



**TURUN  
YLIOPISTO**

## **Melanosyytistä melanoomaksi**

LuK-tutkielma

Turun Yliopisto

Bioteknologian laitos

Biokemia

05/2024

Saara Sihvo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO  
Bioteknologian laitos  
SAARA SIHVO: Melanosyytistä melanoomaksi  
LuK-tutkielma, 26 sivua  
Biokemia  
Toukokuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

---

Syöpä on yleisnimitys sairauksille, joissa erilaisten mutaatioiden seurauksena syntyy hallitsemattomasti jakaantuvia syöpäsoluja. Melanooma on ihosyöpä, joka kehittyy melanosyyteistä niiden eri kehitysvaiheissa. Melanooman mahdollisina alkuperäissoluina pidetään melanoblasteja eli melanosyyttien esiasteita, melanosyyttien kantasoluja sekä kypsiä melanosyyttejä. Melanosyytit ovat melaniinipigmenttiä tuottavia soluja, joiden tärkein tehtävä on suojata ihosoluja auringon UV-säteilyn vaurioittavalta vaikutukselta. Melaniinin ihoa suojaava vaikutus perustuu sen kykyyn absorboida UV-säteilyä. Melaniinia sisältävät rakkulat asettuvat ihosoluissa niiden tuman ympärille suojavaipaksi.

Melanooman syntymisen kannalta tärkeimpiä riksitekijöitä ovat UV-säteily, ihotyyppi, geneettiset muutokset, immuunipuutostilat ja krooniset tulehdukset. Ympäristötekijöistä UV-säteily on pääasiallinen melanooman kehittymiseen vaikuttava riskitekijä sen DNA:ta vaurioittavan vaikutuksen vuoksi. Geneettiset muutokset kohdistuvat solujen elinkaarta ja lisääntymistä kontrolloiviin geeneihin. Melanooma voi kehittyä joko luomista tai ilman esiastetta, spontaanisti. Melanooman kehitys voi edetä erilaisten väliasteiden kautta invasiiviseksi ja metastaattiseksi taudiksi.

Melanooman hoito riippuu taudin etenemisasteesta. Paikallinen kasvain hoidetaan pääasiassa leikkauksella, kun taas metastaattisen taudin hoidossa käytetään lääkkeitä. Tärkeimpiä lääkkeitä ovat solujen lisääntymistä säätelevään signaalintireittiin kohdistuvat inhiboivat täsmälääkkeet ja T-soluvälitteistä immuunivastetta voimistavat vasta-aineet.

**Avainsanat:** melanooma, melanosyytti, melaniini, syöpä, UV-säteily

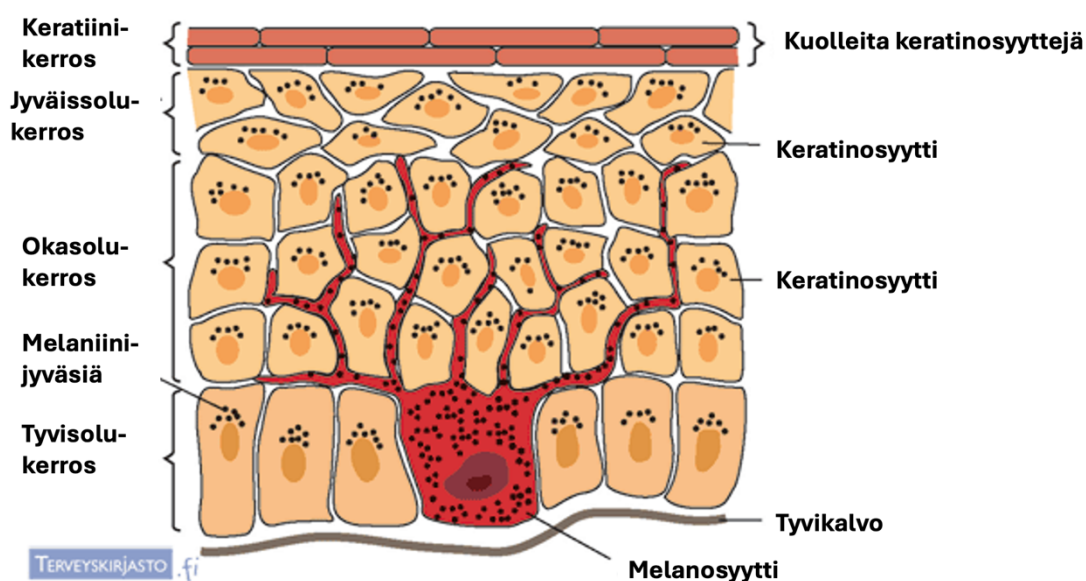
## SISÄLLYS

<b>1</b>	<b>JOHDANTO</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>YLEISTÄ SYÖVISTÄ</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>MELANOOMAN ESIASTESOLUT</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>MELANOOMAN KEHITYKSEN PÄÄTEKIJÄT</b>	<b>8</b>
4.1	UV-säteily ja ihotyypit	8
4.2	Geneettiset tekijät	8
4.3	Immuunipuutostilat ja tulehdukset	12
<b>5</b>	<b>MELANOOMAN ESIASTEET JA SPONTAANI SYNTYMINEN</b>	<b>13</b>
5.1	Synnynnäinen ja hankittu luomi	13
5.2	Välimuotoiset kasvaimet ja epäilyttävät luomet	13
5.3	Melanooman syntyminen ilman esiaistetta	14
<b>6</b>	<b>MELANOOMIEN LUOKITTELU</b>	<b>15</b>
6.1	CSD- ja ei-CSD-melanooma sekä raajojen ääriosien melanooma	15
6.2	Luokittelu varhaisen kasvutavan mukaan	16
6.3	Luokittelu ajavien geenien mukaan	17
6.4	Muualla kuin iholla esiintyvät melanoomat	17
<b>7</b>	<b>REITIT MELANOSYYTISTÄ MELANOOMAKSI</b>	<b>18</b>
7.1	Melanosyytistä luomeksi	18
7.2	Melanooma <i>in situ</i>	19
7.3	Melanooman muuttuminen invasiiviseksi ja metastaattiseksi	19
7.4	Melanoomasolujen fenotyypin vaihtaminen	20
7.5	Melanoomassa esiintyviä melanosyyttien kehitykseen vaikuttavia geenejä	21
<b>8</b>	<b>MELANOOMAN HOITO</b>	<b>22</b>
<b>9</b>	<b>PÄÄTELMÄT JA TULEVAISUUS</b>	<b>24</b>
	<b>LÄHTEET</b>	<b>25</b>

# 1 Johdanto

Melanosyyttiset kasvaimet saavat alkunsa melanosyyteistä tai niiden esiasteista eri kehitysvaiheissa. Kasvainten laatu vaihtelee hyvänlaatuisista luomista pahanlaatuisiin kasvaimiin eli melanoomiin. Melanooma on pahalaatuisin ihosyöpä, ja se aiheuttaa kaikista ihosairauksista eniten kuolemia. Vaarallisuudestaan huolimatta taudin ennuste on kuitenkin hyvä, mikäli kasvain havaitaan ajoissa ja se voidaan kirurgisesti poistaa ennen metastaasien syntyä. (Centeno ja muut 2023.)

Melanosyytit ovat melaniinipigmenttiä tuottavia monihaarisia soluja. Ne sijaitsevat ihon orvaskedessä eli epidermissä, sen alimmassa osassa eli tyvisolukerroksessa. (Centeno ja muut 2023.) Orvaskesi on ihon päällimmäisin kerros, joka muodostuu pääasiassa keratinosyyteistä. Melanosyyttien haarat ulottuvat tyvisolukerroksesta keratinosyyttien väleihin, jolloin yksi melanosyytti on vuorovaikutuksessa usean keratinosyytin kanssa (kuva 1). Melanosyytit määrittävät pigmentin määrän ja laadun avulla esimerkiksi ihon ja hiusten värin. Niiden tärkein tehtävä on kuitenkin suojata ihoa UV-säteilyn vaurioittavalta vaikutukselta ja siten myös ihosyövältä. (Centeno ja muut 2023.)



**Kuva 1.** Melanosyytit ihossa ja melaniinin sijoittuminen

Melanosyytit sijaitsevat ihon orvaskedessä, sen alimassa kerroksessa eli tyvisolukerroksessa. Ne ovat haaroittuneita soluja, joiden haarat ulottuvat useiden keratinosyyttien väleihin. Melanosyytit tuottavat melaniinipigmenttiä, ja niiden tärkein tehtävä on suojata ihoa UV-säteilyn vahingoittavalta vaikutukselta ja siten myös ihosyövältä. Melaniini on makromolekyylä, joka absorboi UV-säteilyä. Melanosyytit suojaavat ihoa siirtämällä melaniinia sisältävät melaniini-jväset eli melanosomit keratinosyyteille. Melanosomit asettuvat keratinosyyteissä suojavaipaksi solujen tuman ympärille. Keratiinikerros koostuu kuolleista keratinosyyteistä. Jväissolu-, okasolu- ja tyvisolukerrokset muodostuvat eri kehitysvaiheissa olevista keratinosyyteistä. Orvaskesi uusiutuu jatkuvasti

tyvisolukerroksen keratinosyyttien jakautuessa. Toinen syntyneistä soluista jää tyvisolukerrokseen ja toinen siirtyy ihokerroksissa ylöspäin. Tyvisolukerroksen solut kiinnittyvät tyvikalvoon.  
Kuva muokattu lähteestä Iivanainen 2024

Melaniini on UV-säteilyä absorboiva makromolekyyli, joka esiintyy kahdessa muodossa, tummana eumelaniinina ja punaisena feomelaniinina. UV-säteilyn keratinosyyteille aiheuttama vaurio aktivoi signaalintireitin, joka stimuloi melaniinin synteesin melanosyyteissä. (Shain ja Bastian 2016.) Melanosyytit suojaavat ihoa ja ihosolujen perimää siirtämällä melaniinipigmenttiä lähellä oleville, vaurioituneille keratinosyyteille. Melanosomit eli pigmenttiä sisältävät rakkulat siirtyvät melanosyyttien haaroista eksosytoosilla soluvälitilaan, josta keratinosyytit ottavat ne endosytoosilla itselleen. Melanosomit asettuvat suojavaipaksi keratinosyyttien tumien ympärille estäen siten UV-säteilyn haitallisia vaikutuksia solun DNA:han. Auringon UV-säteily kiihdyttää melanosyyttien toimintaa ja sen merkinä nähdään ihon ruskettuminen auringonvaloaltistuksen seurauksena. (Airola 2023; Centeno ja muut 2023.)

Melanosyyttejä on eniten ihossa, mutta niitä esiintyy myös muissa elimissä kuten silmässä ja limakalvoilla. Melanosyyttien anatomisesta paikasta riippuen voi syntyä ominaisuuksiltaan erilaisia melanoomatyppejä. (Centeno ja muut 2023; Shain ja Bastian 2016.)

