

Genes de predisposición al melanoma. Melanoma familiar

Melanoma predisposition genes. Familial melanoma

Virginia Mariana González¹

Resumen

El melanoma es un tumor que ha crecido en frecuencia y para el cual todavía no existe un tratamiento efectivo. En la génesis del melanoma participan factores externos, como la radiación ultravioleta (RUV), y factores genéticos. Si bien el estudio de los genes involucrados en el melanoma aun está en su inicio, se conocen en la actualidad múltiples mutaciones genéticas transmisibles que confieren a su portador mayor riesgo de desarrollar melanoma, tales como las del gen CDKN2A, del receptor de la melanocortina 1 (MCR1) y las de los genes de la vía de las MAP kinasas, entre otras. Muchos de estos genes determinan la predisposición al melanoma familiar o al melanoma múltiple y aumentan la susceptibilidad a otros tumores no cutáneos. El conocimiento cada vez más exacto y complejo de la acción de cada gen en la génesis y en la progresión del melanoma permitirá en un futuro próximo la creación de tratamientos más eficaces y más específicos para cada paciente (Dermatol Argent 2010;16(5):327-336).

Palabras clave: melanoma, genética, melanoma familiar, CDKN2A.

Abstract

Cutaneous melanoma is an increasingly frequent tumor that, as yet, does not have a satisfactory treatment. Environmental risk factors such as ultraviolet radiation (UVR) and genetic factors as well, participate in its genesis. Although studies of the genes involved in melanoma are scarce, it is well known that multiple transmissible genetic mutations, such as CDKN2A gene, the melanocortin-receptor 1 (MCR1) gene and the MAPK signaling pathway genes, among others, confer to their carrier greater risk of developing melanoma. Many of these genes determine the predisposition to familial or multiple melanoma and increase the susceptibility to noncutaneous tumors. The precise and more complex knowledge of the role of each gene in the genesis and progression of melanoma, will allow the development of more successful and specific treatments for each patient in the near future (Dermatol Argent 2010;16(5):327-336).

Key words: melanoma, genetic, familial melanoma, CDKN2A.

Fecha de recepción: 4/8/2010 | **Fecha de aprobación:** 12/8/2010

1. Médica de planta, Servicio de Dermatología.

Hospital Alemán, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Dra. Virginia Mariana González: Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
Av. Pueyrredón 1640, (C1118AAT) CABA, Rep. Argentina.
e-mail: viriniagonzalez30@hotmail.com

Introducción

El melanoma es el tumor maligno con mayor tasa de crecimiento del mundo. En su patogenia participan tanto factores ambientales como factores dependientes del huésped. Dentro de los *factores ambientales*, el principal es la exposición a la RUV, particularmente en forma intermitente y desde etapas tempranas de la vida, como lo demuestran, entre otros, los trabajos de Curtin *et al.*¹

De los *factores relacionados con el huésped*, se conocen en la actualidad múltiples mutaciones genéticas transmisibles (enfermedad poligénica) que confieren a su portador mayor riesgo de desarrollar melanoma, debido, entre otros factores, a la resistencia a la apoptosis.

La oncogénesis es un proceso complejo que se debe a alteraciones genéticas adquiridas o heredadas y conduce a una regulación aberrante del ciclo celular. Se caracteriza por un balance defectuoso entre los genes supresores tumorales y los oncogenes. Los genes supresores tumorales inhiben la proliferación o promueven la muerte celular y son los más comúnmente alterados. Los oncogenes, en cambio, estimulan la progresión tu-

moral. Este grupo incluye a los protooncogenes que codifican proteínas que regulan la división celular. Una mutación activa en una sola copia de un protooncogén suele ser suficiente para producir la génesis de un tumor.²

Desde que el doctor Clark, en la década del 70, describió la asociación de los nevos atípicos con el melanoma cutáneo, ha habido asombrosos avances en el conocimiento de los mecanismos genéticos y moleculares que llevan al desarrollo y a la progresión de este tumor. Recientemente, Pleasance *et ál.*³ estudiaron el espectro completo de mutaciones somáticas de una célula de melanoma y hallaron 33.345 sustituciones de bases.³

Ciertas mutaciones o variantes alélicas (polimorfismos) otorgan mayor susceptibilidad al melanoma. Un polimorfismo es una variabilidad genética que afecta a más del 1% de la población.

Se conocen actualmente más de 600 genes, relacionados directa o indirectamente con la patogenia del melanoma, que interactúan de manera compleja y producen una acumulación secuencial de alteraciones, que llevan al desarrollo tumoral.⁴ Los diferentes subtipos clínicos de melanoma, los diferentes sitios anatómicos afectados y los distintos grupos raciales tienen diferente perfil de mutaciones génicas (distintos patrones genético-moleculares).^{5,6}

Uno de los principales organismos internacionales que se dedican al estudio genético del melanoma es el Consorcio Europeo dirigido por Universidad de Leeds, en el Reino Unido, denominado GenoMEL (www.genomel.org).

Genes de susceptibilidad al melanoma

Se describen actualmente dos grandes grupos de genes de susceptibilidad al melanoma:

Genes de alta prevalencia y baja penetrancia

Afectan a un gran número de personas pero la penetrancia de su mutación es baja. Se encuentran en la población general y en pacientes con melanomas esporádicos y confieren **riesgo bajo o moderado** de padecer la enfermedad. El prototipo es el gen del receptor de la melanocortina 1 o **MCR1**.

Genes de baja prevalencia y alta penetrancia

Afectan a pocos individuos pero con alta penetrancia, confiriendo **alto riesgo** de melanoma. Se encuentran en *familias* con varios miembros afectados y se asocian con fuerte predisposición al melanoma. Entre ellos se encuentra el gen **CDKN2A** (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), que es el mayor gen de susceptibilidad al melanoma, y el **CDK4** (*cyclin-dependent kinase 4*).²

- Pueden heredarse *varios polimorfismos* y en varios genes.
- También hay *dobles portadores*: 2 mutaciones del mismo gen, de diferente origen (materno y paterno).
- Cada variedad de melanoma tiene un perfil genético diferente (fundamentalmente los acrolentiginosos y mucosos).

Una de las alteraciones génicas mejor estudiadas, tanto en modelos murinos⁷ como en familias de alto riesgo, es la mutación del brazo corto del cromosoma 9 (9p21) donde se ubican los genes **CDKN2A**, **CDKN2B**, **IFNA** y **TEK**.

