

Biología molecular del melanoma

Molecular biology of melanoma

»María Alejandra Bravo¹



»Felipe Canro^{2,3}



»William Mantilla¹



»Sergio Cervera-Bonilla¹



»Fernando Contreras-Mejía⁴



¹Unidad Funcional de Melanoma y Tumores de Tejidos Blandos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

²Programa de Oncología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia.

³Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

⁴Unidad Funcional Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia.

Recibido el 1 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.840>

Resumen

Introducción: El melanoma es una neoplasia agresiva con incidencia creciente en Colombia. Datos recientes evidencian diferencias relevantes en la distribución de sus subtipos en comparación con poblaciones internacionales, con una mayor frecuencia de melanoma lentiginoso acral y lentigo maligno, lo que sugiere la influencia de factores genéticos, ambientales o demográficos propios de la población colombiana.

Objetivo: Describir las alteraciones moleculares relacionadas con la patogénesis del melanoma cutáneo, el sistema de clasificación molecular vigente, incluyendo comutaciones relevantes, así como los mecanismos fisiopatológicos que fundamentan el uso de las alternativas terapéuticas actualmente empleadas en esta entidad.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se incluyeron artículos relacionados con los mecanismos fisiopatológicos que sustentan los sistemas actuales de clasificación molecular del melanoma, las mutaciones más frecuentemente documentadas en melanoma cutáneo en humanos y los predictores de respuesta a tratamientos dirigidos.

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Bravo, MD MSc. Unidad Funcional de Melanoma y Tumores de Tejidos Blandos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia. Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: mbravo@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.840>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Resultados: Se seleccionaron 29 artículos que describen las principales alteraciones moleculares del melanoma cutáneo, incluyendo mutaciones en genes implicados en la regulación genómica y la respuesta metabólica. Se presenta una síntesis narrativa de las alteraciones que sustentan la oncogénesis, la progresión tumoral y los mecanismos de resistencia terapéutica.

Conclusiones: El melanoma cutáneo en Colombia presenta particularidades clínicas y epidemiológicas que lo diferencian del comportamiento global, con predominio del subtipo lentiginoso acral. Aunque la clasificación histológica proporciona una aproximación inicial a la heterogeneidad de la enfermedad, la diversidad de mutaciones canónicas y no canónicas, así como su impacto en el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica, permite una caracterización más precisa de su complejidad.

Palabras clave: melanoma; genética; inmunoterapia; fisiología; carcinogénesis.

Abstract

Introduction: Melanoma is an aggressive neoplasm with an increasing incidence in Colombia. Recent data reveal relevant differences in the distribution of its subtypes compared with international populations, with a higher frequency of acral lentiginous melanoma and lentigo maligna, suggesting the influence of genetic, environmental, or demographic factors specific to the Colombian population.

Objective: To describe the molecular alterations related to the pathogenesis of cutaneous melanoma, the current molecular classification system, including relevant co-mutations, as well as the pathophysiological mechanisms that support the use of therapeutic alternatives currently employed in cutaneous melanoma.

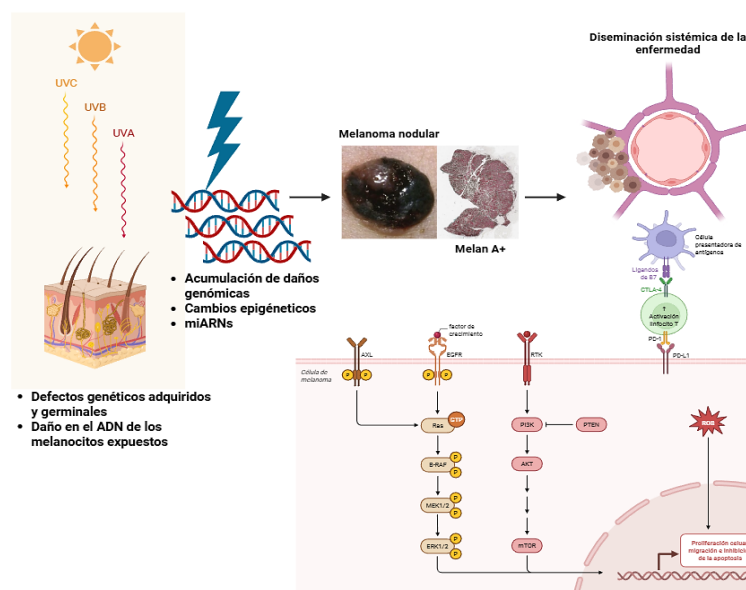
Methods: A literature review was conducted using databases such as PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Articles addressing the pathophysiological mechanisms underlying current molecular classification systems for melanoma, the most frequently reported mutations in human cutaneous melanoma, and predictors of response to targeted therapies were included.

