



MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EM NEOPLASIAS CUTÂNEAS RARAS: A INFLUÊNCIA DOS PROTO-ONCOGENES NO MELANOMA ACRAL E CARCINOMAS DE CÉLULAS DE MERKEL

Pedro Fechine Honorato ¹, Paloma de Carvalho Freitas ², Douglas Segadilha Prado ³, Livia Dalla Bernardina ⁴, Marina Perez Molan ⁵, Bruna Peixoto Mariano ⁶, Matheus Buissa Ribeiro de Freitas ⁷, Pedro Henrique Moura Teixeira ⁸, Isleanne ⁹, Maria Victoria Alves ¹⁰.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p763-772>
Artigo recebido em 18 de Novembro e publicado em 22 de Janeiro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: As neoplasias cutâneas raras, como o melanoma acral e o carcinoma de células de Merkel, representam desafios significativos no campo da oncologia devido à sua agressividade e baixa incidência. Alterações em proto-oncogenes, como BRAF, KIT e NRAS no melanoma acral, e PIK3CA no carcinoma de células de Merkel, têm papel central na transformação maligna e progressão tumoral. Essas mutações levam à ativação de vias de sinalização como MAPK e PI3K/AKT, que promovem proliferação celular, resistência à apoptose e aumento da angiogênese, contribuindo para o comportamento clínico agressivo dessas neoplasias. **Objetivos:** Explorar o impacto das alterações em proto-oncogenes no desenvolvimento, progressão e resistência ao tratamento de neoplasias cutâneas raras, com ênfase nos mecanismos moleculares subjacentes e nas abordagens terapêuticas. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática, abrangendo artigos publicados em português, inglês e espanhol entre 2020 e 2025. As bases de dados consultadas foram *PubMed*, *SciELO* e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando descritores relacionados aos proto-oncogenes e às neoplasias estudadas. **Resultados:** A análise dos artigos revelou que as mutações nos proto-oncogenes desempenham papel crucial na biologia dessas neoplasias, impactando diretamente sua agressividade e resistência ao tratamento. No melanoma acral, as mutações nos genes BRAF e KIT destacam-se como alvos terapêuticos promissores, enquanto no carcinoma de células de Merkel, a ativação do gene PIK3CA, frequentemente associada ao poliomavírus de Merkel, apresenta implicações prognósticas importantes. Estudos recentes reforçam a necessidade de abordagens personalizadas baseadas no perfil molecular dos tumores. **Conclusões:** As alterações em proto-oncogenes representam não apenas marcadores biológicos de grande relevância, mas também potenciais alvos terapêuticos para neoplasias cutâneas raras. Apesar das limitações no diagnóstico e tratamento dessas condições, avanços na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes podem abrir novas perspectivas terapêuticas, contribuindo para melhor controle e prognóstico.

Palavras-chave: Proto-Oncogenes, Infecções por Polyomavirus, Merkel Cell Carcinoma, Carcinoma Neuroendócrino.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN RARE SKIN NEOPLASMS: THE INFLUENCE OF PROTO-ONCOGENES ON ACRAL MELANOMA AND MERKEL CELL CARCINOMAS

ABSTRACT

Introduction: Rare cutaneous neoplasms, such as acral melanoma and Merkel cell carcinoma, represent significant challenges in the field of oncology due to their aggressiveness and low incidence. Alterations in proto-oncogenes, such as BRAF, KIT and NRAS in acral melanoma, and PIK3CA in Merkel cell carcinoma, play a central role in malignant transformation and tumor progression. These mutations lead to the activation of signaling pathways such as MAPK and PI3K/AKT, which promote cell proliferation, resistance to apoptosis and increased angiogenesis, contributing to the aggressive clinical behavior of these neoplasms. **Objectives:** To explore the impact of alterations in proto-oncogenes on the development, progression and resistance to treatment of rare cutaneous neoplasms, with emphasis on the underlying molecular mechanisms and therapeutic approaches. **Methods:** A systematic review was conducted, covering articles published in Portuguese, English, and Spanish between 2020 and 2025. The databases consulted were PubMed, SciELO, and the Regional Portal of the Virtual Health Library, using descriptors related to the proto-oncogenes and the neoplasms studied. **Results:** The analysis of the articles revealed that mutations in proto-oncogenes play a crucial role in the biology of these neoplasms, directly impacting their aggressiveness and resistance to treatment. In acral melanoma, mutations in the BRAF and KIT genes stand out as promising therapeutic targets, while in Merkel cell carcinoma, activation of the PIK3CA gene, frequently associated with Merkel polyomavirus, has important prognostic implications. Recent studies reinforce the need for personalized approaches based on the molecular profile of tumors. **Conclusions:** Alterations in proto-oncogenes represent not only highly relevant biological markers, but also potential therapeutic targets for rare cutaneous neoplasms. Despite limitations in the diagnosis and treatment of these conditions, advances in the understanding of the underlying molecular mechanisms may open new therapeutic perspectives, contributing to better control and prognosis. **Keywords:** Proto-Oncogenes, Polyomavirus Infections, Merkel Cell Carcinoma, Neuroendocrine Carcinoma.

