مروری بر زیست‌شناسی مولکولی و آسیب‌شناسی ملانوما

فرناز ولی‌زاده

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران

نویسنده مسئول:
فرناز ولی‌زاده

کیش، بلوار میرمهنا، خیابان نیایش
پست الکترونیک:
farnazvalizadeh92@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

تقریباً هر مرگ‌ومیر در بیماران جوان مبتلا به تومور پوستی پیشرفته، ناشی از ملانوما است. امروزه با کمک درمان‌های مدرن، این بیماران بیشتر زنده می‌مانند یا حتی می‌توانند به درمان برسند. ملانوما در مرحله پیشرفته، اغلب با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است و پزشکان، هنوز مدیریت این بیماری را به دلیل عدم پاسخ پایدار به رژیم‌های درمانی اولیه و فقدان کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در محیط‌های پس از ایمونوتراپی/درمانی مولکولی هدفمند، دشوار می‌دانند. ظهور اهداف درمانی جدید، برگرفته از داده‌های بالینی در مورد مشخصات ژنتیکی ملانوسیت‌ها و شناسایی عوامل مولکولی دخیل در پاتوژنز عامل بدخیمی است. در مقاله حاضر، چالش‌های تشخیصی، بیولوژی مولکولی و ژنتیک ملانومای بدخیم و هم‌چنین گزینه‌های درمانی فعلی برای بیماران مبتلا به این تشخیص را ارائه می‌کنیم.

کلیدواژه‌ها: بیولوژی مولکولی، ژنتیک، ملانوما، پیامدهای بالینی

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۲۶

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۳): ۱۶۹-۱۵۷

مقدمه

ملانوما نوعی سرطان است که از رشد کنترل‌نشده ملانوسیت‌ها منشأ می‌گیرد؛ درحالی‌که می‌تواند در قسمت‌های مختلف بدن، ازجمله سطوح مخاطی، لایه پرعروق تغذیه‌کننده چشم و پرده‌های مغز رخ دهد. این بررسی برروی ملانومای پوستی تمرکز دارد. ملانومای پوستی علت اصلی مرگ‌ومیر در میان سرطان‌های پوست است و میزان بروز آن به‌طور مداوم در حال افزایش است. سازمان جهانی بهداشت گزارش می‌دهد که این سرطان، پنجمین سرطان شایع در مردان و ششمین سرطان شایع در زنان است و تخمین زده می‌شود که ۳۲۵۰۰۰ مورد جدید در سراسر جهان در سال ۲۰۲۰ وجود داشته باشد[۱].

اگرچه تنها ۱۰ درصد از سرطان‌های پوست را تشکیل می‌دهد؛ اما بیش از ۹۰ درصد مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پوست را به همراه دارد. این بیماری افراد در تمام سنین را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و میانگین سنی در تشخیص، ۶۳ سال و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در افراد ۲۵ تا ۲۹ ساله است[۲].

بروز ملانوما در زنان جوان در حال افزایش است. یک مطالعه افزایش ۵۰ درصدی موارد ملانوما را در بین زنان ۱۸ تا ۳۹ ساله بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۹ نشان داد، درحالی که مطالعه دیگری نشان داد که بروز ملانوما در زنان جوان سریع‌تر از مردان جوان افزایش می‌یابد و بیشترین افزایش در زنان ۲۵ تا ۲۹ ساله دیده می‌شود[۳و۴]. عوامل متعددی ممکن است در افزایش بروز ملانوما در زنان جوان نقش داشته باشند؛ مانند تخریب لایه اوزون، سطوح بالای آلودگی و تغییرات آب‌وهوایی، افزایش استفاده از تخت‌های برنزه‌کننده و عدم آگاهی در مورد پیشگیری از سرطان پوست و اهمیت استفاده از اقدامات محافظتی مانند ضدآفتاب و لباس محافظتی[۵].

پرهیز از قرارگرفتن در معرض نور خورشید در ساعات اوج مصرف و استفاده از لباس‌های محافظتی، عینک آفتابی و کرم ضدآفتاب با حداقل SPF 15

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

راه‌های اصلی پیشگیری از ملانوما هستند.

مهم‌ترین اقدام پیشگیری، پیشگیری از آفتاب‌سوختگی در دوران کودکی و نوجوانی است. سایر عوامل خطرناک عبارتند از خال‌های غیرمعمول، تعداد زیاد خال خوش‌خیم، سابقه خانوادگی ملانوما و پوست مستعد سوختگی. جهش‌های ژرمینال در ژن CDKN2A، شایع‌ترین علت ملانومای ارثی است که حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد ملانوما را در خانواده‌ها تشکیل می‌دهد. با این حال، اکثر ملانوم‌ها (۹۰٪) پراکنده هستند. ملانوم‌های پوستی بالاترین میانگین تعداد جهش‌های سوماتیک در بین تمام تومورها را دارند. شایع‌ترین جهش‌های فعال‌کننده در ژن BRAF (به‌ویژه BRAF V600E و به‌دنبال آن BRAF V600K) است که در ۵۰ درصد بیماران یافت می‌شود و در ملانومای سطحی شایع‌تر است. جهش در ژن NRAS در ۱۵ تا ۲۰ درصد ملانوم‌ها یافت می‌شود، درحالی که جهش در ژن NF1 (نوروفیبرومین ـ۱) در ۱۵ درصد ملانوم‌ها یافت می‌شود. جهش در ژن KIT (که در ملانوم‌های مخاطی و لنتیژینوس آکرال بدخیم یافت می‌شود) در حدود ۱۰ درصد از بیماران وجود دارد. ملانوم لایه پرعروق تغذیه‌کننده چشم بیشتر با جهش در ژن‌های GNAQ/GNA1 همراه است[۶].

