

Genética de los nevos melanocíticos adquiridos y congénitos

Genetics of acquired and congenital melanocytic nevi

Ana Mordoh

RESUMEN

Los nevos melanocíticos adquiridos (NMA) son lesiones benignas constituidas por una proliferación limitada de melanocitos. Una mutación en el protooncogen *Braf*, *BrafV600E*, está presente en la mayoría de los nevos adquiridos, con independencia de su tipo histológico. *Braf* es una enzima del tipo serina/treonina-quinasa, que modula la actividad de otras proteínas a través de la fosforilación y es parte de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK. *BrafV600E* imita la forma fosforilada (activa) de *Braf* salvaje (*wild-type*, WT), genera una versión constitutivamente activa de la proteína y puede ser el único evento mutagénico necesario para iniciar la formación de un NMA. El crecimiento del nevo es limitado, en parte, por la capacidad de *BrafV600E* de inducir proteínas supresoras del ciclo celular, como p16, producto del gen *CDKN2A* y por la infiltración de células del sistema inmunitario.

Los nevos melanocíticos congénitos (NMC) son proliferaciones clonales benignas desarrolladas en la vida intrauterina, definidos por su presencia al nacer o su aparición en el primer año de vida. El 94,7% de los grandes o gigantes y el 70% de los pequeños o medianos tienen mutaciones en *Nras*. Constituyen mutaciones poscigóticas tempranas y, por ende, están ausentes en la línea germinal. Se encuentran mutaciones de *Braf* en el 5,2% de los NMC grandes o gigantes y en el 30% de los pequeños o medianos. La alta incidencia de la mutación en estos últimos podría deberse a que algunos de ellos son, en realidad, nevos adquiridos, con rasgos histológicos de nevos congénitos.

Palabras clave: nevo melanocítico adquirido, nevo melanocítico congénito, *Braf*, *Nras*.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (3): 97-103

ABSTRACT

Acquired melanocytic nevi are benign tumors formed by a limited melanocytic proliferation. A mutation in proto-oncogene Braf, BrafV600E, is present in most acquired melanocytic nevi, regardless of their histological type. Braf is a serine/threonine kinase that modulates other proteins activity by phosphorylation and is part of the RAS-RAF-MAPK signaling pathway. BrafV600E imitates the active (phosphorylated) form of Braf wild-type, generating a constitutively active form of the protein, and may be the only mutagenic event necessary to form an acquired nevus. Nevi growth is limited, in part, by BrafV600E's induction of cell cycle suppressor proteins, such as p16 (a CDKN2A gene product) and immune cells which infiltrate some nevi.

Congenital melanocytic nevi are benign clonal proliferations developed in intra-uterine life, defined by their presence at birth or their appearance in

the first year of life. 94.7% of big/ giant congenital nevi and 70% of small/ medium congenital nevi have Nras mutations. Nras mutations in congenital melanocytic nevi are post-zygotic mutations and therefore are absent in germline cells. Braf mutations are found in 5.2% of big/giant congenital nevi and 30% of small/medium congenital nevi. The high incidence of this mutation in this last group might be caused by misclassification of acquired melanocytic nevi with histological features of congenital ones, as congenital nevi.

Key words: acquired melanocytic nevi, congenital melanocytic nevi, *Braf*, *Nras*.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (3): 97-103

Magíster en Biología Molecular Médica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Ana Mordoh

E-mail: ana.mordoh@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 21/12/2018

Fecha de trabajo aceptado: 9/9/19

Conflicto de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés.

GENÉTICA DE LOS NEVOS ADQUIRIDOS

Los NMA son lesiones benignas constituidas por una proliferación limitada de melanocitos. Suelen aparecer en las dos primeras décadas de la vida y su número refleja tanto la susceptibilidad genética como la exposición ambiental a la radiación ultravioleta (RUV). Se ha demostrado que la influencia genética tiene mayor peso en su desarrollo que la RUV y que los genes involucrados en su aparición funcionan, a la vez, como genes de susceptibilidad de baja penetrancia a melanoma^{1,2}.