Results: A total of 29 articles were selected describing the main molecular alterations in cutaneous melanoma, including mutations in genes involved in genomic regulation and metabolic response. A narrative synthesis of the alterations supporting oncogenesis, tumor progression, and mechanisms of therapeutic resistance is presented.

Conclusions: Cutaneous melanoma in Colombia exhibits clinical and epidemiological features that distinguish it from global patterns, with a predominance of the acral lentiginous subtype. While histological classification provides an initial approach to disease heterogeneity, the diversity of canonical and non-canonical mutations, as well as their impact on clinical behavior and therapeutic response, allows for a more accurate characterization of this complexity.

Keywords: melanoma; mutations; immunotherapy; physiology; carcinogenesis.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El melanoma es una neoplasia maligna que se presenta en diferentes localizaciones primarias, incluyendo la piel, el coroides y la mucosa, donde representa el 93%, el 5% y el 1,3% de los casos notificados, respectivamente. El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Estados Unidos) ha informado de una tasa de supervivencia a 5 años del 94% en todos los estadios del melanoma cutáneo. En contraste, las tasas de supervivencia del melanoma cutáneo metastásico fueron del 39% en los casos diagnosticados entre 2016 y 2018. Recientemente se reportó una mediana de supervivencia global (SG) de 72 meses para los pacientes con enfermedad avanzada expuestos a Ipilimumab/Nivolumab, una supervivencia específica por enfermedad superior a 120 meses y una probabilidad de supervivencia sin progresión de la enfermedad en los pacientes que llegaron vivos a 3 años superior al 96%. En oposición, las tasas de SG a 5 años para el melanoma acral, uveal y de mucosas son del 34%, 21% y 22%, respectivamente.
- La incidencia de melanoma está aumentando globalmente en la población caucásica, especialmente en aquellas personas que reciben una exposición solar excesiva; por ejemplo, en Estados Unidos se reportan entre 20 y 30 casos por cada 100.000 habitantes/año, y en Australia, entre 50 y 60 casos por cada 100.000 habitantes/año; en contraste, la incidencia de melanoma es inferior a 5 casos por cada 100.000 habitantes/año en Asia y África.
- Los melanomas asociados a una baja exposición a la radiación ultravioleta (UV)/CSD (vía 1) se localizan principalmente en el tronco y en las extremidades, y aproximadamente el 50% de estos tumores presentan mutaciones en el oncogén BRAF. Los tumores asociados a una alta exposición a la radiación UV/CSD (vías 2 y 3) se localizan principalmente en la cabeza y el cuello y presentan una frecuencia moderada de mutaciones en el gen NRAS, hallazgo que se observa en hasta el 20% de los melanomas cutáneos. Los melanomas no relacionados con la exposición solar (vías 4 a 9) se localizan principalmente en las zonas acrales y en las mucosas, no presentan mutaciones en BRAF, NRAS ni NF1 (melanomas triple negativos) y muestran una baja frecuencia de mutaciones en c-KIT (15%). Todas las mutaciones en BRAF, NRAS y NF1 pueden activar la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y, generalmente, se introducen en las primeras etapas de la evolución clonal como mutaciones conductoras.
- La evolución genómica del melanoma cutáneo incluye alteraciones en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y en diversos reguladores del ciclo celular, como el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), así como mutaciones en TP53 que se asocian con estadios avanzados de la enfermedad.

Introducción

Según GLOBOCAN, en Colombia hubo 117.620 casos de cáncer y 1.773 de melanoma cutáneo en 2022, con una prevalencia a cinco años de 5.880 casos y 463 muertes por melanoma. Para febrero de 2024, la cuenta de alto costo reportó 940 nuevos casos de melanoma, lo que evidencia la creciente carga de esta neoplasia sobre el sistema de salud colombiano. Clínicamente, el melanoma puede ser clasificado en cuatro formas de presentación frecuentes: el melanoma de extensión superficial es el más frecuente en reportes internacionales (60-70% de los casos), seguido por el melanoma nodular (10-20% de los casos); con menor frecuencia de presentación, se encuentran el melanoma lentiginoso acral (5% de los casos) y el lentigo maligno (5-15% de la totalidad de los melanomas)¹.