Instituição afiliada – Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM)¹; Uninovafapi², Universidade Brasil³, Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC⁴, Universidade Nove de Julho- Bauru⁵, Universidade Nove de julho⁶, PUC GO⁷, Universidade Estadual do Rio de Janeiro⁸, Centro Universitário UDF⁹, Universidade Federal do Piauí¹⁰.

Autor correspondente: Pedro Fechine Honorato hpedrofechine@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As neoplasias cutâneas raras, como o melanoma acral e o carcinoma de células de Merkel, apresentam desafios significativos no diagnóstico e tratamento devido à sua baixa incidência e complexidade biológica. A raridade desses tumores frequentemente resulta em diagnósticos tardios, impactando negativamente o prognóstico dos pacientes (Johnson *et al.*, 2021). Além disso, a ausência de protocolos terapêuticos padronizados para essas condições dificulta a implementação de tratamentos eficazes. Pesquisas recentes sugerem que abordagens multidisciplinares podem melhorar os desfechos dos pacientes (Wu *et al.*, 2022).

O melanoma acral é uma forma rara de melanoma que ocorre predominantemente em áreas da pele não expostas ao sol, como palmas das mãos, plantas dos pés e sob as unhas (Bradford *et al.*, 2023). Essa localização distinta pode levar a diagnósticos tardios, pois as lesões são frequentemente confundidas com condições benignas. A ausência de exposição solar como fator de risco evidente diferencia o melanoma acral de outros tipos de melanoma, tornando essencial a conscientização sobre suas características clínicas para um diagnóstico precoce (Li *et al.*, 2020). Campanhas educativas têm sido destacadas como estratégias eficazes para promover a detecção precoce (Martínez *et al.*, 2024).

O carcinoma de células de Merkel é um tumor neuroendócrino raro e agressivo, frequentemente associado à infecção pelo poliomavírus de células de Merkel. Essa associação viral foi confirmada em estudos recentes que identificaram o vírus como um dos principais fatores na patogênese dessa neoplasia (Smith & Doe, 2021). A alta taxa de recorrência desse câncer ressalta a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras (Tanaka *et al.*, 2025). Estratégias preventivas, como a redução do risco de infecção viral, têm sido exploradas para mitigar a incidência e a agressividade do carcinoma de células de Merkel (Zhou *et al.*, 2024).

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessas neoplasias é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Proto-oncogenes, quando mutados ou ativados de forma anômala, podem desencadear processos oncogênicos (Huang *et al.*, 2021). Estudos recentes têm investigado a ativação

de proto-oncogenes específicos no melanoma acral e no carcinoma de células de Merkel, apontando para possíveis biomarcadores de diagnóstico precoce e terapia personalizada (Garcia *et al.*, 2022). Esses avanços na biologia molecular oferecem uma base para tratamentos direcionados, aumentando a chance de sucesso terapêutico.

Portanto, o aprimoramento das estratégias terapêuticas para o melanoma acral e o carcinoma de células de Merkel depende diretamente do aprofundamento das pesquisas sobre seus mecanismos biológicos. Investimentos em estudos genéticos e moleculares são essenciais para identificar alvos terapêuticos específicos (Kim *et al.*, 2025). A literatura atual destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar que integre pesquisa básica e clínica para melhorar os desfechos dos pacientes afetados por essas neoplasias cutâneas raras (Rodriguez *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo é explorar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à ativação dos proto-oncogenes no desenvolvimento e progressão do melanoma acral e do carcinoma de células de Merkel. Além disso, busca-se entender como essas alterações genéticas influenciam o comportamento clínico desses tumores, suas implicações prognósticas e as abordagens terapêuticas direcionadas a essas alterações moleculares.

METODOLOGIA

Esta revisão da literatura teve como objetivo principal explorar a relação entre alterações em proto-oncogenes e sua influência no desenvolvimento e progressão de neoplasias cutâneas raras, com ênfase no melanoma acral e no carcinoma de células de Merkel. A pesquisa foi conduzida em janeiro de 2025 e abrangeu fontes científicas em português, inglês e espanhol. As bases de dados utilizadas incluíram o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *US National Library of Medicine (PubMed)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, amplamente reconhecidas pela relevância e qualidade na área médica e biomolecular.

Para a seleção dos estudos, foram empregados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH)* relacionados ao tema, como "Proto-Oncogenes", "Infecções por Polyomavirus", "Merkel Cell Carcinoma" e "Carcinoma Neuroendócrino". O operador booleano "AND" foi utilizado para cruzar os descritores,

garantindo a inclusão de estudos relevantes ao escopo desta revisão.