Los NMA comparten, entonces, factores de riesgo genéticos y ambientales con el melanoma y, si bien en forma individual su probabilidad de progresar a melanoma es baja, su alta prevalencia en la población general hace que contribuyan en forma significativa a su desarrollo. Su número en cada individuo constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de un melanoma^{1,3}.

Curiosamente, los genes que regulan la pigmentación cutánea, como *Tyr* (tirosinasa), *Mc1r*, *Oca2* y *Asip* (*agouti signalling protein*), asociados con fototipos claros (poca capacidad para broncearse), quemaduras solares y mayor cantidad de esfélides, no han sido relacionados con mayor número de nevos, aunque sí con bajo riesgo de presentar melanoma cutáneo, ya que al afectar la capacidad de bronceado frente a la RUV y al disminuir la protección del ADN por la melanina afectan la carga mutacional en la piel, lo que contribuye a la mutagénesis^{3,4}.

Histológicamente, los NMA pueden presentar un patrón de crecimiento lentiginoso o congénito. Esta última categoría no siempre implica que estuvo presente desde el nacimiento, sino que exhibe un patrón de crecimiento similar a los NMC *bona fide*, como crecimiento hacia la dermis profunda y rodeando anexos como folículos pilosos y glándulas sudoríparas. A su vez, pueden ser clasificados como de la unión, intra-dérmicos o compuestos, según la localización de los nidos de melanocitos (en la unión dermoepidérmica, en la dermis o en ambas)².

Roh *et al.* encontraron mutaciones en *Braf* en 78% de los NMA y mutaciones en *Nras* en el 6% de estos⁵.

Una mutación en el protooncogen *Braf*, que da lugar al oncogen *BrafV600E*, está presente en la mayoría de los NMA, con independencia de su tipo histológico². *Braf*, una enzima del tipo serina/treonina-quinasa, es parte de la vía de señalización Ras-Raf-Mapk, también llamada vía de las MAPquinas (MAPKKK), y modula la actividad de otras proteínas a través de la fosforilación de residuos serina o treonina. *Braf* es activado por *Ras*, una GTPasa localizada río arriba

en la cascada de señalización y, a su vez, *Braf* activa a *Mek*, que a su vez activa de forma secuencial a *Erk* (*extracellular signal regulated kinase*), promoviendo la expresión génica, la proliferación y la diferenciación celular (Figura 1).

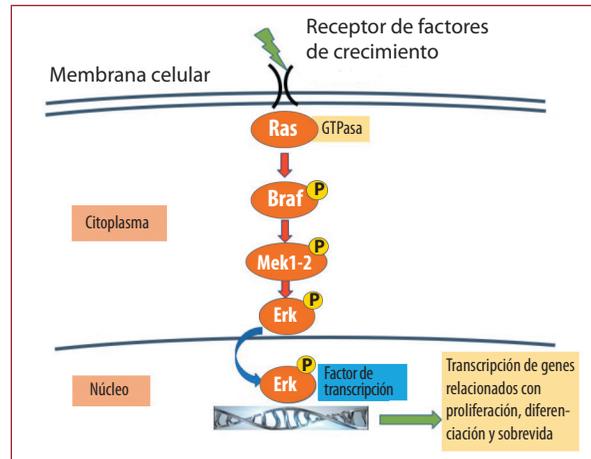


FIGURA 1. Vía proliferativa MAPKKK, Ras-Raf-Mek-Erk. *Braf* es una enzima (serina/treonina-quinasa) que modula la actividad de otras proteínas a través de la fosforilación. *Braf* es activada por *Ras*, una GTPasa, y a su vez activa a *Mek* y a *Erk* (*extracellular signal regulated kinase*) en forma secuencial, promoviendo la expresión génica, la proliferación y diferenciación celular.

La más frecuente de todas las mutaciones de *Braf*, *BrafV600E*, es una sustitución de T por A en la posición nucleotídica 1799, es decir, es una transversión (cambio de una pirimidina por una purina). Esto produce la sustitución de valina por ácido glutámico en la posición aminoacídica 600 de la proteína. *BrafV600E* codifica una versión mutada de *Braf* que imita la forma fosforilada (activa) de *Braf* salvaje (*wild-type*, WT) generando una versión constitutivamente activa de la proteína, que transmite señales río abajo en la cascada de señalización y le permite independizarse de los factores río arriba que regulan su actividad (*Ras*)^{6,7}.