Genes de alto riesgo

Gen CDKN2A

Es un gen supresor tumoral, localizado en el cromosoma 9p21. Desde la década de los 90 se han descrito varias **mutaciones y polimorfismos germinales** de este gen; es el de mayor riesgo conocido hasta el momento y el mejor estudiado.^{8,9} Este gen está alterado (inactivado) tanto en melanomas incipientes como evolucionados y se detectan pérdidas muy extensas en los melanomas metastásicos.

Las alteraciones del CDKN2A se hallan principalmente en casos de melanoma familiar, y es la causa más común de la **susceptibilidad hereditaria** al melanoma. Asimismo se han descrito sus mutaciones, en menor medida, en pacientes con melanoma esporádico, principalmente con melanomas primarios múltiples. También es un gen de alto riesgo para el desarrollo del cáncer de páncreas. No se han encontrado mutaciones *de novo*. Todas se heredan en forma autosómica dominante con penetrancia variable.

El CDKN2A tiene 3 exones: **1** (α y β), **2** y **3**. La mayoría de las mutaciones ocurren en el exón 2. Este gen codifica dos proteínas *supresoras tumorales*: **p16 o INK4A** (*inhibitor of CDK4*), codificada en los exones 1 α , 2 y 3, y **p14 o ARF** (*alternate reading frame*), codificada en el exón 1 β , 2 y 3. Ambas proteínas inhiben el ciclo celular y regulan la diferenciación. La p14 también regula la apoptosis. Actúan a través de la vía de la p53 y de la proteína del retinoblastoma (Rb).² La afectación del exón 1 β es excepcional, altera preferentemente a la p14, y se asocia a la aparición de melanoma y de tumores del sistema nervioso central.² (**Figura 1**)

Para la génesis tumoral es necesaria la pérdida de los dos alelos: materno y paterno (deleción homocigota) o pérdida de uno y mutación del restante; el resultado es la afectación de una o ambas proteínas.

En condiciones normales, la proteína **p14** bloquea la destrucción de la p53 mediada por HDM2. La mutación en p14 disminuye los niveles de p53 al estimular su destrucción mediante un proceso denominado ubiquitinización (se "marca" a la p53 con un polipéptido llamado ubiquitina, para ser destruida a posteriori).¹⁰ Al disminuir los niveles de p53 se reduce la muerte celular programada o apoptosis (mutación antiapoptótica). La p14 normal también tendría efectos supresores tumorales por sí misma.¹¹ La mutación de p14 es poco frecuente y se asocia al melanoma múltiple y/o a tumores neurales.²

La **p16** normal (*wild type*) inhibe al complejo CDK4, que induce la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb). Si la función de la p16 está disminuida, la Rb se fosforila y libera

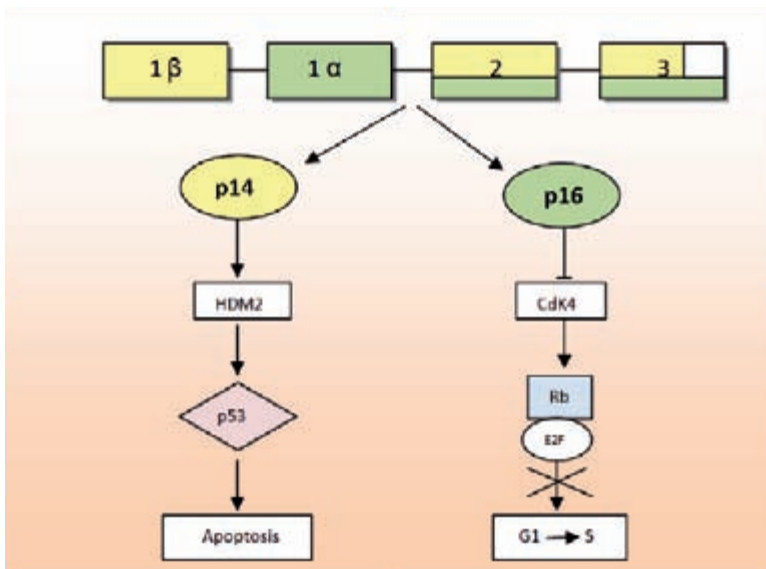


Figura 1. Representación esquemática del gen *CDKN2A* con sus 3 exones y sus productos, las proteínas p14 y p16. La p14 estimula la apoptosis a través de la p53, mientras que la p16 impide la replicación celular a través de la vía de la proteína del retinoblastoma.

al factor transcripcional E2F, el cual induce el paso de G1 a S, activando así el ciclo celular. El E2F está sobreexpresado en melanomas avanzados.¹² Se postula actualmente que la alteración de p16 sería el factor gatillo inicial para los melanomas originados *de novo*.¹³

La mutación y/o pérdida de p16 se ve en el 60% de los casos, se asocia a peor pronóstico, al melanoma familiar y al cáncer de páncreas.² En melanomas acrolentiginosos, está mutada en el 78% de los casos.¹⁴ La mutación somática del *CDKN2A* también se ha asociado al desarrollo de leucemia en los niños.

En familias con melanoma, un promedio del 20 al 40% de sus miembros tienen mutaciones o polimorfismos (variantes alélicas) en *CDKN2A*.¹⁵ La prevalencia aumenta según el número de familiares afectados, y puede llegar al 100% cuando hay 5 o más familiares comprometidos.

En cambio, en pacientes con melanomas esporádicos, la prevalencia de la mutación se encuentra en el 1 al 3% de los casos, y hasta el 10% en pacientes con melanoma múltiple.^{16,17} La mutación de *CDKN2A* aumenta hasta 1.000 veces el riesgo de padecer melanoma (**gen de alto riesgo**).

Las mutaciones varían según el grupo étnico. En el Mediterráneo (Francia, España e Italia) y en EE.UU. predomina la p.G101W, mientras que la V59G se observa más frecuentemente en parte del Mediterráneo, Israel y Norte de África (en judíos y descendientes de judíos).¹⁸ En el Reino Unido y Australia predominan las mutaciones p.M532, c.IVS2-105A>G, p.R24P y p.L32P. En Uruguay se describieron recientemente mutaciones en p.G101W, c.-34G>T (similar a Europa) y p.E88X.¹⁹

La mutación del *CDKN2A* se debe sospechar en:

- Pacientes de sexo masculino.
- Melanoma familiar.
- Melanomas primarios múltiples.
- Edad temprana de aparición del melanoma (menores de 40 años).¹⁵
- Antecedente personal y/o familiar de cáncer de páncreas.
- Antecedente personal y/o familiar de cáncer de mama.