اگرچه بروز ملانوما اخیراً افزایش یافته است؛ اما این بیماری سابقه طولانی دارد و در گذشته ثبت شده است. اولین مورد ثبت‌شده ملانوما به قرن هفدهم برمی‌گردد؛ جایی که پزشکان تومورهای سیاه کشنده را در حال گسترش در بیماران توصیف کردند. در سال‌های بعد، تنها درمان ملانومای اولیه، برداشتن توسط جراحی و خارج‌کردن غدد لنفاوی بود. تنها در دهه ۱۹۴۰، با ظهور شیمی‌درمانی و کاربرد آن در درمان سرطان، پیشرفت اندکی در درمان ملانوما مشاهده شد[۷].

زیست‌شناسی انتشار ملانوما

گسترش، بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی از تومور اولیه در نواحی آناتومیکی دور به‌عنوان فرآیند متاستاتیک شناخته می‌شود. براساس گزارش انجمن سرطان آمریکا، حدود ۲۰٪ از افراد مبتلا به ملانوما، تومورهایی دارند که در زمان تشخیص متاستاتیک هستند[۳]. مسیر متاستاز ملانوما می‌تواند لنفاوی، هماتولوژی یا مستقیماً ازطریق بافت اطراف باشد.

اولین کسی که متاستاز ملانوما را توصیف کرد، ویلهلم بوشکه، متخصص پوست آلمانی در سال ۱۸۹۲ بود. بوشکه در مقاله خود مورد بیماری با ملانوم چشم (ملانومای چشمی) را که در کبد متاستاز ایجاد کرده بود، توصیف کرد. این یکی از اولین گزارش‌های متاستاز ملانوما در ادبیات پزشکی بود. از آن زمان، مطالعات بی‌شماری در مورد این فرآیند انجام شده است؛ اما تا به امروز، ما یک شکاف دانش مرتبط با تشکیل متاستاز را به ارث برده‌ایم[۷].

متاستاز موفقیت‌آمیز توسط پنج مرحله کلیدی آبشار متاستاتیک انجام می‌شود: تهاجم، ورود به عروق، گردش خون، ورود به بافت و کلونیزاسیون در محل‌های ثانویه تومور. سلول‌های بدخیم از تومور اصلی، قبل از ورود به خون یا عروق لنفاوی، به غشای پایه و بافت استرومایی اطراف نفوذ می‌کنند و توسط گردش خون به بیرون منتقل می‌شوند. آن‌ها به سلول‌های توموری در گردش (CTCs)، در جریان خون تبدیل می‌شوند و آن‌هایی که زنده می‌مانند و به اندام‌های دور می‌رسند، به سلول‌های توموری انتشاریافته (DTCs) تبدیل می‌شوند که پتانسیل تشکیل تومورهای ثانویه را دارند[۲۴و۲۵]. سلول‌ها به دو صورت وارد بافت اطراف می‌شوند: گروهی (تهاجم جمعی) و سلول‌های منفرد (تهاجم تک‌سلولی) در مرحله تهاجم موضعی.

در حالت دوم، سلول‌ها ممکن است ازطریق انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) عبور کنند تا غشای پایه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

جدول ۱: درمان هدفمند و فردی/ترکیبی در درمان ملانوما.

شماره	درمان هدفمند	آزمایشات بالینی	مطالعه
۱	dacarbazine، 1970	در ترکیب با مهارکننده‌های BRAF	Lui P.[۸]
۲	Interferon alpha-2b، 1995	آزمایش فاز سوم ECOG 1684	Dummer R.[۹]
۳	vemurafenib، یک مهارکننده BRAF، 2011	مطالعه BRIM-3	Kim A.[۱۰]
۴	dabrafenib، یکی دیگر از مهارکننده‌های BRAF و trametinib، یک مهارکننده MEK، 2013	آزمایشات BREAK-3 و METRIC	Planchard D.[۱۱]
۵	ipilimumab، اولین بازدارنده نقطه بازرسی ایمنی، 2013	مطالعه MDX010-20	Weber JS.[۱۲]
۶	pembrolizumab و nivolumab، 2014	مطالعات KEYNOTE-001 و CheckMate-066	Nanda VGY.[۱۳]
۷	ویروس‌های انکولیتیک T-VEC (talimogene laherparepvec)	(OPTiM) Oncovex Pivotal Trial in Melanoma	Ribas A.[۱۴] Andtbacka RHI.[۱۵]
۸	مهارکننده‌های نقطه بازرسی ایمنی، مانند آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 (مانند pembrolizumab و nivolumab) و آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4 (مانند ipilimumab)	درمان ترکیبی، مطالعات CheckMate-067	Carlino MS.[۱۶]
۹	آنتی‌بادی ضد LAG-3 با nivolumab	درمان ترکیبی برای تومورهای جامد	Koseła-Paterczyk H.[۱۷]
۱۰	آنتی‌بادی‌های ضد PD-1/PD-L1 با آنتی‌بادی‌های ضد LAG-3 (ژن فعال‌کننده لنفوسیت ۳)	درمان ترکیبی جدید NCT01968109	Tawbi HA.[۱۸] Huuhtanen J.[۱۹]
۱۱	ترکیب miR-34a با ipilimumab ترکیب miR-34a با vemurafenib	مهار هم‌زمان MiRNAها با استفاده از بازدارنده‌های خاص باعث کاهش انتشار CCL2 شد. هیچ تأثیری در مهار هر یک از MiRNAها وجود ندارد.	Vergani E.[۲۰]
۱۲	سلول‌های CAR-T، ۲۴ متاستاتیک و بیماران ملانوما	NCT01218867، 2010-2019	Yu J.[۲۱] Soltantoyeh T.[۲۲]
۱۳	ایمونوتراپی MAGE-A3	DERMA یک کارآزمایی فاز ۳، دوسوکور، تصادفی و کنترل‌شده با دارونما بر روی ۱۳۴۵ بیمار بود. هیچ مزیت بالینی ثبت نشد.	Dreno B.[۲۳]

(BM) پاره شود[۲۵].