Las técnicas de biología molecular, como la secuenciación masiva, evidenciaron que la mutación en *BrafV600E* es clonal, lo que permite señalarla como un evento iniciador y suficiente en la nevocénesis. Shain *et al.* analizaron en 37 muestras de melanomas que tenían lesiones precursoras identificables, fijadas en formol y embebidas en parafina (FFPE), 293 genes asociados a cáncer por secuenciación masiva dirigida y, en 2 casos, el exoma completo por WES (*Whole exome sequencing* o secuenciación exómica completa). Para cada caso, compararon las frecuencias de cada alelo mutado entre las lesiones precursoras y sus melanomas descendientes, asumiendo que las mutaciones clonales presentes en ambos ocurrieron tempranamente en la evolución

del tumor y, por lo tanto, iniciaron la proliferación tumoral, persistiendo en estadios más avanzados. En este estudio, se observó también que los nevos adquiridos sobre los que se habían desarrollado melanomas no presentaban mutaciones adicionales a *BrafV600E*, lo que implica que este puede ser el único evento mutagénico necesario para iniciar la formación de un nevo⁸.

Nuestro equipo de investigación observó, en un nevo sobre el que se desarrolló un melanoma, otras mutaciones *driver* (además de *BrafV600E*) en la zona inmediatamente adyacente al melanoma, pero no en una zona del nevo más alejada espacialmente de él (observación no publicada).

CONTROVERSIAS SOBRE LA RELACIÓN DE LA MUTACIÓN *BRAFV600E* CON LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Dado que los NMA suelen aparecer en zonas fotoexpuestas, se ha sugerido que la RUV está implicada en su formación. Sin embargo, la mutación *BrafV600E*, que ocurre en el 90% de ellos, es una transversión. Las transversiones, cambio de una pirimidina por una purina o viceversa (en este caso, sustitución T → A en el nucleótido 1799), no son el tipo de mutaciones del ADN inducidas por RUV con mayor frecuencia². Las transiciones, cambio de una purina por otra o de una pirimidina por otra, así como la formación de dímeros de pirimidinas (CC o TT), sí constituyen las lesiones del ADN típicamente inducidas por RUV. Las sustituciones C por T son la típica firma mutacional inducida por RUV (firma mutacional 7, encontrada sobre todo en los melanomas cutáneos) y suelen ser mutaciones pasajeras en los nevos, es decir, no constituyen mutaciones *driver per se*, pero ocurren junto con otras mutaciones *driver* en el camino hacia la tumorigénesis^{2,9,10}. Estas alteraciones (sustituciones C por T y dímeros de pirimidinas) suelen ser reparadas por el sistema de reparación del ADN NER asociado a la transcripción (reparación por escisión de nucleótidos)¹¹.

Asimismo, llama la atención que el subtipo de melanoma que aparece en la piel crónicamente expuesta al sol (que ha recibido, por ende, la mayor cantidad acumulada de RUV), como el melanoma lentigo maligno, tenga ausencia o escasez de mutaciones en *BrafV600E*. La aparición ocasional de *BrafV600E* en NMC pequeños o medianos (que no han recibido nada de RUV) es otro dato en contra de la asociación entre RUV y esta mutación^{2,9}.

Sin embargo, la rara aparición de esta mutación en melanomas que aparecen en sitios no fotoexpuestos, como acrales o mucosos, y la vinculación epidemiológica y genética entre la aparición de NMA y melanoma

señalan la RUV como uno de los factores implicados en la formación de *BrafV600E* en los melanocitos cutáneos. Por eso, algunos autores consideran la mutación en *BrafV600E* una consecuencia rara, pero vinculada al fin, a la exposición a la RUV. Si esta es efecto directo de la RUV o está mediada indirectamente por especies reactivas de oxígeno (ROS) o por enzimas de reparación de ADN que cometieron un error al reparar otra mutación inducida por RUV previamente, aún es terreno de discusión^{2,9}.