Gen *CDK4/CCND1*

El *CDK4A* (*cyclin-dependent kinase 4*) es un oncogén codificado en 12p14. La mutación de este gen, tanto somática como germinal, es mucho menos frecuente que la del *CDKN2A*, pero se ha descrito en algunos grupos familiares.¹⁷ Como el *CDK4* actúa a través de la vía del retinoblastoma, el fenotipo es similar al de la p16.^{4,20} La p16 inhibe al *CDK4*, impidiendo el crecimiento de células con daño del ADN o con activación de oncogenes (**Figura 1**).

El oncogén *CCND1* (*cyclin D1*) es un componente del complejo *CDK4* y recientemente se ha descrito su amplificación en el 45% de los **melanomas acrales**, tanto en las células tumorales como en las adyacentes (*“field cells”*), hasta 10 mm del tumor. La amplificación de *CCND1* sería un evento inicial en el desarrollo del melanoma acral. También se la describe en melanomas mucosos.^{1,21}

Genes de riesgo moderado

MCR1

Este gen, de alta prevalencia pero baja penetrancia, codifica para el receptor transmembrana de la *MSH α* y la *ACTH*, localizado en varios tipos celulares y en los melanocitos. La unión de la *MSH* a su receptor activa la síntesis de AMPc, el cual estimula la producción de eumelanina, la proliferación del melanocito y también ejercería efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antioxidantes (por estímulo de la catalasa).²²⁻²⁴

Es un gen altamente polimorfo, del que existen más de 100 variantes alélicas, presentes en el 70% de la población. Los polimorfismos con mayor riesgo para el desarrollo del melanoma son *Arg142His*, *Arg151Cys*, *Ile155Thr*, *Arg160Tpr*, *Arg126Gln* y *Asp294His*.^{25,26} Estas variantes determinan una menor afinidad del receptor por la *MSH*. La mayoría han sido descritos en personas de piel clara, con efélides y pelo rojo (variantes “R”), pero también aumentan la susceptibilidad al melanoma en personas de piel oscura. Cada individuo puede portar más de un polimorfismo del *MCR1*. Estos polimorfismos confieren **riesgo moderado** para el desarrollo del melanoma. Las mutaciones del *MCR1* confieren riesgo de mutación del *BRAF* en algunos pacientes.²⁷

Los pacientes con variantes de cabello rojo y/o piel clara poseen:

- Mayor probabilidad de padecer melanoma (2 a 8 veces más, según la variante del receptor que posean).

- Mayor riesgo de melanomas múltiples.
- Edad de debut 10 años menor a la usual.
- Nevos con menor pigmentación.
- Melanomas con menor pigmentación y estructura (menor *score* dermatoscópico): **más difícil sospecha y diagnóstico**. Esto llevó a los doctores Zalaudek *et ál.*²⁸ a crear el término: pacientes con “nevos blancos y melanomas rojos”.

Otros genes involucrados

Vía MAP kinasas: *mitogen activated protein kinase*

La vía MAPK es una cascada de señales de transducción que incluye al NRAS-BRAF - MEK (*mitogen-activated kinases*) y al ERK (*extracellular-related kinases*). Esta cascada comienza con la activación de receptores de membrana tirosin-kinasa (TKR), por varios factores de crecimiento que activan al RAS. Éste a su vez activa a los miembros de la familia RAF, y dispara una fosforilación secuencial, y por ende activación, de las MEK kinasas y de las ERK kinasas 1 y 2. Las ERK1/2 se translocan al núcleo y conducen a la activación de los factores de transcripción de varios genes²⁹ (Figura 2).

La vía MAPK interviene en la proliferación, la supervivencia y la invasión celular, y está constitutivamente activada en el melanoma. Las mutaciones de los diferentes componentes de esta vía varían según el subtipo clínico de melanoma.

Gen RAF

El RAF es un protooncogén (7q34) que codifica para una proteína perteneciente a la familia de las proteínas serina/treonina, que interviene en la regulación del crecimiento, proliferación y diferenciación celular ante estímulos. La forma *wild-type* es crítica para regular la mitosis celular, en parte a través de la p16.⁶ También promueve la angiogénesis por estimulación autocrina del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).²⁰ El gen RAF tiene 3 isoformas: A-RAF, B-RAF y C-RAF.

El **BRAF** (homólogo del oncogén del sarcoma viral murino: *v-raf*) es el más potente activador del MEK y es el oncogén más frecuentemente mutado en cáncer, incluyendo al melanoma (20-80%) y su mutación somática más frecuente es la p.V600E (90%).²⁰ Se acompaña generalmente de polimorfismos del MCRI.³⁰ Uno de los factores que estimula las mutaciones del BRAF es la RUV.⁵

Si bien el mecanismo exacto de acción en el melanoma es desconocido, se sabe que su mutación constituye el **paso inicial y necesario** para la génesis tu-

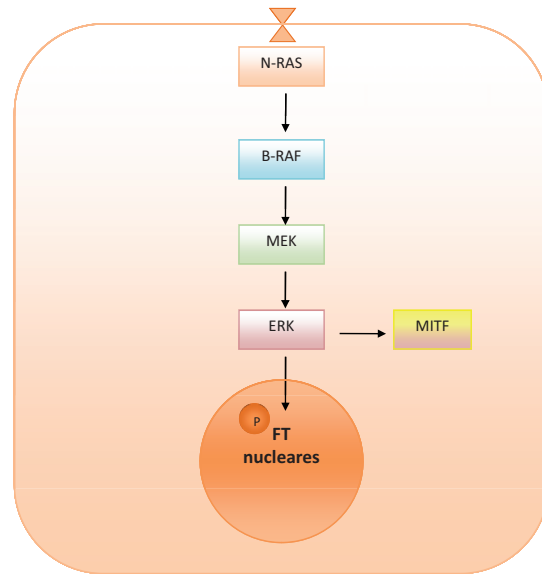


Figura 2. Esquema de la vía de las MAP kinasas dentro del melanocito. La activación del receptor TK de la membrana da lugar a fosforilación consecutiva de los componentes de esta vía, así como del MITF, y conduce a la activación de factores de transcripción nucleares.

moral. La mutación del BRAF altera la cascada RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2, lo cual estimula la proliferación e invasión celular.^{31,32}

Recientemente, Smalley *et ál.* identificaron un subgrupo de melanomas con diferentes mutaciones (no V600E) del RAF, en los que la activación del ERK se produce a través del **CRAF**. Estos tumores son más susceptibles a la acción del sorafenib.³³

También está mutado hasta en el 82% de los nevos, ya que es un gen de proliferación. Esto indica que su mutación no es, por sí misma, suficiente para el desarrollo tumoral, y requiere además la presencia de otras mutaciones, como la inactivación de p53.^{4,31,32}

Los melanomas asociados a mutación del **BRAF** tienen predilección por áreas de *exposición solar intermitente* intensa, como tronco y miembros, y afectan en mayor medida a pacientes jóvenes (40 años o menos), con gran número de nevos. Las mutaciones del BRAF predominan en los melanomas extensivos superficiales y melanomas nodulares. En cambio, los melanomas mucosos y acrolentiginosos tienen baja frecuencia de mutaciones de este gen.⁵ Actualmente, las mutaciones del BRAF pueden ser detectadas en sangre periférica.

