



İrem Doğan Turaçlı

Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler

Molecular Mechanisms in Formation and Progression of Malignant Melanoma

Melanosit hücrelerinden köken alan melanomalar, hüresel olduğu kadar moleküler düzeyde de farklılaşmakta ve bu durum terapi yaklaşımlarını etkilemektedir. Melanoma patogenezi genetik faktörler tarafından yürütülür. Oluşumu ve ilerlemesinde MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) başta olmak üzere, PI3K, CDK4/6-p16 gibi sinyal yolları rol oynar. Melanomaların iyi tanımlanmış mutasyonları BRAF, KIT ve NRAS'ın onkogenik formlarının ifadesini ve PTEN, p53 ve p16INK4a gibi tümör baskılayan genlerin kaybını içerir. Bu derlemede melanoma oluşumunda ve ilerlemesinde rolü olan moleküler değişimler ve çeşitli sinyal mekanizmaları kısaca tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Malign melanom, sinyal yolları, mutasyon, moleküler farklılıklar, tümör baskılayıcı genler, onkogenler

Malignant melanomas which arise from melanocytes are differentiated at the molecular level as well as cellular level which affects their therapeutic approach. Melanoma pathogenesis is managed by genetic factors. During its formation and progression, signaling pathways such as PI3K, CDK4/6-p16 but primarily MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) play a role in the formation and development of the melanomas. Well defined mutations of melanoma include the expressions of oncogenic forms of BRAF, KIT and NRAS, and loss of tumor suppressor genes such as PTEN, p53 and p16INK4a. In this review, molecular modifications and the various signaling mechanisms that play a role in the development and progression of melanoma will be briefly discussed.

Keywords: Malignant melanoma, signaling pathways, mutation, molecular variations, tumor suppressor genes, oncogenes

Giriş

Melanomalar, pigment oluşturan hücrelerin (melanositler) malign transformasyonundan oluşurlar ve en agresif ve tedaviye dirençli insan kanserlerinden biridir (1). Transformasyon olasılığı düşük olmasına karşın hızlı büyüme ve sistemik yayılma özelliği gösterirler. Sınıflandırmaları, hüresel fenotiplerini, çoğalma yeteneklerini ve uygun tedavi opsiyonlarını belirleyen ayırıcı mutasyon profillerine göre yapılır. Tüm melanomaların %5-12'si penetransı yüksek, kısmen orta ve düşük riskli germline gen mutasyonları ve polimorfizmleri içerir (2). Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, melanomlar da çeşitli protoonkogenlere ek fonksiyon kazandıran mutasyonlar ya da tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybetmesine neden olan değişimler

nedeniyle gelişir. Melanomagenezde Şekil 1'de gösterildiği gibi NRAS, BRAF, KIT gibi onkogenlerinin aktivasyonları, CDKN2A, PTEN ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonlarının yanı sıra, epigenetik değişimler de (tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu ya da onkogenlerin hipometilasyonu) etkili olabilmektedir. MikroRNA'ların ifadelerinin artışı ya da azalması ile tümör baskılayıcı genler ya da onkogenlerin ifadeleri değişebilmekte, bu durum da melanom gelişimine katkı sağlayabilmektedir (3). Malign melanomu ailesel geçiş gösteren ve göstermeyen olarak sınıflandırdığımızda, yaklaşık %10 kadarının kalıtsal olduğu ortaya çıkmaktadır. Genom analiz çalışmaları ile hangi kromozom ve gen bozukluklarının melanoma neden olduğunu ve bu hatalara sahip bireylerin melanoma yakalanma riskleri öngörebilmektedir (4-6).

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İrem Doğan Turaçlı,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 204 55 23
E-posta: doganirem@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-3791-3538
Geliş Tarihi/Submitted: 09.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2016

Aile çalışmaları bağlanti analizi sonuçlarına göre, 1p36 (7) ve 9p21 (8) bölgelerindeki genetik değişimler melanoma kalıtsallığı ile ilişkilendirilmiştir.

