DERMATOLOGIA
e procedimentos estéticos
Edição 8

Capítulo 7

INFLUÊNCIA DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NO DESENVOLVIMENTO DO MELANOMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

AMANDA GÊA GOMES GONÇALVES[1]
FELIPHE GABRIEL CARVALHO DE SOUSA MILHOMEM[1]
HELOISA FRANÇA DOS REIS[1]
KESIA MORAIS DE LIMA[1]
MARIA EDUARDA FERREIRA DE MORAES[1]
MARIA FERNANDA BENTO COELHO[1]
MARIA PAULA NUNES SAMPAIO[1]
RAFAEL PORFÍRIO PEREIRA[1]
SOPHIA SOARES TEIXEIRA DE SOUZA[1]
TUANNY SOUSA ALBUQUERQUE[1]
HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO[2]

1. Discente -Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás.
2. Docente –Escola de Ciências Médicas e da Vida – Curso de Medicina – PUC Goiás.

Palavras-chave: *Genética;Melanoma; Radiação UV*

doi 10.59290/978-65-6029-112-6.7

INTRODUÇÃO

O melanoma é uma forma de câncer de pele que se origina nos melanócitos, células responsáveis pela produção do pigmento melanina. Esta forma de câncer é notória por sua agressividade, tendo uma propensão rápida para se disseminar para outras partes do corpo, o que pode tornar o tratamento mais desafiador e aumentar a taxa de mortalidade associada. Embora possa se desenvolver em qualquer parte do corpo, é mais comum em áreas frequentemente expostas ao sol, como o rosto, pescoço, costas e pernas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

Apesar de representar uma parcela relativamente pequena dos casos de câncer de pele, o melanoma é preocupante devido à sua alta taxa de mortalidade quando não diagnosticado precocemente. No Brasil, onde o câncer de pele é uma das formas mais prevalentes de câncer, o melanoma corresponde a cerca de 4% dos casos de câncer de pele (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

A compreensão dos fatores de risco para o melanoma evoluiu significativamente ao longo dos anos. Inicialmente, a exposição excessiva aos raios ultravioleta (UV) do sol foi identificada como um dos principais fatores de risco ambientais. No entanto, estudos mais recentes têm destacado a importância das influências genéticas no desenvolvimento do melanoma (NSENGIMANA *et al.*, 2015).

Pesquisas têm identificado várias variantes genéticas associadas ao risco aumentado de melanoma. Por exemplo, mutações em genes como o BRAF e o NRAS têm sido implicadas no desenvolvimento desta doença. Além disso, estudos familiares e de gêmeos sugerem fortemente uma predisposição genética para o melanoma (NSENGIMANA *et al*., 2015).

A compreensão das bases genéticas do melanoma é crucial para desenvolver estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento mais eficazes. A identificação de marcadores genéticos de risco pode permitir a identificação de indivíduos em maior risco de desenvolver melanoma, possibilitando intervenções preventivas direcionadas (NSENGIMANA *et al.*, 2015). Além disso, a pesquisa sobre as vias genéticas envolvidas no desenvolvimento do melanoma pode levar ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

Em resumo, embora a exposição ao sol continue a ser um fator importante no desenvolvimento do melanoma, os avanços na compreensão dos fatores genéticos subjacentes estão se tornando cada vez mais relevantes. Estudos futuros nessa área são essenciais para melhorar a prevenção, diagnóstico e tratamento do melanoma, com o objetivo final de reduzir sua morbidade e mortalidade (NSENGIMANA *et al.*, 2015).

Ao explorarmos a influência desses elementos no desenvolvimento do melanoma e mergulhar nas intricadas redes da hereditariedade e exposição ambiental que moldam o curso desta doença, espera-se que haja avanços não apenas na compreensão do melanoma, mas também no desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento.

O objetivo deste estudo foi fornecer, por meio da análise crítica e integrada de pesquisas recentes, uma descrição abrangente das interações entre os aspectos genéticos e ambientais no surgimento e na progressão do melanoma, contribuindo assim para uma melhor compreensão da doença e de estratégias preventivas e terapêuticas recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "*en-*