MECANISMOS DE CONTROL EN LA PROLIFERACIÓN DE LOS NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS

Luego de adquirir una mutación inicial, casi siempre *BrafV600E*, el melanocito prolifera en forma limitada hasta formar un nevo, luego de lo cual detiene su división y entra en un estado de reposo relativo en el que no se divide activamente, aunque conserva la capacidad de hacerlo. En ocasiones, se ejecuta un programa de senescencia que causa la interrupción definitiva de la expansión del nevo. El mecanismo por el cual se produce este fenómeno no es del todo conocido. Se ha sugerido que podría ocurrir debido al acortamiento de los telómeros que tiene lugar después de un número de divisiones celulares (senescencia replicativa), aunque el hallazgo de fluorescencia de telómeros equivalente entre los nevos y el tejido circundante hace poco probable que el arresto proliferativo se deba a este mecanismo¹².

Otro sistema involucrado en la detención de la proliferación celular de los nevos es el efecto paradójico llamado “activación aberrante de oncogenes”. Esto último consiste en la capacidad de una oncoproteína como *BrafV600E* de causar la inducción de algunas proteínas supresoras del ciclo celular, como p16 –producto del gen *CDKN2A* y uno de los principales reguladores negativos del ciclo celular (Figuras 2 y 3)–, o el aumento de la galactosidasa β-acídica asociada a la senescencia, lo que ocasiona la suspensión total o casi total de la proliferación celular².

La proteína p16 (también llamada INK4 o inhibidor de quinasa 4), principal regulador negativo del complejo ciclina D1/CDK4,6, funciona como un guardián (*gatekeeper*) crucial del punto de control del ciclo celular G₁-S, es decir, en el punto en el que la célula toma la decisión de entrar en división y poner toda su maquinaria en marcha para iniciar la síntesis de ADN. p16 inhibe la fosforilación de Rb (retinoblastoma), lo que impide la liberación de E2F (potente factor de transcripción necesario para la síntesis de proteínas requeridas para la división celular) y suprime la proliferación celular cuando el ADN está dañado o

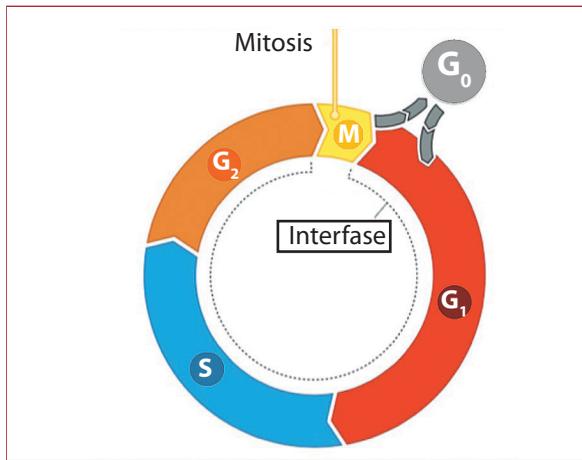


FIGURA 2. Ciclo celular. La interfase está compuesta por G1 (crecimiento), S (síntesis de ADN) y G2 (fase de preparación para la mitosis). Entre G1 y S, está el punto de control G1/S, entre G2 y S el otro punto de control G2/S. En la fase de reposo (G0), la célula no se encuentra en proceso de división celular. Adaptado de Weinberg Robert A. The Biology of Cancer, 2ª edición, 2014.

cuando hay oncogenes activados o sobrepoblación celular (véanse Figuras 1 y 2). En melanocitos humanos se ha visto que la proteína mutada *BrafV600E* aumenta la expresión de p16 lo que, a su vez, limita la replicación celular. Esta detención reversible del ciclo celular (freno replicativo) puede ser superada por el melanocito si este agrega en su genoma mutaciones adicionales en el gen *CDKN2A* (lo que impediría que sintetice la proteína p16) o en otros reguladores del ciclo celular².