Hücre Döngüsü Düzenleyicileri

Hücre döngüsünü düzenleyen proteinler her kanserde olduğu gibi malign melanomda da ilgi odağıdır. CDKN2A geninin fonksiyon kaybıyla ilişkilendirilen germline ve sporadik mutasyonları ailesel melanomda sıklıkla gözlenir. 9p21'de yer alan CDKN2A proteini hücre döngüsünün negatif düzenleyicilerinden biridir. Bu protein düzgün çalışmadığında hücre döngüsünün pozitif düzenleyicileri aktifleşir (9,10). CDKN2A lokusu dört ekzondan oluşan ve alternatif ekzon kesip-birleştirme işlemi nedeniyle p16INK4a ve p14ARF olmak üzere iki farklı protein kodlayan bir gen bölgesidir. Her iki proteinin de tümör baskılayıcı, hücre döngüsünü yavaşlatma ve apoptozis sürecinde rolleri vardır. P16INK4a, CDK4/6'ya bağlanarak, inhibe eder. Böylece retinoblastoma (RB)-1 tümör baskılayıcı proteini CDK4/6 kompleksi tarafından fosforile edilemez. Normalde RB'nin hiperfosforilasyonu, hücre döngüsünde bir S faz pozitif düzenleyicisi olan E2F1'in serbest hale geçmesine neden olur. Ancak, RB fosforillenmezse, E2F1'e bağlı kalacak, bu durumda da E2F1, G1-S geçişini sağlayan genlerin transkripsiyonunda görev alamayacaktır. P16INK4a kaybı hücre döngüsünün kontrolden çıkmasını sağladığından, tümör gelişimini pozitif yönde etkileyecektir. P16INK4A ifadesinin ortadan kalkması epigenetik olarak CDKN2A'nın metilasyonu ile da gerçekleşebilir (11). Diğer taraftan p14ARF, p53'ün negatif düzenleyicisi olan MDM2 proteinine bağlanıp, parçalanmasını kolaylaştırmaktadır. Yani p14ARF olmadığında, p53 destabilizasyonu gelişmektedir (12,13). p14ARF delesyonu nedeniyle MDM2 aktivasyonu p53 proteininin down-regülasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca CDKN2A lokusu olmayan farelerde, HRAS, NRAS gibi genleri aktiveleştirici mutasyonlar gelişebilmektedir (14). Yaptığımız bir çalışmada p16INK4A lokusu olmayan B16F10 hücre hattında ve bu hücrelerle oluşturulan C57BL6 fare allograft modelinde proliferasyon, CDK inhibitörü flavopiridol ile engellenmiş ve hücreler apoptozise yönlendirilmiştir (15). Bu

germ hücre mutasyonlarına ilaveten melanomlarda MDM2, CDK4 ve CCND1 amplifikasyonları da gözlenmiştir (16,17). CDK4 amplifikasyonları akral ve mukozal melanomda, CCND1 amplifikasyonları ise akral, mukozal ve CSD (chronically sun-damaged) melanomda RB yolağını etkilemektedir (18). DNA onarım mekanizması, apoptozis, hücre döngüsü kontrolü gibi görevleri olan p53 geninin mutasyonları tüm diğer tümörlerin aksine, melanomda nadirdir. p14ARF ya da p16INK4A aktivitesinin olmaması, p53 aktivitesinin de ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Gen mutasyonları gözlenmesinde de, p53 protein inaktivasyonu melanomda önemli bir basamaktır (19).