Gen RAS (*neuroblastoma rat sarcoma*)

Es un oncogén que codifica para las proteínas Ras (GTP-asas), que participan en la vía de transducción de señales de crecimiento y diferenciación, que regulan la proliferación, la migración y la supervivencia celular y la capacidad de invasión. Actúa a través de 2 cascadas diferentes: vía MAPK y PI3K (Figuras 2 y 3).⁴ El gen RAS está mutado en el 25-50% de los melanomas, pero también en nevos, por lo cual su mutación aislada no es suficiente para la transformación maligna.²⁰

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES GENES INVOLUCRADOS EN LA GÉNESIS Y PROGRESIÓN DEL MELANOMA.

Gen	Funciones	Características	Predominancia
MCR 1	Regula la melanogénesis y la proliferación del melanocito	Gen de alta prevalencia y baja penetrancia. Riesgo bajo a moderado para melanoma.	Posee polimorfismo en el 70% de la población. Pelirrojos y rubios.
CDKN2A	Regula la apoptosis y el ciclo celular. Actúa a través de la p53 y la proteína del retinoblastoma	Mayor gen de susceptibilidad al melanoma. Baja prevalencia y alta penetrancia. Confiere riesgo alto para melanoma.	Melanoma familiar (20-40%). Melanoma múltiple.
CDK4	Oncogén. Actúa a través de la vía de la proteína del retinoblastoma	Posee mutaciones somáticas y germinales. Confiere riesgo alto para melanoma.	El componente CCND1 está amplificado en el 45% de los melanomas acrales y en mucosos.
RAF	Actúan por la cascada MAPK. Activan la proliferación, sobrevida e invasión celular	BRAF: mutado en 20-80% de los melanomas. Mutación activada por la RUV.	Pacientes con: · Exposición solar intermitente. · Jóvenes. · Gran cantidad de nevos MES y MN.
RAS		Mutado en 25-50% de los melanomas.	NRAS: melanomas familiares (95%).
PTEN	Gen supresor tumoral. Inhibe cascada PI3K/AKT. Inhibe la proliferación celular y estimula la apoptosis	Mutado en 15-45% de los melanomas.	Melanomas en estadio avanzado.
TP53	Principal gen que regula la apoptosis	Mutado en 10% de los melanomas.	
Familia Bcl-2	Gen regulador de la apoptosis	Posee componentes pro y antiapoptóticos.	
MITF	Regula la sobrevida del melanocito y la melanogénesis	Mutación activada por la RUV.	
Gen c-KIT	Protooncogén. Regula la proliferación y apoptosis celular	Amplificado en el 20% de los melanomas. Mutado y/o amplificado en el 10-39% de los melanomas.	Melanomas acrales (11%) y mucosos (21%).

Se han descrito tres miembros de la familia RAS (**NRAS**, **BRAS** y **KRAS**):

- **NRAS**: se encuentra alterado en el 95% de los melanomas familiares y en el 26% de los esporádicos.³⁴ El mayor número de mutaciones se dan en áreas de piel fotoexpuesta.^{5,35}
- **BRAS**: se detecta en el 70% de los melanomas esporádicos y en 82% de los nevos.

Las mutaciones del BRAF y NRAS son altamente frecuentes en el melanoma, aumentan con la progresión de la enfermedad y son excluyentes entre sí, en la mayoría de los casos.²⁰

Cascada PI3/AKT

Tanto el TKR como el RAS activan al PI3 (*phospho-inositide-3-OH-kinase*), el cual activa por fosforilación a su efector, el AKT. Este es un grupo de genes (AKT 1, 2 y 3) que codifican a las proteinkinasa B y promueven la proliferación y sobrevida celular, así como la capacidad de generar metástasis. Este proceso es inhibido por el PTEN y activado por el RAS (**Figura 3**).²⁰

PTEN / MMAC1

El PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) está codificado en el cromosoma 10q23.3 y es un gen supresor tumoral que interviene en la regulación del ciclo celular, restringe la proliferación y promueve la apoptosis (inhibe la cascada PI3K/AKT).⁴ La delección homocigota del PTEN produce inhibición de la apoptosis por activación del AKT (**Figura 3**).^{6,20}

El PTEN es uno de los genes más frecuentemente mutados en cáncer (gliomas, mama, próstata, riñón, melanoma, etc.). Existen

tanto mutaciones germinales (p. ej., síndrome de Cowden) como somáticas. La pérdida de actividad del PTEN, ya sea por mutación o delección, ocurre en el 15-45% de los melanomas no familiares, es de mal pronóstico y aumenta en estadios avanzados.²⁰

TP 53. La p53 es la principal proteína nuclear que regula la **apoptosis** (“vigilante del genoma”). En respuesta al daño del ADN, hipoxia o aberraciones génicas, enlentece el ciclo celular y activa genes de reparación de ADN. Si el daño es muy extenso (irreparable) estimula la apoptosis, por sí misma y a través de la expresión de factores proapoptóticos de la familia Bcl-2.²⁰ También regula la melanogénesis en respuesta al estímulo de la RUV.

La p53 está delecionada o mutada (inactivada) en el 50% de todos los cánceres y en más del 10% de los melanomas, e interviene tanto en la iniciación como en la progresión tumoral. Su mutación confiere quimiorresistencia. La pérdida de p53 puede conducir a mutaciones del gen del retinoblastoma y es oncogénica en el contexto de disfunción del patrón BRAF.³¹

Familia Bcl-2. La superfamilia de Bcl-2 (18q21.3) juega un papel crucial en la regulación de la apoptosis. Está conformada por componentes proapoptóticos (BAX-BAK-BAD-BID-BIM-NOXA-PUMA) que actúan a través de la cadena de las caspasas y componentes antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl1, BCL-w, A1). En condiciones normales, ambos componentes están en perfecto balance y son sensores de estrés celular.⁴

La alteración de este equilibrio, a favor de los factores antiapoptóticos Bcl-2 en células de melanoma, confiere resistencia a la apoptosis y a la quimioterapia. La RUV estimula la expresión de factores antiapoptóticos. El gen NRAS aumenta la expresión de Bcl-2. La acción de Bcl-2 es inhibida por el nucleótido antisentido oblimersen.