vironment" e "*melanoma/genetics*" e o operador booleano "*AND*". Desta busca foram encontrados 129 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam a temática proposta para esta pesquisa, disponibilizada na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos não gratuitos, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, que estivessem em outro idioma, artigos pagos e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 83 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a relação da radiação UV e de outros fatores ambientais, das variantes genéticas e mutações genéticas com o aparecimento de melanomas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos sugerem que a interação entre idade, exposição ao UV e subtipo de melanoma também influencia significativamente a probabilidade de mutação do BRAFV600. Diante disso, um dos estudos propôs que a mutação BRAF(V600E) mais Trp53 pode aumentar a frequência de danos ao DNA, colaborando para a doença (KANAZAWA *et al*.,2021). Além disso, também foi verificado que famílias propensas ao melanoma, a incidência de melanoma pediátrico é significativamente maior, entre as 60 famílias houve 311 pacientes confirmados com melanoma, 24 dos quais (7,7%) foram diagnosticados antes dos 20 anos de idade, independente da mutação do CDKN2A. O melanoma pediátrico, ocorreu em indivíduos independentemente da mutação do CDKN2A, porém verificou-se que a mutação do CDKN2A tem sido associada a um elevado número de membros da família afetados, múltiplos melanomas primários e idade precoce no início do melanoma, sendo que é o principal gene de susceptibilidade ao melanoma e com alta penetração (ROSSI *et al*,.2019).

Os resultados da análise oferecem uma visão aprofundada dos complexos fatores que influenciam o melanoma cutâneo. Ao identificar mutações recorrentes no promotor TERT, especialmente em associação com a exposição UV, destaca-se a interação direta entre fatores genéticos e ambientais na progressão da doença (GRIEWANK *et al*,.2014). Isso ressalta a importância da proteção solar e medidas de prevenção para aqueles em risco. Além disso, a descoberta de amplificações genômicas no gene TERT em melanomas acrais sugere um caminho específico para o prognóstico e tratamento desse subtipo particular de melanoma, fornecendo insights valiosos para uma abordagem mais direcionada e personalizada.

Além disso, a perda de RXRα emerge como um marcador significativo na evolução do melanoma, revelando uma ligação entre fatores genéticos e a progressão da doença (WU *et al*,.2014). Essa descoberta lança luz sobre potenciais alvos terapêuticos e destaca a necessidade de considerar a genética individual no planejamento do tratamento. Ademais, as associações entre mutações específicas, como BRAF (V600E) e NRAS (Q61R), e características clínico-patológicas fornecem uma base sólida para uma abordagem mais personalizada do melanoma, onde a genotipagem pode informar a seleção de terapias mais eficazes e adequadas para cada paciente.

Os efeitos carcinogênicos da radiação UV e raios-X no promotor do TERT levantam preocupações significativas sobre os riscos ambientais e reforçam a importância da educação sobre a exposição ao sol e medidas preventivas. Além

disso, a descoberta da modulação hormonal pela radiação UVB sugere um mecanismo ainda mais complexo subjacente ao desenvolvimento do melanoma, abrindo portas para novas estratégias terapêuticas. No entanto, a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e fenotípicos destaca a necessidade premente de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico, prevenção e tratamento do melanoma. Integrar dados genômicos, ambientais e clínicos é crucial para uma compreensão abrangente da doença e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de saúde pública e clínica. Observa-se também a evolução de nevos benignos e sua possível progressão para invasivos e metastático diante do bronzeamento artificial ou natural e seu efeito sobre o surgimento de melanomas e carcinomas basocelulares, concluindo que a exposição à radiação ultravioleta gera danos no DNA que ativam a melanogênese, e consequentemente o aumento dos riscos de melanoma (LOU *et al*,.2024).

Um estudo revela que fotoprodutos UV atípicos, responsáveis por mutações não canônicas, como substituições duplas, desempenham um papel crucial na mutagênese UV e explicam padrões epidemiológicos do melanoma.Com isso outro estudo relata que os melanócitos contém mais de 2.000 locais genômicos que são até 170 vezes mais sensíveis à radiação ultravioleta (adquirem dímeros de pirimidina ciclobutano mais vezes) do que o local médio, esses sítios ocorrem em locais específicos próximos aos genes, de modo que podem permitir que a radiação UV provoque mudanças diretas na fisiologia celular em vez de agir por meio de mutações raras (PREMI *et al*., 2019).