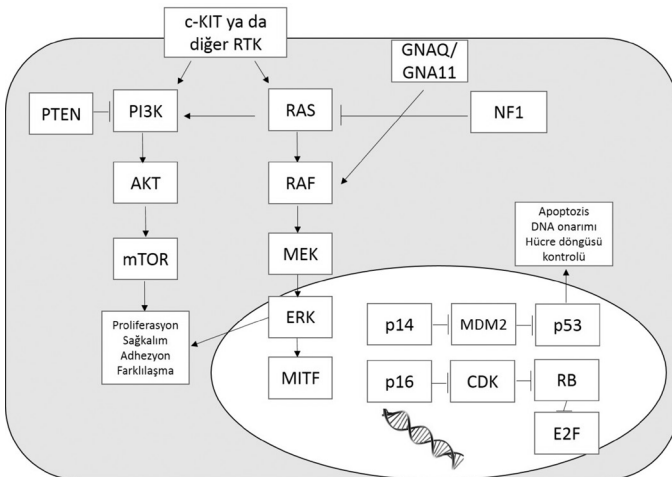
c-KIT Gen Düzensizlikleri

Akral, mukozal ve CSD melanomlarda c-KIT mutasyonları ya da amplifikasyonları gözlenebilmektedir. c-KIT, MAPK ve PI3K-AKT sinyal yollarını aktiveleştirir, kök hücrelerde ifadelenen reseptör tirozin kinazlardan biridir. Melanosit farklılaşmasında ve göçünde görev aldığı düşünülen c-KIT, hücre çoğalmasında rol oynamaktadır. Melanomda 4q11'de yer alan KIT lokusunun mutasyonlarına sıklıkla rastlanılmaktadır, ancak mutant protein tirozin kinaz inhibisyonuna cevap vermekte, MAPK, PI3K-AKT ve STAT sinyallerini inhibe etmekte ve hücreyi apoptozise yönlendirmektedir (20). Bununla birlikte c-KIT amplifikasyonu ya da mutasyonu akral (%36), mukozal (%28) ya da CSD (%28) alt tiplerine göre de değişebilmektedir (21). Farklı toplumlardan elde edilen KIT mutasyon analizi verileri, popülasyonlara göre mutasyon oranının değişken olduğunu göstermektedir (22).

MAPK Sinyal Yolağı ve BRAF Mutasyonları

MAPK yolağı temelde, RAS, RAF, mitojenle aktive protein kinaz (MEK) ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) proteinlerinin görev aldığı bir sinyal yolağıdır ve pek çok tümörde RAS ya da RAF ailesi mutasyonları nedeniyle aktiftir. RAF kinaz ailesi üyelerinden biri olan BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) mutasyonlarının keşfi melanom araştırmalarının ilerlemesine çok büyük katkı sağlamış ve genellikle erken evre melanomlarla ilişkilendirilmiştir (23). 7q34'de lokalize olan BRAF geninin genellikle 15. ekzonunda görülen mutasyonlar, insan melanom tümörlerinin yaklaşık %50'sinde, kutanöz melanomdan türetilmiş hücre hatlarının ise yaklaşık %80'inde görülmüştür (24). BRAF mutasyonları genellikle kronik güneş hasarına bağlı olmayan melanomlarda gözlenmektedir. En sık rastlanılan mutasyon ise BRAF proteininin 600. kodonunda valinin glutamik asite (V600E) dönüşümüdür. Bunun dışında yine 600. kodonda valinin lizin, aspartik asit ya da arjinine dönüşümü de gözlenmiştir. Normalde KRAS tarafından kontrol edilen BRAF bu moleküler değişimlerle kontrolden çıkar ve KRAS'tan uyarı gelmeden de aktif durumda kalır. Bu mutasyonlar BRAF'ın kinaz aktivitesinin yaklaşık 200-400 kat artmasına ve RAS-RAF-MEK-ERK yolağının sürekli aktif kalmasına neden olmaktadır (25). Bununla birlikte BRAF mutasyonları melanositik nevilerde de yüksek sıklıkla gözlenmiştir (26-28). Bu BRAF'ın erken melanomagenezdeki rolünü açık bir şekilde göstermektedir (29).

BRAF mutant melanomda seçici BRAF inhibitörlerinin (SBI)



Şekil 1. Malign melanom oluşumunda ve ilerlemesinde aktivitesi değişebilen bazı sinyal iletim yolları

başarısına rağmen, bu inhibitörlere karşı pek çok moleküler direnç mekanizması gelişebilmektedir. Bu direncin nedeni BRAF geninde oluşan ikincil mutasyonlar, RAS aracılı MAPK ya da reseptör tirozin kinaz aracılı alternatif sağkalım yollarının aktivasyonu olabilmektedir (30). Örneğin; melanom hücrelerinde NRAS ya da MEK1 gibi yeni mutasyonların gelişmesi, PDGFRb ya da IGFR upregülasyonu SBI'ya direnç gelişimini ve MAPK sinyalleşmesinin aktifleşmesini sağlamaktadır (30,31). MAPK yolağının bir üyesi olan MEK proteininin inhibisyonu BRAF V600E mutant melanomda alternatif bir tedavi yöntemi olabilmektedir (32). Melanom hücre hatlarında MAP3K5, MAP3K9 gibi genlerin protein kodlayan bölgelerinde de mutasyonlar belirlenmiştir. Bu proteinlerin kinaz bölgesindeki mutasyonlar aktivite ve fonksiyon kaybına neden olabileceği gibi, bazı mutasyonlar da ilaç direncinin gelişimine katkı sağlayabilmektedir (33). MEK1 ve MEK2 serin-treonin kinazlar RAF proteininden aldıkları sinyalleri hücre içi hedeflerine iletmekle görevlidirler. Kutanöz melanomların yaklaşık %6'sında MEK1/2 mutasyonları gözlenmektedir. Bu mutasyonlar nedeniyle BRAF ve MEK inhibitörlerine direnç gelişebilmektedir (34-36).