اگرچه EMT فرآیندهای ذکرشده در بالا را در کارسینوم‌ها توصیف می‌کند؛ اما داده‌های در حال گسترش نقش آشکار EMT-TFs را در بدخیمی‌های غیراپیتلیال ـ مانند ملانوما که به‌عنوان تغییر فنوتیپ شناسایی می‌شود ـ نشان می‌دهد. این یک اصطلاح کلی‌تر اما احتمالاً مناسب‌تر هنگام درنظرگرفتن فرآیندهای مشابه EMT در ملانوما است.

متاستاز معمولاً به‌عنوان مکانیسمی دیده می‌شود که توسط متغیرهای ترجمه پلیوتروپیک (TWIST، Snail، ZEB ۱ و ۲) هدایت می‌شود که سلول‌های اپیتلیال را برای ورود به حالت مزانشیمی برمی‌گرداند. پس از انحلال لایه بازال، سلول‌های تومور به استروما می‌رسند؛ جایی که نیروی مضر آن‌ها تحت تأثیر مجموعه‌ای از سلول‌های استرومای مربوط به تومور قرار می‌گیرد که برای هر حالت از حرکت تومور مشخص هستند. سلول‌های توموری که به استروما حمله می‌کنند با فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، چربی‌ها، ماکروفاژها و سایر سلول‌های ساختار ایمنی، برخورد می‌کنند. ورود به داخل عروق با عبور از پری‌سیت و دیواره سلولی اندوتلیال اتفاق می‌افتد.

نئوپلاسم نئوآنژیوژنز را تحریک کرده و مویرگ‌ها را

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

شکل می‌دهد که در آن اتصالات سلول‌های اندوتلیال شکننده هستند و پوشش پری‌سیت پایینی از دیواره‌ها دارند. این فرآیند ورود سلول‌های تومور به گردش خون را آسان‌تر می‌کند. نئوآنژیوژنز تومور و اتصالات ضعیف بین سلول‌های اندوتلیال، توسط عوامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، سیکلواکسیژناز ـــ ۲ (COX-2)، MMP ۱ و ۲ هدایت می‌شوند[۲۶-۲۰]. میزان نفوذ سلول‌های توموری توسط فاکتور رشد ـ β (TGF-β)، که باعث تقویت نفوذ سلول‌های بدخیم به سد رگ‌های ریز می‌شود، تعیین می‌گردد. هنگامی که سلول‌های سرطانی به گردش خون می‌رسند، باید فشار هموداینامیک و سیستم ایمنی میزبان را تحمل کنند. آن‌ها این کار را با شکل‌دادن به خوشه‌های سلولی تومور و پلاکت‌های مشترک انجام و اساساً خود را برای ایمنی پوشش می‌دهند.

مکانی که CTC می‌تواند متوقف شود، اغلب با ترتیب گردش خون در بدن تعیین می‌شود. CTCها پس از درگیرشدن، یا وارد یک حالت نهفته می‌شوند که می‌تواند از ماه‌ها تا دهه‌ها طول بکشد یا بلافاصله شروع به گرفتن منطقه جدید می‌کنند. قابل ذکر است که حالت خواب با انعطاف‌پذیری سلول در ملانوم‌های جهش‌یافته NRAS و BRAF مرتبط است که منجر به افزایش بقا یا مقاومت درمانی می‌شود. سلول‌های تومور ازطریق مویرگ‌هایی که در آن گرفتار شدند، می‌توانند با رشد درون لومینال، عبور از سد مویرگ‌ها و تماس نزدیک با پارانشیم اندامی یا سلول‌های منفرد، از شکاف‌های اندوتلیوم و پری‌سیت‌ها عبور کنند[۳۲-۲۶].

محیطی که سلول‌های تومور در آن گرفتار می‌شوند با محیط اولیه متفاوت است. فرضیه‌ای که از طریق آن DTCها با محیط واقعی سازگار می‌شوند، این فرضیه را مطرح می‌کند که سلول‌های تومور با تغییر محیط برای سازگاری بهتر با نیازهای خود، یک جایگاه پیش متاستاتیک ایجاد می‌کنند.

این محیط جدید نیاز به متابولیسم سلول‌های سرطانی جدیدی دارد که یک حوزه ارزشمند تحقیقاتی نیز هست. شواهدی وجود دارد که متابولیسم ریزمحیط متاستاتیک توسط MiRNAها تنظیم می‌شود. به‌عنوان مثال، MiRNAهایی مانند miR-25، miR-125b و miR-155 در ملانوما تنظیم شده‌اند و هم‌چنین بیان آنزیم‌های دخیل در مسیرهای متابولیک را تنظیم می‌کنند. علاوه‌بر این، MiRNAها برای تنظیم بیان فاکتورهای رونویسی که در تنظیم متابولیسم سلول‌های سرطانی نقش دارند؛ مانند HIF1α و c-Myc، پیدا شده‌اند. این فاکتورهای رونویسی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم متابولیسم سلول‌های سرطانی شناخته می‌شوند و اغلب در ملانوما تنظیم نمی‌شوند. به‌طور کلی، نقش MiRNAها در تنظیم متابولیسم سلول‌های سرطانی در ملانوما، یک حوزه تحقیقاتی فعال است و مطالعات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های زیربنایی این فرآیند و شناسایی اهداف درمانی بالقوه موردنیاز است.