Em uma análise de 396 amostras de melanoma, 172 tinham mutação BRAF, 96 NRAS, 44 NF1 e 84 outras mutações. Ainda nesse mesmo estudo, foi revelado um aumento das mutações ligadas à divisão celular em homens. Em outra análise de 72 melanomas, foi revelado que lesões de alto CSD (dano de sol cumulativo) abrigavam mais mutações, principalmente NF1 e BRAF, do que as lesões de baixo CSD. As principais mutações somáticas condutoras mais comuns de melanoma são BRAF, NRAS, NF1 e W3 (HAYWARD *et al*., 2017). Elas, porém, possuem padrão e proporções distintas de mutações *clock-like* e UVR por unidade de tempo. Em um estudo de Lotz e colaboradores de 2020, observou-se que nos subtipos NRAS, NF1 e W3 existe uma correlação entre a idade e o acúmulo de mutações *clock-like* e que a UVR sustenta aproximadamente 75% de todas as mutações em amostras BRAF, NRAS e NF1, enquanto apenas metade das mutações em amostras W3. Por fim, foi revelado um aumento nas mutações ligadas à divisão celular em homens, o que pode ser devido a um aumento na taxa de proliferação inerente dos melanócitos masculinos ou a uma diminuição no reparo mutacional de mutações extrínsecas relacionadas à UVR. (LOTZ. *et al*., 2020).

Em um estudo de coorte prospectivo com dados genéticos de 15.373 participantes, observou-se que 420 pessoas desenvolveram melanoma em 4 anos de acompanhamento. O desenvolvimento de melanoma está associado a diferentes mecanismos genéticos (55%) e a fatores ambientais, especialmente à exposição à radiação ultravioleta. A associação entre a luz UV e a melanomagênese é bem conhecida, porém, menos de 50% das supostas mutações condutoras no melanoma possuem assinatura UV (HODIS *et al*., 2012). Através do sequenciamento do genoma inteiro, foi demonstrado que o UV induz um espectro de mutações bem mais amplo do que o previsto (LAUGHERY *et al*., 2020). A pesquisa de Laughery e colaboradores, de 2020, porém, aponta fotoprodutos UV atípicos como desencadeadores de mutações não canônicas, como substituições duplas

AC>CT e AC>TT. Essas mutações, anteriormente não estudadas, são significativas para o melanoma, sendo que algumas das mutações mais frequentes nesse câncer - NRAS Q61R e BRAF V600E - são causadas por mutações não canônicas T>C e T>A (LAUGHERY *et al*., 2020).

Concluiu-se também que o país de nascimento, a idade de migração, as queimaduras solares na juventude e o histórico de lesões de pele foram associados ao risco de melanoma. Um estudo indica a existência de mais 2000 locais genômicos nos melanócitos que são até 170 vezes mais sensíveis do que o local médio, podendo permitir que a radiação UV provoque mudanças diretas na fisiologia celular, em vez de agir por meio de mutações raras. Um estudo observou que o país de nascimento, a idade de migração, as queimaduras solares na infância ou adolescência e a história de câncer de queratinócitos ou lesões actínicas estavam significativamente associados ao risco de melanoma (OLSEN *et al*., 2019). Os subtipos mais comuns desse câncer - melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma desmoplásico são mais comuns em indivíduos de pele clara (WANG *et al*., 2016). Estudos genéticos identificam loci associados ao aumento do número de nevos e ao comprimento dos telômeros, sugerindo uma predisposição genética (ILES *et al*., 2014). Sabe-se que a relação entre exposição solar e o desenvolvimento de melanoma é complexa, e os efeitos da exposição são altamente modificados por fatores e comportamentos do hospedeiro.

Observou-se, ainda, que a sensibilidade UV varia entre os genes humanos: o CDKN2A foi apontado como altamente sensível (GORLOV *et al*., 2020) e de alta suscetibilidade à penetrância (NEWTON-BISPO, 2020). Os polimorfismos germinativos nesse gene estão associados ao aumento do risco de melanoma em famílias, o que apoia a ideia de que mutações somáticas nesse gene podem iniciar o câncer. A variação de sensibilidade UV pode atuar como um fator seletivo para a escolha de genes condutores específicos de câncer (LAW *et al*., 2020).

Em um dos estudos foram feitos testes em uma linhagem de camundongos e concluíram que a ablação hemizigótica concomitante e seletiva dos genes Nme1 e Nme2 converteu melanomas em formas altamente metastáticas. Os resultados indicam que esses genes podem fornecer uma base sólida para futuras pesquisas na identificação de marcadores prognósticos e alvos terapêuticos no tratamento do melanoma avançado (NIDHI *et al*., 2020).