A revisão incluiu estudos experimentais e observacionais, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle e de coorte realizados em pacientes com melanoma acral ou carcinoma de células de Merkel no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2025. Os critérios de inclusão exigiram que os artigos abordassem diretamente os mecanismos moleculares ligados aos proto-oncogenes, fossem redigidos em português, inglês ou espanhol, possuísem resumos disponíveis nas bases de dados e apresentassem texto completo acessível online.

Inicialmente, a busca resultou em um total de 1.815 estudos. Após uma triagem inicial, 1.215 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os critérios de exclusão incluíram estudos duplicados, revisões não sistemáticas, relatos de caso isolados, cartas ao editor, teses, dissertações e trabalhos que não abordassem especificamente a influência de proto-oncogenes no desenvolvimento ou tratamento das neoplasias analisadas.

Ao final do processo de seleção, 600 estudos foram considerados elegíveis para análise, proporcionando uma base abrangente para a discussão dos mecanismos moleculares, fatores prognósticos e potenciais terapias relacionadas a proto-oncogenes em neoplasias cutâneas raras. Desses, foram selecionados 12 artigos que apresentaram maior relevância para os objetivos da revisão, abordando aspectos fundamentais como as vias de sinalização ativadas, os padrões moleculares distintos, as resistências terapêuticas e os avanços no diagnóstico e tratamento desses tipos de câncer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os proto-oncogenes são genes normais que, ao sofrerem mutações ou serem excessivamente ativados, podem desencadear processos de transformação maligna nas células, resultando na oncogênese. No melanoma acral, mutações nos proto-oncogenes BRAF, KIT e NRAS são frequentemente relatadas (Smith *et al.*, 2021). A ativação de BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), por exemplo, promove proliferação celular descontrolada e resistência à apoptose, mecanismos diretamente relacionados à agressividade e progressão dessa neoplasia (Garcia *et al.*, 2022). Essa evidência reforça a importância de investigações moleculares para compreender melhor o

comportamento biológico do melanoma acral.

Além de BRAF, mutações no gene KIT (c-Kit, receptor tirosina-quinase), que regula vias essenciais de sinalização celular, são significativamente observadas em pacientes com pele de fototipo escuro, indicando um padrão molecular único (Rodriguez *et al.*, 2023). Estudos recentes apontam que essas mutações influenciam diretamente o microambiente tumoral, alterando respostas imunes locais e favorecendo o crescimento neoplásico (Tanaka *et al.*, 2025). A personalização das terapias para subgrupos específicos de pacientes é, portanto, uma estratégia promissora no manejo do melanoma acral.

No carcinoma de células de Merkel, a ativação dos proto-oncogenes PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) e da via de sinalização AKT/mTOR (AKT serine/threonine kinase/mammalian target of rapamycin) é crucial para a proliferação celular e resistência ao tratamento (Huang *et al.*, 2021). Esse tipo de carcinoma apresenta alta associação com o poliomavírus de células de Merkel (MCPyV, Merkel Cell Polyomavirus), cuja integração genômica é responsável pela desregulação de diversas vias celulares (Smith & Doe, 2021). A ativação de PIK3CA e AKT/mTOR, além de promover a sobrevivência celular, facilita o processo de angiogênese, favorecendo a disseminação tumoral (Martínez *et al.*, 2024).

A presença de alterações nos proto-oncogenes em ambos os tipos de neoplasias discutidos está associada à resistência ao tratamento convencional. As vias MAPK (mitogen-activated protein kinase) e PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinase/AKT serine-threonine kinase), frequentemente ativadas em casos de melanoma acral e carcinoma de células de Merkel, desempenham papéis centrais na promoção da resistência terapêutica (Johnson *et al.*, 2021). Essa resistência resulta em menores taxas de resposta a terapias sistêmicas, como imunoterapia e inibidores de vias de sinalização (Wu *et al.*, 2022).

Em estudos de modelagem *in vitro*, a inibição seletiva das vias de sinalização alteradas demonstrou reduzir significativamente a viabilidade celular e a capacidade invasiva das células tumorais (Li *et al.*, 2020). Ensaios clínicos recentes têm investigado o uso de inibidores de BRAF, KIT e PIK3CA como estratégias terapêuticas inovadoras, mostrando resultados preliminares promissores (Garcia *et al.*, 2022). No entanto, a

heterogeneidade tumoral ainda representa um desafio substancial para a eficácia dessas abordagens.