Melanooman ilmaantuvuus on kasvanut 270 % vuodesta 1973 vuoteen 2002, ja diagnosoitujen melanoomien määrän kasvu jatkuu edelleen (Castro-Pérez ja muut 2023). Kasvu johtuu esimerkiksi väestön vanhenemisesta ja lisääntyneestä auringonotosta, jonka seurauksena altistutaan enemmän ultraviolettii- eli UV-säteilylle (Centeno ja muut 2023). Hoitokeinojen kehittyminen on kuitenkin merkittävästi parantanut taudin ennustetta.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan melanooman mahdollisia esiastesoluja, tärkeimpiä melanooman kehitykseen vaikuttavia tekijöitä ja erilaisia melanooman muodostumisreittejä. Lisäksi tutustutaan erilaisiin melanoomiin ja muutamiin mahdollisiin hoitokeinoihin.

## 2 Yleistä syöivistä

Syöpä on yleisnimitys taudeille, joissa erilaisten mutaatioiden seurauksena normaalit solut muuttuvat pahanlaatuisiksi alkaen lisääntyä hallitsemattomasti. Normaalitilassa solujen elinkaari on tarkasti säädelty ja solujen perimään syntyviä vaurioita korjataan jatkuvasti. Solujen säätely- ja korjausmekanismit saattavat kuitenkin pettää, jolloin perimän virheet jäävät korjaamatta eikä solujen jakautumista kontrolloida. Tämän seurauksena syntyy hallitsemattomasti jakautuvia pahanlaatuisia syöpäsoluja, jotka lisääntyessään muodostavat lopulta syöpäkasvaimen. (Ivaska 2023.)

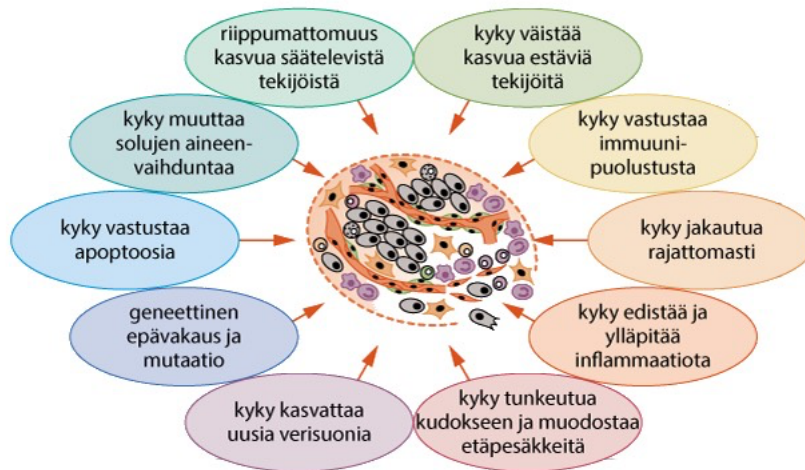
Elimistön immuunipuolustus pyrkii jatkuvasti tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. Synnynnäisen immuunipuolustusjärjestelmän soluja ovat esimerkiksi luonnolliset tappajasolut eli NK-solut (engl. *natural killer cells*), dendriittisolut, makrofagit ja neutrofiilit. Hankitulle puolustusjärjestelmälle kehittyy immunologinen muisti, josta vastuussa ovat lymfosyytit eli T- ja B-solut. Tällöin immuunisolut pystyvät tunnistamaan aiemmin tapaamansa vieraan antigeenin ja reagoimaan nopeasti sitä kohtaan, kun antigeeni ilmenee elimistössä uudestaan. Joissakin tilanteissa nämä puolustusmekanismit voivat kuitenkin pettää, jolloin syöpäsolut pääsevät lisääntymään ja leviämään. (Mustjoki 2023.)

Syöpä ei synny vain yhden geenivirheen seurauksena, vaan mutaatioita tarvitaan useissa solun kasvua, erilaistumista ja jakautumista säätelevissä geneissä. Näitä ovat proto-onkogeenit eli esisyöpägeenit ja tuumorisupressorigeenit eli kasvunrajoitegeenit. Esisyöpägeenit lisäävät solujen kasvua, kun taas kasvunrajoitegeenit estävät solujen kasvua ja jakautumista. Terveessä solukossa nämä geenit ovat tasapainotilassa, mutta syöpäsolussa niiden toiminta on muuttunut. Esisyöpägeenissä tapahtuva mutaatio muuttaa sen jatkuvasti aktiiviseen muotoon syöpägeeniksi, joka edistää solun jakautumista piittaamatta kasvua rajoittavista tekijöistä. Mutaatiot kasvunrajoitegeneissä saavat myös solut riippumattomaksi kasvua estävistä tekijöistä. Mutaatioita kertyy soluihin perimän kahdentumisen aikana tapahtuvien virheiden seurauksena tai jonkin karsinogeenin kuten säteilyn tai kemikaalialtistuksen takia. (Ivaska 2023.)

Syöpiä on monia erilaisia, ja niiden syntyminen ja leviäminen voivat tapahtua eri mekanismeilla. Esisyöpägeenien ja kasvunrajoitegeenien mutaatioiden seurauksena syöpäsolut kykenevät siis lisääntymään hallitsemattomasti. Tämän lisäksi syöville on useita muita pahanlaatuisten solujen syntyyn ja syövän leviämiseen vaikuttavia yleisiä ominaisuuksia. (Ivaska 2023.)

Syöpäsoluilla on kyky välttää apoptoosia eli ohjelmoitua solukuolemaa. Yleensä apoptoosi tuhoaa vaurioituneen solun, mutta syöpäsoluissa apoptoosi ei mutaatioiden seurauksena käynnisty. Syöpäsolut kykenevät jakautumaan rajattomasti, sillä niissä telomeraasi-entsyymi

pidentää kromosomien päiden telomeereja. Terveissä soluissa telomeerien kuluminen aiheuttaa lopulta solukuoleman. Syöpäsolut kykenevät ruokkimaan omaa kasvuaan kasvattamalla uusia verisuonia tuottamansa verisuonikasvutekijän avulla. Normaalit solut ovat riippuvaisia kasvua säätelevistä tekijöistä ja tarvitsevat solunpinnan reseptorien välittämää kiinnittymistä ympäristöönsä voidakseen reagoida kasvutekijöihin. Syöpäsoluilla sen sijaan on kyky kasvaa irrallaan ilman kontaktia soluvälialueeseen, mikä on tärkeä ominaisuus syövän leviämisen aikana. Invasiivisessa kasvaimessa syöpäsolut tunkeutuvat ympäröivään kudokseen tuhoten normaalia solukkoa. Metastaattisessa syövässä muodostuu etäpesäkkeitä, kun alkuperäisestä kasvaimesta eronneita soluja siirtyy muualle kehoon verenkierron tai imusuoniston välityksellä. (Ivaska 2023.) Kuvassa 2 on kuvattu kymmenen syöpäsolujen syntymiseen ja syövän leviämiseen vaikuttavaa useille syöville yleistä ominaisuutta.

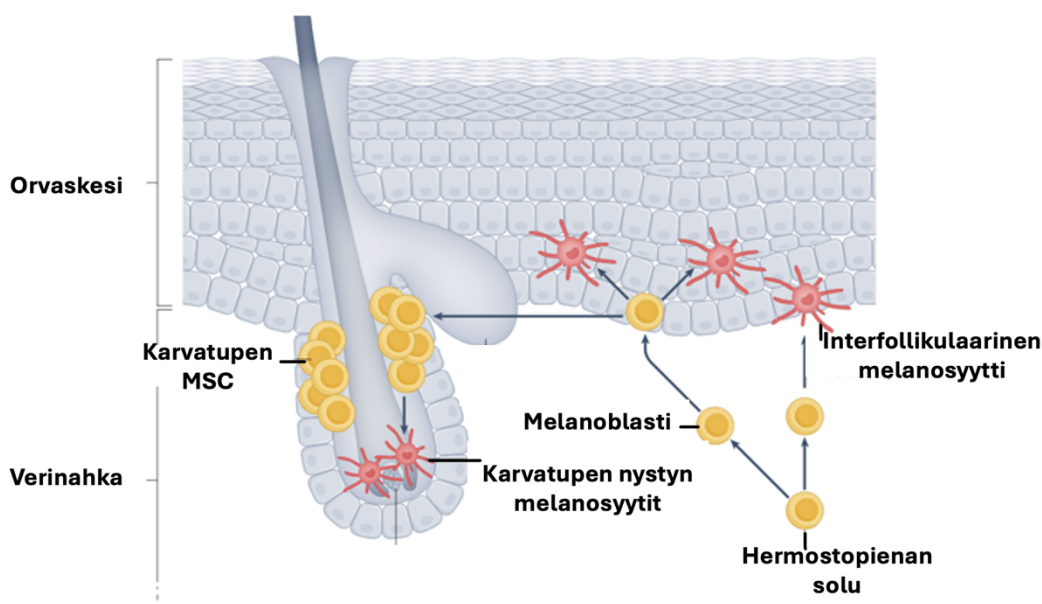


**Kuva 2.** Syövän yleiset ominaisuudet  
Kuva muokattu lähteestä Ivaska 2023

### 3 Melanooman esiastesolut

Melanooman oletetaan syntyvän melanosyyteistä tai niiden esiasteista, mutta eri melanoomien alkuperäissolujen tarkkaa identifiointia tutkitaan edelleen. Mahdollisia alkuperäissoluja ovat melanoblastit eli melanosyytin esiasteet, melanosyytin kantasolut (engl. *melanocyte stem cell*, *MSC*) sekä orvaskeden eli ihon pintakerroksen kypsät melanosyytit. Melanoomasolujen alkuperäissolun tunnistamista on vaikeuttanut se, että solun transformoituessa melanoomasoluksi se menettää alkuperäiselle terveelle solulle tyypilliset molekylaariset ominaisuudet, joiden avulla alkuperäinen solu voitaisiin tunnistaa. (Centeno ja muut 2023.) Lisäksi alkuperäissolujen identifiointiin tähtäävät tutkimukset on tehty pääasiassa eläinmalleilla (Castro-Pérez ja muut 2023).

Melanoblastit syntyvät yksilönkehityksen aikana hermostopienasta ja siirtyvät lopulta ihoon verinahkaan sekä orvasketeen. Ne toimivat sekä melanosyyttien että niiden kantasolujen esiasteina, mikä on havainnollistettu kuvassa 3. Osa melanoblasteista muuttuu yksilönkehityksen aikana karvatuppien pullistumaosaan asettuviksi melanosyyttien kantasoluiksi, osa taas koko ihon alueelle levittäytyviksi melanosyyteiksi. Monet melanoblastien kypsymistä ja leviämistä säätelevät geenit ovat melanooman esisyöpägenejä, ja melanoomasoluissa ne toimivat jatkuvasti aktiivisina syöpägeneinä. Tästä syystä pidetään mahdollisena, että melanoblastit voisivat toimia melanooman alkuperäissoluina. (Centeno ja muut 2023.)



**Kuva 3.** Melanosyyttisen linjan solujen kehitys

Melanoblastit ovat sekä melanosyyttien että niiden kantasolujen esiasteita. Melanoblastit kehittyvät hermostopienasta, ja osa niistä muuttuu ihon melanosyyteiksi ja osa melanosyyttien kantasoluiksi. Melanosyyttien kantasolut siirtyvät karvatuppeen. Melanosyytit leviävät orvasketeen koko ihon alueelle.