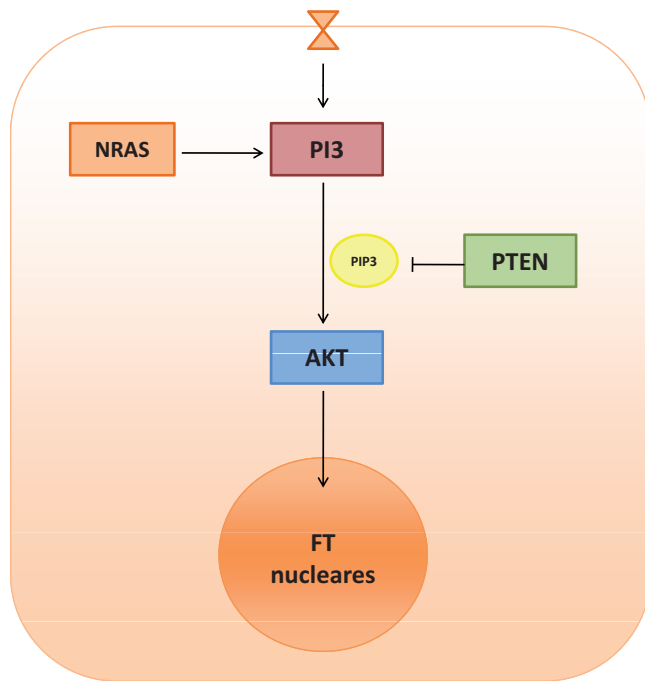


Figura 3. Representación esquemática de la activación dentro del citoplasma del melanocito del PI3, tanto por el TKR como por el NRAS. El PI3 activa al AKT a través del inositol trifosfato (PIP3), el cual ingresa al núcleo y fosforila a los factores de transcripción que estimulan el crecimiento celular. Este proceso es inhibido por el PTEN.

Gen MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*). Este gen está codificado en el cromosoma 3 y tiene dos isoformas. Es un regulador de la diferenciación, proliferación y supervivencia del melanocito, y de la melanogénesis. Actúa de manera dual: su alta expresión estimula el ciclo celular, mientras que sus niveles bajos estimulan la apoptosis. Su función está interrelacionada con la de los genes CDKN2A, CDK2, BCL-2, ERK, TBX2, BRAF y otros.³⁶ Recientemente se han descrito pérdidas parciales o mutaciones del MITF en diferentes estadios del melanoma, que confieren mal pronóstico y quimiorresistencia. La amplificación del MITF ocurre en 20% de los melanomas y se asocia a la del BRAF en el 15%.^{4,20}

Gen c-KIT. Es un protooncogén codificado en el cromosoma 4q11-12, próximo al gen del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) y codifica para una glicoproteína transmembrana que actúa como receptor de tirosinkinasa. Responde a factores de crecimiento de *stem cells* y es importante para la migración, proliferación, adhesión, apoptosis y diferenciación celular.³⁷ Es inhibido por miR-221 (micro ARN: ARN cortos que modulan la expresión postranscripcional de proteínas).

Si bien algunos autores discuten la patogenia del c-KIT en el melanoma, trabajos recientes muestran que está mutado y/o amplificado en el 10-39% de los melanomas, fundamentalmente en los **acrales** (11%) y **mucosos** (21%).³⁷⁻³⁹ La acción del c-KIT es bloqueada por el imatinib (inhibidor de la tirosinkinasa), el sunitinib (inhibidor multiquinasas) y el desatinib, con respuesta terapéutica variable.

BRCA2. Gen que otorga susceptibilidad familiar al cáncer de mama y ovario. Algunas familias con esta mutación muestran un aumento moderado del riesgo de melanoma cutáneo y ocular. Por esto, se sugiere el examen cutáneo y ocular anual en los portadores.

HER3 (EGFR). Su alta expresión correlaciona con peor pronóstico. El E2F1 estimula a este receptor.¹²

RB1. La mutación germinal del gen del retinoblastoma (cromosoma 13) familiar confiere alto riesgo de padecer melanoma, y aumenta 80 veces el riesgo.⁴⁰

NF1. La mutación somática del gen de la neurofibromatosis tipo 1 aumenta la incidencia de melanoma cutáneo y ocular en los pacientes afectados.

Gen OCA2. Este gen determina el color de los ojos y está mutado en el albinismo oculocutáneo. Ciertas variantes de este gen confieren bajo riesgo para el desarrollo del melanoma.⁴¹

Genes del xeroderma pigmentoso (XP). Según la variante de XP, aumenta hasta 1000 veces el riesgo de padecer melanoma.⁴² Esto se debe a la reducción de la reparación del ADN mediante escisión de nucleótidos (NER).

APAF-1. Es un gen supresor tumoral que regula la apoptosis mediada por p53. La disminución de los niveles de APAF-1 correlaciona con enfermedad avanzada y quimiorresistencia.⁴³

Gen NEDD9. Codificado en el cromosoma 6p25, es un oncogén recientemente descrito, que favorece la invasión de las células del melanoma.⁴⁴

Gen sigma (14-3-3σ). Es un gen supresor tumoral que regula el ciclo celular. Recientemente se ha descrito su mutación en melanomas avanzados.⁴⁵

Genes relacionados a la enfermedad de Parkinson. Se ha descrito un aumento del número de casos de melanoma en pacientes con esta enfermedad. Esto se debe a mutaciones en los genes involucrados en la síntesis de dopamina y compuestos relacionados (como la melanina) y a mutaciones en genes supresores tumorales.

Gen WRN. El defecto en este gen causa el síndrome de Werner, que se asocia a envejecimiento prematuro y mayor incidencia de cáncer, incluyendo al melanoma acro-muco-lentiginoso (riesgo moderado).⁴⁶

En 2009, Su *et al.*⁴⁷ describen la caracterización de dos líneas celulares en melanoma (A y B), con diferente expresión de 1.037 genes mitocondriales, con funciones antiapoptóticas, antioxidantes y proapoptóticas.