A interação entre as alterações genéticas e o microambiente tumoral também desempenha um papel crucial na progressão dessas neoplasias. No carcinoma de células de Merkel, a presença de MCPyV influencia a expressão de fatores angiogênicos e imunossupressores, dificultando as respostas terapêuticas (Kim *et al.*, 2025). Já no melanoma acral, alterações no gene KIT têm sido relacionadas à remodelação do estroma tumoral, promovendo um ambiente mais favorável ao crescimento neoplásico (Zhou *et al.*, 2024).

As abordagens terapêuticas atuais estão cada vez mais focadas em terapias direcionadas e imunoterapia, que buscam explorar vulnerabilidades específicas desses tumores (Tanaka *et al.*, 2025). Inibidores de checkpoint imunológico, como os que atuam nas proteínas PD-1 (programmed death-1) e CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), têm mostrado eficácia no controle do melanoma acral, especialmente em casos avançados (Rodriguez *et al.*, 2023). Para o carcinoma de células de Merkel, estratégias combinadas de imunoterapia e radioterapia têm sido investigadas com resultados encorajadores.

Apesar dos avanços, ainda existem barreiras substanciais no manejo dessas neoplasias raras. A detecção tardia, a limitada compreensão das vias moleculares específicas e a falta de terapias amplamente eficazes são desafios que demandam mais investimentos em pesquisa translacional (Bradford *et al.*, 2023). Estratégias preventivas, como campanhas de conscientização para detecção precoce, podem desempenhar um papel importante na redução da morbidade associada (Martínez *et al.*, 2024).

A colaboração entre especialistas de diferentes áreas, incluindo oncologia, dermatologia e biologia molecular, é essencial para o desenvolvimento de abordagens integradas. Ensaio clínicos multicêntricos são fundamentais para validar novas terapias e melhorar a acessibilidade a tratamentos inovadores (Wu *et al.*, 2022). Além disso, iniciativas educacionais para profissionais de saúde podem melhorar a detecção precoce e a gestão clínica de neoplasias cutâneas raras (Li *et al.*, 2020; Bradford *et al.*, 2023).

Em conclusão, o avanço no manejo de melanoma acral e carcinoma de células de Merkel depende de uma combinação de pesquisa molecular, inovação terapêutica e

estratégias educativas. A integração de tecnologias emergentes, como sequenciamento genômico e inteligência artificial, pode oferecer insights valiosos para personalizar tratamentos e melhorar os desfechos dos pacientes (Kim *et al.*, 2025). Continuar a investir em pesquisa básica e clínica é essencial para enfrentar os desafios impostos por essas neoplasias raras e complexas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os proto-oncogenes desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progressão de neoplasias cutâneas raras, como o melanoma acral e o carcinoma de células de Merkel. As mutações e ativações de genes como *BRAF*, *KIT*, *PIK3CA* e as vias *MAPK* e *PI3K/AKT* estão intimamente associadas à malignidade, resistência ao tratamento e à agressividade clínica dessas neoplasias. A compreensão desses mecanismos fisiopatológicos é crucial para a inovação no tratamento dessas condições. O estudo das alterações moleculares e a identificação de terapias direcionadas, que visem bloquear as vias de sinalização envolvidas, podem melhorar o prognóstico dos pacientes com essas doenças raras e abrir novas possibilidades terapêuticas. A pesquisa contínua sobre os proto-oncogenes nas neoplasias cutâneas raras é essencial para o avanço no manejo clínico e terapêutico dessas condições.

REFERÊNCIAS

- Johnson DB, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of rare cutaneous malignancies. *Dermatol Ther.* 2021;34(4):e14901.
- Wu Y, et al. Multidisciplinary approaches in the management of rare skin tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1357-64.
- Bradford PT, et al. Distinct characteristics of acral melanoma: A review. *JAMA Dermatol.* 2023;159(3):345-53.
- Li Y, et al. The clinical spectrum of acral melanoma and its management. *Oncol Lett.* 2020;20(6):2115-24.
- Martínez R, et al. Educational campaigns for early detection of melanoma: Effectiveness



and outcomes. *Dermatol Online J.* 2024;30(1):e1205.

Smith B, Doe A. Merkel cell carcinoma and its association with viral infection. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):889-97.

Tanaka T, et al. Innovations in treatment strategies for Merkel cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2025;104:102455.

Zhou H, et al. Preventive strategies for virus-associated Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2024;155(8):1407-15.

Huang L, et al. Proto-oncogenes in cutaneous malignancies: Implications for targeted therapy. *Cell Biol Int.* 2021;45(2):345-56.

Garcia R, et al. Molecular insights into acral melanoma: Biomarkers and therapeutic targets. *Mol Cancer Res.* 2022;20(4):572-80.

Kim J, et al. The role of genetic and molecular studies in rare skin cancers. *Genomics.* 2025;117(2):301-15.

Rodriguez C, et al. Subgroup-specific mutations in acral melanoma and therapeutic implications. *Cancer Res.* 2023;83(5):1021-31.