Kuva muokattu lähteestä Centeno ja muut 2023



Melanosyytin kantasolua pidetään myös yhtenä vaihtoehtona alkuperäissoluksi, sillä multipotenttina soluna se kykenee sekä tuottamaan uusia kantasoluja että erilaistumaan melanosyyteiksi. Lisäksi kantasolut kykenevät jakautumaan loputtomasti, mikä on myös syöpäsoluille ominainen piirre. Melanosyytin kantasolut ilmentävät melanoomasoluille ominaisia alkionkehityksen aikaisia solun ominaisuuksia. (Centeno ja muut 2023.)

Melanosyytit kehittyvät melanoblasteista, ja kypsät melanoomasolut ilmentävät melanoblastien kehitykselle olennaisia geenejä, joten on todennäköistä, että myös kypsät melanosyytit toimivat melanooman alkuperäissoluina. Lisäksi osa melanoomista kehittyy luomista eli melanosyyttien solurykelmistä. Jo luomen melanosyytteihin on kertynyt mutaatioita, jotka aiheuttavat melanosyyttien äkillisesti lisääntyvän paikallisen kasvun. Kun mutaatioita kertyy perimään lisää, voi solu karata normaalista säätelystä ja muuttua pahanlaatuisiksi melanoomasoluksi. (Centeno ja muut 2023.)

## 4 Melanooman kehityksen päätekijät

Melanooman syntymiseen vaikuttaa monia tekijöitä, joista tärkeimpinä pidetään UV-säteilyä, geneettisiä tekijöitä, ihotyyppiä, immuunipuutostiloja ja pitkittyneitä tulehduksia. Muita altistavia tekijöitä ovat esimerkiksi eräät hormonaaliset muutokset, luomien määrä, ikääntyminen, tupakointi, alkoholin käyttö, stressi ja tietyt lääkkeet.

### 4.1 UV-säteily ja ihotyypit

Auringosta saapuu maahan ultraviolettisäteilyä, joka jaetaan aallonpituuksien mukaan kolmeen alatyypin: UVA-, UVB- ja UVC-säteily. UV-säteilylle altistumista pidetään yhtenä suurimmista melanooman riskitekijöistä. Maahan tulevasta UV-säteilystä 95 % on UVA-säteilyä ja noin 5 % UVB-säteilyä (Pitkänen ja Ylitalo 2020). UVA-säteily tunkeutuu ihon syvimpiin kerroksiin aiheuttaen soluissa DNA-juosteiden katkeilua ja muodostaen reaktiivisia happilajeja, jotka niinkään vahingoittavat DNA:ta. Eniten haittaa aiheuttaa kuitenkin UVB-säteily, joka absorboituu ihosolujen tumiin. Korkeaenergisyysensä takia se aiheuttaa jo hyvin pieninä määrinä DNA-vaurioita. UVC-säteily on erittäin vaurioittavaa, mutta se absorboituu jo yläilmakehässä, joten sitä pääsee iholle hyvin vähän. Iho pyrkii suojautumaan UV-säteilyn vaurioittavalta vaikutukselta ruskettumalla eli lisäämällä melaniinipigmentin tuotantoa melanosyyteissä. Sekä luonnollinen että keinotekoinen UV-säteily aiheuttavat DNA-vaurioita ja geenimutaatioita. Tämä edistää solujen muuttumista pahanlaatuisiksi, kun geenien ja niiden signaalintireittien toiminta muuttuu. (Strashilov ja Yordanov 2021.)

On olemassa kuusi eri ihotyyppiä, joista tyyppi I on väriltään vaalein ja tyyppi VI on tummin (Centeno ja muut 2023). Joidenkin tutkimusten mukaan ihon pigmentaatiolla on yhteys melanooman saamisen riskiin, joka on pienin ihotyypeillä V ja VI ja suurin ihotyypeillä I ja II (Sun ja muut 2020). Melaniini absorboi haitallista UV-säteilyä, joten tummemmat ihotyypit suojaavat suuremman melaniinimääränsä takia UV-säteilyltä tehokkaammin. (Strashilov ja Yordanov 2021).

### 4.2 Geneettiset tekijät

Melanosyytit keräävät kehityksensä aikana perimäänsä mutaatioita, ja täysin kehittyneet melanoomasolut sisältävät useita mutaatioita tärkeiden signaalintireittien geeneissä. Nämä signaalintireitit kontrolloivat muun muassa solujen lisääntymistä, solusykliä ja elinaikaa. Mutaatiot voivat syntyä esimerkiksi UV-säteilyn vaurioittavan vaikutuksen tai DNA:n rekombinaation yhteydessä tapahtuvan virheluennan seurauksena. Melanoomasoluissa voi olla

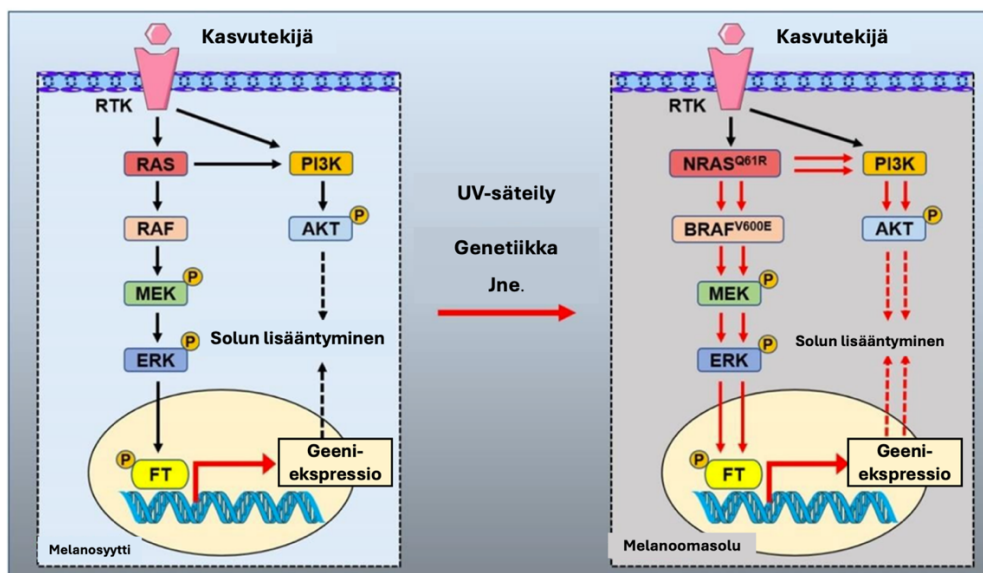
mutatoituneena satoja geenejä, mutta vain osa niistä edistää melanooman syntyä ja leviämistä. Yleisimpiä melanooman vaikuttavia geenejä on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Yleiset melanooman kehitykseen vaikuttavat geenit

Geeni	Signalointireitti	Pääasiallinen rooli	Pääasiallinen vaikutus
BRAF	MAPK	luomen ja <i>in situ</i> -melanooman indusointi	Solujen lisääntyminen ja kasvu
NRAS	MAPK ja PI3K	luomen ja <i>in situ</i> -melanooman indusointi	Solujen lisääntyminen ja kasvu
NF1	MAPK	luomen ja <i>in situ</i> -melanooman indusointi	Solujen lisääntyminen ja kasvu
CDKN2A	p53 ja RB	luomen muuttuminen pahanlaatuisiksi ja invasiivisen melanooman muodostuminen	Solusyklin eteneminen ja apoptoosin välttäminen → solujen hallitsematon lisääntyminen
TP53	p53	metastaattisen melanooman muodostuminen	Apoptoosin välttäminen
PTEN	PI3K	metastaattisen melanooman muodostuminen	Solujen lisääntyminen, erilaistuminen ja selviytyminen
KIT	MAPK ja PI3K	<i>in situ</i> -melanooman indusointi	Solujen lisääntyminen ja erilaistuminen
TERT	Telomeraasi	<i>in situ</i> - ja invasiivisen melanooman indusointi	Telomeraasin yliaktivoituminen → solujen hallitsematon lisääntyminen
MITF	–	kiertävien melanoomasolujen suojaaminen	Leviävien melanoomasolujen suojeleminen

Tärkeimpiä ihomelanooman kehittymiseen vaikuttavia mutaatioita ovat muutokset BRAF-, NRAS- ja NF1-geeneissä. Nämä mutaatiot vaikuttavat MAPK-signalointireittiin, joka on esitetty kuvassa 4. BRAF-, NRAS- ja NF1-mutaatiot esiintyvät pääasiassa melanooman kehityksen alkuvaiheessa. Niitä voidaan todeta erilaisissa luomissa ja melanooman *in situ* -vaiheessa, jotka kaikki voivat edeltää invasiivisen melanoomakasvaimen muodostumista. (Shain ja Bastian 2016.)

MAPK tarkoittaa mitogeenilla aktivoitua proteiinikinaasia. MAPK-signalointireitti säätelee pääasiassa solujen lisääntymistä mutta myös kasvua, erilaistumista ja liikkumista. Reitti on aktivoituneena myös normaaleissa soluissa, mutta geenimutaatioiden seurauksena se yliaktivoituu, mikä johtaa melanosyyttien tai melanoomasolujen liialliseen lisääntymiseen ja kasvuun. MAPK-signalointireitin yliaktivoitumisella on suuri merkitys luomien ja melanoomien synnissä. Tämä signalointireitti on mutaatioiden seurauksena aktivoituneena lähes kaikissa melanoomatyypeissä. (Strashilov ja Yordanov 2021; Teixido ja muut 2021.)



**Kuva 4.** MAPK- ja PI3K-signaalintireitit

MAPK- ja PI3K-signaalintireitit säätelevät solujen lisääntymistä. MAPK-signaalintireitti sisältää RAS- ja RAF-geenit, ja PI3K-signaalintireittiin sisältyvät RAS- ja AKT-geenit. RAS-geenit säätelevät sekä MAPK- että PI3K-signaalintireittejä. Solujen normaalissa toiminnassa kasvutekijän aktivoimat signaalintireitit säätelevät solujen lisääntymistä. RAS- ja RAF-geenien mutaatioiden seurauksena signaalintireitit yliaktivoituvat edistämien melanosyyttien ja pahanlaatuisten solujen liiallista lisääntymistä. MAPK: mitogeenilla aktivoitu proteiinkinaasi; PI3K: fosfoinositidi-3-kinaasi; RTK: reseptorityrosiinikinaasi; AKT: proteiinkinaasi; ERK: solunulkoisen signaalin säätelemä kinaasi; P: fosfaatti; MEK: mitogeenin aktivoima proteiinkinaasi; FT: transkriptiotekijä.

