

Hereditárna forma malígneho melanómu asociovaná s poruchami génu CDKN2A

RNDr. Miriam Milly, PhD.¹, RNDr. Michal Konečný, PhD.¹, RNDr. Katarína Závodná, PhD.^{1,2},
RNDr. Eva Weismanová, PhD.¹, RNDr. Zdena Bartošová, CSc.^{1,2}, doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.¹

¹ Oddelenie lekárskej genetiky ÚLVM, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

² Oddelenie genetiky nádorových ochorení, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava

Malígný melanóm je jedným z najagresívnejších typov nádorového ochorenia, ktoré často končí letálne. Frekvencia nádorov kože v našej populácii sa pohybuje okolo 2700 prípadov ročne, pričom malígný melanóm bol zaznamenaný približne v 370 prípadoch (1). Príčina vzniku ochorenia nie je jednoznačná, uvažuje sa nad kombináciou viacerých faktorov, a to hlavne enviromentálnych. Literárne údaje uvádzajú, že približne v 10 % prípadov môže ísť o zdedené poškodenie určitého génu, čo sa prejaví vznikom dedičnej formy malígneho melanómu. Hlavným génom asociovaným s touto formou nádorového ochorenia je *CDKN2A*. Jeho poškodenia predstavujú najvýznamnejší rizikový faktor, ktorý mnohonásobne zvyšuje riziko vzniku melanómu, ale aj iných typov nádorového ochorenia. Z tohto dôvodu má veľký význam molekulárno-genetická analýza mutácií *CDKN2A* s cieľom zachytiť rizikové osoby a úpravou ich preventívneho manažmentu umožniť včasnú diagnostiku a liečbu.

Kľúčové slová: malígný melanóm, gén *CDKN2A*, patologická mutácia, molekulárno-genetická analýza.

Hereditary form of malignant melanoma associated with mutations in *CDKN2A* gene

Malignant melanoma belongs to the most aggressive type of tumour diseases with high degree of mortality. Each year, about 2700 newly diagnosed cases of skin cancer and about 370 cases of malignant melanoma are recorded in Slovakia (1). The definitive and detectable reason of cancer onset remains partly unknown, and represents a combination of influence of several risk factors mainly based on the environment. According to published data 10 % of all skin cancers may be contributed to inherited mutation in appropriate gene and is later expressed as hereditary malignant melanoma. The main susceptibility gene associated with hereditary malignant melanoma is *CDKN2A*. Gene mutations display the most important risk factor, which increases by multifold the onset of melanoma and also other tumors. Therefore, molecular-genetic testing of *CDKN2A* mutations aims to detect persons at the risk, consequently adjust their preventive management and thus allow early diagnosis and therapy of the cancer disease.

Key words: malignant melanoma, *CDKN2A* gene, pathogenic mutation, molecular-genetic analysis.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (2): 77–80

Nádorové ochorenie kože

V posledných dvadsiatich rokoch sa každoročne zvyšuje počet prípadov nádorového ochorenia kože. Hoci malígný melanóm je menej častý ako iné zhubné nádory kože, predstavuje veľmi agresívnu formu s vysokou mortalitou. Melanóm vzniká z malígnej transformácie melanocytov, pigment produkujúcich buniek, ktoré sú prítomné v bazálnej vrstve epidermis. Príčinu ochorenia nie je jednoduché určiť, vo väčšine prípadov je to kombinácia viacerých faktorov, a to hlavne enviromentálnych. Na druhej strane sa odhaduje, že približne v 10 % prípadov sú príčiny založené na dedičných základoch.

Rizikové faktory vzniku melanómu

Populačné štúdie odhalili niekoľko rizikových faktorov, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť vzniku melanómu. Prednostne sa vyskytuje u ľudí so svetlou pigmentáciou kože, vlasov a senzitivnejších na slnečné žiarenie so sklonom k solárnej dermatitíde. Ukazuje sa, že riziko vzniku melanómu je

vyššie pri občasnej a intenzívnej expozícii, ako pri kumulatívnom vystavení slnku. Na druhej strane, v nomenklatúre kožných karcinómov je známe, že bazocelulárne a skvamocelulárne nádory kože vznikajúce z epidermálnych keratinocytov sú viac asociované s kumulatívnym typom expozície.