En Colombia, la frecuencia de presentación del melanoma parece ser diferente, reportándose en estudios locales una mayor frecuencia de melanoma lentiginoso acral y de lentigo maligno, a diferencia de lo observado en otras poblaciones. En un estudio colombiano de corte transversal que reporta la experiencia de dos instituciones referentes en el país: la Clínica Universitaria Colombia y el Centro dermatológico Federico Lleras Acosta; de un total de 225 pacientes diagnosticados entre el 2012 y el 2016, la proporción de pacientes diagnosticados con melanoma lentiginoso acral fue del 16,1%, solo superado en frecuencia por el melanoma tipo lentigo maligno ² En otros estudios adicionales, como el presentado por Pozzobon y colaboradores, del Instituto Nacional de Cancerología, con una experiencia de 599 pacientes con melanoma cutáneo, se documenta que el melanoma lentiginoso acral fue la presentación más frecuente de esta enfermedad, representando el 43,74% de los casos de melanoma diagnosticados allí entre el 2006 y el 2016.

Por último, el registro REMMEC³, un registro multicéntrico colombiano desarrollado por dieciséis colaboradores de la ACHO que incluyó un total de 759 pacientes reclutados entre el 2011 y el 2021, confirma los hallazgos descritos previamente, al documentar una predominancia del melanoma lentiginoso acral en un 27,8% de los pacientes incluidos, seguido por el melanoma de extensión superficial en 18,2%, el melanoma nodular en un 16,6% y con un 60% de los pacientes diagnosticados en los estadios II y III.

Más allá de las características histológicas que diferencian a los subtipos descritos de melanomas cutáneos, existen diferencias biológicas y moleculares que hacen de esta enfermedad una entidad heterogénea, con múltiples subtipos patológicos, respuestas diversas a los tratamientos disponibles y pronósticos muy diferentes entre sí. Actualmente, los tratamientos para melanoma avanzado incluyen terapias dirigidas (inhibidores de BRAF y MEK) e inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD-1, -CTLA-4, -LAG-3), lo que ha mejorado significativamente la supervivencia. Sin embargo, muchos pacientes no responden o presentan recaídas durante el tratamiento, por lo que el entendimiento de las características genéticas y los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo del melanoma y de la respuesta inmune en esta enfermedad, y la identificación de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores resulta crucial para personalizar los tratamientos.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la literatura en los siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Web of science y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes términos MESH: “melanoma”, “pathophysiology”, “genetics”, “clasificación”, “next generation sequencing”, “immu-

nology”, “angiogénesis”, “therapeutics”, “immunotherapy” y diferentes combinaciones de los términos mencionados. Para la presente revisión se incluyeron revisiones y estudios publicados entre enero de 2015 y marzo de 2025. La pregunta de la siguiente revisión fue: ¿qué avances en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progresión del melanoma cutáneo han sido descritos y utilizados para el desarrollo de nuevos tratamientos o para la predicción de respuesta o resistencia a los tratamientos usados contra esta entidad?

Se utilizaron operadores booleanos para refinar la búsqueda, se excluyeron artículos que no se refirieran a los mecanismos fisiopatológicos que explican los sistemas de clasificación molecular actual del melanoma, las mutaciones frecuentemente documentadas en melanoma cutáneo en humanos y los predictores de respuesta a tratamientos dirigidos contra el melanoma cutáneo.

Resultados

Alteraciones genéticas del melanoma y clasificación molecular

Mediante estudios de secuenciación genética de próxima generación se ha logrado profundizar el entendimiento de esta entidad y, en la actualidad, se acepta la clasificación de los melanomas cutáneos en cuatro subgrupos, basada en el perfil mutacional de tres genes drivers (BRAF, RAS, NF1). Se sabe que las mutaciones de estos genes son mutuamente excluyentes y hacen parte del mecanismo fisiopatológico que explica el desarrollo de la enfermedad desde sus fases más tempranas⁴. La vía de las quinasas de la proteína activada del mitógeno (MAPK) es de gran relevancia en la fisiopatología del desarrollo del melanoma cutáneo, sustentada en el hecho de que más del 80% de los melanomas presentan mutaciones en algún protooncogén

responsable de la regulación y activación de esta vía de señalización^{5,6}. Los dos genes que más frecuentemente se han descrito en la fisiopatología del melanoma son BRAF y NRAS.