Kuva muokattu lähteestä Li ja muut 2022

BRAF-geenin mutaatiot ovat yleisimpiä MAPK-signaalintireittä aktivoivia syöpämutaatioita. BRAF-mutaatio on todettavissa lähes kaikissa ihomelanoomatyypeissä. Geenin pääasiällisin mutaatio on BRAFV600E, jossa kodonin 600 valiini-aminohappo on korvautunut glutamaatilla. NRAS-mutaatio on toiseksi yleisin ihomelanoomien alkuvaiheissa vaikuttava MAPK-signaalintireittä aktivoiva geenimutaatio. Sekä BRAF- että NRAS-geeneissä tapahtuvat mutaatiot ovat aktivoivia mutaatioita (engl. *gain-of-function*), joiden seurauksena geenit ovat jatkuvasti ilmenettyjä, mikä aiheuttaa MAPK-reitin yliaktivoitumisen. (Shreberk-Hassidim ja muut 2023.) BRAF- ja NRAS-mutaatiot esiintyvät vain harvoin yhtä aikaa samassa solussa, joten vain toisen geenin mutaatio riittää MAPK-reitin yliaktivointiin. Niiden yhtäaikainen MAPK-reittä aktivoiva signaali saattaa aiheuttaa solusyklin pysähtymisen ja senesenssin. (Centeno ja muut 2023.) NRAS-mutaatiot aktivoivat myös PI3K-AKT-signaalintireittä, joka on esitetty kuvassa 4. PI3K-AKT-reitti eli fosfoinositidi-3-kinaasi-reitti säätelee solujen kasvua, lisääntymistä, erilaistumista ja selviytymistä (Strashilov ja Yordanov 2021). NF1 on kasvunrajoitegeeni, joka normaalisti inhiboi MAPK-reittä. NF1-geenin mutaatio on inaktivoiva mutaatio (engl. *loss-of-function*), joka aiheuttaa NF1:n toiminnallisuuden menetyksen. Tämän seurauksena MAPK-reitti aktivoituu. NF1-mutaatioita ei yleensä esiinny samanaikaisesti BRAF- ja NRAS-mutaatioiden kanssa. (Shreberk-Hassidim ja muut 2023; Zob ja muut 2022.)

Muita melanoomissa todettavia mutaatioita ovat PTEN-, KIT-, TP53-, CDKN2A-, TERT- ja MITF-geenien mutaatiot (taulukko 1). PTEN- ja KIT-mutaatiot vaikuttavat pääasiassa melanosyyttien kasvuun ja metaboliaan, TP53-mutaatiot apoptoosin välttämiseen, CDKN2A-mutaatiot solusyklin kontrollointiin, TERT-mutaatiot solujen lisääntymiskertojen määrään ja MITF-mutaatiot selviytymiseen, erilaistumiseen ja lisääntymiseen. (Shain ja Bastian 2016.)

CDKN2A-geeni koodaa proteiineja p16 ja p14, jotka toimivat kasvua rajoittavina tekijöinä (Teixido ja muut 2021). P16 vaikuttaa solusyklin säätelyyn ja RB-signaalointireittiin. Normaalisti toimiessaan se estää solusyklin etenemistä aktivoimalla RB-reitin retinoblastoomaproteiineja. CDKN2A-mutaatio johtaa p16-proteiinin muutoksen seurauksena retinoblastoomaproteiinin fosforylaatioon, josta seuraa solusyklin eteneminen. P14-proteiini estää normaalisti p53-proteiinin hajoamista inhiboimalla ubikitiiniligaasi-entsyymin toimintaa ja osallistuu myös solusyklin pidätykseen. CDKN2A-mutaatio johtaa p14-aktiivisuuden menetykseen, jolloin p53-proteiini hajoaa johtaen vaurioituneen solun solusyklin etenemisen. (Zob ja muut 2022.)

TP53 on apoptoosia säätelevä kasvunrajoitegeeni, joka koodaa p53-proteiinia. Normaalityilanteessa solun perimän vaurioituttua TP53 estää solua lisääntymästä ja ohjaa sen apoptoosiin, ehkäisten näin syöpäkasvaimien syntyä. TP53-geeni koodaa proteiinia, joka säätelee geenien ilmentämistä ja estää DNA-vaurioita sitoutumalla DNA:han. Solun normaalityllassa p53-proteiini altistuu tasaisin väliajoin hajoamiselle, mutta sitoutuminen DNA:han stabiloi sen. Karsinogeenien vaikutuksesta p53-proteiinien määrä ja aktiivisuus kasvavat. (Strashilov ja Yordanov 2021.) TP53-geenin mutaatio tai muusta syystä johtuva inaktivaatio johtaa melanooman kehittymistä ja etenemistä edistäviin DNA-vaurioihin (Teixido ja muut 2021). TP53-geeniä inaktivoivia mutaatioita esiintyy noin 20 prosentissa kaikista melanoomista ja noin 80 prosentissa metastaattisista melanoomista (Bastian 2014; Shain ja Bastian 2016).

PTEN on kasvunrajoitegeeni, joka säätelee PI3K-AKT-signaalointireittiä. Normaalisti toimiessaan PTEN estää signaalointireitin toimintaa, mutta geenin inaktivoiva mutaatio aiheuttaa reitin jatkuvan aktivoitumisen (Zob ja muut 2022). PTEN-mutaatioita todetaan erityisesti melanooman invasiivisessa ja metastaattisessa vaiheessa (Shain ja Bastian 2016).

KIT-geenin mutaatiot vaikuttavat sekä MAPK- että PI3K-AKT-reitteihin. KIT-geeni voi toimia sekä kasvunrajoitegeeninä että esisyöpägeeninä. Kasvunrajoitegeeninä se voi estää solujen lisääntymistä ja selviytymistä, jolloin sen inaktivoiva mutaatio vaikuttaa päinvastaisella tavalla. KIT voi toimia myös esisyöpägeeninä, jolloin sitä aktivoiva mutaatio aiheuttaa solujen hallitsematonta lisääntymistä. (Bastian 2014.)

TERT eli telomeraasi-käänteistranskriptaasi (engl. *telomerase reverse transcriptase*) koodaa telomeraasi-entsyymien alayksikköä. Telomeerit ovat kromosomien päitä suojaavia rakenteita, jotka koostuvat toistuvista, lyhyistä DNA-sekvensseistä (nisäkkäillä TTAGGG) ja niihin liittyvistä proteiineista. Telomeerit lyhenevät jokaisen solun jakautumisen yhteydessä, ja lopulta telomeerien lyhentyessä riittävästi solu menettää jakautumiskykynsä ja siirtyy apoptoosiin. Telomeerien lyheneminen toimii solun biologisena kellona ja niiden lyhenemisnopeus korreloi käänteisesti solun elinikään. Telomeraasi on entsyymi, joka suojaaa soluja apoptoosilta pidentämällä näitä lopetusjaksoja, pidentäen siten kromosomien elinikää. Normaaleissa soluissa telomeraasi on inaktiivinen, mutta TERT-mutaatioiden seurauksena entsyymi jää jatkuvasti aktiiviseen tilaan. Tällöin muuntuneet solut välttävät telomeeriiriippuvaisen kasvun pysähtymisen ja kykenevät jakautumaan loputtomasti. TERT-mutaatiot ovat solujen pahanlaatuisiksi muuttumisen kannalta tärkeitä, ja niitä esiintyy noin 30 prosentissa melanoomista. (Bastian 2014; Shreberk-Hassidim ja muut 2023.)

MITF-geeni säätelee pigmentin tuottamista, melanosyyttien kehittymistä, erilaistumista ja solusykliä. Se tukahduttaa synnynnäisen immuunipuolustuksen signaaloinnin ja estää NK-solujen välityksellä tapahtuvaa solukuolemaa. Näiden ominaisuuksien avulla MITF suojelee melanoblasteja ja MSC:ta niiden migraation aikana, kun taas melanoomasoluissa aktivoituneena oleva MITF-geeni suojelee leviäviä melanoomasoluja sekä edesauttaa niiden lisääntymistä ja selviytymistä uudessa mikroympäristössä. (Centeno ja muut 2023.) MITF-mutaatiot esiintyvät yleensä melanooman kehityksen myöhäisemmissä vaiheissa (Strashilov ja Yordanov 2021).

### 4.3 Immuunipuutostilat ja tulehdukset

Elimistön immuunipuolustuksen heikkenemistä aiheuttavat esimerkiksi AIDS-vaiheeseen edennyt HIV-infektio, synnynnäiset immuunipuutostilat, valkosolujen toimintaan ja vasta-ainetuotantoon vaikuttavat sairaudet sekä immuunivastetta hillitsevät lääkkeet. Heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä ei aina kykene estämään syövän syntyä, joten immuunipuutostila kasvattaa melanooman kehittymisen riskiä. Se voi johtaa paitsi kasvua rajoittavien tekijöiden inaktivoitumiseen myös melanooman syntyä ajavien mutaatioiden kehittymiseen. Jotkin lääkkeet saattavat myös heikentää ihon kykyä suojautua UV-säteilyltä, mikä edesauttaa DNA-vaurioiden syntymistä. (Strashilov ja Yordanov 2021.)

Kroonisessa tulehdustilassa syntyy DNA:ta vaurioittavia reaktiivisia happilajeja ja reaktiivisia typen välituotteita, mikä edistää solujen muuttumista pahanlaatuisiksi. Mikro-RNA miR-21 säätelee esimerkiksi NRAS- ja MITF-geenejä, ja sen normaalia korkeammat tasot tulehduksen yhteydessä voivat osaltaan edistää melanooman kehittymistä. Krooninen tulehdus aiheuttaa jopa noin 20 prosenttia kaikista ihmisen syövästä. (Jitian Mihulecea ja Rotaru 2023.)

## 5 Melanooman esiasteet ja spontaani syntyminen

Primaarinen melanooma, eli ensimmäisenä kehittynyt kasvain, voi syntyä joko esiasteen yhteyteen tai ilman esiastetta, spontaanisti. Koska luomien melanosyyteillä ja melanoomasoluilla on geneettistä päällekkäisyyttä, tiedetään luomien toimivan joidenkin melanoomien esiasteina (Jitian Mihulecea ja Rotaru 2023). Luomet ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, ja vaikka niiden kehittyminen melanoomaksi on hyvin epätodennäköistä, riski kuitenkin kasvaa luomien määrän lisääntyessä. Luomet voidaan jakaa syntyvän ja ominaisuuksien perusteella eri luokkiin: synnynnäisiin, hankittuihin eli syntymän jälkeen kehittyneisiin tai dysplastisiin eli epäilyttäviin. (Bastian 2014; Shain ja Bastian 2016.)

### 5.1 Synnynnäinen ja hankittu luomi

Synnynnäiset luomet kehittyvät nimensä mukaan jo kohdussa yksilönkehityksen aikana. Ne muodostuvat melanosyyteistä, joihin on kehittynyt niiden lisääntymistä ajavia somaattisia mutaatioita. Synnynnäisistä luomista voi kasvaa pigmentoituneita karvoja, joita ei esiinny hankituissa luomissa. Synnynnäiset luomet kasvavat lapsuuden ja nuoruuden aikana samanaikaisesti kehon kanssa, ja ne jaetaan koon perusteella pieniin, keskikokoisiin, suuriin ja jättimäisiin luomiin. Luomen koolla on yhteys mutaatioiden määrään siten, että mutaatioiden määrä kasvaa luomen koon kasvaessa. Synnynnäiset luomet sisältävät pääasiassa NRAS-mutaatioita, kun hankituissa luomissa BRAF-mutaatiot ovat vallitsevia. (Bastian 2014; Loras ja muut 2022.)