Os resultados observados em um dos estudos que buscava compreender como os nevos benignos poderiam progredir para invasivos e metastáticos, foi visto que mutações induzidas por UV no TERT ocorrem na maioria dos melanomas. Outro estudo meta-analítico investigou o risco poligenético para melanoma e sua relação com a exposição UV obtendo dois locis significantemente associados, o alelo G (1,6%) e o alelo C (1,8%) no cromossomo 7. Outro estudo procurou entender como as mutações somáticas em locais de ligação ao DNA para o fator de ligação CCCTC (CTCF) são elevadas em vários tipos de câncer como consequência da CTCF-coesina, inibidor de reparo de danos causados pela radiação UV, que induz a formação de CPDs, indicando ser o fator de causa dos melanomas. Após estudos, observou-se como as mutações somáticas em locais de ligação ao DNA para o fator de ligação CCCTC (CTCF) são elevadas em vários tipos de câncer. Pesquisas abordaram a questão de como alguns biomarcadores para o risco de melanoma poderiam ser observadas em casos pré-clínicos e também no aparecimento em tecidos conjuntivos, como no globo ocular, em como ajudaria na prevenção da progressão desse câncer (PAGE *et al*.,

2022 & DHOMEN *et al*., 2021). Por fim, a indagação pelos diferentes níveis metastáticos em que o melanoma pode atingir também foi uma pauta abordada em outro estudo, pois as lesões genéticas devido à exposição UV seriam o ponto-chave para a frequência de mutações para formar melanomas em tecidos além da pele (PEREZ *et al*., 2021).

Ainda, foi analisado que as lesões de alto CSD abrigavam mais mutações do que as lesões de baixo CSD. Além disso, os dados demonstram aumento da frequência de mutações NF1 e BRAF V600K em lesões de alto CSD. Porém, não foi possível discernir diferenças na frequência de mutação de nenhum gene principal do melanoma entre lesões in situ e invasivas com alto grau de CSD. Em vez disso, outros fatores, como o número de cópias do DNA ou alterações epigenéticas e o sistema imunológico do hospedeiro, podem ser cruciais para que as lesões in situ com alto índice de CSD se tornem invasivas (SANNA *et al*., 2023).

Os efeitos carcinogênicos da radiação UV e raios-X no promotor do TERT levantam preocupações significativas sobre os riscos ambientais e reforçam a importância da educação sobre a exposição ao sol e medidas preventivas. Além disso, a descoberta da modulação hormonal pela radiação UVB sugere um mecanismo ainda mais complexo subjacente ao desenvolvimento do melanoma, abrindo portas para novas estratégias terapêuticas. No entanto, a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e fenotípicos destaca a necessidade premente de uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico, prevenção e tratamento do melanoma. Integrar dados genômicos, ambientais e clínicos é crucial para uma compreensão abrangente da doença e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de saúde pública e clínica. Ao se observar a evolução de nevos benignos e sua possível progressão para invasivos e metastático, uma pesquisa buscou compreender como o bronzeamento artificial ou natural teria efeito sobre o surgimento de melanomas e carcinomas basocelulares, do mesmo modo que o estudo de concluiu que que a exposição à radiação ultravioleta gera danos no DNA que ativam a melanogênese, e consequentemente o aumento dos riscos de melanoma (LOU *et al*,.2024 & GHAZI *et al*., 2023).

CONCLUSÃO

O melanoma cutâneo representa um desafio de saúde pública, que exige uma compreensão abrangente dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para seu desenvolvimento e progressão. Embora a exposição ao sol continue sendo um fator importante, os avanços na pesquisa genética estão revelando uma complexa interação entre predisposição genética e influências ambientais, como a radiação ultravioleta. A identificação de mutações recorrentes em genes como BRAF, NRAS e outros, bem como a compreensão de vias genéticas específicas envolvidas no melanoma, está abrindo caminho para terapias mais direcionadas e eficazes.

A influência da radiação UV no melanoma é multifacetada, envolvendo não apenas mutações canônicas, mas também mutações não canônicas induzidas por fotoprodutos UV atípicos. Além disso, a sensibilidade UV varia entre os genes humanos, demonstrando a complexidade das interações genéticas e ambientais, na qual esta compreensão está impulsionando uma abordagem mais personalizada no diagnóstico e tratamento do melanoma.

Integrar dados genômicos, ambientais e clínicos é fundamental para uma compreensão completa do melanoma e para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento. A identificação de marcadores genéticos de risco

pode permitir intervenções preventivas direcionadas, enquanto a pesquisa contínua sobre vias genéticas específicas pode resultar em terapias mais eficazes.

No entanto, ainda há muito a ser descoberto sobre o melanoma, incluindo sua relação com fatores hormonais, mutações somáticas e alterações epigenéticas. Estudos futuros nessa área são essenciais para aprimorar nossa compreensão da doença e desenvolver estratégias mais eficazes de saúde pública e clínica. Ao explorar as complexas interações entre fatores genéticos e ambientais que moldam o curso do melanoma, esperamos avançar não apenas na compreensão da doença, mas também no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento, visando reduzir sua morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Melanoma Skin Cancer. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer.html. Acesso em: 08 abr. 2024.