BRAF es un protooncogen que codifica una serina/treonina quinasa, responsable de activar vías de señalización que tienen por función la promoción de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular⁷. Como describen múltiples autores, las mutaciones *missense* por sustituciones de un aminoácido en el codón 600 de este gen son responsables del 98% de las anomalías detectadas mediante secuenciación en la evaluación del melanoma cutáneo⁸ y, entre las mutaciones *missense* de BRAF más frecuentemente descritas en melanoma, se destacan la mutación V600E (70-88%) y V600K (10-20%) que representan juntas hasta el 90% de los casos⁸. Sin embargo, la población de pacientes con melanomas con mutaciones de BRAF incluye otra gran variedad de anomalías, dentro de las que más frecuentemente se describen V600R, V600D, V600M, V600_K601, V600G, V600L, y V600_S602delinsDT, y se asocian con respuestas heterogéneas a terapias dirigidas a la inhibición de estas mutaciones, lo que genera desenlaces clínicos variables⁹.

Las terapias dirigidas contra las mutaciones de BRAF representan una alternativa de primera de línea de tratamiento en melanoma. En la actualidad el estándar de tratamiento involucra el uso de inhibidores combinados de BRAF y de MEK dada la evidencia clínica de mayor efectividad y de atenuación de toxicidad relacionada con la hiperactivación paradójica de la vía MAPK que aumenta el riesgo de otras neoplasias cutáneas¹⁰. La exposición a la terapia dirigida contra mutaciones de BRAF se asocia con la aparición de mutaciones de resistencia secundarias, responsables de la evasión tumoral del tratamiento. Estas mutaciones involucran el aumento de expresión de genes asociados a receptores de membrana, que pueden generar activación de vías de señalización alternas como

el receptor de AXL, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), también mutaciones que llevan a la resistencia de la inhibición directa de estos fármacos en la vía de señalización de las MAPK, que involucra variantes del *splicing* de BRAF o amplificaciones de BRAF, mutaciones puntuales en MEK1 y mutaciones activadoras de RAS¹¹.

Por otro lado, RAS es una proteína con actividad GTPasa unida a la membrana que tiene la función de segundo mensajero mediante su unión a proteínas adaptadoras en la promoción intracelular de receptores de membrana, y que participa en procesos biológicos muy diversos que incluyen la proliferación, diferenciación celular y apoptosis⁷. Cuando presenta mutaciones activadoras, como las que son frecuentemente descritas en melanomas cutáneos, genera una activación constitutiva de la vía MAPK y de la vía PI3K/AKT/mTOR. Las mutaciones de RAS se han descrito hasta en el 30% de los melanomas cutáneos¹² y las principales mutaciones activadoras descritas en el gen NRAS, que explican la activación constitutiva de la proteína, se ubican en los codones 12, 13 o 61 y se asocian con un cambio estructural en la zona de unión a GTP, lo que lleva a un aumento de su actividad catalítica y, con ello, a la actividad anómala de esta proteína⁷. En el melanoma cutáneo, las mutaciones de mayor relevancia por su mayor frecuencia de presentación son las mutaciones *missense* del codón 61 (Q61R, Q61L y Q61K), que representan el 80% de la totalidad de las mutaciones de NRAS documentadas en este grupo de enfermedades⁶.

La neurofibrina 1 (NF1) es una proteína reguladora de la actividad de vías de señalización encargadas de promover la proliferación celular, incluyendo MAPK, BRAF/MEK y PI3K/AKT/mTOR¹³, y su función es ubicua en múltiples vías de señalización celulares de gran relevancia en diversos procesos biológicos. La mutación de NF1 constituye el tercer mecanismo más

frecuente en el proceso de melanogénesis, después de la mutación de RAS y BRAF¹³. Se han identificado mutaciones con pérdida de función de NF1 en el 14% de 333 pacientes analizados en el TCGA⁵, así como estudios que demuestran que la presencia de mutaciones de NF1 aumenta la sensibilidad de estos tumores al tratamiento con inhibidores de MEK, como el trametinib¹⁴.

Si bien estas 3 moléculas se encuentran frecuentemente mutadas en la mayoría de los pacientes con melanomas, su aparición exclusiva no es suficiente para concretar el proceso de oncogénesis en lesiones premalignas, y se requiere la aparición de otros eventos concurrentes que modifiquen el comportamiento de las células en proceso de transformación maligna, lo que aumenta su capacidad proliferativa y de evasión de la apoptosis. Mirek y colaboradores realizaron un análisis de estudios existentes que evalúan aberraciones genéticas en el melanoma cutáneo y de mucosas con diferentes paneles de secuenciación de próxima generación (NGS), documentando como una característica genómica común a la mayoría de melanomas la alta carga mutacional por megapar de bases (14-17 mutaciones/Mb) y alteraciones en una gran variedad de genes involucrados en procesos biológicos muy diversos y con relevancia en el proceso de melanogénesis⁴. En la Tabla 1 se resumen algunas de las alteraciones genéticas documentadas en los análisis de estos estudios, así como los procesos biológicos alterados por dichas mutaciones.