Hankitut luomet syntyvät yleensä ajoittain auringolle altistuviin kehon osiin, kuten raajoihin. UV-säteily vaikuttaa hankittujen luomien syntymiseen, ja BRAFV600E-mutaatioiden määrä onkin tällaisissa luomissa korkein. Auringolta ja sen UV-säteilyltä suojautuminen ehkäisee tehokkaasti hankittujen luomien syntymistä. (Bastian 2014; Shain ja Bastian 2016.)

### 5.2 Välimuotoiset kasvaimet ja epäilyttävät luomet

Välimuotoiset kasvaimet tarkoittavat sellaisia melanosyyttisiä kasvaimia, jotka asettuvat ominaisuuksiensa perusteella tavallisen luomen ja melanoomakasvaimen väliin. Ne sisältävät sekä hyvän- että pahanlaatuisia histopatologisia piirteitä, ja siksi niiden diagnosointi joko vaarattomaksi tai pahanlaatuiseksi on vaikeaa ja hoitaminen hankalaa. Välimuotoisissa kasvaimissa on enemmän mutaatioita kuin normaaleissa luomissa, mutta vähemmän kuin pahanlaatuisissa kasvaimissa. (Loras ja muut 2022; Shain ja Bastian 2016.)

Välimuotoisten kasvainten ryhmä sisältää epäilyttävät luomet. Ne ovat luomia, joilla on yleensä epämääräiset reunat, epäsymmetrinen kasvutapa ja epätasainen pigmentoituminen. Epäilyttävien luomien soluissa voidaan todeta mutaatioita sekä BRAF- että NRAS-geeneissä, mutta niiden BRAF-mutaatiot ovat muita kuin BRAFV600E-mutaatioita. Koska hankittujen ja epäilyttävien luomien kehitystä ajavat eri mutaatiot, on todennäköistä, että epäilyttävät luomet eivät kehity tavallisista luomista, vaan suoraan yksittäisistä melanosyyteistä. UV-säteily on pääasiällisin ympäristötekijä, joka vaikuttaa tällaisten luomien syntyyn. Erityisesti epäilyttävien luomien määrän kasvu lisää melanoomariskiä, vaikka todennäköisyys yksittäisen luomen muuttumiselle melanoomaksi onkin alhainen. (Bastian 2014; Loras ja muut 2022; Shain ja Bastian 2016.)

### **5.3 Melanooman syntyminen ilman esiastetta**

Melanoomista jopa noin kaksi kolmasosaa syntyy spontaanisti, ilman havaittavaa esiastetta eli luomea. On kuitenkin mahdollista, että esiasteen yhteyteen syntyvien melanoomien osuus on hieman suurempi kuin kolmannes, sillä melanooma voi kasvaa luomen päälle siten, ettei alkuperäistä luomea enää havaita. (Bastian 2014; Jitian Mihulecea ja Rotaru 2023; Shain ja Bastian 2016.) Spontaanisti syntyviä melanoomia kutsutaan *de novo* -melanoomiksi. Ne syntyvät yleensä jatkuvasti UV-säteilylle altistuviin kehonosiin, kuten päähän ja kaulaan. *De novo* -melanoomat diagnosoidaan yleensä vasta vanhemmalla iällä. (Jitian Mihulecea ja Rotaru 2023; Shreberk-Hassidim ja muut 2023.)



## 6 Melanoomien luokittelu

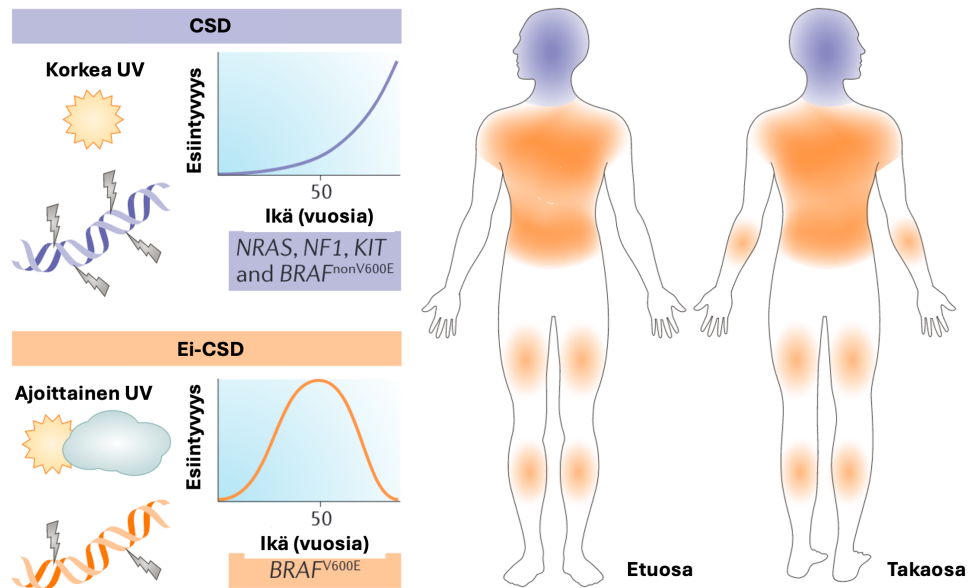
Melanoomia esiintyy pääasiassa iholla, ja muut melanoomatyypit ovat huomattavasti harvinaisempia. Ihomelanoomat voidaan jaotella anatomisen sijainnin, auringon UV-säteilylle altistumisen, kasvutavan sekä melanooman kehittymistä ajavan mutaation mukaan.

### 6.1 CSD- ja ei-CSD-melanooma sekä raajojen ääriosien melanooma

Ihomelanoomat voidaan luokitella karkeasti niiden anatomisen esiintymispaikan mukaan. Karvattomalle iholle syntyviä melanoomia kutsutaan raajan ääriosien melanoomiksi (engl. *acral melanoma*). Niihin kuuluvat kämmeniin ja jalkapohjiin sekä kynsien alle kehittyvät melanoomat. UV-säteilyllä ei ole suurta vaikutusta näiden melanoomien syntyyn, sillä alueet ovat usein auringolta suojassa. (Bastian 2014.)

Muualla iholla esiintyvät melanoomat voidaan jakaa sen mukaan, kuinka paljon anatominen alue altistuu auringon UV-säteilyn aiheuttamalle vahingolle. Tällöin puhutaan melanoomista, joissa on merkkejä jatkuvasta auringolle altistumisesta aiheutuvista mutaatioista (engl. *chronic sun damage*, CSD), ja toisaalta melanoomista, joissa tällaisia merkkejä ei näy (engl. *non-chronic sun damage*, non-CSD). (Shain ja Bastian 2016; Yeh ja Bastian 2021.) CSD- ja ei-CSD-melanoomien erot on esitetty kuvassa 5.

CSD-melanoomat ovat korkean CSD:n melanoomia (engl. *high-CSD*). Korkean CSD:n melanoomilla on yleensä suuri mutaatiotaakka, joka syntyy runsaasta ja pitkäkestoisesta UV-säteilylle altistumisesta ja sen aiheuttamista DNA-vaurioista. CSD-melanoomia esiintyy eniten auringolle altistuvilla alueilla, kuten pään ja kaulan iholla. Korkean CSD:n melanoomat diagnosoidaan yleensä yli 60-vuotiailla. Ei-CSD-melanoomiin kuuluvat matalan CSD:n melanoomat (engl. *low-CSD*) ja ei-CSD-melanoomat. Matalan CSD:n melanoomat kehittyvät ajoittain auringolle altistuville alueille, kuten rintakehään ja selkään. Ne saavat alkunsa yleensä luomista ja niitä todetaan nuoremmissa ikäryhmissä. Matalan CSD:n melanoomissa BRAFV600E-mutaatiot ovat yleisiä, kun taas korkean CSD:n melanoomissa esiintyy NRAS-, NF1- ja KIT-mutaatioita sekä muita BRAF-mutaatioita kuin BRAFV600E. (Bastian 2014; Shain ja Bastian 2016; Yeh ja Bastian 2021.)



**Kuva 5.** CSD- ja ei-CSD-melanoomien erot

CSD tarkoittaa kroonisesta auringolle altistumisesta aiheutuvaa vauriota (engl. *chronic sun damage*). CSD- ja ei-CSD-melanoomat ovat erilaisia melanooman alatyyppejä, jotka eroavat toisistaan auringolle altistumisen määrän, anatomisen esiintymispaikan, pääasiallisten ajavien mutaatioiden ja ilmentymisiään osalta. CSD-melanoomilla on korkea mutaatiotaakka ja pääasialliset mutaatiot ovat NRAS-, NF1-, KIT- ja ei-BRAFV600E-mutaatioita. Ne diagnosoidaan vanhemmalla iällä, ja niitä esiintyy jatkuvasti auringolle altistuvilla alueilla. Ei-CSD-melanoomien pääasialliset mutaatiot ovat BRAFV600E-mutaatioita, ne kehittyvät aikaisemmalla iällä ja yleensä luomista. Niitä esiintyy ajoittain auringolle altistuvilla alueilla.

Kuva muokattu lähteestä Shain ja Bastian 2016

## 6.2 Luokittelu varhaisen kasvutavan mukaan

Varhaisen kasvuvaiheen melanoomat rajoittuvat orvasketeen, jossa solukko lisääntyy ja kehitty joko säteittäisesti tai pystysuoraan. Tämän perusteella melanoomakasvaimet voidaan jakaa kolmeen histologiseen alaluokkaan: pinnanmyötäisesti leviävä SS-melanooma (engl. *superficial spreading melanoma*), kesakoista alkava LM-melanooma (engl. *lentigo maligna melanoma*) ja kyhmyinen N-melanooma (engl. *nodular melanoma*). (Loras ja muut 2022.)

SS-melanooma kehittyy yleensä luomesta ja kuuluu matalan CSD:n melanoomiin. Se kasvaa varhaisvaiheessaan säteittäisesti ja on yleisin ihomelanooman muoto. LM-melanoomilla on suuri mutaatiotaakka, ja ne kuuluvat korkean CSD:n melanoomiin. LM-melanooma kehittyy spontaanisti ilman edeltävää luomivaihetta, ja sillä on yleensä laaja säteittäinen kasvuvaihe. Ennen invasiivista vaihetta niistä muodostuu melanooma *in situ*, pintamelanooma. Melanoomat, jotka eivät kuulu SS- tai LM-melanoomiin, luokitellaan kyhmyisiin melanoomiin. Näillä N-melanoomilla on pystysuuntainen kasvuvaihe ja huomattavasti SS- tai LM-melanoomia suurempi kasvunopeus. Ne ovat yleensä myös aggressiivisempia. N-melanoomissa BRAF-geenien

mutaatiot ovat yhtä yleisiä kuin SS-melanoomissa, mutta NRAS-mutaatioita on enemmän. (Loras ja muut 2022; Yeh ja Bastian 2021.)

### 6.3 Luokittelu ajavien geenien mukaan

Ihomelanoomat voidaan luokitella myös kasvaimen kehittymistä pääasiassa ajavien mutatoituneiden geenien perusteella neljään geneettiseen alaluokkaan: BRAF-mutatoitunut, NRAS-mutatoitunut, NF1-mutatoitunut ja TWM eli kolminkertainen villityyppi -melanooma (engl. *triple wildtype melanoma*). Kolme ensimmäistä mutaatiotyyppiä vaikuttaa MAPK-signalointireittiin solujen lisääntymistä edistävästi. (Loras ja muut 2022.)