RAS Ailesi

Küçük G proteinleri olan RAS ailesi (HRAS, KRAS ve NRAS), hücre dışı büyüme faktörlerinden aldıkları sinyalleri hücre içi hedef moleküllere iletirler (37). Solid tümörlerde görülen aksine, melanomlarda KRAS mutasyonları daha az sıklıkla gözlenmektedir. RAS genleri arasında, melanomda en sık mutasyonuna rastlanılan NRAS'tir. NRAS mutasyonları, kutanöz melanomun %20'sinde, akral melanomun %10'unda, mukozal melanomun yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (38). NRAS hedeflenmesi zor bir protein olduğundan, mutasyon nedeniyle gelişen aktivasyonu azaltmak için protein sentez sonrası modifikasyonlarını değiştirerek, zara yerleşimi engellenmeye çalışılmış ancak klinikte başarılı olunamamıştır (39). NRAS mutasyonları proteinin G12, G13 ve Q61 aminoasitlerinde olmaktadır ve BRAF mutasyonu ile birlikte görülmemektedir (40). HRAS aktivasyonu ile birlikte CDKN2A ve/veya p53 mutasyonu olduğunda, farede metastatik olmayan melanom gelişmektedir (41,42). Öte yandan NRAS aktivasyonu ve CDKN2A mutasyonu birlikteliğinde ise yüksek metastaz özelliği olan melanom gelişmektedir (43). BRAF ve NRAS mutasyonu olmayan hücre hatlarında yapılan bir başka çalışmada ise, NF1 (nörofibromatozis 1) protein aktivasyonunun kaybolduğu gözlenmiştir. NF1, RAS-GTPaz aktivitesi olan bir proteindir ve RAS sinyalini kapatarak tümör baskılayıcı rol oynamaktadır (44). Bazı malign melanom hücre hatlarında NF1 mutasyonlarına rastlanmıştır (45). Ülkemizde Ege Bölgesi'nde 106 hastada yapılan bir çalışmada ise BRAF (%42,5), NRAS (%15,1), ve CDKN2A (%13,2) mutasyonları belirlenmiştir (46).

PI3K/AKT Sinyal Yolağı Düzensizlikleri

Alternatif sağkalım yollarından biri olan PI3K yolağının melanomda düzensiz çalıştığı bilinmektedir. PI3K/AKT yolağı sağkalımın yanı sıra hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması, hareketliliği gibi pek çok fonksiyonu olan bir sinyal mekanizmasıdır. Fosfataz ve homolog tensin (PTEN) tümör baskılayıcı geni, PI3K/AKT yolağı aracılığıyla hücre büyümesi, adezyon ve sağkalımını düzenleyen bir fosfataz proteini

kodlar. PTEN proteini; fosfatidilinozitol (3,4,5)- 3 fosfatı (PIP3), fosfatidilinozitol (4,5)-2 fosfata (PIP2) çevirerek, PI3K'nin tersi yönde çalışır. Reseptör tirozin kinazların aktivasyonu sonrası, hücre yüzeyinde bulunan büyüme faktörleri hücre içi PIP3 düzeyinin artmasını sağlar. PIP3 artışı ise PDK1 aracılığı ile bir serin/treonin kinaz olan AKT'nin fosforilasyonuna neden olur. AKT; pek çok kanserde hücre büyümesi ve canlılığını düzenleyen bir onkogendir (47). Primer ve metastatik melanom ve displastik nevuslerde de AKT aktivasyonunun arttığı ve p-AKT ifadenme derecesinin melanom invazyon ve progresyonuyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (48). Öte yandan PI3K'nin p110 alfa katalitik alt ünitesini kodlayan PIK3CA mutasyonlarına kutanöz melanomda nadiren (%2-4) rastlanmaktadır (49). PI3K/AKT yolağının sürekli aktif kalmasını sağlayan PTEN kaybı ise melanomlarda yaklaşık %10-30 sıklıkla görülmektedir (50). NRAS ve BRAF mutasyonları ile de birlikte görülebilen PTEN kaybı, melanom hücre hatlarında inhibitörlere direnç gelişimini sağlamaktadır (51). Malign melanomda insanda 10q'da lokalize olan PTEN lokusunda nokta mutasyonlarının aksine, genellikle heterozigosite kaybı (LOH-Loss of Heterozygosity) %20 -30 oranında gözlenmektedir (52-54). Bununla birlikte epigenetik değişimlerle PTEN promotörünün kapatılmasıyla, PTEN geninin ifadenmediği gözlenmiştir (55). PTEN kaybı olan melanom hücrelerinde PTEN ifadesi sağlanarak, AKT'nin aktifleşmesi, hücre büyümesi ve pek çok onkogenik sinyal engellenmiştir (54). İnsan melanom hücre hatlarıyla yapılmış bir çalışmada PTEN delesyonu ve NRAS mutasyonu birlikteliğine de rastlanılmazken, PTEN delesyonu ve BRAF mutasyonu birlikteliği gözlenebilmektedir (56,57).