Dada la gran influencia que tiene la exposición a la radiación UV en la carga mutacional y el comportamiento biológico de los melanomas, se han desarrollado otros sistemas de clasificación basados en la presencia de una firma mutacional asociada a exposición de rayos UV y en la presencia de las mutaciones driver descritas previamente, en conjunto con otras mutaciones no canónicas: dichos sistemas de clasificación, incluyendo el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud

de 2018, clasifican los melanomas aceptando las diferencias biológicas y genéticas evidentes entre cuatro grupos grandes de enfermedades: melanoma uveal (UM), melanoma acral (AM), melanoma mucoso (MM) y melanoma cutáneo (CM)¹³.

Tabla 1.

Comutaciones encontradas en pacientes con melanomas cutáneos tipificados por NGS. Adicionalmente se presentan los procesos celulares afectados por dichas alteraciones en color (adaptado con autorización⁵).

FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN MELANOMA					
subtipos moleculares de melanoma cutáneo					
comutaciones no driver	BRAF	NRAS	NF1	Triple negativo	Observaciones.
CDKN2A/B	58%	72%	71%	37%	Mutación con ganancia de función
KIT	1%	5%	11%	22%	Mutación activadora . Activación no regulada de la vía PI3K/AKT/mTOR
MAP2K	7%	5%	0%	4%	
PTEN	17%	8%	7%	7%	Mutación inactivadora de gen regulador de las vías AKT/mTOR
MDM2	1%	3%	4%	13%	Ganancia de función
TP53	12%	20%	29%	7%	Perdida de función
CDK4	3%	7%	4%	13%	Mutación con ganancia de función
CCND1	3%	8%	0%	11%	Mutación con ganancia de función
RB1	2%	8%	11%	0%	Mutación inactivadora de regulador negativo de la progresión en el ciclo celular
TERT	5%	5%	7%	15%	Mantenimiento telomérico
ARID2	13%	16%	29%	2%	Remodelación de cromatina . Regulación epigenética

Progresión en ciclo celular

Activación de vías de señalización celular

Mecanismos de evasión de apoptosis.

Otras

Interacción del melanoma con el sistema inmune

Uno de los hitos en el tratamiento del melanoma fue la introducción de inhibidores de puntos de chequeo inmune (ICI), que son una serie de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas que regulan la activación de linfocitos T reactivos contra células del melanoma. Los ICI más relevantes usados en la actualidad para el tratamiento del melanoma incluyen a pembrolizumab y nivolumab (dirigidos contra la señal PD-1/PD-L1), ipilimumab (dirigidos contra la actividad inhibitoria de CTL4/CD80-CD86) y relatlimab (dirigido contra la señal

inhibitoria mediada por LAG3)¹⁵, con tasas de respuesta que han posicionado estas terapias como primera línea de tratamiento tanto en el escenario metastásico como en escenarios de terapia adyuvante y neoadyuvante, con algunas limitantes relacionadas con la ausencia de marcadores que permitan identificar a los pacientes que tienen riesgo de no responder al tratamiento. La alta carga mutacional característica de los melanomas de piel se relaciona con una alta probabilidad de expresión de neoantígenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune¹⁶ y, dicha carga mutacional, medida en mutaciones por megapar de bases (TMB, por sus siglas en inglés), se ha correla-

cionado con mayor probabilidad de respuesta a tratamiento con inmunoterapia en diferentes neoplasias, incluyendo el melanoma.

Hay múltiples estudios en los que se evalúa la TMB como factor predictivo de la respuesta a la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmune (ICI). En un estudio que evaluó a numerosos pacientes con enfermedades localmente avanzadas y metastásicas, incluidas en la *Nationwide USbased Flatiron Health-Foundation Medicine de-identified clinico-genomic databases*¹⁷, se documentó que en una cohorte de 3.029 pacientes con tumores analizados con NGS y clasificados como TMB alto (> 10 mutaciones/Mb), el 12.6% correspondían al diagnóstico de melanoma. Se halló que la presencia de una alta carga mutacional se correlaciona con una menor probabilidad de mortalidad, medida como una reducción de riesgo del 21% en términos de supervivencia global (SG) en comparación con los tumores que expresaban una baja carga mutacional (< 5 mutaciones/Mb). Sin embargo, cuando se realizó el análisis del punto de corte de la TMB donde se documentó beneficio de tratamiento con inmunoterapia para melanoma en los 528 pacientes incluidos en el presente estudio, se observó que, incluso con puntos de corte tan bajos como 5 mut/Mb, el beneficio del tratamiento inmunoterapéutico se mantiene. Esto pone en duda el papel de la TMB como marcador predictivo del beneficio de los ICI y sugiere que la interacción entre el melanoma y el sistema inmune va más allá de la mera probabilidad de la expresión de neoantígenos por parte del tumor.