سلول‌های تومور پراکنده می‌توانند به میکرومتاستازهایی تبدیل شوند که درنهایت می‌توانند متاستازهای پایدار را تشکیل دهند. بخش بزرگ‌تر سلول‌های تومور یا در بافت میزبان منقبض می‌شوند یا پنهان می‌مانند که علاوه‌بر نابودی در جریان خون، مکانیسم متاستاز را بی‌اثر می‌کند. علاوه‌بر این، سلول‌های منتشرکننده منفرد نسبت به خوشه‌ها موفقیت کمتری دارند (که نشان‌دهنده نوعی انسجام است). چسبندگی بین سلول‌های ملانوما توسط N-cadherin، αvβ3-integrin، L1-CAM، AL-CAM و MCAM/MUC18 انجام می‌شود که برروی ملانوسیت‌ها بیان نمی‌شوند. این امر در مورد ملانوما نیز صادق است که به‌دلیل رفتار تهاجمی و تمایل زیاد به متاستاز شناخته شده است. با این حال، ملانوم با وجود ماهیت تهاجمی خود، یک کلونی‌ساز متاستاتیک ناکارآمد باقی می‌ماند[۳۲-۲۶].

MMP-2 (ماتریکس متالوپروتئیناز ـ ۲) و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

MMP-9 (ماتریکس متالوپروتئیناز ـ ۹) نیز در زمینه پیشرفت ملانوما و متاستاز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این دو MMP یکی از شناخته‌شده‌ترین اعضای خانواده ماتریکس متالوپروتئیناز در رابطه با ملانوما هستند. MMP-2 و MMP-9 متالوپروتئینازها هستند؛ به این معنی که آن‌ها قادر به تجزیه کلاژن‌های نوع چهار و پنج، اجزای کلیدی ماتریکس خارج سلولی هستند. آن‌ها در تجزیه ماتریکس خارج سلولی، گسترش تهاجم سلول‌های تومور، رگ‌زایی (تشکیل رگ‌های خونی جدید) و متاستاز نقش دارند.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیان و فعالیت MMP-2 و MMP-9 در سلول‌های ملانوما در مقایسه با سلول‌های طبیعی پوست افزایش می‌یابد. این افزایش بیان با فنوتیپ تهاجمی‌تر و متاستاتیک‌تر در ملانوما همراه است.

MMP-2 و MMP-9 توسط سلول‌های ملانوما و سلول‌های استرومایی در ریزمحیط تومور ترشح می‌شوند. آن‌ها ماتریکس خارج سلولی را تجزیه می‌کنند و به سلول‌های ملانوما اجازه می‌دهند تا به بافت‌های اطراف حمله کنند، به رگ‌های خونی یا عروق لنفاوی نفوذ کنند و به مکان‌های دور در بدن انتشار یابند. علاوه‌بر نقش آن‌ها در ترویج تهاجم و متاستاز، MMP-2 و MMP-9 در جنبه‌های دیگر پیشرفت ملانوما نیز دخیل بوده‌اند. آن‌ها می‌توانند با افزایش آزادشدن عوامل پیش‌رگ‌زایی و تغییر شکل رگ‌های خونی درون تومور، رگ‌زایی را تحت‌تأثیر قرار دهند. علاوه‌بر این، آن‌ها با تجزیه اجزای سیستم ایمنی به فرار ایمنی کمک می‌کنند و سلول‌های ملانوما را قادر می‌سازند تا از تشخیص و تخریب توسط سیستم ایمنی فرار کنند[۳۳].

عوامل زیادی وجود دارند که می‌توانند به کارایی کلونیزاسیون متاستاتیک کمک کنند، ازجمله ظرفیت سلول‌های سرطانی برای زنده‌ماندن بیشتر در گردش خون سیستمیک، توانایی غلبه‌بر نظارت ایمنی و قدرت سازگاری و رشد در ریزمحیط ناحیه دور.

آسیب‌شناسی تشخیصی ملانوما

ویژگی‌های بافت‌شناسی ملانوم‌ها از ویژگی‌های لنفوم‌ها، سارکوم‌ها، تومورهای نوروانداوکرین و کارسینوم‌های سلولی مرکل تقلید می‌کند.

جدول ۲: آسیب‌شناسی ملانوما.

شماره	نشان‌گر ملانوسیتی	تشخیص، پیش‌آگهی یا تکثیر ملانوما
۱	پروتئین S-100 با ایزوفرم‌های مختلف S-100A2 ،00A1 و S-100A4 زیرگروه‌های S100B، S100P، S100A4، S100A6 و S100A13	شناسایی نئوپلاسم ملانوسیتی احتمالی[۱۶و۳۴]
۲	HMB 45 «ملانومای سیاه انسان» در سال ۱۹۸۶ شناسایی شد.	شناسایی یک گلیکوپروتئین ملانوزومی (Pmel17)[۳۵و۳۶]
۳	MART-1—Melan A	نشانگر هیستوپاتولوژیک برای پیش‌سازهای ملانوسیتی[۳۶و۳۷]
۴	پروتئین تنظیم‌کننده چرخه سلولی Ki67	سطح Ki67 بیشتر، پیش‌آگهی بدتر[۳۸و۳۹]
۵	تایروزیناز	IHC به‌شدت مثبت در ۸۴ درصد موارد ملانوم. تایروزیناز به‌طور منفی رگ‌زایی تقلیدی را تنظیم می‌کند که منجر به عملکرد ضدسرطانی تایروزیناز در ملانوما می‌شود[۴۰و۴۱].
۶	MITF (فاکتور رونویسی مرتبط با میکروفتالمی)	نسبت پایین MITF/AXL = مقاومت اولیه در برابر چندین داروی هدفمند[۴۲و۴۳]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

جدول ۳: تغییرات ژنتیکی/سوماتیک موجود در ملانومای پوستی.

