

Biología del Melanoma.

Carmen Elena Goudet Roover, Ana María Sáenz, Francisco González Otero, Alexis Lara.

Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.
carmengoudet@hotmail.com.

Resumen:

El melanoma es una neoplasia originada por la transformación maligna de los melanocitos, células pigmentadas de la piel y otros órganos extracutáneos; se reportan alrededor de 132.000 casos en todo el mundo cada año. Existen pasos secuenciales descritos de cambios histopatológicos, bioquímicos y moleculares que acompañan en la mayoría de los casos la progresión biológica desde un melanocito normal hasta el melanoma metastásico. El estudio de estos procesos permite en la actualidad, desarrollar herramientas terapéuticas que limitan el avance de esta neoplasia.

Palabras clave: Melanoma- Biología.

Abstract:

Melanoma is a neoplasm originated by the malignant transformation of melanocytes, pigmented skin cells of the skin and other extracutaneous organs; worldwide, around 132,000 cases are reported annually. The steps involved in the histopathologic, biochemical, and molecular changes which in most cases accompany the biological progression from a normal melanocyte to a metastatic melanoma have been described. At present, the study of these processes allows to develop therapeutic tools which limit the advance of this neoplasm.

Key words: Melanoma, biology.

Abreviaturas utilizadas

VEGF: Factor de crecimiento endotelial
PK : proteína kinasa
KDC: kinasa dependiente de ciclina
PKAM: proteína kinasa activada por mitógenos
MC1R: receptor de melanocortina 1
c-Met: receptor de tirosina cinasa
PI3K: fosfatidil inositol trifosfato kinasa
P14Arf: proteína "alternative reaching frame" en inglés
MDM2: oncogen "murine doble mineite" en inglés
c-Kit: receptor de PK
PIP3: fosfatidil inositol trifosfato

El melanoma es una neoplasia originada por la transformación maligna de los melanocitos, células pigmentadas de la piel y otros órganos extracutáneos, derivadas de la cresta neural, encargadas de sintetizar melanina; dicha transformación puede tener lugar en 20% de los nevus preexistentes.⁽¹⁾⁽²⁾

Los melanoblastos, precursores de los melanocitos,

son detectados en embriones humanos a mediados del primer trimestre de gestación. El melanocito transfiere melanina en pequeñas vesículas o melanosomas, mediante prolongaciones dendríticas a unos 40 queratinocitos de la epidermis; los melanosomas maduros cubren los núcleos celulares de los queratinocitos, formando un escudo que le confiere protección contra las radiaciones ultravioleta A y B, además de minimizar la acción de los radicales libres.⁽¹⁾

La incidencia anual de esta neoplasia varía entre un 3 y 8% en la población caucásica; se reportan alrededor de 132.000 casos en todo el mundo cada año⁽¹⁾⁽³⁾; se presenta en adultos con una incidencia máxima entre los 40 y 60 años, con una distribución igual en ambos sexos, aunque algunas series publican un mayor número de casos en las mujeres.⁽⁴⁾ Representa menos del 5% del total de las neoplasias del ser humano, estando implicado en el 80% de los decesos por carcinomas cutáneos.⁽¹⁾

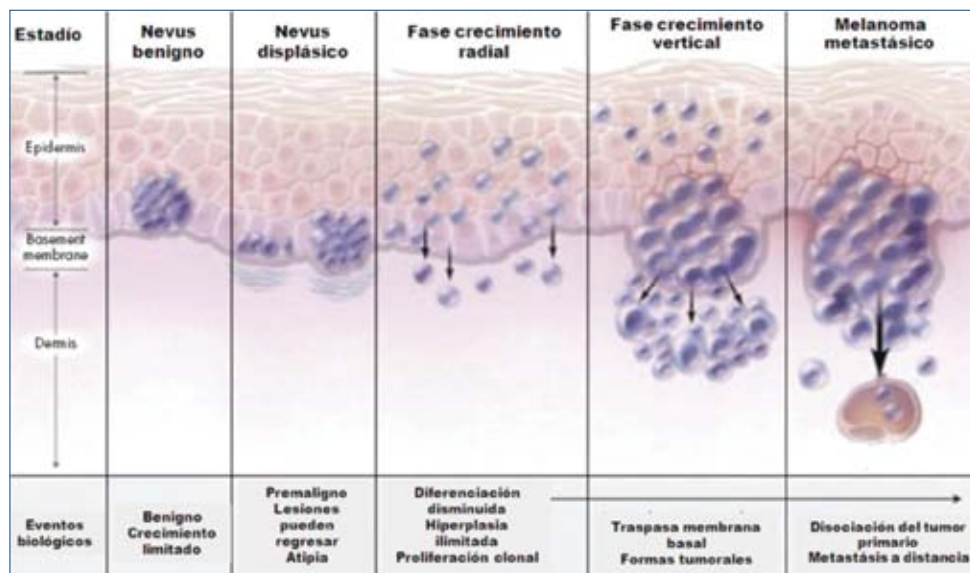
Modelo de Desarrollo y Progresión del Melanoma

Están descritos cinco pasos secuenciales de cambios

histopatológicos que acompañan, en la mayoría de los casos, la progresión desde un melanocito normal hasta el melanoma metastásico, los cuales se describen a continuación (Figura 1):

1. Nevus melanocítico congénito o adquirido, con melanocitos de características histológicas benignas.
2. Nevus displásico, con arquitectura atípica.
3. Fase de crecimiento radial, en la cual los cambios displásicos no van más allá de la epidermis (*in situ*).
4. Fase de crecimiento vertical, en la cual los cambios neoplásicos invaden la epidermis y los tejidos locales (microinvasivo).
5. Melanoma metastásico.⁽¹⁾⁽²⁾

Figura 1. Eventos biológicos en la progresión del melanoma .