Otra forma en la que se ha documentado que la TMB podría ser un factor predictivo en la respuesta al tratamiento con ICI se plasma en un estudio realizado por Andrews y colaboradores¹⁸ en el que se incluyen 497 pacientes con melanoma cutáneo metastásico tratados con ICI dual versus monoterapia. Allí se documenta lo ya expuesto previamente: que la TMB alta se correlaciona con mejores desenlaces en la

supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG, con un añadido, esto es, que la presencia de una muy alta carga mutacional y la presencia de mutaciones de BRAF predicen con una importante precisión la alta probabilidad de respuesta a inmunoterapia con ICI monoagente. Una de las preguntas que sigue siendo punto de discusión es la respuesta heterogénea, y en algunos casos muy pobre, de los melanomas a la inmunoterapia. Con respecto al comportamiento biológico de algunos melanomas como tumores fríos, por su pobre potencial inmunogénico, hay evidencia de que algunas firmas genéticas expresadas por estos tumores podrían ser las responsables de desenlaces subóptimos con el tratamiento estándar para este modelo de enfermedad^{15,16}.

Una de las firmas genéticas descritas como causa de resistencia primaria a melanoma involucra las mutaciones de genes asociados a la respuesta al interferón gamma (IFN- γ)¹⁶⁻¹⁹, dentro de las que se encuentran las mutaciones con pérdida de función de PTEN y las mutaciones de JAK. En modelos de melanoma con este tipo de firmas genéticas se documenta una disminución en la movilización de las células del sistema inmune y una alteración en la activación de vías antiproliferativas y proapoptóticas observadas cuando hay una respuesta inmune adecuada. Otra firma genética asociada a respuestas atenuadas a la inmunoterapia es la vía Wnt/ β -catenina, en la que las mutaciones de algunos genes en melanoma, como CTNNB1, APC y TCF1, se asocian con un menor infiltrado inflamatorio en muestras de pacientes con melanoma cutáneo¹⁶⁻¹⁹. También se ha documentado en algunos estudios preclínicos de tumores con mutaciones de esta vía, que la inhibición de WNT podría ofrecer una alternativa para superar la resistencia a la inmunoterapia en diferentes neoplasias²⁰.

Por último, una de las alteraciones metabólicas que ha ganado interés de forma reciente por su importante participación como mecanismo de resistencia a la inmunoterapia en melanoma consiste en la alta dependencia del melanoma

a la glicolisis anaerobia y a un microambiente tumoral caracterizado por una disminución de la tensión de oxígeno, que lleva a una fatiga temprana de los linfocitos T reactivos contra tumor¹⁵. Una de las grandes características del melanoma consiste en la adaptación metabólica a fenotipos glicolíticos, que se asocian con mayor producción y acumulación de lactato y dióxido de carbono en el medio extracelular, con la consecuencia del desarrollo de un microambiente tumoral ácido y adverso para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada. Incluso se ha documentado que la exposición de las células del sistema inmune a niveles elevados de lactato en el microambiente tumoral producen menos citoquinas, se tornan anérgicas con más facilidad y realizan expansiones clonales menos efectivas²¹, lo que indica que la adaptación metabólica de un tumor tiene implicaciones en su potencial respuesta a tratamientos que dependen de la actividad del sistema inmune para su acción.

Angiogénesis y melanoma

La proliferación de células en una enfermedad neoplásica es un proceso de alta demanda metabólica, asociado a mayores requerimientos de oxígeno y de nutrientes en comparación con tejidos normales²². Además, el proceso de angiogénesis en cáncer es una característica distintiva del cáncer, que define su capacidad para progresar, invadir localmente y, adicionalmente, constituye un factor que se asocia con una mayor capacidad metastásica. La neovascularización en diferentes neoplasias involucra la activación simultánea de distintas vías de señalización celular, orquestada por una compleja interacción entre las células neoplásicas y el microambiente tumoral. En algunos modelos de melanoma, se ha encontrado que las células

inmunes infiltrantes en el tumor, como los macrófagos asociados al mismo, tienen la capacidad de liberar citoquinas y otras sustancias que, de forma paracrina, estimulan la angiogénesis²³.