MITF Aktivasyonu

MEK-ERK'ten aktivasyon sinyalini alan MITF geni melanosit farklılaşması ve pigment hücrelerinde melanogenez enzimlerinin ifadenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörü kodlar (58). Melanomda soy bağımlı bir onkogen örneğidir ve HIF1A, melastanin, AIM1, VMD2, c-Met, prostaglandin D2 gibi pek çok farklı proteinin transkripsiyonunda görev alır (29). Aynı zamanda melanom kök (öncül) hücrelerinin gelişimi ve sağkalımında rol oynadığı düşünülmektedir MITF amplifikasyonunun, BRAF mutasyonu, p16INK4A kaybı ve metastatik melanomla ilişkili olduğu ve hasta sağkalımını düşürdüğü bilinmektedir (59). Primer ve metastatik melanomlarda MITF somatik nokta mutasyonlarına sık rastlanmamaktadır (60).

GNAQ ve GNA11 Mutasyonları

Uveal melanomlarda gözlenen GNAQ ve GNA11 mutasyonları farede hiperpigmentasyon ve dermal melanositoz ile ilişkilendirilmiştir. GNAQ varyantları protein kinaz C ve MAPK yolağını aktifleştirmekte ve hücreyi MEK inhibisyonuna duyarlı hale getirmektedir (61-63). Bu mutasyonların aktifleştirdiği MAPK yolağının inaktif hale getirilmesi hücre çoğalmasını azaltırken, hücre ölümünü artırmaktadır (64).

Sonuç

Malign melanomun oluşumu ve ilerlemesinin temelinde yatan moleküler değişimlerin iyi anlaşılması, erken tanı ve bu hastalığa karşı geliştirilen tedavi yaklaşımlarının

