

---

# Zarodne in somatske mutacije kožnega melanoma

## Genes implemented in cutaneous melanoma development

Barbara Perić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

---

### Povzetek

Vsaka celica telesa ima svoj lasten genski zapis. Kakšen je ta zapis in kako se prevede v beljakovine je odvisno od zarodnih sprememb genov in od vplivov okolja. Genski zapis je osnova za nastanek, razumevanje in dandanes tudi zdravljenje raka. V zadnjih dveh desetletjih so bili melanociti in kožni melanom, ki nastane iz njih predmet številnih molekularnogenetskih raziskav. Tako vemo, da med osebami z družinsko obremenitvijo za kožni melanom najpogosteje odkrijemo patogeno različico *CDKN2A* gena ob kateri je zvišano tako tveganje za kožni melanom kot za rak trebušne slinavke. Ko govorimo o somatskih mutacijah, je gotovo najbolj znana *BRAF<sup>V600E</sup>* mutacija, ki predstavlja enega prvih dogodkov v patogenezi kožnih melanomov nastalih na intermitentno soncu izpostavljeni koži. Leta raziskav tovrstnih gonilnih mutacij so pripeljala tudi do razvoja tarčne terapije.

**Ključne besede:** melanom, *CDKN2A*, *BRAF*

### Abstract

Genome-wide association studies discovered the genetic background of the hereditary melanomas and the susceptibility genes. These genetic studies helped to fine-tune the differential diagnostics of malignant melanocytic lesions and cutaneous melanoma. Most common reason for familial form of cutaneous melanoma is *CDKN2A* mutation associated also with familial form of pancreatic cancer. The genetic knowledge base of skin melanoma led to development of target therapies, BRAF inhibitors. Treatment was discovered based on research of one of the cutaneous melanoma promotor mutations, *BRAF<sup>V600E</sup>*.

**Key words:** melanoma, *CDKN2A*, *BRAF*

---

## 1. Uvod

Genska predispozicija, dejavniki iz okolja in staranje vodijo v nastanek raka. Izraz genska predispozicija običajno pomeni prisotnost zarodne patogene različice gena, ki je dokazano povezana z nastankom določene vrste raka. Takih genov poznamo več kot 100. Mehanizem nastanka, kjer zarodna patogena različica gena skupaj s somatskimi mutacijami, ki nastajajo zaradi vplivov okolja, vodi v nastanek rakavih celic je raziskan tudi pri kožnem melanomu (KM). Predstavili bomo najpomembnejše zarodne patogene različice in klinično pomembne somatske mutacije ter program genskega svetovanja in testiranja, ki poteka v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana.

## 2. Zarodne mutacije

Knudsonova »second hit« hipoteza predvideva, da zarodna patogena različica gena s kopičenjem mutacij pod vplivom okolja vodi v nastanek raka. Zarodne patogene različice gena so v splošni populaciji redke, pogosteje pa jih odkrijemo pri posameznikih z rakom in obremenilno družinsko anamnezo.

Znane zarodne patogene različice genov, ki zvečajo tveganje za (KM) in nekatere druge rake so naveden v Tabeli 1.

Gen	Drugi raki
<i>ACD</i>	/
<i>BAP1</i>	Melanom uvee, mezoteljom, ledvični rak, holangiokarcinom, BAP inaktiviran melanom
<i>CDK4</i>	/
<i>CDKN2A</i>	Trebušna slinavka, tumorji CŽS
<i>MITF</i>	Ledvični rak
<i>POT1</i>	Gliom
<i>TERF2IP</i>	/
<i>TERT</i>	/

Tabela 1: Geni ter drugi raki, ki se pojavljajo v družinah z visokim tveganje za kožni melanoma (povzeto po Lauren G. et al. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A)

V družinah s KM najpogosteje odkrijemo mutacijo *CDKN2A*. Ta je prisotna pri 10% družin z dvema obolelima članoma ter pri 30-40% družin s 3 ali več člani s KM. Prisotnost patogenih različic tega gena je v splošni populaciji bolnikov s KM je nizka, giba se med 0.2 in 2% primerov. Ne zbolijo pa vsi nosilci patogene različice, penetranca le teh je odvisna od geografske lege populacije in je v Evropi višja kot v Avstraliji. Poleg visokopenetrantnega gena *CDKN2A* pa večje tveganje za pojav KM pripisujemo tudi nizkopenetrantnim genom kot je *MC1R* z zapisom za melanokortinski receptor.

Ob sumu na genetsko predispozicijo bolnika z novoodkritim KM napotimo na genetsko svetovanje in testiranje v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Posvet opravimo, če so izpolnjeni naslednji kriteriji:

- KM 2 sorodnika v prvem kolenu
- 2 s KM v družini, če je eden od bolnikov zbolel z več primarnimi KM ali ima sindrom atipičnih nevusov
- družina s  $\geq 3$  sorodniki z KM

Ob informiranem pristanku bolnika krvni vzorec za določitev patogenih različic genov odvezamemo ob nekoliko strožjih pogojih:

- posameznik z  $\geq 3$  KM
- 3 s KM v I. ali II. kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- melanom žilnice (uvea)
- BAP 1-inaktiviran nevus

Če je prisotnost patogene različice *CDKN2A* potrjena, posamezniku predlagamo program zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke in zgodnjega odkrivanja KM v skladu z mednarodnimi priporočili.