En los nevos puede identificarse una pequeña proporción de melanocitos con marcadores de proliferación como KI-67, así como algunas mitosis ocasionales. De hecho, algunos nevos pueden proliferar y aumentar de tamaño en respuesta a estímulos hormonales, RUV o inmunosupresión, lo que indica que no se encontraban senescentes, sino en estado de reposo transitorio².

Como se describe en el párrafo anterior, por la vía de p16 los nevos pueden reducir su propia capacidad de división. Asimismo, ciertos factores externos a ellos, como el sistema inmunitario, también pueden restringir su capacidad proliferativa. Algunos nevos presentan un infiltrado inflamatorio linfocitario y fibrosis en la dermis superficial como consecuencia de la inflamación crónica. Es posible que estos nevos tengan mutaciones oncogénicas que atraigan al sistema inmunitario mediante señales de alarma (*eat me flags*), o bien estas células parcialmente transformadas expresen neoepítopos (producto de mutaciones somáticas pasajeras) que atraigan linfocitos citotóxicos y limiten su expansión. El fenómeno de los nevos eruptivos, en el cual los nevos preexistentes aumentan repentinamente su tamaño o aparecen nevos nuevos luego de una inmunosupresión, ilustra este mecanismo y evidencia

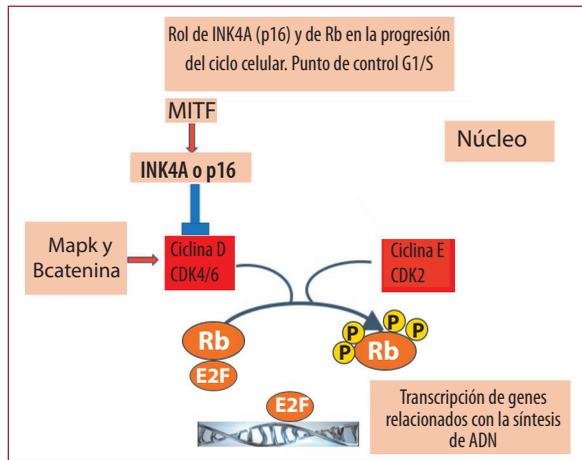


FIGURA 3. Rol de Rb y de p16 en el control del ciclo celular a nivel de G1/S. En el esquema se muestra como p16 (INK4: Inhibidor de la kinasa4) inhibe el complejo ciclina D/CDK4-6, que fosforila Rb. Rb fosforilado permite la liberación de E2F, potente factor de transcripción que regula la expresión de gran cantidad de genes relacionados con la síntesis de ADN y la entrada de la célula en ciclo. De esta forma, p16 regula negativamente el ciclo celular, ejerciendo su función supresora.

el papel del sistema inmunitario en la restricción de este crecimiento. Estos nevos suelen aparecer en sitios de fotodaño y presentan las mismas alteraciones oncogénicas que los NMA, lo que sugiere que la inmunosupresión facilitó que los melanocitos preexistentes aumentaran en tamaño o en número².

NEVOS ATÍPICOS O DISPLÁSICOS

Se ha observado que tanto la cantidad como el tamaño de los nevos atípicos o displásicos (NA/D) están influidos por su genotipo, y su frecuencia y penetrancia (expresión del genotipo en el fenotipo) están moduladas por mutaciones iniciadoras *driver* en la línea germinal, como *CDKN2A* o *CDK4* en el síndrome de nevos atípicos y melanoma familiar FAMMM (*Familial Atypical Mole Malignant Melanoma*). Los mecanismos de control proliferativo, principales limitantes del crecimiento de los nevos, descritos en los NMA (fundamentalmente p16), son deficientes en los nevos atípicos o displásicos, por lo que estos suelen tener mayor tamaño. El mecanismo que explicaría este fenómeno sería el siguiente: una vez que los melanocitos adquieren una mutación somática en algún gen *driver* (generalmente en la vía de las MAPK, como *BrafV600E*) que activa su proliferación, estas mutaciones germinales llevan a la incapacidad de estos para limitar la proliferación (ya que las deleciones en el gen *CDKN2A* producen disminución de la proteína p16), lo que genera nevos de mayor tamaño, dado que estos carecen del freno replicativo presente en los nevos adquiridos con *CDKN2A* intacto en la línea germinal.