Fuente: Wong M. Melanoma biology: the foundation of therapy. Commun Oncol 2008;5 (suppl 2): 6-13

Progresión molecular en melanoma maligno

El proceso puede agruparse en cuatro fases:⁽³⁾

1. Inestabilidad genómica.
2. Disregulación de la proliferación del melanocito.
3. Desarrollo de potencial invasivo.
4. Desarrollo de potencial metastásico.

Inestabilidad genómica

Un evento crítico en la progresión del melanoma es la disrupción de la integridad genómica lo cual induce inestabilidad genética dentro del melanocito. Se han descrito múltiples alteraciones cromosómicas en el melanoma, las más frecuentes en los cromosomas 9, 1, 6, 7, 10 y 11, siendo el gen p16 probablemente crítico en la transformación maligna del mismo. Este gen se ubica en el cromosoma 9 y como se ha señalado, su función sería la de un gen supresor tumoral.⁽³⁾⁽⁴⁾

Proliferación disregulada

Como resultado del daño de genes críticos en el control del ciclo de división celular y el continuo acúmulo de lesiones genéticas secundarias, se produce proliferación disregulada de los melanocitos. Si bien normalmente el melanocito no tiende a dividirse en el adulto normal, el daño sobre los genes reguladores del ciclo celular genera que al menos una subpoblación de melanocitos proliferen inadecuadamente perpetuando la inestabilidad genómica originada por la exposición a luz solar. Ante la exposición solar, el melanocito epidérmico está influenciado por dos señales conflictivas, como son la inhibición de la replicación del ADN dañado y reparación de dicha molécula, y la replicación del ADN y proliferación transitoria de un grupo de melanocitos. La regulación de estas dos señales celulares es crítica en la prevención de la transformación maligna del melanocito.⁽⁴⁾ Por otro lado, el estatus del gen supresor p53 en el melanoma maligno es complejo, ya que sólo se han reportado mutaciones entre el 5 y 30% de los casos, especialmente en las formas de melanoma metastásico.⁽³⁾

Desarrollo del potencial invasivo

Durante esta fase, las células de melanoma son capaces de activar mecanismos de invasión a tejidos tales como la disregulación directa del tejido normal que rodea a las células de dicho

melanoma a través de atenuación de las señales inhibitorias de migración y crecimiento celular de las células vecinas ó a través de la producción de sustancias paracrinias y autocrinas como factores de crecimiento hematopoyético como GCSF PDGF-A y otros, ó factores de crecimiento epitelial como TGF alfa y beta TNF, interleuquinas y otras.⁽⁵⁾ Así se establece una interacción entre las células de melanoma y la matriz extracelular de soporte provocando finalmente que las células neoplásicas invadan los tejidos sanos.⁽²⁾⁽⁵⁾

Desarrollo de potencial metastásico

Una vez que las células de melanoma han adquirido la capacidad de invadir tejidos, el siguiente paso es la neoangiogénesis inducida por las células neoplásicas a través de la producción de sustancias como los factores de crecimiento endotelial (VEGF), TGF beta I, TNF y otros. El resultado final de esta inducción de neovasos es el desarrollo de la capacidad metastásica de las células tumorales. Sin embargo una vez que las células de melanoma adquieren este potencial, aún se necesitan una serie de eventos moleculares y locales para que pueda completarse el proceso de metástasis desde el punto de vista clínico, ya que sólo un número reducido de células neoplásicas lograrán completar todos los eventos biológicos requeridos para la metástasis clínica.⁽⁵⁾

Factores de Riesgo

Existen varios factores de riesgo individuales (endógenos) y ambientales (exógenos) que aumentan en diversa medida la posibilidad de padecer un melanoma.⁽⁵⁾

Factores Individuales: La predisposición genética hereditaria y el papel precursor de las lesiones pigmentadas son considerados como factores predisponentes endógenos.⁽⁵⁾ Ampliaremos sobre ellos:

I. Susceptibilidad Genética

El factor de riesgo más importante para la aparición del melanoma es la historia familiar de la enfermedad. En familias con múltiples casos de melanoma, el patrón de susceptibilidad se corresponde con la herencia autosómica dominante de genes con penetrancia incompleta, y el número de tumores desarrollados podría ser determinado por la interacción de los factores hereditarios con la exposición a la radiación solar.⁽⁶⁾ Para evitar la transmisión del ADN dañado o no viable a las células hijas, deben existir elementos que permitan detectar y reparar éste; para ello existen "puntos de control" durante el ciclo celular, que permiten la progresión de la célula en el mismo y cuya cascada está regulada por *ciclinas*, identificadas como una familia de proteínas que actúan como subunidades reguladoras de las Proteínas Kinasas (PK) heterodiméricas que controlan los eventos del ciclo celular. Cada ciclina se corresponde con una proteína efectora llamada *kinasa dependiente de ciclina* (KDC) y sus concentraciones varían

a lo largo del ciclo celular. Las KDC son proteínas celulares constitutivas cuya unión a su ciclina correspondiente forma un complejo activado que permite la transcripción de la maquinaria proteica destinada a cada fase del ciclo celular.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Factores mitógenos: son moléculas, usualmente proteínas, que activan el ciclo celular por medio de PK activadas por ellos (PKAM) a través de la traducción de señales intracelulares,⁽⁷⁾ a saber:

a. Proteína RAS

Proteína G con actividad GTPasa con tres isoformas (N, K, H); son esenciales en la regulación de procesos biológicos que intervienen en el control del crecimiento celular, proliferación, apoptosis, estabilización del genoma y diferenciación celular. Su rango de mutación en el melanoma es relativamente bajo, con una incidencia entre el 10 y 15%, siendo más frecuentes en el subtipo nodular amelanótico.⁽⁷⁾

Los subtipos son:

N-RAS: miembro de la familia RAS más frecuente en el linaje de los melanocitos, con mutaciones hasta en 56% de los nevus congénitos, 33% de los melanomas primarios y 26% de los melanomas metastásicos, también relacionados con las formas nodulares y exposición solar; es raro en los nevus displásicos.

H-RAS: su mutación ha sido ocasionalmente detectada en melanomas pero si de forma frecuente en los nevus de Spitz.