مطالعه	جهش سوماتیک و ژرمینال	جهش‌های ژن/پروتئین	گروه/بیماران
Orlova KV و همکاران[۴۴]	جهش‌های سوماتیک BRAF V600E/K شناسایی شد. ◆ در ۲۸۴ بیمار (۸۹/۹٪) ◆ زیرگروه‌های نادر جهش V600K، V600D، V600R در ۳۲ بیمار ◆ درمان اول TT ترکیبی را دریافت کرد. ◆ درمان دوم ◆ vemurafenib (V) به‌علاوه cobimetinib (C)	BRAF V600E/K V600K، V600D، V600R	۳۸۲ بیمار مبتلا به ملانوم جهش‌یافته BRAF V600
Ascierto PA و همکاران[۴۵]	جهش‌های سوماتیک در BRAF ◆ ترکیب vemurafenib (V) به‌علاوه cobimetinib (C) ◆ اثر طولانی‌مدت مفید با درمان با مهارکننده BRAF و MEK.	BRAF	۴۸ بیمار تحت شبه‌دارو vemurafenib
del Carmen Álamo و همکاران[۴۶]	vemurafenib/cobimetinib بین ماه مه ۲۰۱۸ تا مارس ۲۰۱۹.	BRAF V600E	۴۱ بیمار مبتلا به ملانومای پیشرفته
Bobos M و همکاران[۴۷]	جهش ژرمینال ◆ غیرفعال‌کردن سرکوبگر تومور BAP1 در ترکیب با فعال‌کردن جهش BRAF یا NRAS	BAP1 NRAS یا BRAF	۲۵ مورد مرگبار ملانومای اسپیتز متاستاتیک در بیماران ۱۷ ساله یا جوان‌تر، بین سال‌های ۱۹۴۹ تا ۲۰۰۶
	جهش‌های سوماتیک ◆ احتمال جهش BRAF در بیماران کمتر از ۴۰ سال به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است. ◆ جهش‌های بیماری‌زای ژرمینال در ژن BAP1 منجر به سندرم مستعد سرطان می‌شود. ◆ ملانوما با CSD بالا/ملانوما بدخیمی لنتیگو با BRAFV600K شایع‌تر از BRAFV600E ◆ جهش‌ها، جهش‌های NF1 در ۳۰٪ و KIT ◆ افزایش فرکانس جهش در TP53 و ARID2 و ناهنجاری‌های کروموزومی ◆ مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی (ICB)	BRAFV600K BRAFV600E NF1 و KIT	
Halse H و همکاران[۴۸]	جهش‌های سوماتیک ◆ پانل سلول T (CD8+) سلول‌های T، CD4+ سلول‌های T و سنجش Treg توسط فلوسایتومتری ◆ وجود CD8+PD-1+ ◆ IL-7Rα-، CD4+PD-1+ و CD4+OX40+ سلول‌های T نشان‌دهنده سلول‌های T فعال‌شده در تومور است. ◆ سلول‌های ملانوما سلول‌های غالب موجود در MelTIL024 و MelTIL026 بودند. ◆ بازدارنده مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی ◆ ضد CTLA4 (ipilimumab) ◆ ضد PD-1 به‌تنهایی (pembolizumab یا nivolumab)	CTLA4	بافت تومور از ۲۱ بیمار که برای مرحله سوم (۳۸٪) یا مرحله چهارم (۶۲٪) بیماری تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

Heppt MV و همکاران[۴۹]	◆ جهش در BRAF و NRAS در ۴۰/۱ و ۲۴/۴ درصد موارد شناسایی شد. ◆ BRAF در ۸۷ مورد (۴۰/۱٪) جهش‌یافته بود درحالی که ۵۳ بیمار (۲۴/۴٪) جهش NRAS را نشان دادند. ◆ بیشترین بخش از زیرگروه NM تهاجمی در بیماران جهش‌یافته NRAS (۵۰٪) مشاهده شد. ◆ مهارکننده‌های کیناز ◆ مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی (ICB) همراه با ipilimumab، nivolumab یا pembrolizumab	BRAF یا NRAS	نمونه‌های ملانوما از ۲۱۷ بیمار با پایروسکوئنسینگ و سانگر
Garraway LA و همکاران[۵۰] Muller J و همکاران[۴۲]	MITF به مقاومت ملانوما به دارو کمک می‌کند.	BRAF NRAS	۲۰۰ نمونه بافت از ملانوم متاستاتیک
Wolf Horrell EM[۵۱]	MC1R (گیرنده ملانوکورتین ۱) رنگدانه پوست، خطر ملانوم و پاسخ‌های UV را تنظیم می‌کند.	MSH-MC1R بی‌اثر	محور MSH-MC1R داروی هدف، برای پیش‌گیری یا درمان ملانوما
Spagnolo F و همکاران[۵۲]	◆ ژن CDK4 (کیناز وابسته به سیکلین ۴) ◆ تومور را مهار می‌کند. ◆ سرکوبگر RB1	ژن CDK4	افزایش تکثیر با فعال‌سازی سیگنال‌دهی ERK
Hélias-Rodzewicz Z و همکاران[۵۳]	◆ ملانوم‌های جهش‌یافته NRAS ◆ از مارس ۲۰۱۳ تا می ۲۰۱۵ روی ۲۶۷ ملانومای پوستی	NRAS Q61	جهش NRAS Q61 در ۴۸ بیمار (۱۸٪) پیش‌بینی‌کننده نتایج ضعیف‌تر
Mitchell S. Stark و همکاران[۵۴]	MAP3K5 و MAP3K9 جهش‌یافته در ۲۵٪ از ۸ رده سلولی ملانوما	MAP3K5 و MAP3K9	این ژن‌های جهش‌یافته ممکن است به پیشرفت بیماری و مقاومت به درمان کمک کنند.
Nissan MH و همکاران[۵۵]	NF1، یک پروتئین فعال‌کننده RAS GTPase	جهش‌های NF1 (نوروفیبرومین ۱)	ازدست‌دادن NF1 با فعال‌سازی RAS همراه است.