BRAF-geeni on mutatoituneena noin 40-60 prosentissa, NRAS-geeni noin 15-25 prosentissa ja NF1-geeni noin 12-15 prosentissa ihomelanoomista. TW-melanoomissa yksikään edellä mainituista ajavista geeneistä ei ole mutatoitunut. Noin 25-35 prosenttia ihomelanoomista on TW-melanoomia. BRAF-mutaatiot yhdistetään yleensä ei-CDS-melanoomiin, kun taas NRAS- ja NF1-mutaatiot ja TW-tyypit CSD-melanoomiin. (Loras ja muut 2022.)

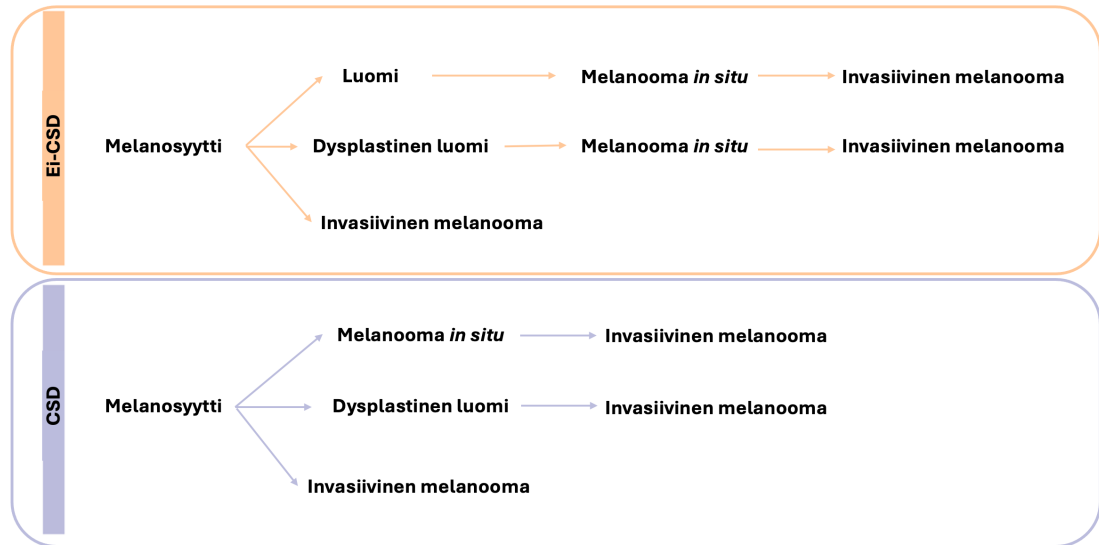
### 6.4 Muualla kuin iholla esiintyvät melanoomat

On myös melanoomia, jotka esiintyvät muualla kuin iholla. Näistä yleisimpiä ovat limakalvon melanooma (engl. *mucosal melanoma*) ja silmän melanooma (engl. *uveal melanoma*). Limakalvon melanoomat syntyvät yleensä nenän, virtsa- ja sukupuolielinten sekä peräaukon limakalvoille. Ne diagnosoidaan usein suurena primaarikasvaimena tai vasta, kun kasvain on jo ehtinyt lähettää etäpesäkkeitä. Tämä johtuu siitä, että melanooma kasvaa ihon sijasta kehon sisäosissa, joten sen varhainen havaitseminen on vaikeaa. UV-säteily ei ole merkittävä limakalvon melanoomien riskitekijä, ja vaikka niillä on yleensä matala mutaatiotaakka, niiden kehitystä ajavat mutaatiot ovat monipuolisia. (Bastian 2014; Yeh ja Bastian 2021.)

Silmän melanooma on yleisin silmän syöpä, ja se voi esiintyä sisäosien lisäksi myös silmän pinnalla. Suurin osa näistä melanoomista syntyy silmässä esiintyvistä luomista. Ihomelanoomat leviävät pääasiassa imusuoniston avulla, kun taas silmän melanoomat pääasiassa verenkierron välityksellä. Silmästä lähtöisin oleva melanooma muodostaa usein etäpesäkkeitä maksaan. (Bastian 2014; Yeh ja Bastian 2021.)

## 7 Reitit melanosyytistä melanoomaksi

Melanosyytti voi muuttua melanoomakasvaimiksi useaa eri reittiä (kuva 6). Melanosyyttirykelmästä voi ensin muodostua joko hyvänlaatuinen tai dysplastinen luomi, joka muuttuu joko suoraan tai *in situ*-välivaiheen kautta invasiiviseksi melanoomakasvaimiksi. Yksittäinen melanosyytti voi myös kehittyä suoraan tai *in situ*-vaiheen kautta invasiiviseksi melanoomaksi. (Shain ja Bastian 2016.)



**Kuva 6.** Melanooman kehitysreitit

Melanoomat voivat kehittyä invasiivisiksi kasvaimiksi erilaisin väliaskelin tai suoraan alkuperäisöllustä. CSD-tyypin melanooma etenee ei-CSD-tyyppiä useammin ilman välivaiheita. CSD tarkoittaa pitkäaikaisesta aurinkoaltistuksesta johtuvaa vauriota (engl. *chronic sun damage*).

Kuva muokattu lähteestä Shain ja Bastian 2016

### 7.1 Melanosyytistä luomeksi

Luomi syntyy, kun mutaatio käynnistää melanosyyttien runsaan paikallisen lisääntymisen. Käynnistävät mutaatiot ovat yleensä BRAF- tai NRAS-geenien mutaatioita, jotka aktivoivat MAPK- sekä PI3K-signalointireittejä ja siten edistävät melanosyyttien voimakasta lisääntymistä. Tavallisten luomien kokonaisuutaakka on suhteellisen alhainen, minkä takia uskotaan jopa yksittäisen geenimutaation voivan käynnistää luomen synnyn. Epäilyttävien luomien kokonaisuutaakka on hieman suurempi. (Shain ja Bastian 2016.)

Luomen syntymisen jälkeen sen melanosyytit siirtyvät senesenssin kaltaiseen tilaan. Varsinainen senesenssi määritellään tilaksi, jossa solusykliit ovat pysähtyneet ja solut eivät enää lisäänty. Luomien tapauksessa vaikuttaa siltä, että solujen solusykliit ovat pysähtyneet, sillä luomien koko ei kasva. Luomen soluista ainakin osa kykenee kuitenkin lisääntymään, mutta sen vaikutus

kumoutuu ohjatun solukuoleman avulla. Solujen lisääntymisen käynnistää usein jonkin ärsyke, kuten UV-säteily tai vajavainen luomen poisto. (Shain ja Bastian 2016.)

## 7.2 Melanooma *in situ*

Melanooma *in situ* eli pintamelanooma tarkoittaa sellaisten syöpäsolujen lisääntymistä, jotka kasvavat epäsäännöllisesti vain orvaskeden sisällä. Tällainen melanooma voi toimia esiasteena niin CSD- kuin ei-CSD-tyyppien invasiiville melanoomille. *In situ* kasvua löytyy usein jo invasiiviseen vaiheeseen kehittyneen primaarisen kasvaimen reunoilta. *In situ* -melanooma voi syntyä joko luomesta tai *de novo* ilman luomea, jolloin se tyypillisesti muodostuu pitkäaikaisesti auringolle altistuneelle iholle suoraan melanosyyteistä. (Loras ja muut 2022; Shain ja Bastian 2016; Zob ja muut 2022.)

Melanooma *in situ* kehittyi soluihin pitkän ajan kuluessa kertyneiden mutaatioiden seurauksena. Sen kehitykseen vaikuttavat pistemutaatiot BRAF-, NRAS- ja NF1-geeneissä. Näiden geenien mutaatiota tarvitaan kuitenkin suurempi määrä kuin luomien muodostuksessa, jotta MAPK-reitti aktivoituisi kokonaan. Lisäksi TERT-promoottorimutaatiot edistävät solujen hallitsematonta jakautumista ja auttavat soluja välttämään telomeeririippuvaisen kasvun pysähtymisen, mikä edelleen auttaa *in situ* -melanooman kehittymistä. Myös CDKN2A-mutaatiot edesauttavat omalta osaltaan luomen muuttumista pahanlaatuisiksi vaikuttamalla solusyklien etenemiseen.

BRAF-, NRAS- ja NF1-geenitutkimuksen avulla karakterisoidaan eri melanoomia histologisista näytteistä. Näiden geenien mutaatioiden ilmeneminen melanooma *in situ*:ssa vahvistaa sen toimivan välivaiheena joillekin invasiivisille melanoomille. (Loras ja muut 2022; Shain ja Bastian 2016; Zob ja muut 2022.)

## 7.3 Melanooman muuttuminen invasiiviseksi ja metastaattiseksi

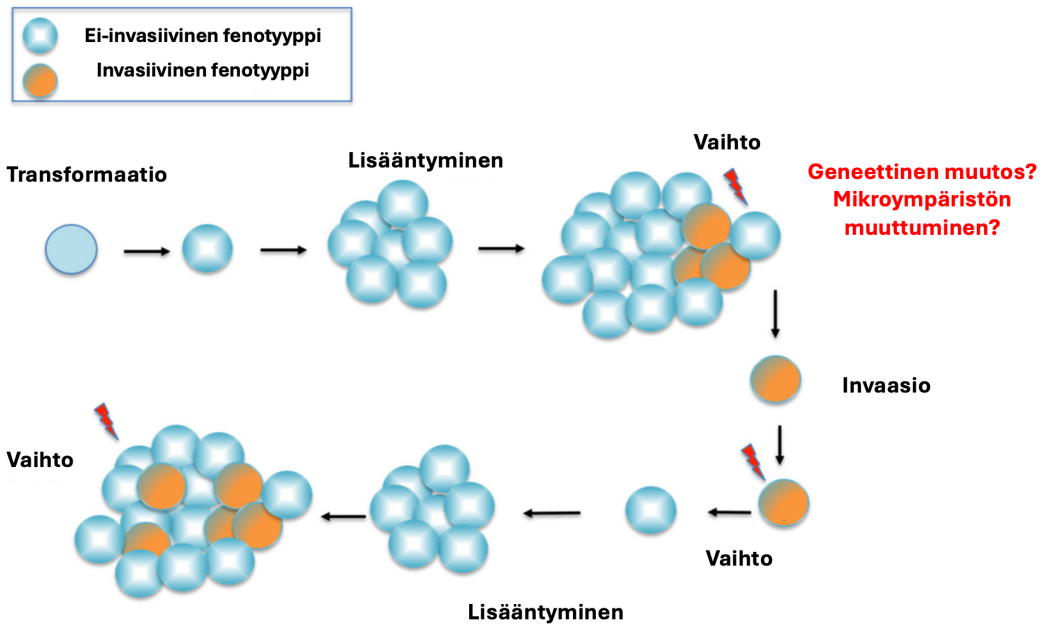
Melanooma kutsutaan invasiiviseksi, kun kasvaimen solut eivät enää rajoitu vain orvasketeen. Invasiivinen melanooma kehittyi usein *in situ* -vaiheesta, mutta se voi kestää vuosia, sillä invasiiviseksi muuttuminen vaatii lisää geneettisiä mutaatioita. Invasiivisessa melanoomassa ovat aktiivisena jo *in situ* -vaiheessa kertyneet MAPK- ja PI3K-reittejä aktivoivat mutaatiot. Telomeraaseja aktivoivat TERT-mutaatiot ovat myös olennaisia, sillä ne ylläpitävät solujen loputonta jakautumiskykyä. Myös CDKN2A-geenin mutaatioilla on suuri merkitys melanooman kehittämisessä invasiiviseksi, sillä tämä geeni koodaa solun lisääntymistä ja apoptoosia kontrolloivia proteiineja. CDKN2A-mutaatio siis kumoaa solujen lisääntymistä estävät mekanismit. (Shain ja Bastian 2016; Shreberk-Hassidim ja muut 2023)

