aumento na sobrevida em doentes com doença avançada.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Bauer J, Bastian B. Genomic analysis of melanocytic neoplasia. *Adv Dermatol.* 2005; 21:81-99.
2. Patino WD, Susa J. Epigenetics of cutaneous melanoma. *Adv Dermatol.* 2008; 24:59-70.
3. Eggermont A, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2014; 383: 816-27.
4. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer*

- Metastasis Rev. 2017; 36:77-90.
5. Dereure O. Mélanome cutané familial: identification d'un nouveau gène de prédisposition. *Ann Dermatol Vénéreol.* 2014; 141:565-6.
 6. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161:1681-96.
 7. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:51-65.
 8. Webster R, Mentzer S. The malignant melanoma landscape. *Nat Rev Drug Discovery.* 2014; 13:491-2.
 9. Cancer facts & figures, 2003. Atlanta: American Cancer Society; 2003.
 10. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results. [accessed August 3,2014] Availabel from: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/> .
 11. Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, Blondel C, Margaritte-Jeannin P, Forget S, et al. Familial melanoma: clinical factors associated with germline CDKN2A mutations according to the number of patients affected by melanoma in a family. *Am Acad Dermatol.* 2012; 67:1257-64.
 12. Borroni RG, Manganoni AM, Grassi S, Grasso M, Diegoli M, Giorgianni C, et al. Genetic counselling and high-penetrance susceptibility gene analysis reveal the novel CDKN2A p.D84V (c.251A>T) mutation in melanoma-prone families from Italy. *Melanoma Res.* 2017; 27:97-103.
 13. Djursby M, Wadt K, Lorentzen H, Borg A, Gerdes AM, Krogh L. CDKN2A-mutation in a family with hereditary malignant melanoma. *Ugeskr Laeger* 2014; 176(40).
 14. Hashemi J, Platz A, Ueno T, Stierner U, Ringborg U, Hansson J. CDKN2A germ-line mutations in individuals with multiple cutaneous melanomas. *Cancer Res.* 2000; 60:6864-7.
 15. De Giorgi V, Savarese I, D'Errico A, Gori A, Papi F, Colombino M, et al. CDKN2A mutations could influence the dermoscopic pattern of presentation of multiple primary melanoma: a clinical dermoscopic genetic study. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:574-80.
 16. Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016; 144:241-75.
 17. Teh JL, Purwin TJ, Greenawalt EJ, Chervoneva I, Goldberg A, Davies MA, et al. An in vivo reporter to quantitatively and temporally analyze the effects of CDK4/6 inhibitor-based therapies in melanoma. *Cancer Res.* 2016; 76:5455-66.
 18. Iams WT, Sosman JA, Chandra S. Novel targeted therapies for metastatic melanoma. *Cancer J.* 2017; 23:54-8.
 19. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fargnoli MC, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet.* 2014; 46:482-6.
 20. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet.* 2014; 46:478-81.
 21. Stahl JM, Cheung M, Sharma A, Trivedi NR, Shanmugam S, Robertson GP. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res.* 2003; 63:2881-90.
 22. Willmore-Payne C, Holden JA, Hirschowitz S, Layfield LJ. BRAF and c-kit gene copy number in mutation-positive malignant melanoma. *Hum Pathol.* 2006; 37:520-7.
 23. Stahl JM, Sharma A, Cheung M, Zimmerman M, Cheng JQ, Bosenberg MW, et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res.* 2004; 64:7002-10.
 24. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messiaen L, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov.* 2013; 3:338-49.
 25. Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, Törnngren T, Kvist A, Saal LH, et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol.* 2017;11:438-51.
 26. Nissán MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* 2014; 74:2340-50.
 27. Widlund HR, Fisher DE. Microphthalmia-associated transcription factor: a critical regulator of pigment cell development and survival. *Oncogene.* 2003; 22:3035.
 28. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, Getz G, Berger AJ, Ramaswamy S, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature.* 2005; 436:117-22.
 29. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008; 122: 2753-60.
 30. Puig-Buillé JA, Carrera C, Kumar R, Garcia-Casado Z, Badenas C, Aguilera P, et al. Distribution of MC1R variants among melanoma subtypes: p.R163Q is associated with lentigo maligna melanoma in a Mediterranean population. *Br J Dermatol.* 2013; 169:804-11.
 31. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, et al. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? *Cancer.* 2010; 116:2416-28.
 32. Johnson JP. Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 1999; 18:345-57.
 33. Bienz M. Beta-Catenin: a pivot between cell adhesion and Wnt signalling. *Curr Biol.* 2005; 15:R64-7.
 34. Gottardi CJ, Gumbiner BM. Adhesion signaling: how beta-catenin interacts with its partners. *Curr Biol.* 2001; 11:R792-4.
 35. Hsu MY, Wheelock MJ, Johnson KR, Herlyn M. Shifts in cadherin profiles between human normal melanocytes and melanomas. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996; 1:188-94.

Artigo de Revisão

36. Heidenreich B, Kumar R. TERT promoter mutations in telomere biology. *Mutat Res.* 2017; 771:15-31.
37. Seynnaeve B, Lee S, Borah S, Park Y, Pappo A, Kirkwood JM, et al. Genetic and Epigenetic Alterations of TERT Are Associated with Inferior Outcome in Adolescent and Young Adult Patients with Melanoma. *Sci Rep.* 2017; 7:45704.
38. Kaufman HL. Melanoma as a model for precision medicine in oncology. *Lancet Oncol.* 2014; 15:251-3.
39. Tietze JK, Berking C. New treatment options for metastatic melanoma. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139:1462-7.
40. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867-76.
41. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma and solid tumors. *Am J Clin Dermatol.* 2017 (in press).
42. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Combination treatment of patients with BRAF-mutant melanoma: a new standard of care. *BioDrugs.* 2017; 31:51-61.