به‌عنوان مثال، هر دو نشانگرهای سایتوکراتین اپیتلیال ۲۰ و اندوتلیال را بیان می‌کنند بنابراین، ملانوم‌ها را به یک چالش جدی حتی برای یک پاتولوژیست باتجربه تبدیل می‌کند.

بررسی ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای مولکولی یک گام حیاتی برای تشخیص ملانومای بدخیم است؛ اما علاوه‌بر آن، در مرحله‌بندی، ارزیابی پیش‌آگهی، مدیریت درمان و پیش‌بینی عود بیماری نیز مهم است. داده‌های مولکولی فعلی توصیه می‌کنند که ملانوما باید به‌عنوان یک گروه ناهمگن از ضایعات با تغییرات مشخص در سطح مولکولی ارزیابی شود که شامل تغییرات مکانیسم‌های سلولی مانند سیگنال‌دهی سلولی، تمایز سلولی، چسبندگی سلولی و آپوپتوز است[۳۴].

پروتئین‌های متعددی وجود دارند که معمولاً به‌عنوان نشانگر ملانوما در آزمایش ایمونوهیستوشیمی (IHC) استفاده می‌شوند.

ژنتیک ملانوما

جهش‌های ژرمینال

جهش‌های رده زایشی تغییرات ژنتیکی هستند که در DNA سلول‌های تولید مثلی (تخمک و اسپرم) رخ می‌دهند و می‌توانند از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند. این جهش‌ها در تمام سلول‌های بدن فرد وجود دارد و می‌تواند خطر ابتلا به برخی بیماری‌ها ازجمله ملانوما را افزایش دهد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

جهش‌های سوماتیک

جهش‌های سوماتیک به تغییرات یا جهش‌هایی اشاره دارند که در DNA یک سلول خاص یا گروهی از سلول‌ها در بدن رخ می‌دهند. این تغییرات می‌توانند در طول عمر فرد به ارث رسیده یا به‌دست آیند و می‌توانند بر نحوه عملکرد سلول‌ها تأثیر بگذارند.

در ملانوما، تغییرات سوماتیک می‌تواند در ژن‌هایی که رشد و تقسیم سلول‌ها را تنظیم می‌کنند؛ مانند انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور رخ دهد. این تغییرات می‌تواند منجر به رشد کنترل‌نشده و تقسیم سلول‌ها شود که منجر به تشکیل تومور می‌شود.

نواحی غیر رمزکننده

تلاش‌های اخیر بر کشف نواحی غیر رمزکننده ژنوم، ازجمله عناصر تنظیم‌کننده و RNAهای غیررمزکننده، برای درک بهتر سهم آن‌ها در ایجاد ملانوما و خطر ارثی متمرکز شده‌اند. تکنیک‌هایی مانند توالی‌یابی ایمونوپرسی‌پتاسیون کروماتین (ChIP-seq) و تعیین توالی RNA (RNA-seq) نقش تغییرات ژنومی رمزکننده را در پیشرفت ملانوما و پاسخ درمانی روشن کرده‌اند.

در زمینه ملانوما، MiRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه و اهداف درمانی، به‌دلیل دخالت آن‌ها در شروع، پیشرفت و متاستاز ملانوما مورد توجه قرار گرفته‌اند.

اختلال در تنظیم MiRNAها در ملانوما، می‌تواند ازطریق مکانیسم‌های مختلفی ازجمله تغییرات ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیک و تغییرات در ماشین‌آلات پردازش آن‌ها، رخ دهد. تغییر پروفایل‌های بیان MiRNA در ملانوما در مقایسه با پوست طبیعی مشاهده شده است و MiRNAهای خاص به‌عنوان انکوژن‌ها یا سرکوبگرهای تومور براساس اثرات آن‌ها بر رشد سلول‌های ملانوما، تهاجم و پاسخ ایمنی شناسایی شده‌اند.

MiRNAها در ملانوما در تنظیم چندین مسیر سیگنالینگ کلیدی ازجمله مسیر MAPK (به‌عنوان مثال miR-211)، مسیر PI3K/AKT (به‌عنوان مثال miR-17-5p) و مسیر Wnt/β-catenin (به‌عنوان مثال miR-146a) نقش دارند. آن‌ها می‌توانند بیان ژن‌های هدف درگیر در این مسیرها را تعدیل کنند و فرایندهای سلولی حیاتی برای رشد و پیشرفت ملانوما را تحت‌تأثیر قرار دهند.