On myös mahdollista, että melanooma kehittyy ilman esiastevauriota. Tällöin on kyse nodulaarisista melanoomista, jotka syntyvät runsaasti mutaatioita sisältävistä melanosyyteistä, kun MAPK-reittiä aktivoivat mutaatiot ovat käynnistäneet muutoksen pahanlaatuisiksi kasvaimiksi. Invasiivisen melanooman kehityksen myöhemmässä vaiheessa esiintyy myös TP53- ja PTEN-mutaatiota, jotka ovat ominaisia erityisesti metastaattiselle melanoomalle. Näissä tilanteissa metastaattisen sairauden ja sen myötä kuoleman riski korreloivat invasiivisen kasvaimen syvyyden kanssa. (Shain ja Bastian 2016; Shreberk-Hassidim ja muut 2023.)

Melanooma on metastaattinen, kun primaarisen kasvaimen solut ovat levinneet kasvaimen ulkopuolelle ja siirtyneet muihin kudoksiin. Metastaattisen melanooman syntyyn vaikuttavat erityisesti TP53- ja PTEN-geenimutaatiot. TP53-mutaatioiden seurauksena melanoomasolut välttyvät ohjatulta solukuolemalta, ja PTEN-mutaatiot edesauttavat melanoomasolujen leviämistä ja lisääntymistä uudessa kasvuympäristössä. Yleisessä etäpesäkkeiden syntymallissa etäpesäkkeet muodostuvat sarjassa, eli niitä syntyy yleensä ensin primaarisen kasvaimen lähellä oleviin imusolmukkeisiin ja sitten muualle elimistöön. On kuitenkin mahdollista, että etäpesäkkeitä syntyy myös yhtä aikaa sekä primaarisen kasvaimen lähialueille että muualle elimistöön. Melanooman yleisimmät leviämisaikat ovat ihonalaiskudos, maksa, keuhkot ja aivot. Kaikista melanooman vaiheista juuri etäpesäkkeiden solut lisääntyvät kaikkein aktiivisimmin. (Shain ja Bastian 2016; Zob ja muut 2022.)

#### **7.4 Melanoomasolujen fenotyypin vaihtaminen**

Melanoomasolut käyvät läpi fenotyypin eli solun ilmiäsuun vaihtelua, mikä on tärkeää melanooman invasiivisuuden ja etäpesäkkeiden muodostumisen kannalta. Kasvaimen kehityksen alkuvaiheessa melanoomasolut lisääntyvät voimakkaasti, mutta niillä ei vielä ole invasiivisia ominaisuuksia. Fenotyypin vaihduttua esimerkiksi tulehduksen tai epigeneettisten muutosten takia solusta tulee heikosti lisääntyvä, mutta voimakkaasti invasiivinen. Tällöin solujen väliset kontaktit vähenevät ja solujen liikkuvuus kasvaa saaden niitä siirtymään pois alkuperäisestä paikastaan. Sopivan etäisyyden saavutettuaan solut palaavat takaisin fenotyyppiin, jossa lisääntyminen on jälleen voimakasta ja invasiivisuus heikompa. Fenotyypin vaihtelun avulla syöpäsolut leviävät (kuva 7). Fenotyypin vaihtelussa ilmenee melanosyyttien kehityksestä vastaavia geenejä, kuten SOX10 ja CD271, ja juuri CD271-geenin yli-ilmentäminen indusoi fenotyypin vaihdon. (Diener ja Sommer 2020; Motwani ja Eccles 2021.)



**Kuva 7. Fenotyypin vaihtuminen**

Fenotyypin vaihtuminen on tärkeä ilmiö melanooman muuttuessa invasiiviseksi ja metastaattiseksi. Solujen pahanlaatuisiksi muuttumisen jälkeen syöpäsolut lisääntyvät voimakkaasti, mutta niillä ei ole vielä invasiivisia ominaisuuksia. Jonkin tekijän vaikutuksesta solut voivat muuttua ei-invasiivisesta invasiiviseen tilaan. Silloin solujen väliset kontaktit ovat vähäisempiä ja niiden liikkuvuus suurempaa, joten ne voivat tunkeutua toiseen kudokseen ja vallata uusia mikroympäristöjä. Fenotyyppi voi vaihdella näiden kahden tilan välillä.

Kuva muokattu lähteestä Motwani ja Eccles 2021

## 7.5 Melanoomassa esiintyviä melanosyyttien kehitykseen vaikuttavia geenejä

Monet melanosyyttien esiasteille ominaiset sekä niiden kypsymistä ja leviämistä säätelevät geenit ovat hiljennettyjä kypsissä melanosyyteissä. Niiden muuttuessa melanoomasoluiksi nämä geenit ovat aktivoituneet uudelleen; ne ovat siis melanooman onkogenejä, jotka edistävät melanoomasolujen lisääntymistä ja leviämistä erityisesti metastaattisessa taudissa. Ne saavat melanoomasolut vastustamaan hoidossa käytettyjä lääkkeitä auttamalla soluja sopeutumaan uusiin mikroympäristöihin. Esimerkkejä tällaisista onkogeneistä ovat MITF ja SOX10. MITF edesauttaa melanosyyttien esiasteiden selviytymistä kehityksen aikana suojaamalla niitä immuunivälitteiseltä solukuolemalta. Sama ominaisuus suojaa myös invasiivisessa melanoomassa vaeltavia syöpäsoluja. SOX10 on melanosyyttien kehitykselle välttämätön geeni, ja melanoomassa se on aktivoitunut uudelleen osallistuen esimerkiksi solujen lisääntymisen ja leviämisen säätelyyn. (Centeno ja muut 2023; Diener ja Sommer 2020.)

## 8 Melanooman hoito

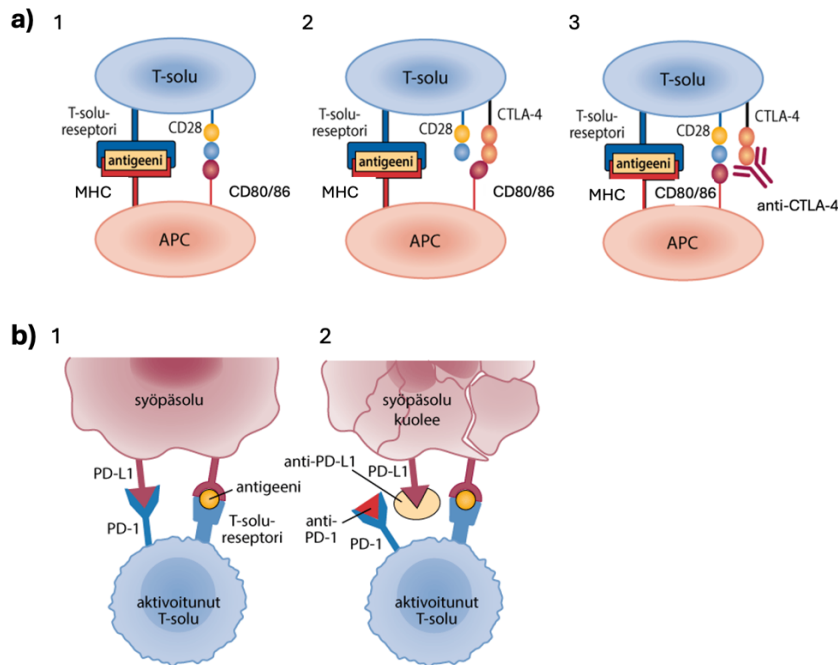
Melanooman hoito määräytyy sen mukaan, onko kyseessä epäilyttävä luomi tai paikallinen melanooma vai levinnyt, metastoittava tauti. Leikkaus on primaarisen melanoomakasvaimen tärkein hoitomuoto. Myös epäilyttävät luomet poistetaan yleensä leikkauksella, ja ne lähetetään poiston jälkeen tutkittavaksi. Mikäli luomi osoittautuu melanoomaksi, täydennetään aiempaa leikkausta kirurgisesti laajentamalla ja syventämällä poistomarginaalia. Paikalliset imusolmukkeet poistetaan, jos niissä todetaan etäpesäkkeitä. (Vihinen ja muut 2023b.) Levinnyttä melanoomaa hoidetaan yleensä leikkaamisen sijaan lääkkeillä. Avainasemassa lääkehoidossa ovat BRAF- ja MEK-mutaatioihin kohdennetut inhiboivat täsmälääkkeet sekä immunoterapeuttiset immuunitarkastuspisteiden inhibiittorit. (Vihinen ja muut 2023a.)

BRAF-geeni on tärkein hoitokohde ihomelanoomien hoidossa. BRAF-inhibiittoreita voidaan käyttää BRAF-mutaatiopositiivista melanoomaa sairastavilla potilailla joko yksinään tai yhdistelmähoitona MEK-inhibiittoreiden kanssa. BRAF-inhibiittoreita ovat muun muassa vemurafenibi, dabrafenibi ja enokrafenibi, ja ne hidastavat ja jopa estävät melanoomasolujen lisääntymistä ja melanooman kasvua. Se tapahtuu inhiboimalla BRAF-aktiivisuutta, mikä puolestaan inhiboi MAPK-reittiä. Pelkkä BRAF-inhibitio voi johtaa hoitoa rajoittaviin sivuvaikutuksiin tai lääkeresistenssin syntyyn. BRAF-inhibiittoreille resistentit solut ovat kuitenkin usein herkkiä MEK-inhibiittoreille, joten BRAF- ja MEK-inhibiittoreiden yhdistelmäkäyttö vähentää sivuvaikutuksia ja johtaa kokonaisuudessaan parempaan hoitovasteeseen. Tavallisia haittavaikutuksia ovat kuitenkin edelleen pahoinvointi, väsymys ja päänsärky. MEK-inhibiittoreita ovat muun muassa trametinibi, binimetinibi ja kobimetinibi, ja tähän mennessä hoitokäyttöön on hyväksytty kolme erilaista BRAF- ja MEK-inhibiittorien yhdistelmää: dabrafenibi ja trametinibi, vemurafenibi ja kobimetinibi sekä enokrafenibi ja binimetinibi. Näistä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmä hyväksyttiin ensimmäisenä lääkekäyttöön vuonna 2017. (Li ja muut 2022; Teixeira ja muut 2021.)