Estas alteraciones patogénicas presentes desde la línea germinal y, por ende, en todas las células del organismo y que preexisten a la formación de un nevo visible, solo se manifiestan clínicamente en el contexto de una mutación somática adquirida agregada (*BrafV600E*) como la imposibilidad del nevo de detener de manera temprana su expansión, con el resultado de nevos visiblemente más grandes². A esto se refiere, en parte, el concepto de que los nevos atípicos son “marcadores” de melanoma, en el sentido de que, en ciertos casos, señalan individuos con riesgo de padecer melanoma u otros tipos de cáncer, con mutaciones germinales en genes supresores de tumor (TSG), como *CDKN2A*, puesto de manifiesto por la presencia de nevos grandes. Claro está que la presencia de estas mutaciones germinales (inferidas por la aparición de nevos atípicos), como deleciones en *CDKN2A* que predisponen a melanoma, cáncer de páncreas o tumores de estirpe neural, deberá ser confirmada para hacer un diagnóstico genético preciso.

Mucho se ha discutido si los NA/D son, además, “precursores” de melanoma y si hay una categoría intermedia entre los NMA y los melanomas inequívocos. Esta zona gris se refleja en la variabilidad interobservadores manifestada entre los patólogos para definir los grados de displasia en los nevos. Los estudios genéticos recientes señalan que los ND presentan múltiples mutaciones *driver*, a diferencia de los NMA, que tienen a *BrafV600E* como su única mutación *driver*. Estas incluyen otras mutaciones en la vía de señalización de las MAPK, mutaciones en el promotor de *Tert*, así como alteraciones heterocigotas somáticas en *CDKN2A*. Los NA/D también presentan mayor tasa mutacional tumoral (TMB) que los NMA, pero menor que la de los melanomas^{3,6}.

A diferencia de la mutación en *BrafV600E*, predominante en los NMA, los NA/D esporádicos suelen presentar también mutaciones en *Braf-nonV600E* y *Nras*, lo que refuerza la idea de que no devienen de la evolución de NMA, sino que responden a una trayectoria evolutiva independiente. El estudio de Shain *et al.* ya mencionado demuestra, mediante la secuenciación masiva, que los NA/D constituyen también lesiones precursoras de melanoma⁸.

GENÉTICA DE LOS NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS

Los NMC son proliferaciones clonales benignas desarrolladas en la vida intrauterina, definidos por su presencia al nacer o su aparición en las primeras semanas de vida. Los criterios menos exigentes incluyen aquellos que aparecen en el primer año de vida,

denominándolos nevos congénitos tardíos. Los casos familiares son infrecuentes, su herencia no sigue un patrón mendeliano y se los considera producto de una mutación somática poscigótica temprana. Pueden aumentar de tamaño más allá del crecimiento del niño, lo que sugiere que la proliferación névica continúa aun después del nacimiento¹³. Se clasifican clínicamente, según su tamaño proyectado en la vida adulta, en pequeños ($\leq 1,5$ cm), medianos ($\geq 1,5$ y ≤ 20 cm), grandes (≥ 20 cm y ≤ 40 cm) y gigantes (≥ 40 cm). Los pequeños y medianos son comunes (uno en 100 nacimientos), mientras que los grandes y gigantes son raros (1/20.000-1/50.000 nacimientos)¹⁴.

El riesgo de los NMC de transformarse en melanoma varía a lo largo de la vida y tiende a comenzar en la pubertad. En los NMC pequeños/medianos únicos es menor del 1%. En los grandes o gigantes es del 5% y su tamaño es el principal factor de riesgo¹⁴.

En ocasiones, múltiples nevos pequeños o medianos se presentan en forma conjunta con NMC grandes o gigantes. Este fenómeno fue denominado “satelitosis”, lo que sugería que los primeros eran una derivación del NMC más grande. Esta denominación debería abandonarse, ya que se ha comprobado que los NMC gigantes y pequeños presentan la misma mutación somática, en particular en *Nras* (Q61K y Q61R), lo que indica que esta ocurrió tempranamente en la embriogénesis (mutación somática poscigótica) y es la que originó numerosas lesiones en diferentes sitios¹⁴.