K-RAS: su mutación no ha sido descrita en lesiones melanocíticas humanas.⁽⁷⁾

B-RAF: es una proteína cinasa de tirosina y treonina, activada por la GTPasa Ras, con tres isoformas (A, B, C); participa en la vía de transducción de señales denominada Ras/Raf/MEK/ERK; su importancia se debe a su relación con el crecimiento celular, supervivencia y capacidad de invasión de tejidos. Se han detectado mutaciones en el gen que codifica esta proteína en 41 a 88% de los melanomas de extensión superficial y en otras neoplasias como carcinoma papilar de tiroides y colorectal, así como también en 70-80% de los nevus melanocíticos adquiridos.

⁽¹⁾ La mutación más frecuente consiste en la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina en la posición 600 (V600E). La proteína B-RAF resultante adquiere la propiedad de activación constitutiva, activando la transcripción de genes inductores de la telomerasa, secreción de factores de crecimiento, asociados con una mayor capacidad de invasión y metástasis, evasión de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia.⁽¹⁾

Receptores y enzimas involucradas:

a. **Receptor c-Kit** : receptor de PK para el factor de células madre, que induce la fosforilación y subsecuente activación de Ras; la mutación de este receptor ha sido identificada en las formas mucosales y acrales de melanoma.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

b. Receptor de Melanocortina: receptor transmembrana localizado en los melanocitos epidérmicos, considerado el más importante regulador de la pigmentación; desencadena vías de señalización intracelular a través de la unión a la hormona estimulante del melanocito α ; dichas vías implican la activación de la adenilato ciclasa y la producción de AMP cíclico (AMPc). Los niveles elevados de AMPc conducen a la fosforilación y activación de una familia de factores de transcripción (CREB). Uno de los objetivos del gen CREB es la codificación del factor de transcripción asociado a la microftalmia (Mitf), el cual regula la transcripción de genes que codifican enzimas esenciales para la síntesis de melanina, tales como la tirosinasa, la proteína relacionada con tirosinasa-1 (PRT-1) y dopacromo tatomerasa (DCT).⁽⁶⁾⁽⁷⁾

El receptor de melanocortina 1 (MC1R) es altamente polimórfico en la población humana. Algunas de sus variantes se asocian con el color del pelo rojo (RHC), fenotipo característico de las personas con fototipos I-II; estos individuos sintetizan mayores cantidades de feomelanina, pigmento de color amarillo-rojizo, con reducida capacidad de protección contra las radiaciones UV y mayor probabilidad de producción de metabolitos citotóxicos y mutagénicos, que probablemente contribuyen a aumentar el riesgo de melanoma.⁽⁶⁾

En general, las variantes del MC1R producen disminución o ausencia en la producción de AMPc en respuesta a las señales alfa-MSH señales asociadas con la RHC fenotipo y, por tanto, pueden ser clasificadas como de bajo riesgo de genes con susceptibilidad al melanoma⁽⁶⁾ (Figura 2).

c. Wnt/ Beta-catenina

Vía de señalización implicada en procesos de adhesión celular, demostrándose su capacidad de regular al alza genes implicados en la síntesis de melanina (Mitf).⁽⁶⁾

d. Receptor de Tirosina Cinasa (c-Met)

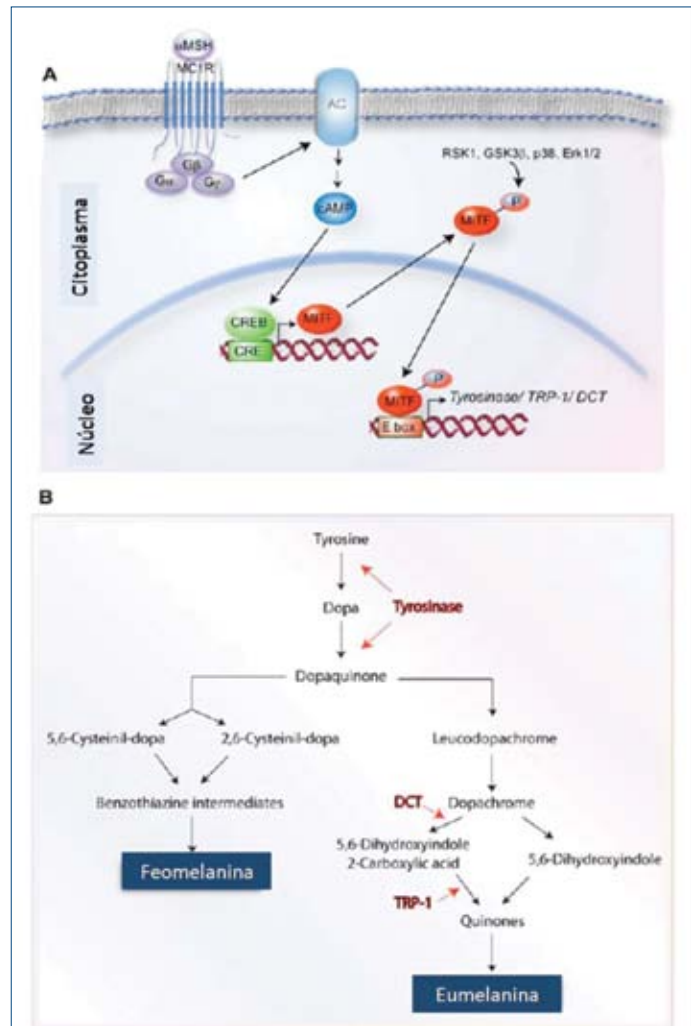
Receptor involucrado en el crecimiento, invasión y metástasis de las células cancerígenas; su ligando natural es la citoquina factor de crecimiento del hepatocito/factor de dispersión (HGF/SF).⁽⁶⁾ En la piel normal, c-Met es expresado en los queratinocitos y melanocitos, mientras que HGF/SF es secretada por las células mesenquimales dérmicas. Las células del melanoma sobreexpresan c-Met y producen HGF/SF, habiéndose demostrado que esta última interrumpe la adhesión de los melanocitos y queratinocitos, mediante la regulación a la baja

de los niveles de la proteína de adhesión E-caderina.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

e. PI3K

La fosfatidil-inositol-trifosfato-kinasa es una enzima que conduce la formación de fosfatidil-inositol-trifosfato (PIP3) a partir de fosfatidil-inositol-difosfato (PIP2). El PIP3 es una señal intracelular clave en la activación inicial de diferentes señales de

Figura 2. Vía de señalización MC1R



Fuente: Greene M. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 Update. Cancer 1999; 86: 1644-57.

