

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.5>

Associação do melanoma cutâneo metastático com o gene BRAF: uma revisão da literatura

Association of metastatic cutaneous melanoma with BRAF gene: a literature review

Monique Miele¹, Mariana do Couto Mendes¹, Myriam Victória Monteiro Frota¹, Rafaela Moreno¹, Cristiane Tefé-Silva²

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é responsável pela maioria das doenças malignas em todo o mundo, sendo principalmente dividido em neoplasias malignas da pele melanoma e não melanoma (LINARES; ZAKARIA; NIZRAN, 2015). Correspondendo a 30% de todos os tumores malignos no Brasil, o melanoma possui incidência crescente e comportamento agressivo (SANTOS; SOUZA, 2019). Além do fator ambiental, como a exposição a raios do espectro ultravioleta, existe uma associação com fatores predisponentes genéticos, que contribuem para evolução a um melanoma metastático (LEONARDI et al., 2018).

OBJETIVOS

Este trabalho possui o objetivo de avaliar a relação entre o gene BRAF e a metástase de melanoma, englobando os possíveis mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de uma resistência aos inibidores desse gene, além das suas possíveis interações terapêuticas com inibidores de MEK e imunoterapias.

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: moniquemiele@hotmail.com

² Docente do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: cristiane.silva@baraodemaua.br

MÉTODOS/DESENVOLVIMENTO

Foi realizada uma revisão da literatura, analítico-descritiva, baseada na análise de 22 artigos científicos, que discorrem sobre a associação do melanoma cutâneo metastático no período de 2010 a 2020. Foram utilizadas as bases de dados online, LILACS, PubMed e SciELO para busca e seleção dos artigos.

DISCUSSÃO

As mutações ativadoras em BRAF, uma serina/treonina cinase que codifica e regula positivamente o RAS, são observadas em até 60% a 70% dos melanomas (TUSA et al., 2018). A mutação desse gene pode aumentar a atividade da quinase BRAF em 20 vezes e está associada a um pior prognóstico no melanoma (WU et al., 2017). Dentro desse parâmetro, buscou-se a relação entre alterações do material genético e o melanoma cutâneo. As mutações BRAF foram categorizadas em classe 1, classe 2 e classe 3, com base em seus mecanismos distintos para ativar a via MAPK, apresentando uma variabilidade nos mecanismos oncogênicos e mostrando que as modificações de classe 2 e 3 têm um curso mais agressivo e prognóstico menos favorável (LOKHANDWALA et al., 2019). Ainda nesse quesito, o silenciamento genético e a inibição farmacológica da via ERK5 restringem o crescimento das células de melanoma e, além disso, a mutação de BRAF regula a expressão, fosforilação e localização nuclear de ERK5, tendo assim suas atividades aumentadas por esse gene e se tornando necessária essa via para seu crescimento (LONG et al., 2018).

CONCLUSÃO

Dessa forma, o silenciamento e a inibição dessa via reduzem a produção de células de melanoma que abrigam o BRAF oncogênico. Desse modo, a partir de estabelecida a relação do melanoma cutâneo metastático com o gene BRAF, são diversas as possibilidades terapêuticas voltadas para a supressão e tratamento dessa mutação e, por conseguinte, cura desse tumor.

Palavras-chave: melanoma; metástase; proteínas B-raf proto-oncogênicas.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

LINARES, Miguel A.; ZAKARIA, Alan; NIZRAN, Parminder. Skin Cancer. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 645-659, dez. 2015.

LEONARDI, Giulia C.; FALZONE, Luca; SALEMI, Rosella; ZANGHI, Antonino; SPANDIDOS, Demetrios A.; MCCUBREY, James A.; CANDIDO, Saverio; LIBRA, Massimo. **Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review)**. International Journal Of Oncology, [S. L.], v. 52, n. 4, p. 1071-1080, abr. 2018.

LOKHANDWALA, Parvez M.; TSENG, Li-Hui; RODRIGUEZ, Erika; ZHENG, Gang; PALLAVAJJALLA, Aparna; GOCKE, Christopher D.; ESHLEMAN, James R.; LIN, Ming-Tseh. Clinical mutational profiling and categorization of BRAF mutations in melanomas using next generation sequencing. **Bmc Cancer**, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 1-10, 5 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5864-1>.

LONG, Georgina V.; EROGLU, Zeynep; INFANTE, Jeffrey; PATEL, Sapna; DAUD, Adil; JOHNSON, Douglas B.; GONZALEZ, Rene; KEFFORD, Richard; HAMID, Omid; SCHUCHTER, Lynn. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600–Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. **Journal Of Clinical Oncology**, New South Wales, v. 36, n. 7, p. 667-673, 1 mar. 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.74.1025>.

SANTOS, Stephanie Cristine Carvalho dos. **Efeitos da 5-iodotubercidina em linhagens de melanoma humano parentais e resistentes ao inibidor de BRAF**. 2019. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. doi:10.11606/D.9.2019.tde-18032019-150858. Acesso em: 2021-07-24.

TUSA, Ignazia et al. **ERK5 is activated by oncogenic BRAF and promotes melanoma growth**. Oncogene, [S.L.], v. 37, n. 19, p. 2601-2614, 27 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-018-0164-9>.

WU, Xiaowen; YAN, Junya; DAI, Jie; MA, Meng; TANG, Huan; YU, Jiayi; XU, Tianxiao; YU, Huan; SI, Lu; CHI, Zhihong. Mutations in BRAF codons 594 and 596 predict good prognosis in melanoma. **Oncology Letters**, Beijing, v. 14, n. 3, p. 3601-3605, 19 jul. 2017. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.6608>
Targeting Oncogenic BRAF: past, present, and future. **Cancers**, San Francisco, v. 11, n. 8, p. 1197, 16 ago. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11081197>.