En el **Cuadro 1** se muestran los principales genes asociados a la génesis y progresión del melanoma.

Melanoma familiar

Se calcula que entre el 5 y el 10% de los melanomas afectan a grupos familiares, y esta susceptibilidad depende de factores genéticos.²⁶ El riesgo de padecer melanoma aumenta según el número de fa-

miliares afectados, y puede llegar al 100% si hay 5 o más con melanoma.⁴⁸

Se han llevado a cabo numerosos estudios en diferentes países, considerando sólo los casos de melanoma cutáneo invasor, y se han hallado diferentes prevalencias de la mutación, según la población estudiada. Esto sería resultado de variaciones en la penetrancia de la mutación, debido a diferentes fenotipos raciales y a factores ambientales locales, como la RUV.⁴⁸

El concepto de melanoma familiar (MF) varía de un país a otro:

- En los países de baja prevalencia de melanoma como **Europa y América**, se considera MF cuando existen:
 - 2 ó más casos en familiares consanguíneos de primer grado (padre ó madre y hermanos), o
 - 3 o más casos en familiares de distinto grado.
- En **Australia**:
 - 4 casos en familiares de 1º y 2º grado, o
 - 5 o más familiares de otros grados (país de alta prevalencia).

Como ya se mencionó, esta susceptibilidad familiar se hereda en forma AD con penetrancia variable. Los principales genes involucrados en el MF son el CDKN2A (20-40%) y el CDK4. La ausencia de mutación del CDKN2A no descarta la predisposición hereditaria al melanoma, ya que otros genes pueden estar involucrados.

Muchos de los miembros de familias con melanoma son también portadores de variantes del MCR1. También se han descrito mutaciones del RAS (hasta el 95%) y BRAF en MF, asociadas a la del CDKN2A.⁴⁹

La frecuencia de mutaciones del CDKN2A en el MF varía en las distintas familias y de un país a otro. En España es de aproximadamente el 16% (50% si hay 3 o más casos). En el resto de Europa es del 57%, en EE.UU. del 45% y en Australia del 20%.^{2,50} La menor incidencia de la mutación en este último país se debe a un mayor número de casos esporádicos asociados a la exposición a RUV. El Proyecto Melanoma, llevado a cabo en Francia, publicó, en 2008, cifras del 22% de mutaciones en CDKN2A y 0,5% en CDK4, en 214 grupos familiares estudiados.⁵¹

GenoMel publicó recientemente el estudio de 466 familias con 3 o más miembros afectados, en los cuales se halló un 41% de mutaciones del CDKN2A (la mayoría con afectación de p16). Sin embargo, si también existe el antecedente de cáncer de páncreas en la familia, la detección de la mutación llega al 72%.¹⁵

Si bien casi el 50% de las familias tiene mutación en el 9p21, sólo la mitad tiene mutaciones del CDKN2A, lo cual sugeriría que existe otro/s genes supresores tumorales en esta localización.⁵¹

La penetrancia de la mutación del CDKN2A aumenta con la edad (0,30 a los 50 años y 0,97 a los 80 años), puede ser modulada por otros genes y por factores ambientales (como la RUV) y varía según el área geográfica analizada.^{2,15} El riesgo de pade-

cer melanoma a lo largo de la vida en los pacientes con mutaciones del CDKN2A es del 58% en Europa, 76% en EE.UU. y 90% en Australia (la penetrancia de la mutación aumenta en individuos expuestos a RUV).^{52,53}

Aunque en la actualidad el estudio genético de los pacientes con melanoma no es de práctica rutinaria y los hallazgos varían en diferentes países, un grupo conformado por expertos en genética del melanoma de Europa y EE.UU. publicaron en 2009 los criterios de selección para la evaluación genética⁴⁸:

- Países de alta a moderada incidencia
 - Individuos con 3 o más melanomas primarios invasores
 - Pacientes con al menos un melanoma primario invasor y dos o más casos de melanoma y/o cáncer de páncreas entre sus familiares de 1º o 2º, del mismo lado de la familia.
- Países de baja incidencia
 - Dos melanomas y/o cáncer de páncreas en una misma familia.
 - Pacientes con antecedente personal de cáncer de páncreas y melanoma.
- En otras circunstancias, sólo se realiza el estudio con fines de investigación.

Implicancias del melanoma familiar

- Riesgo 40-1.000 veces mayor de padecer un melanoma.
- Mayor número de nevos (no siempre).
- Fuerte asociación con el síndrome del nevo atípico (no siempre).⁵⁴
- Menor edad de debut del melanoma: 35 años *vs.* 59 años en la población general.⁵⁵
- Mayor riesgo de melanoma múltiple (hasta 40%).
- Mayor *riesgo de cáncer* en otros órganos como: colon, pulmón, esófago, páncreas, vías biliares, ovario, cerebro, mama (bilateral y en mujeres jóvenes), SNC (6%) y melanoma ocular (1%).

Con respecto al cáncer de páncreas, se ha comunicado una incidencia del 9,4% al 25% (17% en promedio), dependiendo del área geográfica, en familias portadoras de mutación del CDKN2A *vs.* 6% en familias no portadoras.⁴⁸ La mayor incidencia se observa en Holanda, por la presencia de una mutación particular de p16 (denominada mutación de Leiden) que incrementa significativamente el riesgo de cáncer de páncreas a partir de los 40 años.^{56,57} Se han comunicado mutaciones similares en Suecia (p.R112_L113 ins R) y en otros países.

Si bien por el momento el testeo genético del melanoma se utiliza con fines de investigación, en el caso de pacientes con melanoma múltiple o familiar, posibilita la detección tanto prospectiva como retrospectiva de los pacientes de alto riesgo y permite

el estudio de sus familiares (al menos los de primer grado) para identificar candidatos potenciales a padecer melanoma. Estos pacientes se beneficiarán con el asesoramiento genético y un seguimiento estricto, que se recomienda realizar en forma semestral desde los 10 años de vida.

Conclusión

Continuamente se describen nuevos genes involucrados directa o indirectamente en la génesis y progresión del melanoma. El médico dermatólogo debe estar al tanto de estos promisorios descubrimientos, ya que, en un futuro próximo, la detección específica de las mutaciones genéticas y su traducción molecular en cada tumor abrirá nuevas fronteras para determinar el pronóstico y diseñar nuevos tratamientos, adaptados a cada paciente.