علاوه‌براین، MiRNAها در مکانیسم‌های فرار ایمنی ملانوما دخیل بوده‌اند. برخی از MiRNAها می‌توانند بیان مولکول‌های نقطه بازرسی ایمنی مانند PD-L1 را تنظیم کنند و درنتیجه بر پاسخ ایمنی علیه سلول‌های ملانوما تأثیر بگذارند. MiRNAهای تنظیم‌نشده در ملانوما هم‌چنین می‌توانند بر ریزمحیط تومور، ازجمله تنظیم رگ‌زایی، التهاب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی تأثیر بگذارند[۵۸-۵۶].

با توجه به پایداری و قابلیت تشخیص آن‌ها در نمونه‌های بیولوژیکی مختلف، MiRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی برای تشخیص ملانوما، پیش‌آگهی و پیش‌بینی پاسخ درمانی، نویدبخش هستند. شناسایی اثرات MiRNA خاص مرتبط با انواع مختلف ملانوما، پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی پتانسیل هدایت تصمیمات درمانی شخصی و بهبود نتایج بیمار را دارد.

بحث

ملانوما یک بیماری بسیار خطرناک است. این یک بیماری متنوع و پیچیده است که تشخیص و درمان آن می‌تواند دشوار باشد. درک فرآیندهایی که باعث ملانوما می‌شوند و به آن‌ها اجازه می‌دهند از سیستم ایمنی دوری کنند، به ما کمک خواهد کرد تا گزینه‌های تشخیصی و درمانی بهتری برای این بیماری توسعه دهیم.

با توجه به پیچیده‌بودن برنامه‌ریزی مجدد مسیرهای مرگ سلولی و بقا در طول ایجاد ملانوما، یک درمان «جدید و بسیارمؤثر» برای ملانوما

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

غیرممکن به‌نظر می‌رسد. درمان(های) مؤثر به‌طور قطع مستلزم ترکیبی از داروهای متعددی است که برای مکانیسم‌های مقاومت متمایز طراحی شده‌اند. با وجود تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیک متعدد، سلول‌های ملانوما به بیان پروتئین‌های درگیر در آخرین مراحل آپوپتوز ادامه می‌دهند. همان‌طور که قبلا گفته شد، تکنیک‌هایی با هدف بهره‌برداری از این ویژگی و کشتن سلول‌های ملانوما با دورزدن یا غلبه‌بر نقص‌های مرگ بالادست، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مدل‌های تجربی به همراه داشته‌اند. این مطالعات در حال انتقال به محیط‌های بالینی هستند و ما باید مشتاق پیروزی علم در برابر این بیماری خطرناک باشیم.

References

1. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. JAMA Dermatol 2022; 158: 495-503.
2. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, et al. Cutaneous melanoma: Etiology and therapy. Codon Publ 2017.
3. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, et al. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 35-42.
4. Roh MR, Eliades P, Gupta S, et al. Cutaneous melanoma in women. Int J Womens Dermatol 2017; 3: S11-5.
5. Bharath AK, Turner RJ. Impact of climate change on skin cancer. J R Soc Med 2009; 102: 215-18.
6. Toussi A, Mans N, Welborn J, et al. Germline mutations predisposing to melanoma. J Cutan Pathol 2020; 47: 606-16.
7. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: From mummies to mutations. Melanoma Res 2012; 22: 114.
8. Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33: 665-80.
9. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol oncology 2006; 24: 1188-194.
10. Kim A, Cohen MS. The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. Expert Opin Drug Discov 2016; 11: 907-16.
11. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: An open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 984-93.
12. Weber JS, Dummer R, De Pril V, et al. MDX010-20 Investigators: Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer 2013; 119: 1675-682.
13. Nanda VG, Peng W, Hwu P, et al. Melanoma and immunotherapy bridge 2015: Naples, Italy. 1–5 December 2015. J Transl Med 2016; 14: 1-27.
14. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. Cell 2018; 174: 1031-032.
15. Andtbacka RH, Collichio F, Harrington KJ, et al. Final analyses of OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. J Immunother Cancer 2019; 7: 1-1.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

16. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. Lancet 2021; 398: 1002-014.
17. Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Nivolumab+ relatlimab for the treatment of unresectable or metastatic melanoma. Expert Opin Biol Ther 2023 (just-accepted).
18. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. N Engl J Med 2022; 386: 24-34.
19. Huuhtanen J, Kasanen H, Peltola K, et al. Single-cell characterization of anti-LAG-3 and anti-PD-1 combination treatment in patients with melanoma. J Clin Investig 2023; 133.
20. Vergani E, Di Guardo L, Dugo M, et al. Overcoming melanoma resistance to vemurafenib by targeting CCL2-induced miR-34a, miR-100 and miR-125b. Oncotarget 2016; 7: 4428.
21. Yu J, Wu X, Yan J, et al. Anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor T cell therapy for the treatment of Chinese melanoma patients. J Hematol Oncol 2018; 11: 1-5.
22. Soltantoyeh T, Akbari B, Karimi A, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: Challenges and road ahead. Cells 2021; 10: 1450.
23. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 916-29.
24. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, et al. Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. Signal Transduct Target Ther 2020; 5:28.
25. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. cell 2009; 139: 871-90.
26. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. Cell 2011; 147: 275-92.
27. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. Nature 1980; 283: 139-46.
28. Petrushev B, Tomuleasa C, Susman S, et al. The axis of evil in the fight against cancer. Rom J Intern Med 2011; 49: 319-25.
29. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: Diversity and escape mechanisms. Nat Rev Cancer 2003; 3: 362-74.
30. Fidler IJ, Gersten DM, Hart IR. The biology of cancer invasion and metastasis. Adv Cancer Res 1978; 28: 149-250.
31. Susman S, Tomuleasa C, Soritau O, et al. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist's point of view. J Balk Union Oncol 2012; 17: 230-36.
32. Romano G, Kwong LN. miRNAs, melanoma and microenvironment: An intricate network. Int J Mol Sci 2017; 18: 2354.
33. Hofmann UB, Westphal JR, Waas ET, et al. Matrix metalloproteinases in human melanoma cell lines and xenografts: Increased expression of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) correlates with melanoma progression. Br J Cancer 1999; 81: 774-82.
34. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: New approaches and classification. Br J Dermatol 2021; 185: 282-93.
35. Rothberg BE, Moeder CB, Kluger H, et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. Mod Pathol 2008; 21: 1121-129.
36. Mahmood MN, Lee MW, Linden MD, et al. Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells. Mod Pathol 2002; 15: 1288-293.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

