

Molekulární testování melanocytárních lézí

Pavel Dundr, Libor Staněk, Kristýna Němejcová, Radek Jakša

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Využití molekulárně biologických a cytogenetických metod a rozvoj poznatků týkající se molekulární podstaty melanocytárních nádorů je v posledních letech na vzestupu. Okruhy zájmu zahrnují nejen diagnostiku a oblast prediktivní patologie, ale např. i genetické poradenství a molekulární klasifikaci melanocytárních lézí. V následujícím textu jsou probrány současné poznatky týkající molekulární podstaty maligního melanomu, využití molekulárně biologických a zejména cytogenetických metod v diferenciální diagnostice sporných melanocytárních lézí a problematika prediktivního testování.

Klíčová slova: cytogenetika - diagnostika - maligní melanom - molekulární biologie - predikce

Molecular testing in malignant melanoma

SUMMARY

The use of molecular biology and cytogenetic methods and the development of knowledge regarding the molecular basis of melanocytic tumors in recent years has been on the rise. Topics of interest include not only diagnostic and predictive pathology, but also genetic counseling and molecular classification of melanocytic lesions. The following text discusses the current knowledge on the molecular basis of malignant melanoma, the use of molecular biology and cytogenetic methods, especially in the differential diagnosis of melanocytic lesions, and the difficulties of predictive testing.

Keywords: cytogenetics - diagnostics - malignant melanoma - molecular biology - prediction

Cesk Patol 2014; 50(3): 127-131

Maligní melanom (MM) patří celosvětově mezi nejčastější nádorová onemocnění. Molekulární testování MM se dostává stále více do popředí ať už v rámci diagnostiky, nebo predikování odpovědi na cílenou léčbu. S ohledem na diagnostiku je snahou využít molekulárně biologické a cytogenetické metody zejména u sporných melanocytárních lézí, jejichž biologickou povahu nelze stanovit pouze na základě histologických rysů. Tyto hraniční léze představují velmi problematickou a komplikovanou oblast patologie a využití pomocných metod při stanovení jejich biologické povahy je nanejvýše žádoucí. Další oblastí využívaných metod molekulární biologie je oblast prediktivní patologie, která má přímý dopad na druh použité léčby. Léčebné možnosti MM kromě standardních postupů jako je chirurgická léčba, chemoterapie a radioterapie, zahrnují i moderní postupy imunoterapie a cílené léčby s využitím ATP-kompetitivního inhibitoru kinázové domény BRAF (vemurafenib) (1). Imunoterapie (ipilimumab, IL-2, nivolumab) je v současné době zřejmě jediná léčba, která má kurativní potenciál i u metastázujícího MM, byť pouze u malého procenta pacientů (2). Pro tuto léčbu však v současné době nemáme na molekulární úrovni definovaný prediktor a v dalším textu se problematikou imunoterapie nezabýváme. Celkově je využití molekulárně biologických a cytogenetických metod v problematice MM vázáno na znalosti vyplývající z mo-

lekulární podstaty tohoto onemocnění. V následujícím textu jsou probrány současné poznatky týkající se tumorigeneze MM, využití molekulárně biologických a cytogenetických metod v diferenciální diagnostice sporných melanocytárních lézí a problematika prediktivního testování MM.

TUMORIGENEZE MALIGNÍHO MELANOMU

Molekulární mechanismy související s rozvojem a progresí MM nejsou zcela jednoznačné. S ohledem na patogenezi se jedná o komplexní onemocnění související s genetickými aberacemi, ale i epigenetickými změnami (metylace DNA), nekódující RNA a změnami na úrovni proteinů (modifikace histonů, remodelace chromatinu a další) (3,4). Určité procento pacientů má pro vznik tohoto nádoru zvýšenou hereditární predispozici, která nejčastěji souvisí se zárodečnou mutací CDKN2A (obr. 1) (5). Další geny s předpokládaným vlivem na vznik MM, avšak s nízkou penetrancí, zahrnují např. BRCA2 a MCR1 (melanocortin-1-receptor) (6,7). S ohledem na další genetické aberace vyskytující se na úrovni somatických mutací se zdá být nejvýznamnější signální kaskáda MAP kinázy (mitogenem aktivované protein kinázy), která zahrnuje několikastupňovou fosforylační kaskádu produktů genů RAS-RAF-MEK-ERK (obr. 2). Výskyt somatických mutací genu NRAS a BRAF je popisován u melanocytárních névů i MM a zřejmě představuje časnou změnu v rozvoji melanocytárních nádorů. Většina MM vykazuje mutaci v některém z genů této kaskády (8,9). Somatické mutace těchto genů se zdají být u MM vzájemně vylučující alespoň na úrovni jedné buňky, vzácně jsou však popsány současně v jednom nádoru v různých buňkách v souvislosti s heterogenitou nádorové populace (10). Další signální kaskádou často aktivovanou u MM je cesta PI3K-AKT-mTOR. Na progresi MM jsou však zřejmě zapotřebí další genetické aberace hlavně onkosupresorických genů, jako např. CDKN2 a PTEN (11).

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK v Praze a VFN

Studničkova 2, 128 00 Praha 2

e-mail: pdundr@seznam.cz

tel.: 224968624

fax: 224911715