Referencias

- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN *et al.* Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
- Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clin Dermatol* 2009;27:46-52.
- Plesance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010;463:191-196.
- Hocker TL, Singh MK, Tsao H. Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: moving from the benchside to the bedside. *J Invest Dermatol* 2008;128:2575-2595.
- Saldanha G, Potter L, Daforo P, Pringle JH. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res* 2006;12:4499-4505.
- Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:64-71.
- Sharpless E, Chin L. The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene* 2003;22:3092-3098.
- Kamb A, Gruis N, Weeber-Feldhaus J, Liu Q *et al.* A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264:436-440.
- Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A *et al.* Deletions of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994;368:753-756.
- Bothner B, Lewis WS, DiGiammarino EL, Weber JD *et al.* Defining the molecular basis of Arf and Hdm2 interactions. *J Mol Biol* 2001;314:263-277.
- Ha L, Ichikawa T, Anver M, Dickins R *et al.* ARF functions as a melanoma tumor suppressor by inducing p53-independent senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10968-10973.
- Alla V, Engelmann D, Niemetz A, Pahnke J *et al.* E2F1 in Melanoma Progression and Metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:127-133.
- Michaloglou C, Vredeveld LC, Mooi WJ, Peeper DS. BRAF(E600) in benign and malignant human tumours. *Oncogene* 2008;27:877-895.
- Hsieh R, Firmiano A, Sotto M. Expression of p16 protein in acral lentiginous melanoma. *Int J Dermatol* 2009;48:1303-1307.
- Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK *et al.* Features associated with germline CDKN2a mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007;44:99-106.
- Berwick M, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK *et al.* The prevalence of CDKN2A germ-line mutations and relative risk for cutaneous malignant melanoma: an international population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1520-1525.
- Soufir N, Avril MF, Chompret A, Demenais F *et al.* Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet* 1998;7:209-216.
- Ciotti P, Struewing JP, Mantelli M, Chompret A *et al.* A single genetic origin for the G101W CDKN2A mutation in 20 melanoma-prone families. *Am J Hum Genet* 2000;67:311-319.
- Larre Borges A, Cuéllar F, Puig-Butillé JA, Scarone M. CDKN2A mutations in melanoma families from Uruguay. *Br J Dermatol* 2009;161:536-541.
- Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrota R *et al.* Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int J Oncol* 2009;34:1481-1489.
- Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T *et al.* Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cell in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000;60:1968-1973.
- Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res* 2005;571:133-152.
- Haycock JW, Rowe SJ, Cartledge S, Wyatt A *et al.* Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces impact of proinflammatory cytokine and peroxide-generated oxidative stress on keratinocyte and melanoma cell lines. *J Biol Chem* 2000;275:15629-15636.
- Maresca V, Flori E, Bellei B, Aspite N *et al.* MC1R stimulation by alpha-MSH induces catalase and promotes its re-distribution to the cell periphery and dendrites. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:263-275.
- Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S *et al.* MCR1 variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:2753-2760.
- Hansson J. Familial melanoma. *Surg Clin N Am* 2008;88:897-916.
- Thomas NE, Kanetsky PA, Begg CB, Conway K *et al.* Melanoma molecular subtypes: unifying and paradoxical results. *J Invest Dermatol* 2010;130:12-14.
- Zalaudek I, Meiklejohn W, Argenziano G, Thurber AE, Sturm RA. "White" nevi and "red" melanomas: association with the RHC phenotype of the MC1R gene. *J Invest Dermatol* 2009;129:1305-1307.
- Hendrickson AW, Meng XW, Kaufmann SH. Anticancer therapy: boosting the bang of Bim. *J Clin Invest* 2008;118:3582-3584.
- Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE *et al.* MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science* 2007;315:521-522.
- Yu H, McDaid R, Lee J, Possik P *et al.* The role of BRAF mutation and p53 inactivation during transformation of a subpopulation of primary human melanocytes. *Am J Pathol* 2009;174:2367-2377.
- Gill M, Tok Celebi J. B-RAF and melanocytic neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:108-114.
- Smalley KS, Xiao M, Villanueva, Nguyen TK *et al.* CRAF inhibition induces apoptosis in melanoma cells with non-V600E BRAF mutations. *J Oncogene* 2009;28:85-94.
- Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat* 2007;28:578-588.
- Jiveskog S, Ragnarsson-Olding B, Platz A, Ringborg U. N-Ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin. *J Invest Dermatol* 2007;117:757-761.
- Primot A, Mogha A, Corre S, Roberts K *et al.* ERK-regulated differential expression of the Mitf 6a/b splicing isoforms in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:93-102.
- Garrido MC, Bastian BC. KIT as a therapeutic target in melanoma. *J Invest Dermatol* 2010;130:20-27.
- Curtin JA, Busam K, Pinskiel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-4346.

39. Handolias D, Salemi R, Murray W, Tan A *et al*. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:210-215.
40. Chin L, Garraway LE, Fisher D. Malignant melanoma genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 2006;20:2149-2182.
41. Jannot AS, Meziani R, Bertrand G, Gérard B *et al*. Allele variations in the OCA2 gene (pink-eyed-dilution locus) area associated with genetic susceptibility to melanoma. *Eur J Hum Genet* 2005;13:913-920.
42. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 2005;5:564-573.
43. Mustika R, Budiyanoto A, Nishigori C, Ichihashi M *et al*. Decreased expression of APAF-1 with pregression of melanoma. *Pigment Cell Res* 2005;18:59-62.
44. Kim M, Gans JD, Nogueira C, Paik JH *et al*. Comparative oncogenomics identifies NEDD9 as a melanoma metastasis gene. *Cell* 2006;125:1269-1281.
45. Schultz J, Ibrahim SM, Vera J, Kunz M. 14-3-3sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence. *Mol Cancer* 2009;8:53.
46. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:239-246.
47. Su DM, Zhang Q, Wang X, He P *et al*. Two types of human malignant melanoma cell lines revealed by expression patterns of mitochondrial and survival-apoptosis genes: implications for malignant melanoma therapy. *Mol Cancer Ther* 2009;8:1292-1301.
48. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC *et al*. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:677.e1-e14.
49. Jovanovic B, Egyhazi S, Eskandarpour M, Ghorzo P *et al*. Coexisting NRAS and BRAF mutations in primary familial melanomas with specific CDKN2A germline alterations. *J Invest Dermatol* 2010;130:618-620.
50. Goldstein AM, Stacey SN, Olafsson JH, Jonsson GF *et al*. CDKN2A mutations and melanoma risk in the Icelandic population. *J Med Genet* 2008;45:284-289.
51. Lesueur F, de Lichy M, Barrois M, Durand G *et al*. The contribution of large genomic deletions at the CDKN2A locus to the burden of familial melanoma. *Br J Cancer* 2008;99:364-370.
52. Puig S, Malvehy J, Cadenas C. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:3043-3051.
53. Eliason MJ, Hansen CB, Hart M, Porter-Gill P *et al*. Multiple primary melanomas in a DCKN2A mutation carriers exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol* 2007;143:1409-1412.
54. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, Kraemer KH *et al*. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985;102:458-465.
55. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM *et al*. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894-903.
56. Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, Hussussian CJ *et al*. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333:970-974.
57. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA *et al*. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000;87:809-811.