Nebezpečnou zložkou slnečného žiarenia je UV svetlo. Presný mechanizmus a rizikové vlnové dĺžky UV svetla sú rozporuplné, bolo dokázané, že predovšetkým UV-B žiarenie (vlnovej dĺžky 290 – 320), ale aj UV-A (vlnovej dĺžky 320 – 400), sú kritické pre poškodenie kože.

Hlavným rizikovým faktorom je pozitívna rodinná anamnéza na prítomnosť vyššieho počtu prípadov melanómu, alebo dysplastických névov a na vyššiu náchylnosť k tvorbe pigmentových znamienok. Približne jedna desatina pacientov s melanómom má v rodine príbuzného postihnutého rovnakým ochorením. Menší počet prípadov môžeme radiť k syndrómovým ochoreniam s atypickými, dysplastickými mnohopočetnými névami (*dysplastic nevy syndrome*, DNS). Niektoré

výskumy ukazujú, že dysplastické névy môžu byť prekurzormi melanómu, avšak priama korelácia je diskutabilná a nebola jednoznačne dokázaná. Predpokladá sa, že viac ako 50 % melanómov vzniká „*de-novo*“, bez predošlých lézií (2).

Nakoľko pri metastatickom melanóme neexistuje efektívna liečba nádoru, je potrebné správne hodnotiť klinické znaky pre zachytenie ochorenia v skorom štádiu, čo pomôže redukovať mortalitu. Základnými klinickými znakmi sú: asymetrický tvar, neohraničené okraje, zmena farby (až blednutie), priemer väčší ako 5 mm, zdvíhanie a krvácanie. Tieto znaky sú známe ako ABCDE klasifikácia (*Asymmetry, Border irregularity, Color, Diameter, Elevation*). Ďalším diagnostickým postupom je histologické hodnotenie kombinované s bunkovou atypiou a histologickými markermi.

Všeobecne karcinómy, ako aj melanóm, vznikajú ako dôsledok kumulácie mutácií v génoch, ktoré sú kritické pre bunkovú proliferáciu, diferenciáciu a apoptózu (3). Okrem toho nádorové bunky získajú schopnosť iniciovať a podporovať

angiogenézu, schopnosť invázie do tkanív ako aj metastázovanie, čo predstavuje genetické zmeny a aktiváciu ďalších génov.

Dedičná forma malígneho melanómu

Približne v 10 % zo všetkých prípadov malígneho melanómu (MM) sa vyskytuje toto ochorenie aj u prvo- a druhostupňových príbuzných, čo odhalilo ich dedičný základ. Pre dedičnú formu malígneho melanómu je typický familiárny výskyt ochorenia alebo sa frekventovane objavuje mnohopočetný primárny melanóm u jedného jedinca. K týmto hlavným znakom môže byť pridružený výskyt dysplastických névov alebo často tiež iné nádorové ochorenia, hlavne karcinóm pankreasu. Charakteristický je tiež nástup ochorenia v mladom veku (menej ako 50 rokov života). Spomínané typické črty dedičnej formy melanómu sú zároveň indikačnými kritériami pre genetické vyšetrenie (4).

Väzbovou analýzou sa odhalili gény na chromozóme 9p21, ktoré sú asociované s dedičnou predispozíciou na vznik MM. Identifikované gé-

ny, ktoré sa nachádzajú v tomto regióne boli označené *CDKN2A* a *CDKN2B* (*cyclin-dependent kinase* inhibitor 2A, 2B). Pravdepodobne vznikli tandemovou duplikáciou a kódujú štruktúrne podobne proteíny p16 (INK4A) a p15 (INK4B) (5). Ďalšie kandidátne gény asociované s dedičnou formou melanómu sú protoonkogén *CDK4* (*cyclin-dependent kinase 4*), nízko rizikový gén *MC1R* (*melanocortin 1 receptor*), receptor pre melanocyto-stimulujúci hormón MSH a súbor génov ktorých poruchy spôsobujú syndrómové ochorenia (tabuľka 1).

Zvýšené riziko vzniku melanómu bolo popísané aj v niektorých rodinách s dedičnou formou karcinómu prsníka/vaječníkov, ktorá je primárne asociovaná s mutáciami v géne *BRCA2* (6).

Gén *CDKN2A* a dedičná forma melanómu

Gén *CDKN2A* je jedným z najčastejšie mutovaných génov v rodinách s familiárnou formou melanómu (FM), a preto je považovaný za hlavný gén asociovaný s týmto ochorením. Uvádza sa,

že je zodpovedný za približne 20 – 40 % dedičných melanómov a 0,2 – 2 % sporadických foriem melanómu (4). Avšak frekvencia záchytu kauzálnych mutácií v géne *CDKN2A* sa podľa literárnych údajov u FM rodín pohybuje okolo 15 % – 20 % (7).