Immuunitarkastuspisteiden inhibiittorit ovat vasta-aineita, joiden vaikutuksesta syöpäsoluihin kohdistuva T-soluvälitteinen immuunivaste voimistuu; ne siis estävät immuunivasteen heikentymistä kasvaimen ympäristössä. Tällaisia inhibiittoreita on kahdenlaisia, anti-CTLA-4 ja anti-PD-1. CTLA-4 on sytotoksisiin T-lymfosyytteihin liittyvä proteiini 4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), ja PD-1 on ohjelmoitu solukuolema 1 -proteiini (engl. *programmed cell death 1*). Nämä proteiinit ovat immuunivastetta sääteleviä, T-solujen aktivaatiota inhiboivia reseptoreja. CTLA-4 estää T-soluaktivaatiota kilpailemalla CD28-reseptorin kanssa sitoutumisesta antigeeniä esittelevien solujen pinnalla olevaan CD80- tai CD86-ligandiin. Vasta-aine anti-CTLA-4 estää CTLA-4:n sitoutumisen ligandiin ja siten edistää T-solujen aktivaatiota. PD-1 estää jo aktivoituneita T-soluja tuottamasta tehokasta immuunivastetta.



Sen vasta-aine anti-PD-1 taas haittaa PD-1:n ja sen ligandin PD-L1 sitoutumista toisiinsa tehostaen immuunivastetta. Näitä inhibiittoreita käytetään immuunivasteen palauttamiseksi erityisesti potilailla, joilla on invasiivinen tai metastaattinen melanooma. (Sun ja muut 2020; Teixido ja muut 2021.) Vasta-aineiden toimintamekanismit on esitetty kuvassa 8.



**Kuva 8. Immuunitarkastuspisteiden inhibiittorien toiminta**

Immuunitarkastuspisteiden inhibiittorit ovat vasta-aineita, jotka aiheuttavat T-soluvälitteisen immuunivasteen voimistumisen. **a)** T-solureseptorin sitoutuminen MHC/antigeeni-kompleksiin aktivoi T-solua. T-solu tarvitsee lisäksi kostimulatorisia vuorovaikutuksia aktivoituakseen täydellisesti. T-solun CD28-reseptorin sitoutuminen CD80/86-ligandiin on tällainen vuorovaikutus (kohta 1). T-solun CTLA-4 on inhiboiva reseptori, joka vaimentaa sytotoksisen T-solun liiallista aktivoitumista, kilpailemalla CD28:n kanssa sitoutumisesta CD80/86-ligandeihin (kohta 2). Vasta-aine anti-CTLA-4 sitoutuu CTLA-4-molekyylisiin, jolloin CD28 pääsee sitoutumaan ligandiinsa (kohta 3). Vasta-aine siis edistää T-solujen aktivaatiota. APC tarkoittaa antigeeniä esittelevää solua (engl. *antigen-presenting cell*). CTLA-4 on sytotoksisiin T-lymfosyytteihin liittyvä proteiini 4. MHC-molekyylit (engl. *major histocompatibility complex*) sitovat antigeeniä. T-solureseptorit pystyvät tunnistamaan ainoastaan MHC-molekyyliin kiinnittyneen antigeenin. **b)** T-solureseptorin sitoutuminen MHC/antigeeni-kompleksiin aktivoi T-solua. T-solun PD-1-reseptorin ja syöpäsolun PD-L1-ligandin välinen vuorovaikutus estää jo aktivoituneita T-soluja tuottamasta liian voimakasta immuunivastetta (kohta 1). Vasta-aine anti-PD-1 sitoutuu PD-1-reseptoriin estäen sitä sitoutumasta ligandiinsa. Tällöin aktivoitunut T-solu pääsee tuhoamaan syöpäsoluja (kohta 2). PD-1 on ohjelmoitu solukuolema 1-proteiini.

Kuva muokattu lähteestä Airola 2023

Vaikka inhiboivat täsmälääkkeet ja immuunitarkastuspisteiden inhibiittorit ovat kehittyneet merkittävästi, rajoittavat kasvainten lääkeresistenssi ja uusiutuminen edelleen hoitojen tehokkuutta. Immunoterapeuttinen hoito ei myöskään ole kovin tehokasta esimerkiksi limakalvojen ja silmän melanoomien hoidossa, ja se voi olla huono vaihtoehto potilaille, joilla on vaikea autoimmuunisairaus tai joille on tehty elinsiirtoja. (Fernandez ja muut 2023.)

## 9 Päätelmät ja tulevaisuus

Melanooma on ihosairauksista vaarallisin, ja sen kehittymiseen vaikuttavat useat tekijät geenien monistumisen yhteydessä syntyvistä virheistä UV-säteilyyn ja immuunipuutostiloihin. Näistä riskitekijöistä jokainen voi itse vaikuttaa UV-säteilylle altistumisen määrään, vaikka auringonvaloa ei voi eikä pidäkään kokonaan välttää. Tehokkain tapa suojautua UV-säteilyltä on pysytellä varjossa tai käyttää peittävää vaatekangasta sekä aurinkovoiteita – ja välttää varsinaista auringonottoa ylipäättään.

Viime vuosina metastaattisen melanooman hoitoon on kehitetty täsmälääkkeitä, jotka ovat merkittävästi parantaneet taudin ennustetta. Immuunivastetta muuntavilla lääkkeillä on hyvän tehon vastapainona merkittävien haittavaikutusten, kuten vaikeiden autoimmuunitautien kehittymisen riski. Hoitotuloksia heikentävä ongelma on usein myös lääkeresistenssin kehittyminen melanoomassa esiintyvien geenimutaatioiden moninaisuuden vuoksi. Tarvitaan siis edelleen runsaasti perustutkimusta melanooman alkuperäsoluista, melanooman kehittymiseen vaikuttavien geeniverkostojen toiminnasta sekä uusien lääkeaineiden mahdollisista vaikutuskohteista.

Kunkin melanoomatyypin alkuperäissolun tarkka karakterisointi voisi auttaa entistä paremmin ymmärtämään melanooman kehittymiseen vaikuttavia geneettisiä tapahtumia tarjoten kohteita uusien täsmälääkkeiden kehittämiseksi. Erityisesti uusien yhdistelmähoitojen kehittäminen voisi antaa mahdollisuuksia lääkeresistenssin kehittymisen estoon, hoidon haittavaikutusten vähentämiseen ja hoitotulosten parantamiseen. Tarvitaan myös kliinistä tutkimusta suurilla potilasryhmillä parhaan mahdollisen hoidon määrittämiseksi eri potilasryhmille. Toivottavaa olisi myös löytää keinoja määrittää yksilöllisesti kullekin potilaalle tehokkain ja turvallisin ennustetta parantava ja laadukasta elinaikaa lisäävä hoito.

## Lähteet

- Airola, K. (2023, maaliskuuta 1) Ultravioletisäteily (UV) ja sen vaikutus ihoon.  
<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00682> (Luettu 8.5.2024)
- Bastian, B. C. (2014) THE MOLECULAR PATHOLOGY OF MELANOMA: AN INTEGRATED TAXONOMY OF MELANOCYTIC NEOPLASIA. *Annu Rev Pathol* **9**:239.
- Castro-Pérez, E., Singh, M., Sadangi, S., Mela-Sánchez, C. & Setaluri, V. (2023) Connecting the dots: Melanoma cell of origin, tumor cell plasticity, trans-differentiation, and drug resistance. *Pigment Cell Melanoma Res* **36**:330–347.
- Centeno, P. P., Pavet, V. & Marais, R. (2023) The journey from melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer* **23**:372–390.
- Diener, J. & Sommer, L. (2020) Reemergence of neural crest stem cell-like states in melanoma during disease progression and treatment. *Stem Cells Transl Med* **10**:522–533.
- Fernandez, M. F., Choi, J. & Sosman, J. (2023) New Approaches to Targeted Therapy in Melanoma. *Cancers* **15**:3224.
- Iivanainen, S. (2024, tammikuuta 17) Immuuniaktivaation vapauttajat—Duodecim Oppiortti.  
[https://www.oppoportti.fi/op/lft00993/do?p\\_haku=ctla-4#q=ctla-4](https://www.oppoportti.fi/op/lft00993/do?p_haku=ctla-4#q=ctla-4) (Luettu 8.5.2024)
- Ivaska, J. (2023, elokuuta 30) Syövän ominaispiirteet—Duodecim Oppiortti.  
<https://www.oppoportti.fi/op/syt00002/do> (Luettu 23.1.2024)
- Jitian Mihulecea, C.-R. & Rotaru, M. (2023) Review: The Key Factors to Melanomagenesis. *Life* **13**:181.
- Li, C., Kuai, L., Cui, R. & Miao, X. (2022) Melanogenesis and the Targeted Therapy of Melanoma. *Biomolecules* **12**:1874.
- Loras, A., Gil-Barrachina, M., Marqués-Torrejón, M. Á., Perez-Pastor, G. & Martinez-Cadenas, C. (2022) UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma. *Life* **12**:1339.
- Motwani, J. & Eccles, M. R. (2021) Genetic and Genomic Pathways of Melanoma Development, Invasion and Metastasis. *Genes* **12**:1543.

- Mustjoki, S. (2023, elokuuta 30) Syöpä ja elimistön puolustusjärjestelmä—Duodecim Oppiportti. <https://www.oppiportti.fi/op/syt00005/do> (Luettu 8.5.2024)
- Pitkänen, S. & Ylitalo, L. (2020, huhtikuuta 21) Ihosyöpien etiologia—Duodecim Oppiportti. <https://www.oppiportti.fi/op/idh00003/do> (Luettu 23.1.2024)
- Shain, A. H. & Bastian, B. C. (2016) From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* **16**:345–358.
- Shreberk-Hassidim, R., Ostrowski, S. M. & Fisher, D. E. (2023) The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. *Int J Mol Sci* **24**:3541.
- Strashilov, S. & Yordanov, A. (2021) Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci* **22**:6395.
- Sun, X., Zhang, N., Yin, C., Zhu, B. & Li, X. (2020) Ultraviolet Radiation and Melanomagenesis: From Mechanism to Immunotherapy. *Front Oncol* **10**:951.
- Teixido, C., Castillo, P., Martinez-Vila, C., Arance, A. & Alos, L. (2021) Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells* **10**:2320.
- Vihinen, P., Hernberg, M., Jahkola, T. & Koskenmies, S. (2023a, elokuuta 30) Levinneen melanooman hoito—Duodecim Oppiportti. <https://www.oppiportti.fi/op/syt00237/do> (Luettu 23.1.2024)
- Vihinen, P., Hernberg, M., Jahkola, T. & Koskenmies, S. (2023b, elokuuta 30) Melanooman hoito—Duodecim Oppiportti. <https://www.oppiportti.fi/op/syt00236/do> (Luettu 23.1.2024)
- Yeh, I. & Bastian, B. C. (2021) Melanoma pathology: New approaches and classification\*. *Br J Dermatol* **185**:282–293.
- Zob, D. L., Augustin, I., Caba, L., Panzaru, M.-C., Popa, S., Popa, A. D., ... Gorduza, E. V. (2022) Genomics and Epigenomics in the Molecular Biology of Melanoma-A Prerequisite for Biomarkers Studies. *Int J Mol Sci* **24**:716.