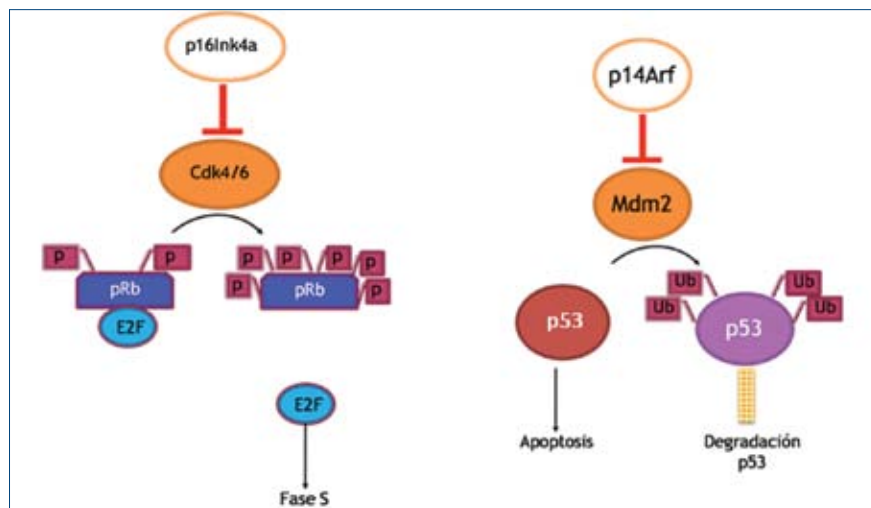
crecimiento y supervivencia, particularmente la vía kinasa Ras, aunque las formas mutantes de PIP3 solo se han detectado en menos del 5% de los melanomas.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Factores antitumorales

1. **PTEN:** enzima supresora del crecimiento tumoral, encargada de la desfosforilación de PIP3 a PIP2. Su mutación se ha reportado hasta en un 30-50% de los melanomas.⁽³⁾⁽⁶⁾
2. **Apaf-1:** proteína efectora de la apoptosis que inhibe señales antiapoptóticas como la Bcl2, mediante el reclutamiento de caspasas. Su delección se ha reportado en 42% de los melanomas.⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾
3. **CDKN2A:** Gen localizado en la banda 21 del brazo corto del cromosoma 9 (9p21); se ha encontrado mutado hasta en 40% de familias con 3 o más miembros afectados por la enfermedad, y hasta en 50% de los pacientes con melanoma esporádico.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Codifica las *proteínas p16*, y *p14Arf* (del inglés Alternative reading frame).

La proteína p16, también conocida como INK4A participa en la regulación del ciclo celular mediante la inhibición competitiva de la cinasa dependiente de ciclina Cdk4/6; esta cinasa interactúa con la ciclina D, fosforilando la proteína del retinoblastoma (pRb), con la consiguiente progresión a la fase S (división y proliferación) del ciclo celular, mientras que la proteína p14ARF, favorece la apoptosis y el bloqueo de la transformación oncogénica, mediante la estabilización de los niveles de p53 a través de la inhibición del oncogen MDM2 (del inglés murine double minute).⁽⁶⁾ (Figura 3).

Figura 3. Proteínas p16 Ink4a y p14 Arf y la regulación del ciclo celular



Fuente: Greene M. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. Cancer 1999; 86: 1644-57.

La mutación del gen CDKN2A induce por una parte, la pérdida de función de la proteína p16, promoviendo la inactivación de la pRb, resultando en una progresión descontrolada del ciclo celular de G1 a S, sin reparación del ADN mutado; por otra parte, al afectarse la proteína p14ARF, se inactiva el p53, dando lugar al crecimiento y supervivencia de células alteradas.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Estudios recientes han reportado la delección bialélica del CDKN2A en 45% de los melanomas metastásicos, lo cual enfatiza el rol de este locus en la progresión de este tumor.⁽⁸⁾

Gen p53: es un gen supresor tumoral frecuentemente inactivado en carcinomas humanos; es un elemento fundamental en el control y la reparación del ADN dañado. La proporción de melanomas primarios y metastásicos que presentan mutaciones del mismo es consistentemente baja, especialmente en los casos de melanoma metastásico (5-30% de los casos). La proteína p14ARF y el gen p53 están dentro de la misma vía en el metabolismo celular, por lo cual la baja frecuencia de mutaciones del p53 en el melanoma puede ser parcialmente explicada por la pérdida de dicha proteína a través de la supresión 9p21.⁽⁶⁾ La acumulación de señales antiapoptóticas y la pérdida de mecanismos de regulación están implicadas en la evolución de una proliferación melanocítica benigna hasta el melanoma metastásico. El resumen de esta compleja secuencia puede observarse en la Tabla 1.⁽⁹⁾

II. Lesiones Névicas: es otro Factor Individual predisponente. Comprende:

Ila. Nevus melanocíticos congénitos: se ha descrito la capacidad de malignización de las lesiones mayores de 20 cm hasta en un 8%, presentándose usualmente en pacientes menores de 10 años.⁽¹⁰⁾

Ilb. Nevus melanocíticos adquiridos: la presencia de un elevado número de estas lesiones se considera factor de riesgo elevado, siendo para algunos autores, el más importante para desarrollar un melanoma.⁽¹¹⁾ La presencia de efélides tiene un significado similar, con un riesgo entre 2,6 y 20 veces mayor para desarrollar un melanoma; se ha establecido un incremento del riesgo relativo entre 3 y 7 veces si el paciente posee entre 50 y 100 nevus en toda la superficie cutánea.⁽¹²⁾