Comorbilidades en prurito crónico.

En una revisión de 149 pacientes con prurito crónico, sin signos cutáneos, el 10-50% tuvo alguna enfermedad general y el 50% un trastorno psíquico. Éste se manifestó con frecuencia en cuero cabelludo y cara.

El sesgo de la estadística es que los pacientes consultaron a Clínica Médica y no a Dermatología. La primera línea de tratamiento son los antihistamínicos no sedantes con corticosteroides tópicos y fototerapia.

Ferm I *et al*.
Acta Derm Venereol 2010;90:395.
Alberto Woscoff



Rosácea extrafacial.

La rosácea extrafacial se localiza en zonas expuestas al sol o en áreas de rubicundez: cuello, hombros, tronco. La morfología es semejante a la forma clásica, aunque predominan las variantes granulomatosas con pápulas y nódulos. En el cuero cabelludo abundan las pústulas. El tratamiento con isotretinoína 10-20 mg/kg/día durante 2 meses resultó efectivo en la resolución de las lesiones.

Bostanci O *et al*.
Acta Derm Venereol 2010;90:409.
AW



Melanoma y nestin.

Nestin es un filamento intermedio expresado en células progenitoras neurales y es considerado como marcador de *stem cell*. Es regulado por los factores de transcripción SOX 9, SOX 10. Todas estas proteínas están expresadas en altos niveles en melanomas primario y metastásico y en menor cantidad en nevos melanocíticos. Es un factor pronóstico negativo por su asociación con melanomas ulcerados o en estadios avanzados.

Bakos RM *et al*.
Exper Dermatol 2010;19:E89.
AW

Genes de predisposición al melanoma.

Melanoma familiar

Melanoma predisposition genes. Familial melanoma

Virginia Mariana González

Cuestionario de autoevaluación

(Señale las opciones correctas)

1. Señale la opción correcta:

- a. Un gen de alta prevalencia y baja penetrancia afecta a un pequeño número de personas.
- b. Un gen de alta prevalencia y baja penetrancia confiere alto riesgo para el desarrollo del melanoma.
- c. El gen CDKN2A es de alta prevalencia y baja penetrancia.
- d. El gen CDKN2A es de baja prevalencia y confiere alto riesgo para el desarrollo del melanoma.

2. Con respecto al gen CDKN2A, señale la opción incorrecta:

- a. Se localiza en el cromosoma 9p.21.
- b. Es el gen de mayor riesgo para melanoma conocido hasta el momento.
- c. Confiere mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas.
- d. Es el principal gen mutado en los casos de melanoma familiar.
- e. Se hereda en forma autosómica recesiva.

3. Con respecto al gen CDKN2A, señale la opción correcta:

- a. La mayoría de las mutaciones ocurren en el exón 1, que codifica la p14.
- b. Codifica para las proteínas p16 o INK4A y p14 o ARF.
- c. La pérdida o mutación de un alelo es suficiente para la génesis tumoral.
- d. Este gen inhibe el ciclo celular a través de pRB y p53.
- e. b y d son correctas.

4. Con respecto a la prevalencia de la mutación del gen CDKN2A, señale la opción correcta:

- a. Es del 10% en los casos de melanoma esporádico.
- b. Alcanza el 30% en el caso de pacientes con melanoma múltiple.
- c. Es del 20-100% en casos de melanoma familiar (MF), según el número de miembros afectados.
- d. La prevalencia y tipo de mutación son similares en los distintos países.

5. Con respecto al gen MCR1, señale la opción correcta:

- a. Es un gen de alta prevalencia y baja penetrancia.
- b. Es un gen altamente polimorfo.
- c. Confiere riesgo bajo a moderado para el desarrollo del melanoma.
- d. Los polimorfismos de pelo rojo son los de mayor riesgo.
- e. Confiere mayor riesgo de melanoma a edades más tempranas y melanoma múltiple.
- f. Todas son correctas.

6. Con respecto a la vía de las MAPK, señale la opción incorrecta:

- a. Es una cascada de señales de transducción que incluye al NRAS-BRAF - MEK y al ERK.
- b. Interviene en la activación de transcripción de varios genes.
- c. El BRAF está mutado en el 20-80% de los melanomas.
- d. Su mutación permite diferenciar nevos de melanomas.

7. Con respecto a otros genes involucrados, señale la opción correcta:

- a. Se han detectado mutaciones y deleciones del gen PTEN hasta en el 45% de los melanomas.
- b. La p53 es la principal reguladora del ciclo celular y está mutada en el 10% de los melanomas.
- c. El gen c-KIT esta mutado es melanomas acrales y mucosos.
- d. La mutación del gen BRCA2 se asocia al cáncer de mama y ovario familiar y aumenta el riesgo de melanoma.
- e. Todas son correctas.

8. Con respecto al melanoma familiar, señale la opción correcta:

- a. Un promedio del 25% de los melanomas afectan a grupos familiares.
- b. La penetrancia de la mutación del CDKN2A aumenta con la edad y la exposición a RUV.
- c. Los principales genes involucrados son el BRCA2 y el MITF.
- d. La ausencia de mutación del CDKN2A descarta el riesgo de MF.

9. Con respecto al melanoma familiar, señale la opción incorrecta:

- a. La edad de debut del melanoma es 10 años menor.
- b. Siempre se acompaña de síndrome del nevo atípico.
- c. Determina mayor riesgo de melanoma múltiple.
- d. Determina mayor riesgo de melanoma ocular.
- e. Confiere mayor riesgo de cáncer de páncreas, colon, pulmón, mama, etc.

10. En Argentina, debe considerarse melanoma familiar cuando existen (marque la opción correcta):

- a. Dos o más casos en familiares consanguíneos de primer grado, o 3 o más casos en familiares de distinto grado.
- b. Dos pacientes con melanoma y/o cáncer de páncreas en una misma familia.
- c. Un paciente con antecedente personal de cáncer de páncreas y melanoma.
- d. Todas son correctas.