En melanoma, se ha documentado la participación de otras vías de señalización responsables del proceso de angiogénesis, como son: la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del factor de crecimiento placentario (PIGF), y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) por la expresión anómala de estos factores por parte de las células tumorales^{22,24}. La relevancia de la angiogénesis en la fisiopatología del melanoma se refleja en la actividad de agentes antianangiogénicos, con diversos mecanismos de acción en el manejo del melanoma metastásico.

El bevacizumab es un agente antiangiogénico de tipo anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A), que actúa al inhibir la interacción de este con el receptor del VEGF, lo que limita el efecto angiogénico de este factor²⁵. En revisiones sistemáticas se ha documentado que la adición de bevacizumab a quimioterapias convencionales podría mejorar la supervivencia en comparación con estos esquemas sin antianangiogénicos, lo que devela la importancia de este hallazgo en el desarrollo de la enfermedad²⁶. De la misma forma, el uso de inhibidores de tirosina quinasa como el lenvatinib, que actúa sobre múltiples vías de señalización involucradas en la angiogénesis como el VEGF, PDGFR y RET²⁷, ha mostrado actividad clínica en combinación con pembrolizumab en pacientes con melanoma metastásico fuertemente pretratados, incluyendo pacientes con progresión a una primera línea de tratamiento con inmunoterapia²⁸.

Conclusiones

El melanoma cutáneo en Colombia constituye una enfermedad oncológica con particularidades clínicas y epidemiológicas que la diferencian de lo observado a nivel global, con predominio del subtipo lentiginoso acral, el cual, como se ha mencionado previamente, se caracteriza por una menor tasa mutacional y menor sensibilidad a la inmunoterapia. Si bien la clasificación histológica ofrece una percepción inicial de la heterogeneidad de la enfermedad, la gran cantidad de mutaciones canónicas y no canónicas en diferentes combinaciones, así como su impacto en el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica, reflejan con mayor precisión esta complejidad. Esto resalta la importancia de la clasificación basada en las mutaciones driver (BRAF, NRAS y NF1) y la necesidad de avanzar hacia un entendimiento más profundo del comportamiento genómico

individual del tumor, como base para diseñar tratamientos más efectivos y personalizados.

Por otra parte, el desarrollo de resistencia a los tratamientos actuales, a nivel genético, inmunológico y metabólico, representa un desafío importante. Alteraciones como las mutaciones en genes reguladores de la respuesta inmune (por ejemplo, JAK, PTEN y las vías Wnt/ β -catenina) y la adaptación metabólica del tumor hacia un fenotipo glucolítico dificultan la eficacia de la inmunoterapia y contribuyen a un microambiente tumoral hostil. La comprensión de otros procesos clave en la progresión tumoral, como la angiogénesis y la metástasis, ha abierto la puerta a nuevas estrategias terapéuticas combinadas. Sin embargo, estas requieren ser refinadas mediante un conocimiento más profundo de la biología molecular del tumor, a fin de lograr mejores desenlaces clínicos para los pacientes.

Financiamiento Ninguno.

Conflicto de interés Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

1. Rashid S, Shaughnessy M, Tsao H. Melanoma classification and management in the era of molecular medicine. *Dermatol Clin.* [internet] 2023;41(1):49–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.017>
2. Uribe Ortiz PA, Nova Villanueva JA, Colmenares Mejia CC, Palma Escobar L, Gil Quiñones SR. Características del melanoma cutáneo en dos instituciones de Bogotá, Colombia: análisis 2012–2016. *Rev Colomb Cancerol.* [internet] 2021;25(4):188–195. Disponible en: <https://doi.org/10.35509/01239015.692>
3. Ospina Serrano AV, Contreras F, Triana I, Sánchez-Vanegas GS, Ortiz JD, Ramos P, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with early malignant melanoma in one Latin American country: results of the Epidemiological Registry of Malignant Melanoma in Colombia Study. *JCO Glob Oncol.* [internet] 2023;9:e2200377. Disponible en:

