

## CDKN2A (cyklin-dependent kinase inhibitor 2A) CDK4 (cyklin-dependent kinase 4)

---

- I když melanom tvoří pouze 4 % všech dermatologických malignit, je zodpovědný za 80 % všech úmrtí na rakovinu kůže. V evropské populaci představuje 1% případů všech nádorových onemocnění, přičemž zodpovídá za 2% z celkového počtu úmrtí na rakovinu.
- Mutace v genech CDKN2A a CDK4 mohou být rizikem pro vznik syndromu familiárního (dědičné formy) melanomu (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma, zkratka FAMMM).
- 5 -10% případů melanomů má dědičný původ. V genu CDKN2A se mutace vyskytují u 20-40% dědičných melanomů a 0,2-2% sporadických melanomů a zvyšují celoživotní riziko o 58-92%.
- V genu CDK4 jsou změny nalézány zřídka, jen u 2 - 3% případů.
- CDKN2A a CDK4 mají důležité funkce, kdy zamezují nekontrolovatelnému dělení buněk. Jedná se především o melanocyty, buňky zodpovědné za pigmentaci a tvorbu melaninu.
- U FAMMM je nejčastěji postižena kůže, zřídka může být nádor přítomen i ve stěně střeva, v oku, mozkomíšní pleně, pohlavních cestách a v dalších tkáních.
- Melanom bohužel rychle přechází do metastáz, napadá krev a lymfu, což může mít fatální následky.
- Mutace v CDKN2A jsou rizikové pro melanom a dědičný karcinom slinivky.
- V přítomnosti mutací je důležitá především prevence.

**ZÁKLADNÍ FUNKCE CDKN2A a CDK4 GENŮ SPOČÍVÁ V KONTROLE DĚLENÍ  
BUNĚK A OPRAVÁCH GENETICKÉ INFORMACE.**

## CO JSOU PIGMENTOVÉ NÉVY?

Prvními postiženými oblastmi na kůži bývají pigmentové névy neboli mateřská znaménka, která hrají roli ve 30-70% případech maligního melanomu.

Pigmentové névy vznikají díky poruše v embryonálním vývoji, přičemž se 20-30% mateřských znamének v průběhu života klinicky mění a mohou dát vznik nádoru. Ten se na kůži objevuje v podobě mnohočetných neobvyklých malformací, nejčastěji v oblasti trupu a na končetinách.

## CO JSOU MELANOCYTY?

Melanocyty produkují melanin, polymer založený na tyrosinu, ve specializovaných organelách příbuzných lysozomu, melanosomech. Syntéza melaninu je katalyzována enzymem tyrosinásou a zahrnuje některé toxické meziprodukty, které právě melanosom redukuje, čímž chrání buňku před škodlivými účinky těchto sloučenin.

Během melanogeneze se syntetizují dva melaninové pigmenty, eumelanin, který je hnědý/černý a pheomelanin, který je žlutý/červený. Lidé, kteří produkují převážně eumelanin, mají hnědé nebo černé vlasy a tmavou pleť, která se snadno opálí. Eumelanin také chrání pokožku před poškozením způsobeným UV zářením. Lidé, kteří produkují převážně pheomelanin, mají zrzavé nebo blondaté vlasy, pihy a světle zbarvenou pleť, která se špatně opaluje. Vzhledem k tomu, že pheomelanin nechrání pokožku před UV zářením, lidé s více pheomelaninem mají mnohem větší riziko poškození kůže způsobené slunečním zářením.

## MELANOM A UV-ZÁŘENÍ?

Z environmentálních vlivů je pro vznik melanomu zásadní ultrafialové záření. UV záření působí pravděpodobně jako spouštěč. Nejrizikovější je expozice UV záření v dětství, ale ani expozice v dospělosti není bezvýznamná. Nejvíce nebezpečné jsou nárazové

pobyty na přímém slunci spojené se solární dermatitidou. Taktéž se nedoporučuje návštěva solárií.

UV záření poškozuje DNA tak, že buňky se sami destruují nebo trvale zastavují buněčné dělení. Nicméně melanocyty jsou odolnější k UV záření než jiné druhy buněk a pokud dojde k poškození jejich DNA, tak melanocyty téměř nikdy nepodstoupí buněčnou smrt. Proto začnou abnormální melanocyty růst a začnou se v nich kumulovat mutace zejména v genech, které řídí buněčný cyklus. Nakonec se můžou buňky nekontrolovatelně množit a bránit se zániku, což vede k tvorbě a růstu melanomu.

Ze studií však vyplývá, že přerušované sluneční záření zvyšuje riziko daleko více než kumulativní sluneční záření. V dnešní době už proto není UV záření považováno za hlavní příčinu vzniku melanomu vzhledem k tomu, že u nejvíce ohrožených typů (světlá kůže, světlé vlasy) se melanomy nevyskytují na těch místech, které jsou nejvíce exponovány slunečnímu záření, ale na místech jako jsou dlaně, plošky nohou, sliznice dutiny ústní, genitálu a podobně.

#### KDO JE NEJVÍCE OHROŽEN?

- pacienti s již diagnostikovaným melanomem nebo melanomem v rodině
- pacienti s velkým počtem dysplastických névů
- pacienti s genetickou predispozicí
- pacienti s imunosupresí
- vnímavějšími jedinci jsou pacienti se světlým fototypem kůže, se světlou barvou vlasů a také jedinci s četnými pihami a světlou barvou očí

#### VÝSKYT GENETICKÝCH MUTACÍ V GENU CDKN2A A CDK4?

Gen CDKN2A je zodpovědný za asi 25-50 % hereditárních melanomů a 0,2-2 % sporadických melanomů. Kromě rizika melanomů mohou mít přenašeči také zhruba 11-17 % riziko vzniku nádorů pankreatu. Klíčové mutace genu CDK4 byly prozatím potvrzeny pouze v několika rodinách.

Dědičné formy nádorů jsou poměrně vzácné, vyskytují se jen u 5-10% populace. Vyznačují se rychlým růstem a mladým věkem pacientek, objevují se zhruba o 7–10 let dříve. Často jsou hůře viditelné. Nejvíce jsou ohroženi příbuzní pacientů s melanomem a u nich se mutace vyskytují nejčastěji (až u 45%).

JAKÉ JSOU TESTY DOSTUPNÉ PRO TESTOVÁNÍ GENŮ CDKN2A A CDK4?

- Molekulárně-genetická vyšetření oblastí genů CDKN2A a CDK4.

**Pokud chcete vědět více o genech CDKN2 A CDK4, navštivte:**

- [https://dspace.icu.cz/bitstream/handle/123456789/24702/BP\\_FAMMM.pdf?sequence=1](https://dspace.icu.cz/bitstream/handle/123456789/24702/BP_FAMMM.pdf?sequence=1)
- [https://wstag.icu.cz/StagPortletsJSR168/PagesDispatcherServlet?pp\\_destElement=%23ssSouboryStudentuDivId\\_5342&pp\\_locale=cs&pp\\_reqType=render&pp\\_portlet=souboryStudentuPagesPortlet&pp\\_page=souboryStudentuDownloadPage&pp\\_nameSpace=G230136&soubidno=187235](https://wstag.icu.cz/StagPortletsJSR168/PagesDispatcherServlet?pp_destElement=%23ssSouboryStudentuDivId_5342&pp_locale=cs&pp_reqType=render&pp_portlet=souboryStudentuPagesPortlet&pp_page=souboryStudentuDownloadPage&pp_nameSpace=G230136&soubidno=187235)