En rasgos generales, en el 94,7% de los NMC grandes o gigantes y en el 70% de los NMC pequeños o medianos se encuentran mutaciones en *Nras*, mientras que mutaciones en *Braf* se hallan en el 5,2% de los NMC grandes o gigantes y en el 30% de los NMC pequeños o medianos¹⁵. Todas las mutaciones en *Ras* suelen producirse en el exón 2 o 3 del gen y el 65% de ellas tienen lugar en el exón 3, codón 61. Las sustituciones más frecuentes son Q61K y Q61R (que reemplazan glutamina Q por lisina K o por arginina R, respectivamente) y derivan en una proteína *Ras* constitutivamente activada incapaz de clivar GTP^{14,15}. La presencia de *Nras* mutado solo en NMC y en células de tumores derivados de la cresta neural (papiloma de plexo coroideo, meningioma o melanocitosis leptomeníngea), así como su ausencia en la sangre periférica (linfocitos como referencia germinal), sustentan la hipótesis de que una única célula precursora mutada es la que da origen al NMC y a los tumores derivados de la cresta neural, mediante una mutación somática poscigótica. Esta mutación está ausente en el resto de las células embrionarias y no representa una mutación germinal, por lo que tampoco se transmite a la descendencia¹⁵.

Por lo dicho, los NMC pueden tener distintas firmas genéticas, ya sea mutaciones en *Nras* o en *Braf*. Las mutaciones en *Nras* predominan en todos los NMC, aunque en distinta proporción (95% en los grandes o gigantes, 70% en los pequeños o medianos) y las mutaciones en *Braf* son menos frecuentes en ambos (5% en los grandes o gigantes, 30% en los pequeños o medianos).

Las características histológicas de los nevos congénitos se utilizan a veces para diagnosticar nevos cuya historia se desconoce y se clasifican erróneamente como NMC verdaderos aquellos con “patrón histológico de nevo congénito”. Sin embargo, la precisión de los rasgos histológicos