Ilc. Nevus displásicos: están estrechamente relacionados con el melanoma; la presencia de nevus displásicos en 2 ó más miembros de una familia es considerado

como "síndrome del nevus displásico".⁽¹³⁾ Los pacientes que presentan este síndrome tienen un riesgo 5 a 10 veces mayor de padecer melanoma; y aquéllos que además tienen en la familia 2 ó más miembros con melanoma, desarrollarán un melanoma casi con un 100% de probabilidad, comparado con el riesgo de la población general estimado en un 0,7%.⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Marcadores moleculares en la evolución de la tumorigénesis del melanoma⁽⁹⁾

Genes diana	NRas-BRaf-c-KIT	p16/CDK4	p53/ARF	PTEN/PIK3
Vía molecular	Ras/Raf/Mek/Erk	p16/CDK4/pRb	p53/ARF	PTEN/PIK3
Cualidad adquirida	Proliferación Evasión apoptosis	Evasión senescencia celular	Daño ADN Evasión senescencia celular	Invasión Mt

Fuente: Dahl C et al. The genome and epigenome of malignant melanoma. *APMIS* 2007; 115: 1161-76.

Fototipos Cutáneos

La incidencia de melanoma guarda relación con los fototipos bajos (fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick), que presentan una piel muy sensible, se queman prácticamente siempre que se exponen a la radiación solar y nunca o mínimamente se pigmentan. Fenotípicamente se trata de pacientes caucásicos de piel blanca, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo, que tienen un riesgo 12 veces superior de padecer un melanoma que individuos de piel morena, ojos marrones y pelo castaño o negro. Esta sensibilidad frente al sol se considera uno de los factores del huésped más estrechamente relacionados con el riesgo de padecer la enfermedad.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Melanoma y Radiación Ultravioleta (UV)

La radiación UV ha sido implicada en la génesis de múltiples neoplasias cutáneas; estudios epidemiológicos revelan una fuerte asociación entre la exposición intensa e intermitente a la radiación solar y la aparición de melanoma⁽¹⁶⁾

En un estudio realizado en Australia, se demostró que el riesgo relativo de padecer melanoma posterior a quemaduras solares en adultos, adolescentes e infantes es de 1.91, 1.73 y 1.95 respectivamente; la localización de esta neoplasia es mayor en áreas con exposición solar intermitente, como lo son el tronco en los hombres y la cara posterior de las piernas en las mujeres, en comparación con su aparición en regiones fotoexpuestas como la cara, manos y brazos.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

La exposición solar intensa e intermitente no da tiempo suficiente a los melanocitos para sintetizar la melanina que los proteja de la radiación UV, siendo esta última la responsable de las mutaciones en el ADN, las cuales resultan de la reparación errónea del daño

celular. La radiación UVB estimula la aparición del melanoma mediante la modulación de factores de crecimiento e inhibición del sistema antioxidante endógeno y la inmunidad mediada por células, lo cual ha sido corroborado en experimentos con injertos de piel humana en ratones.⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾

Un resumen de los factores de riesgo asociados al melanoma se muestra en la Tabla 2.

Escape Inmunológico del Melanoma

Las principales características que favorecen el escape de las células del melanoma del control inmunológico del huésped son las siguientes:

- 1. Reconocimiento antigénico defectuoso o presentación anómala:** Un mecanismo de escape de las células tumorales es la pérdida de moléculas de adhesión como ICAM-1, observada en algunos melanomas. La ICAM-1 es expresada significativamente en mayor proporción en melanomas que en nevus; existe relación entre el nivel de expresión de ICAM-1 y el grosor tumoral; y también, los niveles séricos solubles de ICAM-1 se encuentran elevados en pacientes con melanoma correlacionándose directamente con el estadio tumoral e inversamente con la supervivencia en los estadios II y III.⁽¹⁾⁽³⁾
- 2. Fenotipo específico de los linfocitos T:** En los melanomas que regresan espontáneamente se ha comprobado mediante inmunohistoquímica un patrón Th1, mientras que en los que progresan se observa un patrón Th2. Mediante reacción de la polimerasa en cadena se detectaron niveles de citocinas Th2 (IL-10) y también TGF-β en metástasis de melanomas, y no de IL-2, TNF-β e IFN-γ.⁽¹⁾⁽³⁾

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de melanoma⁽¹⁾

ALTO	MODERADAMENTE ALTO	MODERADO
Lesiones pigmentadas con cambios	Quemadura solar a repetición	Léntigos múltiples
Elevado número de nevus	Fototipos I-II	Inmunosupresión
Múltiples nevus displásicos o Antecedentes Familiares (AF) de melanoma	Múltiples nevus displásicos sin AF melanoma	
Historia previa de melanoma	AF melanoma	

Fuente: Vásquez I, Villanueva C, Meraz M, Magaña M, Herrera N. *Biología molecular del melanoma. Actas Dermatol* 2005; 5: 5-15