<https://doi.org/10.1200/GO.22.00377>

4. Mirek J, Bal W, Olbryt M. Melanoma genomics – will we go beyond BRAF in clinics? *J Cancer Res Clin Oncol*. [internet] 2024;150:433. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05957-2>
5. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. [internet] 2015;161(7):1681–1696. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
6. Phadke MS, Smalley KSM. Targeting NRAS mutations in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. [internet] 2023;41(14):2661–2664. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00205>
7. Li C, Kuai L, Cui R, Miao X. Melanogenesis and the targeted therapy of melanoma. *Biomolecules*. [internet] 2022;12(12):1874. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12121874>
8. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. *Cancers (Basel)*. [internet] 2023;15(16):4026. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15164026>
9. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, Reijers I, Groen EJ, Eigentler T, et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol*. [internet] 2019;37(33):3142–3151. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.19.00489>
10. Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open*. [internet] 2023;8(2):100788. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100788>
11. Luebker SA, Koepsell SA. Diverse mechanisms of BRAF inhibitor resistance in melanoma identified in clinical and preclinical studies. *Front Oncol*. [internet] 2019;9:268. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00268>
12. Al Mahi A, Ablain J. RAS pathway regulation in melanoma. *Dis Model Mech*. [internet] 2022;15(2):dmm049229. Disponible en: <https://doi.org/10.1242/dmm.049229>
13. Báez-Flores J, Rodríguez-Martín M, Lacal J. The therapeutic potential of neurofibromin signaling pathways and binding partners. *Commun Biol*. [internet] 2023;6(1):436. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04815-0>
14. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 classification of cutaneous melanocytic neoplasms: suggestions from routine practice. *Front Oncol*. [internet] 2021;11:675296. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675296>
15. Wang L, Kim KB, Kashani-Sabet M, Dighe PR, Aboosaiedi A. Outcomes of patients with advanced NF1-mutant melanoma treated with MEK inhibitors. [Abstract]w *Target Oncol*. [internet] 2023;41(16suppl):e21513. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e21513
16. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol*. [internet] 2022;23(5):660–670. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01141-1>

17. Olbryt M, Rajczykowski M, Widłak W. Biological factors behind melanoma response to immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*. [internet] 2020;21(11):4071. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21114071>
18. Gandara DR, Agarwal N, Gupta S, Klempner SJ, Andrews MC, Mahipal A, et al. Tumor mutational burden and survival on immune checkpoint inhibition in >8000 patients across 24 cancer types. *J Immunother Cancer*. [internet] 2025;13(2):e010311. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010311corr1>
19. Andrews MC, Li G, Graf RP, Fisher VA, Mitchell J, Aboosaiedi A, et al. Predictive impact of tumor mutational burden on real-world outcomes of first-line immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma. *JCO Precis Oncol*. [internet] 2024;8:e2300640. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/po.23.00640>
20. Zielińska MK, Ciężkańska M, Sulejczak D, Rutkowski P, Czarnecka AM. Mechanisms of resistance to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma and strategies to overcome it. *Biomolecules*. [internet] 2025;15(2):269. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom15020269>
21. Zhao X, Ma Y, Luo J, Xu K, Tian P, Lu C, et al. Blocking the WNT/β-catenin pathway in cancer treatment: pharmacological targets and drug therapeutic potential. *Heliyon*. [internet] 2024;10(16):e35989. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35989>
22. Reinfeld BI, Rathmell WK, Kim TK, Rathmell JC. The therapeutic implications of immunosuppressive tumor aerobic glycolysis. *Cell Mol Immunol*. [internet] 2022;19(1):46–58. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00727-3>
23. Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, Sun LP, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther*. [internet] 2023;8(1):198. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>
24. Baradaran A, Asadzadeh Z, Hemmat N, Baghbanzadeh A, Shadbad MA, Khosravi N, et al. The cross-talk between tumor-associated macrophages and tumor endothelium: recent advances in macrophage-based cancer immunotherapy. *Biomed Pharmacother*. [internet] 2022;146:112588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112588>
25. Wu Z, Bian Y, Chu T, Wang Y, Man S, Song Y, et al. The role of angiogenesis in melanoma: clinical treatments and future expectations. *Front Pharmacol*. [internet] 2022;13:1028647. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1028647>
26. Wang Z, Li J, Guo J, Wei P. Direct antitumor activity of bevacizumab: an overlooked mechanism? *Front Pharmacol*. [internet] 2024;15:1394878. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1394878>
27. Han X, Ge P, Liu S, Yang D, Zhang J, Wang X, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in patients with malignant melanoma: a systematic review and PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials and non-comparative clinical studies. *Front Pharmacol*. [internet] 2023;14:1163805. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1163805>

28. Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. *Cancer Manag Res.* [internet] 2019;11:3847–3860. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/cmar.s188316>
29. Arance A, De la Cruz-Merino L, Petrella TM, Jamal R, Ny L, Carneiro A, et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on PD-1 or PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol.* [internet] 2022;41(1):75-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00221>