### 3. Somatske mutacije

Somatske mutacije odražajo raznolikost malignih tumorjev. Če ima večina tumorjev v povprečju 4 nonsilent somatske mutacije na Mb genoma, je pogostost teh pri KM in ploščatoceličnem raku kože znatno višja  $> 100$  mutacij/MB. Somatske mutacije KM potrjujejo vzročno povezavo z izpostavljenostjo UV žarkom. Pod vplivom žarkov nastajajo namreč karakteristične poškodbe genoma, t.i. C→T podpis. V preteklosti se je na podlagi epidemioloških raziskav, ki so pri bolnikih s KM beležile tudi vzorec izpostavljenosti UV, izoblikovala teorija o različnih tipih KM. Teorijo so potrjevala tudi patohistološka opazovanja. Govorili smo o povrhnje rastočem KM kot posledica kronične izpostavljenosti UV, na drugem koncu spektra pa je bil nodularni KM na UV žarkom redko izpostavljenih mestih z visoko intermitentno

količino UV. V zadnjem desetletju je na podlagi teh opazovanj nastala teorija o KM kot skupku bolezni, tako po patohistoloških in kot po bioloških lastnostih.

Znanje je dozorelo v obliki 4. izdaje WHO klasifikacije tumorjev kože, ki je melanocitne tumorje razdelila v 9 skupin glede na izpostavljenost UV žarkom, vodilne somatske mutacije in zaporedje nadaljnjih dogodkov, ki vodijo v nastanek KM.

WHO v grobem razdeli melanocitne tumorje na tiste z visoko kronično izpostavljenostjo (cumulative sun damage, CSD) in tiste z nizko CSD. Za patogenezo tumorjev z nizko CSD, ki pogosto vzniknejo iz nevusov, je pomembna *BRAF*<sup>V600E</sup> mutacija kot eden prvih dogodkov v kaskadi, ki vodi v nastanek KM. Kot kontrast temu tumorji z visoko CSD pogosteje nastanejo *de novo* in imajo pester spekter z MAPK signalno potjo povezanih mutacij. Novejše raziskave somatskih mutacij melanocitov kažejo tudi, da se melanociti določeno področje kože naselijo po modelu klonske ekspanzije – melanociti določenega območja imajo identične somatske mutacije. Spekter somatskih mutacij melanocitov nastalih zaradi izpostavljenosti UV je pester, če naštejemo samo patogene so to *BRAF*, *CBL*, *MAP2K1*, *NFI*, *RASA2*, *NRAS*, *CDKN2A*, *PPP6C*, *ARID2*, *PTEN*.

Prepoznavanje somatskih mutacij KM pa ima tudi širši kliničen pomen. Mutacije genov MAPK signalne poti eden prvih dogodkov onkogeneze KM, se pa posamezne vrste tumorjev molekularno genetsko razlikujejo, to pa vpliva tudi na zdravljenje in prognozo bolezni. V grobem tako ločimo med *BRAF* mutiranimi (60% KM), *NRAS* mutiranimi (20%), *NFI* mutiranimi (10%), trojno divjim tipom (*angl.* triple wild type, 10%) in *KIT* mutiranimi (10%). Prisotnost *BRAF* mutacije omogoča bolnikom zdravljenje z *BRAF*/MEK zaviralci ali t.i. tarčno zdravljenje, specifično zdravljenje je lahko uspešno tudi ob prisotnosti *KIT* mutacije. Število somatskih mutacij je prav tako pomemben dejavnik uspešnosti zdravljenja. Tumorji z visokim bremenom mutacij (> 17mut/MB) tvorijo namreč številne antigene, to pa omogoča učinkovito zdravljenje z imunoterapijo.

#### 4. Zaključek

Sodobno onkološko zdravljenje narekuje individualen pristop s poudarkom na bolnikovih lastnostih, zmogljivosti, pričakovanjih in željah. Začetek načrtovanja tovrstnega zdravljenja omogoča ustrezna patohistološka opredelitev KM skupaj z določitvijo molekularno genetskih lastnosti celic. Le zdravljenje, ki upošteva vse te dejavnike omogoča uspešno izboljšanje preživetja ob visoki kvaliteti življenja.

#### Viri

- Artomov M, Joseph V, Tiao G, et al. Case-control analysis identifies shared properties of rare germline variation in cancer predisposing genes. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(5):824-828.
- Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A Lauren G. Aoude, Karin A. W. Wadt, Antonia L. Pritchard and Nicholas K. Hayward
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018
- Tang J, Fewings E, Chang D, et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin [published correction appears in Nature. 2021
- Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci.* 2022 May