- 3. Linfocitos T Reguladores:** La población de linfocitos T con efecto inmunosupresor, importantes para el funcionamiento normal del sistema inmune en el control de respuestas potencialmente perjudiciales, están aumentados en el melanoma y otros tumores, siendo reconocidos por su fenotipo CD4 + CD25 + Foxp3. Expresan el receptor tipo toll 8 (TLR8), el cual regula directamente la actividad inmunosupresora de estas células, por lo cual el desarrollo de ligandos de este receptor podría inhibir la actividad inmunosupresora de este subtipo de linfocitos. ⁽¹⁾⁽³⁾
- 4. Citocinas inducidas por células tumorales e inmunosupresión:** Numerosos estudios han demostrado que la progresión del melanoma coincide con un incremento en la producción de múltiples factores de crecimiento y sus receptores, muchos de ellos sintetizados por las propias células tumorales; se ha comprobado que las células del melanoma pueden secretar citocinas con actividad inhibitoria sobre las células efectoras y reguladoras del sistema inmune, tales como TGF- β IL-10 y VEGF. ⁽¹⁾⁽³⁾
- 5. TGF- β :** Es una citocina inmunosupresora, que inhibe la producción de otras citocinas estimuladoras de la respuesta inmune; estimula la proliferación, diferenciación y reparación tisular y la angiogénesis, por lo cual puede alterar la respuesta inmune mediada por los linfocitos T y contribuir al escape inmunológico del tumor. Se ha demostrado que todos los melanomas metastásicos y la gran mayoría de los primarios con niveles de III, IV ó V de Clark, expresan ARN de TGF- β 2; mientras que sólo el 41% de los melanomas primariamente invasivos (Clark II) y ninguno de los melanomas in situ lo expresan, por tanto, se puede concluir que la expresión de TGF- β 2 puede ser crítica en el desarrollo de la capacidad invasiva de las células de melanoma. ⁽¹⁾⁽³⁾
- 6. IL-10:** Es una citocina inmunosupresora sintetizada preferentemente por los linfocitos Th2. Los melanocitos normales y las células névicas expresan niveles muy bajos de ARN de IL-10, y no producen proteína detectable. Por su parte, las células del melanoma secretan proteína biológicamente activa de IL-10, siendo detectada en el melanoma metastásico. También se ha demostrado elevación de los niveles séricos de IL-10 en pacientes con melanoma, relacionados con la progresión de la enfermedad, detectándose en un 3% de los pacientes en estadio I, en un 6% en estadio II, en un 35% en estadio III y hasta un 73% en estadio IV. ⁽¹⁾⁽³⁾ La interleucina-10 (IL-10), además de ser un factor de crecimiento autocrino para células de melanoma, ejerce una acción inmunosupresora que disminuye la expresión de moléculas de clase I y II del CMH, así como de ICAM-1, pudiendo disminuir por tanto la eficacia de la respuesta inmune; la IL-10 secretada constitutivamente por las células tumorales puede producir anergia inmunológica. ⁽¹⁾⁽³⁾

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Es el factor angiogénico más potente conocido, que además de inducir la proliferación de células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular en tumores sólidos. En condiciones normales, los melanocitos no poseen receptores para este factor, sin embargo, las líneas celulares del melanoma lo expresan y secretan; es considerado un factor mitógeno, capaz de incrementar hasta en un 50% el índice de proliferación de una línea celular de melanoma. Se ha demostrado que la angiogénesis y concretamente la expresión de VEGF están asociados con la fase de crecimiento vertical de un melanoma, la capacidad de metastásis y recurrencia local. El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos también tiene efectos angiogénicos y mitógenos para células de melanoma, estimulando su capacidad invasiva mediante la activación de diversas enzimas proteolíticas. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁹⁾

Caderinas

Son glicoproteínas de superficie celular que participan en la adhesión intercelular. E-caderina es el principal factor de adhesión entre los queratinocitos y melanocitos normales. ⁽³⁾ Las células del melanoma pierden la capacidad de expresión de E-caderina, la cual es sustituida por N-caderina; esta última promueve la adhesión entre células malignas con fibroblastos y células endoteliales, suscitando la migración de las células tumorales a través de los queratinocitos y fibroblastos presentes en la dermis, con la subsiguiente metástasis a las células endoteliales de los vasos sanguíneos; además su expresión se acompaña de la regulación a la alza de otros de receptores de adhesión intercelular en las células del melanoma, tales como el receptor de fibronectina alfa-v-Beta3, que se une a numerosas proteínas de la matriz, y el receptor CD146. Su sobreexpresión incrementa la invasión tumoral. ⁽³⁾⁽¹⁷⁾ (Figura 4). Se cree que los antagonistas de estos receptores pueden tener el potencial de inhibir la invasión y proliferación celular. ⁽³⁾

Defectos en la regulación de la apoptosis

Expresión anómala de Fas-L

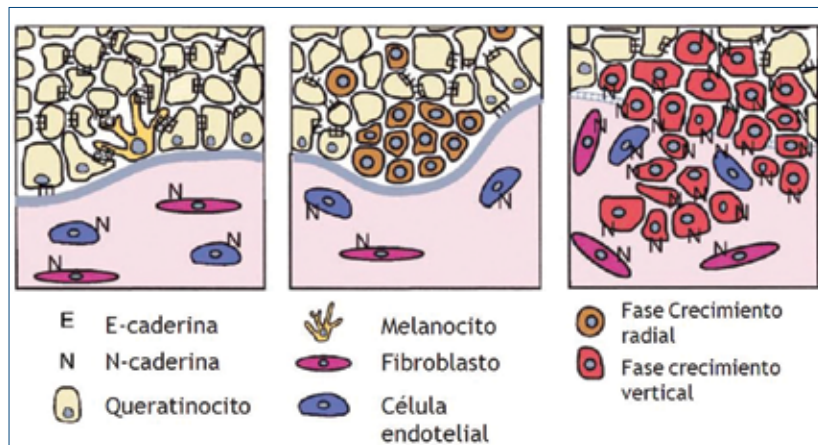
La expresión "patológica" de moléculas de Fas-L por las células del melanoma maligno se asocia a apoptosis de los linfocitos citotóxicos que llegan al lecho tumoral. Asimismo, se ha demostrado un incremento de Fas-L en suero de pacientes con melanoma metastásico. ⁽¹⁾⁽³⁾

Expresión de FLIP (Flice Inhibitory Protein):

Es una proteína de 55 kD o caspasa 8, inhibitoria de apoptosis, que se expresa preferentemente en músculo y tejidos linfoides. Su expresión ocurre en los estadios iniciales de la activación de linfocitos T, pero desaparece al iniciarse la apoptosis mediada por Fas-L. Los melanocitos normales en condiciones basales no expresan FLIP, mientras que las líneas celulares y metástasis cutáneas de

melanoma expresan niveles detectables de FLIP, posiblemente en relación con la tumorigénesis.⁽¹⁾⁽⁶⁾

Figura 4. Alteraciones en la expresión de caderinas durante la progresión del melanoma



Fuente: Perlis C, Herlyn M. Recent advances in melanoma biology. The Oncologist 2004; 9: 182-7

Defecto en la síntesis de óxido nítrico

La producción de óxido nítrico por las células tumorales reduce su capacidad de metastatizar, mediante la inhibición de la agregación plaquetaria, que evita el "asentamiento" tumoral en los lechos capilares; también mediante la inducción de fragmentación del ADN y apoptosis.