37. Khammari A, Labarrière N, Vignard V, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous Melan-A/MART-1-specific cytotoxic T lymphocyte clones. J Investig Dermatol 2009; 129: 2835-842.

38. Liu Q, Peng Z, Shen L, et al. Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 in melanoma: a meta-analysis. Front Oncol 2021; 11: 737760.

39. Torres-Cabala C, Li-Ning-Tapia E, Hwu WJ. Pathology-based biomarkers useful for clinical decisions in melanoma. Arch Med Res 2020; 51: 827-38.

40. Kamo H, Kawahara R, Simizu S. Tyrosinase suppresses vasculogenic mimicry in human melanoma cells. Oncol Lett 2022; 23: 1-9.

41. Vargas AJ, Sittadjody S, Thangasamy T, et al. Exploiting tyrosinase expression and activity in melanocytic tumors: Quercetin and the central role of p53. Integr Cancer Ther 2011; 10: 328-40.

42. Müller J, Krijgsman O, Tsoi J, et al. Low MITF/AXL ratio predicts early resistance to multiple targeted drugs in melanoma. Nat Commun 2014; 5: 5712.

43. Dilshat R, Fock V, Kenny C, et al. MITF reprograms the extracellular matrix and focal adhesion in melanoma. Elife 2021; 10: e63093.

44. Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: Results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (Experience)(ADMIRE). Cancers 2021; 13: 2529.

45. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAF V600 mutation–positive advanced melanoma: Extended follow-up of the coBRIM study. Clin Cancer Res 2021; 27: 5225-235.

46. Álamo MD, Ochenduszko S, Crespo G, et al. Durable response to vemurafenib and cobimetinib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma in routine clinical practice. OncoTargets Ther 2021: 5345-352.

47. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. Ital J Dermatol Venereol 2021; 156: 300-21.

48. Halse H, Colebatch AJ, Petrone P, et al. Multiplex immunohistochemistry accurately defines the immune context of metastatic melanoma. Sci Rep 2018; 8: 11158.

49. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: A German study from routine care. BMC Cancer 2017; 17: 1-2.

50. 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.

51. Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 receptor: Structure, function, and regulation. Front Genet 2016; 7: 95.

52. Spagnolo F, Dalmasso B, Tanda E, et al. Efficacy of BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF-mutant advanced melanoma and germline CDKN2A pathogenic variants. Cancers 2021; 13: 2440.

53. Hélias-Rodzewicz Z, Funck-Brentano E, Terrones N, et al. Variation of mutant allele frequency in NRAS Q61 mutated melanomas. BMC Dermatol 2017; 17: 1-0.

54. 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: 165-69.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

55. 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: 2340-350.

56. Casula M, Paliogiannis P, Ayala F, et al. Germline and somatic mutations in patients with multiple primary melanomas: A next generation sequencing study. BMC Cancer 2019; 19: 1-10.

57. Tan JM, Tom LN, Jagirdar K, et al. The BRAF and NRAS mutation prevalence in dermoscopic subtypes of acquired naevi reveals constitutive mitogen-activated protein kinase pathway activation. Br J Dermatol 2018; 178: 191-97.

58. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, et al. Primary melanoma histologic subtype: Impact on survival and response to therapy. JNCI: J Nation Cancer Inst 2019; 111: 180-88.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]

A review of the molecular biology and pathology of melanoma

Farnaz Valizadeh, Ph.D

Department of Cell and Molecular Biology, Kish International Campus, University of Tehran, Kish, Iran

Received: Nov 26, 2023
Accepted: Dec 17, 2023
Pages: 157-169

Virtually all deaths in young patients with advanced skin tumors are caused by melanoma. Today, thanks to modern treatments, these patients survive longer or can even be cured. Advanced melanoma is often associated with a poor prognosis, and physicians continue to believe that the disease is difficult to treat due to the lack of durable response to initial treatment regimens and the lack of randomized clinical trials in the post-immunotherapy/targeted molecular therapy setting. New therapeutic targets are emerging based on preclinical data on the genetic profile of melanocytes and the identification of molecular factors involved in the pathogenesis of malignant transformations. In this article, we present the challenges of diagnosis, molecular biology and genetics of malignant melanoma, as well as current treatment options for patients with this diagnosis.

Keywords: molecular biology, genetics, melanoma, clinical implications

Corresponding Author:
Farnaz Valizadeh, Ph.D

Niayesh St., Mirmahna Blvd., Kish, Iran
Email: farnazvalizadeh92@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2023 Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-05]