DHOMEN, N.; MUNDRA, P. A.; MARAIS, R. Sunglasses to hide behind may also prevent melanoma of the eyes. British journal of cancer, v. 125, n. 4, p. 470–472, 2021.

GORLOV, I. P. *et al.* Human genes differ by their UV sensitivity estimated through analysis of UV-induced silent mutations in melanoma. Human Mutation, v. 41, n. 10, p. 1751–1760, 15 jul. 2020.

GRIEWANK, K. G. *et al.* TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. Journal of the National Cancer Institute, v. 106, n. 9, 2014.

HAYWARD, N. K. *et al*. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature, v. 545, n. 7653, p. 175–180, 1 maio 2017.

HODIS, E. *et al*. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell, v. 150, n. 2, p. 251–63, 2012.

ILES, M. M. *et al.* The Effect on Melanoma Risk of Genes Previously Associated With Telomere Length. Journal of the National Cancer Institute, v. 106, n. 10, 1 out. 2014.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Melanoma. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>. Acesso em: 08 abr. 2024.

KANAZAWA, K. *et al*. Ppp6c haploinsufficiency accelerates UV-induced BRAF(V600E)-initiated melanomagenesis. Cancer science, v. 112, n. 6, p. 2233–2244, 2021.

LAUGHERY, M. F. *et al*. Atypical UV Photoproducts Induce Non-canonical Mutation Classes Associated with Driver Mutations in Melanoma. Cell Reports, v. 33, n. 7, p. 108401, 17 nov. 2020.

LAW, M. H. *et al*. Multiplex melanoma families are enriched for polygenic risk. Human Molecular Genetics, v. 29, n. 17, p. 2976–2985, 27 jul. 2020.

LOTZ, M. *et al.* Molecular subtype, biological sex and age shape melanoma tumour evolution. British journal of dermatology (1951. Print), v. 184, n. 2, p. 328–337, 8 jun. 2020.

LOU, J. *et al*. Causal relationship between the gut microbiome and basal cell carcinoma, melanoma skin cancer, ease of skin tanning: evidence from three two-sample mendelian randomisation studies. Frontiers in immunology, v. 15, 2024.

NEWTON-BISHOP, J.; BISHOP, D.; HARLAND, M. Melanoma Genomics. Acta Dermato Venereologica, v. 100, n. 11, p. adv00138, 2020.

NIDHI PAMIDIMUKKALA *et al.* Nme1 and Nme2 genes exert metastasis-suppressor activities in a genetically engineered mouse model of UV-induced melanoma. British journal of cancer, v. 124, n. 1, p. 161–165, 7 out. 2020.

NSENGIMANA, J. *et al*. Independent replication of a melanoma subtype gene signature and evaluation of its prognostic value and biological correlates in a population cohort. Oncotarget, v. 6, n. 13, p. 11683–11693, 12 mar. 2015.

OLSEN, C. M. *et al.* Does polygenic risk influence associations between sun exposure and melanoma? A prospective cohort analysis. British Journal of Dermatology, 17 dez. 2019.

PAGE, C. M. *et al*. Pre-diagnostic DNA methylation in blood leucocytes in cutaneous melanoma; a nested case-control study within the Norwegian Women and Cancer cohort. Scientific reports, v. 12, n. 1, p. 14200, 2022.

PEREZ, B. S. *et al*. Genome-wide profiles of UV lesion susceptibility, repair, and mutagenic potential in melanoma. Mutation research, v. 823, n. 111758, p. 111758, 2021.

PREMI, S. *et al*. Genomic sites hypersensitive to ultraviolet radiation. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 116, n. 48, p. 24196–24205, 13 nov. 2019.

ROSSI, M. *et al*. Familial melanoma: Diagnostic and management implications. Dermatology practical & conceptual, v. 9, n. 1, p. 10–16, 2019.

SANNA, A. *et al*. Tumor genetic heterogeneity analysis of chronic sun-damaged melanoma. Pigment Cell & Melanoma Research, v. 33, n. 3, p. 480–489, 23 dez. 2019.

WANG, Y.; ZHAO, Y.; MA, S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. BMC Cancer, v. 16, n. 1, 30 ago. 2016.

WU, S. *et al*. Association between BRAF V600E and NRAS Q61R mutations and clinicopathologic characteristics, risk factors and clinical outcome of primary invasive cutaneous melanoma. Cancer causes & control: CCC, v. 25, n. 10, p. 1379–1386, 2014.