⁽¹⁾ En células de melanoma se aprecia una disminución de la oxido nítrico sintetasa (iNOS), que se traduce en una disminución de la síntesis de óxido nítrico. Existe una relación inversa entre la expresión de iNOS y el potencial metastásico de una línea murina de melanoma.⁽¹⁾

Antígeno 4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA4)

Molécula expresada en la superficie de la mayoría de los linfocitos T activados. Su función es regular la homeostasis y la tolerancia periférica inmunológica inhibiendo la activación de los linfocitos T; ha sido implicada en la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Se ha planteado que el bloqueo de esta molécula con anticuerpos específicos podría ser una herramienta terapéutica para mejorar la respuesta inmune antitumoral.⁽¹⁾⁽⁶⁾

Vía Antiapoptótica Bcl-2

Ha sido implicada en el desarrollo y la supervivencia del melanoma; su sobreexpresión se relaciona con la invasión tumoral, supervivencia celular, resistencia a la quimioterapia y la angiogénesis, esta última debido al aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).⁽⁷⁾

En la Figura 5 se resumen las moléculas implicadas en las fases de progresión histológica del melanoma.

Estrategias Terapéuticas

El entendimiento de las bases genéticas y biológicas del melanoma ha permitido desarrollar diversos fármacos dirigidos contra las alteraciones

moleculares presentes, bien sea a nivel de receptores o sus ligandos o vías enzimáticas modificadas, como se expresa a continuación⁽²⁰⁻²⁶⁾:

Inmunoterapia del Melanoma

El melanoma es un tumor inmunogénico, con un reconocimiento documentado de regresión espontánea de las lesiones. El grado de infiltración tumoral de las células T se correlaciona con un mejor pronóstico. La inmunoterapia del melanoma metastásico con altas dosis de IL-2 ha demostrado producir respuestas en el 15-20% de los pacientes; se reportan remisiones completas, a veces duraderas, en 5-6% de los pacientes.⁽⁷⁾ El interferon gamma (IFN- γ) se ha utilizado como terapia adyuvante en pacientes con melanoma metastásico, con una tasa de respuesta aproximada de 16%.⁽¹⁾⁽⁷⁾

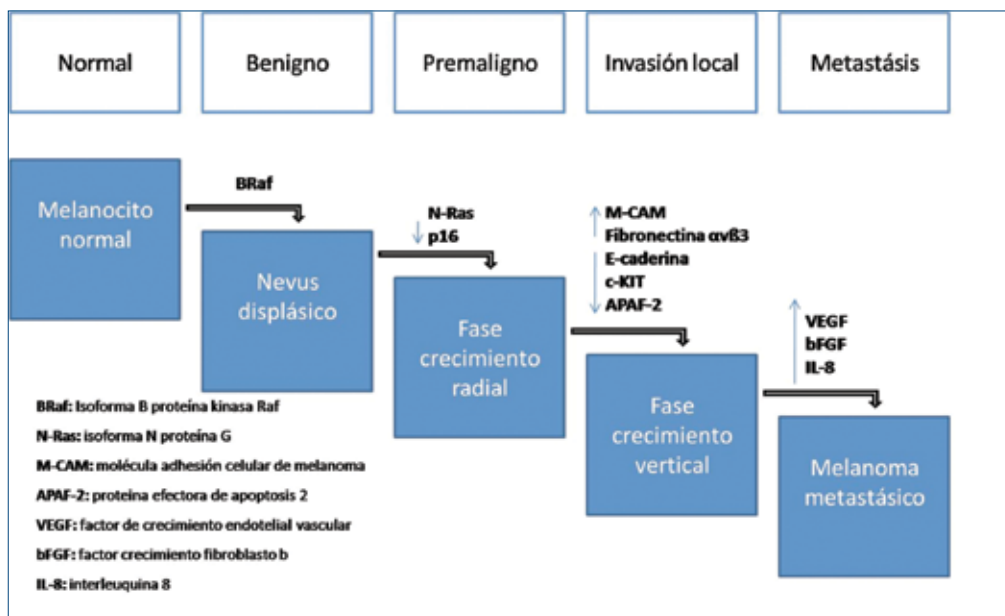
Vacuna contra el melanoma

Se han descrito tres grandes categorías en la elaboración de vacunas contra el melanoma tales como las provenientes de antígenos tumorales derivados de linfocitos; otras originadas de células tumorales, y las procedentes de células dendríticas pulsadas con antígenos del melanoma. Estas estrategias han sido probadas tanto solas como en combinación con otros agentes antitumorales, con una inducción de respuesta inmune demostrable; sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos e investigaciones realizadas en la última década, no se ha logrado alterar la historia natural del melanoma avanzado, ya que ha sido capaz de resistir la destrucción mediada por el sistema inmune.⁽⁷⁾

Conclusión

La progresión molecular en melanoma maligno engloba múltiples procesos, tales como la inestabilidad genómica, la presencia de factores de riesgo específicos, una disregulación de la proliferación del melanocito y el desarrollo de potencial invasivo y metastásico. La descripción de oncogenes, genes supresores, factores de crecimiento y angiogénicos, citoquinas y otras

Figura 5. Moléculas implicadas en las fases de progresión histológica del melanoma ^(1,3)



Fuentes: Vásquez I, Villanueva C, Meraz M, et al. Biología molecular del melanoma. Actas Dermatol 2005; 5: 5-15 . Wong M. Melanoma biology: the foundation of therapy. Commun Oncol 2008;5 (suppl 2): 6-13.

moléculas, así como su rol en la progresión del melanoma maligno ha permitido proveernos de nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas en el control

de esta neoplasia, con lo cual aumentarán las posibilidades de supervivencia y curación de los pacientes.