para determinar si los nevos son verdaderamente congénitos es limitada. De esto se desprende que, al diagnosticar de forma equivocada como congénitos los nevos adquiridos, aumenta falsamente la prevalencia de *Braf* mutado en los primeros, dado que los adquiridos tienen una alta tasa de esta mutación. Es posible que los errores de diagnóstico basados en los rasgos histológicos sean frecuentes en los supuestos NMC pequeños, que se presume que han pasado inadvertidos al nacer, lo que explicaría las mayores mutaciones de *Braf* en los NMC pequeños (cuando en realidad serían adquiridos, con rasgos histológicos de nevos congénitos)^{5,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wachsmuth RC, Turner F, Barrett JH, Gaut R, et al. The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol* 2005;124:56-62.
2. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016;16:345-358.
3. Mordoh A. Clínica del melanoma. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2009;43:327-331.
4. Hawkes JE, Truong A, Meyer LJ. Genetic predisposition to melanoma. *Semin Oncol* 2016;43:591-597.
5. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28:661-672.
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
7. Liu LS, Colegio OR. Molecularly targeted therapies for melanoma. *Int J Dermatol* 2013;52:523-530.
8. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, et al. The Genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 2015;373:1926-1936.
9. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol* 2007;127:179-182.
10. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johannson PA, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017;545:175-180.
11. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;22:415-421.
12. Miller AJ, Mihm M. Mechanisms of disease: melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65.
13. Charbel C, Fontaine RH, Kadlub N, Coulomb-L'Hermine A, et al. Clonogenic cell subpopulations maintain congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2015;135:824-833.
14. Etchevers HC. Hiding in plain sight: molecular genetics applied to giant congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2014;134:879-882.
15. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2014;134:1067-1074.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Señale la opción correcta sobre los NMA:
 - A- Los NMA no tienen mutado ningún oncogen, ya que eso define sólo a los tumores malignos
 - B- Los NMA suelen tener mutado el proto-oncogen *Braf*.
 - C- Los NMA tienen mutado el oncogen *Braf* en la línea germinal.
 - D- Los NMA tienen mutado el oncogen *Braf* en forma post-cigótica temprana.
- 2) La mutación de los nevos melanocíticos adquiridos en el oncogen *Braf V600E* es:
 - A- Una mutación *driver* ya que imita la forma activa del producto del gen *Braf* salvaje (wild-type) y por ende está constitutivamente activa.
 - B- Río arriba de *Braf* está RAS, una GTPasa que lo activa y río abajo de *Braf* está MEK que a su vez activa ERK (*extracellular signal regulated kinase*).
 - C- *BrafV600E* promueve la expresión génica, la proliferación y diferenciación celular.
 - D- Todas son correctas.
- 3) La mutación en *Braf V600E* es:
 - A- La típica mutación inducida por RUV, ya que es una transición.
 - B- No es la típica mutación inducida por RUV, ya que es una transversión (sustitución de T por A).
 - C- Es la típica mutación inducida por RUV ya que es un dímero de pirimidinas.
 - D- No existe ninguna vinculación epidemiológica entre la mutación en *BrafV600E* y la exposición solar.
- 4) Los NMA detienen su crecimiento debido a que:
 - A- Inducen la expresión de p16, que regula negativamente el ciclo celular, frenándolo.
 - B- Células inmunes en proximidad con ciertos nevos pueden frenar su crecimiento.
 - C- Pueden inducirse galactosidasas asociadas a senescencia.
 - D- Todas son correctas.
- 5) Respecto del rol de *CDKN2A* y p16 en el ciclo celular:
 - A- *CDKN2A* es un gen supresor de tumor ya que su producto p16 es uno de los principales reguladores negativos del ciclo celular, permitiendo que Rb esté activo.
 - B- p16 actúa a nivel de P53.
 - C- p16 estimula el ciclo celular ya que mantiene a Rb fosforilado.
 - D- p16 estimula al complejo ciclina D1/CDK4,6.
- 6) En el síndrome de nevos atípicos y melanoma familiar FAMMM (Familiar Atypical Mole Malignant Melanoma), cuando está alterado *CDKN2A* en la línea germinal, los NMA son de mayor tamaño porque:
 - A- El gen *CDKN2A* activado estimula la proliferación celular en los melanocitos.
 - B- El gen *CDKN2A* activado estimula aún más *BrafV600E*.
 - C- La delección del gen *CDKN2A* produce falta de p16, por lo que los melanocitos que se encuentran proliferando por tener *Braf* mutado carecen de un freno de su ciclo celular, ya que p16 actúa normalmente como supresor del mismo, lo que permite que Rb esté hipofosforilado, y por ende activo en su rol de detener la progresión del ciclo celular en G1/S.
- 7) Los NMC gigantes suelen tener:
 - A- *Braf* mutado.
 - B- *Braf* mutado y *Nras* mutado en forma simultánea.
 - C- *Nras* mutado.
 - D- Ninguna es correcta.
- 8) La mutación en *Nras* en el 94,8% de los NMC grandes/gigantes es:
 - A- Una mutación de la línea germinal.
 - B- Se hereda en forma mendeliana autosómica dominante.
 - C- Es una mutación somática pos-cigótica.
 - D- Es parte de la vía proliferativa hedgehog.
- 9) Los NMC grandes/gigantes y los pequeños/medianos tienen mutado:
 - A- *Nras* en 94,8% y en 70% de los casos respectivamente.
 - B- *Braf* en 5,2% y en 30% de los casos respectivamente.
 - C- A y B son correctas.
 - D- Ninguna es correcta.
- 10) Las mutaciones en *Nras*
 - A- Ocurren río arriba de *Braf*, en la vía de las MAPKKK.
 - B- Son claves en la vía de señal de *Jak-Stat*.
 - C- Resultan en una proteína constitutivamente activa incapaz de divar GTP.
 - D- A y C son correctas.

Respuestas correctas Vol. XXV- N°2, 2019

1. C / 2. C / 3. D / 4. A / 5. C / 6. D / 7. D / 8. B / 9. A / 10. D