etkinliğinde çok önemlidir. Bu derlemede bahsedilen onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdeki düzensizlikler hücre döngüsünü ve sinyal yollarını etkilemekte, bu durumda melanom oluşumuna ve ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte sadece mutasyonlar değil, epigenetik değişimlerde göz ardı edilmemesi gereken diğer bir yaklaşımdır. Günümüzde bu değişimlerin sadece birini hedeflemektense birkaç yolağı hedefleyerek melanoma hücrenin proliferasyonunu durdurmak daha akılcı bir seçenek haline gelmiştir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Maio M. Melanoma as a model tumour for immuno-oncology. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 8):10-4.
- Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat* 2004;23:630.
- Haluska FG, Tsao H, Wu H, et al. Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:2301-7.
- Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet* 2008;40:1313-8.
- Brown KM, Macgregor S, Montgomery GW, et al. Common sequence variants on 20q11.22 confer melanoma susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:838-40.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
- Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA, et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p. *N Engl J Med* 1989;320:1367-72.
- Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 1992;258:1148-52.
- Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994;8:15-21.
- Soufir N, Avril MF, Chompret A, et al. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet* 1998;7:209-16.
- Jonsson A, Tuominen R, Grafström E, et al. High frequency of p16(INK4A) promoter methylation in NRAS-mutated cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2010;130:2809-17.
- Kamijo T, Weber JD, Zambetti G, et al. Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 and Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8292-7.
- Stott FJ, Bates S, James MC, et al. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J* 1998;17:5001-14.
- Chin L, Pomerantz J, Polsky D, et al. Cooperative effects of INK4a and ras in melanoma susceptibility in vivo. *Genes Dev* 1997;11:2822-34.
- Gokce O, Dogan Turaçlı I, Ilke Onen H, et al. Flavopiridol Induces Apoptosis via Mitochondrial Pathway in B16F10 Murine Melanoma Cells and a Subcutaneous Melanoma Tumor Model. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24:2-12.
- Muthusamy V, Hobbs C, Nogueira C, et al. Amplification of CDK4 and MDM2 in malignant melanoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:447-54.
- Walker GJ, Flores JF, Glendening JM, et al. Virtually 100% of melanoma cell lines harbor alterations at the DNA level within CDKN2A, CDKN2B, or one of their downstream targets. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22:157-63.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239-71.
- Houben R, Hesbacher S, Schmid CP, et al. High-level expression of wild-type p53 in melanoma cells is frequently associated with inactivity in p53 reporter gene assays. *PLoS One* 2011;6:e22096.
- Jiang X, Zhou J, Yuen NK, et al. Imatinib targeting of KIT-mutant oncoprotein in melanoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7726-32.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-6.
- Handolias D, Salemi R, Murray W, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:210-5.
- Abildgaard C, Guldborg P. Molecular drivers of cellular metabolic reprogramming in melanoma. *Trends Mol Med* 2015;21:164-71.
- Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat* 2007;28:578-88.
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
- Kumar R, Angelini S, Snellman E, et al. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2004;122:342-8.
- Tsao H, Chin L, Garraway LA, et al. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev* 2012;26:1131-55.
- Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468:973-7.
- Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010;18:683-95.
- Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358-62.
- Stark MS, Woods SL, Gartside MG, et al. Frequent somatic mutations in MAP3K5 and MAP3K9 in metastatic melanoma identified by exome sequencing. *Nat Genet* 2012;44:165-9.
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251-63.
- Nikolaev SI, Rimoldi D, Iseli C, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:133-9.
- Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20411-6.
- Ji Z, Flaherty KT, Tsao H. Targeting the RAS pathway in melanoma. *Trends Mol Med* 2012;18:27-35.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
- Gajewski TF, Salama AK, Niedzwiecki D, et al. Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in advanced melanoma (CALGB 500104). *J Transl Med* 2012;10:246.
- Bennett DC. Ultraviolet wavebands and melanoma initiation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21:520-4.
- Sharpless NE, Kannan K, Xu J, et al. Both products of the mouse Ink4a/Arf locus suppress melanoma formation in vivo. *Oncogene* 2003;22:5055-9.
- Bardeesy N, Bastian BC, Hezel A, et al. Dual inactivation of RB and p53 pathways in RAS-induced melanomas. *Mol Cell Biol* 2001;21:2144-53.
- Ackermann J, Fruttschi M, Kaloulis K, et al. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer Res* 2005;65:4005-11.
- Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res* 2014;74:2340-50.
- Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet* 1993;3:118-21.
- Yaman B, Akalin T, Kandiloğlu G. Clinicopathological characteristics and mutation profiling in primary cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol* 2015;37:389-97.
- Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011;11:289-301.

48. Dai DL, Martinka M, Li G. Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases. *J Clin Oncol* 2005;23:1473-82.
49. Omholt K, Kröckel D, Ringborg U, et al. Mutations of PIK3CA are rare in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2006;16:197-200.
50. Aguisa-Touré AH, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:1475-91.
51. Deng W, Gopal YN, Scott A, et al. Role and therapeutic potential of PI3K-mTOR signaling in de novo resistance to BRAF inhibition. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:248-58.
52. Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis: from fields to cancer. *Oncogene* 2003;22:3081-6.
53. Pollock PM, Walker GJ, Glendening JM, et al. PTEN inactivation is rare in melanoma tumours but occurs frequently in melanoma cell lines. *Melanoma Res* 2002;12:565-75.
54. Stahl JM, Cheung M, Sharma A, et al. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res* 2003;63:2881-90.
55. Mirmohammadsadegh A, Marini A, Nambiar S, et al. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma. *Cancer Res* 2006;66:6546-52.
56. Lin WM, Baker AC, Beroukhi R, et al. Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res* 2008;68:664-73.
57. Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, et al. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:154-60.
58. Primot A, Mogha A, Corre S, et al. ERK-regulated differential expression of the Mitf 6a/b splicing isoforms in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:93-102.
59. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005;436:117-22.
60. Cronin JC, Wunderlich J, Loftus SK, et al. Frequent mutations in the MITF pathway in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:435-44.
61. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009;457:599-602.
62. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191-9.
63. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2014;24:525-34.
64. Ambrosini G, Pratilas CA, Qin LX, et al. Identification of unique MEK-dependent genes in GNAQ mutant uveal melanoma involved in cell growth, tumor cell invasion, and MEK resistance. *Clin Cancer Res* 2012;18:3552-61.