Farmaco	Mecanismo de acción	Uso
Imatinib (Gleevec®) ⁽²⁰⁾	Inhibidor del receptor c-KIT	Leucemia mieloide crónica y neoplasias gastrointestinales Melanomas acrales y mucosales
Bortezomib (Velcade®) ⁽²¹⁾	Inhibidor proteosoma (ligando de c-Kit)	Mieloma múltiple Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Lonafarnib (Sarasar®) ⁽²²⁾	Inhibidor Farnesil transferasa Bloquea unión y activación de N-Ras	Cáncer de pulmón y riñón Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Oblimersen (Genasense®) ⁽²³⁾	Inhibidor de la enzima antiapoptótica Bcl2	Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Sorafenib (Nexavar®) ⁽²⁴⁾	Inhibidor de la tirosina cinasa BRaf	Mieloma múltiple Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Erlotinib (Tarceva®) ⁽²⁵⁾	Inhibidor de tirosina cinasa y del receptor del factor de crecimiento epidérmico	Cáncer de Pulmón Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Sunitinib (Sutent®) ⁽²⁶⁾	Inhibidor tirosina cinasa	Cáncer de Riñón Coadyuvante en la quimioterapia del melanoma
Selecciclib ⁽²⁵⁾	Análogo de purinas Inhibidor CDK 2, 7, 9. ARN polimerasa Bloquea unión y activación de N-Ras	Cáncer de Pulmón, VIH, Herpes simple, Melanoma
Rapamicina, Anisomicina ⁽²⁶⁾	Inhibidor PIK3	
Toxina letal del Antrax ⁽²⁷⁾	Inhibidor MEK	

Referencias

- Vásquez I, Villanueva C, Meraz M, Magaña M, et al. Biología molecular del melanoma. *Actas Dermatol* 2005; 5: 5-15
- Koh H. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 171-82
- Wong M. Melanoma biology: the foundation of therapy. *Commun Oncol* 2008;5 (suppl 2): 6-13.
- Rigel S. Malignant melanoma: incidence issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990s. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 362-66
- Greene M. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 Update. *Cancer* 1999; 86: 1644-57.
- Lomas J, Martin P, Pons M, Quintanilla M. The genetics of malignant melanoma. *Front Biosc* 2008; 13 (13): 5071-93
- Chin L, Garraway L, Fisher D. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 2006; 20: 2149-82
- Grafstrom E, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J, et al. Biallelic deletions in INK4 in cutaneous melanoma are common and associated with decreased survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2991-97
- Dahl C et al. The genome and epigenome of malignant melanoma. *APMIS* 2007; 115: 1161-76.
- Rhodes A, Sober A, Day C, Melski J, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi: an estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 230-41
- Burton R, Coates M, Hersey P, Roberts G, et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993; 55: 765-70.
- Weinstock M, Colditz G, Willett W, Stampfer M, et al. Melanoma and the sun: the effect of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *An J Epidemiol* 1991; 134: 462-70.
- Kraemer K, Greene M. Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 225-37.
- Kraemer K, Tucker M, Tarone R, Elder D, et al. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A and B. *N Engl J Med* 1986; 315: 1615-16.
- Frain-Bell W. Cutaneous photobiology. In: Frain-Bell W. *Dermatology*. Oxford University Press, New York, 1985; pp: 130-45.
- Elwood J, Gallagher R, Hill G, Spinelli J, et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Study. *Br Med J* 1984; 288: 99-02.
- Perlis C, Herlyn M. Recent advances in melanoma biology. *The Oncologist* 2004; 9: 182-7
- Osterlind A, Hou-Jensen K, Moller O. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark. 1978-1982. Anatomic site distribution, histology types, and comparison with non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 385-91
- Berking C, Takemoto R, Satyamoorthy K et al. Basic fibroblast growth factor and ultraviolet B transform melanocytes in human skin. *Am J Pathol* 2001; 158: 943-53
- Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006; 106: 2005-11.
- Amiri KJ, Horton LW, LaFleur BJ, et al. Augmenting chemosensitivity of malignant melanoma tumors via proteasome inhibition: implication for bortezomib (VELCADE, PS-341) as a therapeutic agent for malignant melanoma. *Cancer Res* 2004; 64: 4912-8
- Smalley KS, Eisen TG. Farnesyl transferase inhibitor SCH66336 is cytostatic, pro-apoptotic and enhances chemosensitivity to cisplatin in melanoma cells. *Int J Cancer* 2003; 105: 165-75
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the oblimersen melanoma study group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4738-45
- Eisen T, Ahmad J, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; 95: 581-6.
- Raje N, Kumar S, Hideshima T, et al. Seliciclib (CYC202 or R-roscovitine), a small molecule cyclin-dependent kinasa inhibitor, mediates activity via down-regulation of Mcl-1 in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106 (3): 1042-7
- Dancey JE. Therapeutic targets: MTOR and related pathways. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1065-73
- Koo HM, VanBrocklin M, McWilliams MJ, Leppla SH, et al. Apoptosis and melanogenesis in human melanoma cells induced by anthrax lethal factor inactivation of mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(5): 3052-7

Colega Dermatólogo:

La Revista Dermatología Venezolana representa el medio donde podemos compartir nuestras experiencias profesionales con el resto de la comunidad científica.

Por ello, te invitamos a participar a participar enviándonos tus trabajos, libres o de revisión, comunicaciones breves o cualquier material que consideres útil para la comunidad dermatológica... **¡contamos con tu apoyo!**

Más información en la página 2, también puedes entrar en

www.svdcd.org.ve

o envíanos tus trabajos o comentarios a la dirección de correo electrónico editor.revista@gmail.com