Priemerné riziko vzniku melanómu v bežnej populácii je približne 1,5 %. Pre nositeľov mutácií v géne *CDKN2A* je riziko vzniku zvýšené na 58 % až 91 % v závislosti od veku a geografickej lokality. Dedičnosť mutácií v géne *CDKN2A* je autozomovo dominantného typu. Pozitívna rodinná anamnéza, t. j. prítomnosť viacerých prípadov MM, ale aj iných nádorových ochorení, hlavne karcinómu pankreasu v rodine, je determinujúca pre možné riziko prítomnosti germinatívnej mutácie (8). V prípade 2 postihnutých prvostupňových príbuzných je riziko dedičnej predispozície okolo 5 %, pri 3 a viacerých postihnutých sa zvýši na 20 – 40 % a pri jednotlivci s mnohopočetným primárnym melanómom je približne 10 – 15 %. Navyše v niektorých rodinách so zdedenou mutáciou v *CDKN2A* bolo pozorované zvýšené riziko vzniku karcinómu pankreasu 13 – 22-krát, tiež zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka, hlavy a krku oproti bežnej populácii (6).

Štruktúra génu *CDKN2A*

Gén *CDKN2A* je zložený zo štyroch exónov a kóduje dva odlišné proteíny. Transkript α označovaný ako p16 (INK4A) je kódovaný tromi exónmi: exón 1a veľkosti 125 bp; exón 2 s veľkosťou 307 bp a exón 3 s 12 bp veľkosťou. Menší transkript β , označovaný ako p14 (ARF), je kódovaný z alternatívneho promotóra a skladá sa z exónu 1 β , lokalizovanom 20 kb pred exónom 2, ktorý je spoločný s p16, ale transkribovaný v inom čítacom rámci a exónom 3, neprepisujúcim sa do proteínovej štruktúry (obrázok 1).

Primárny transkript pre p16 je tvorený 1163 bp mRNA, prekladaný je do 156 aminokyselín a tvorí proteín veľkosti 15,8 kDa. V prípade proteínu p14 je veľkosť mRNA 1151 bp a proteín tvorí 132 aminokyselín, teda 14 kDa. Z veľkosti proteínov v kDa pochádzajú aj ich názvy.

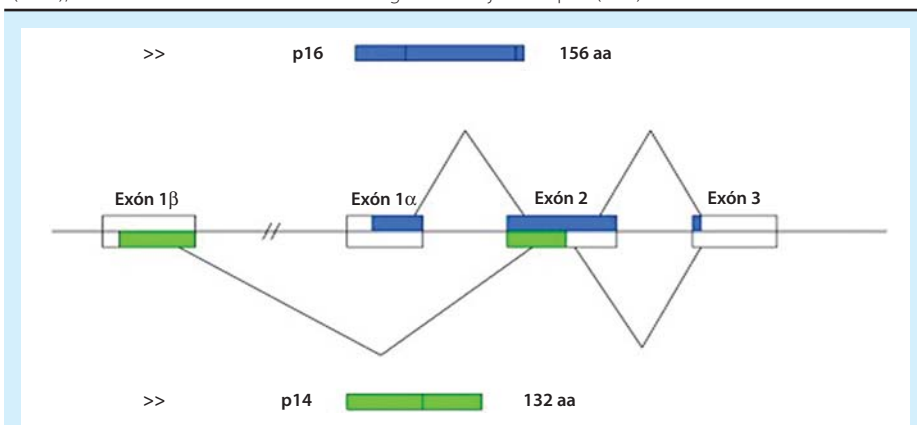
Funkcia produktov génu *CDKN2A*

Gén *CDKN2A* patrí medzi tumor-supresorové gény. V procese karcinogenézy je často mutovaný alebo deletovaný, prípadne nastáva jeho inhibícia metyláciou promotóra. K somatickej inaktivácii *CDKN2A* frekventovane dochádza v širokej palete sporadických tumorov, najmä pri hematologických malignitách. Celkovo sa poškodenie tohto génu dokázalo u 50 – 70 % ľudských tumorov (9).

Tabuľka 1. Gény, ktorých poruchy zvyšujú riziko vzniku melanómu (2).

Gén	Proteín	Lokalizácia	Funkcia/syndróm
<i>CDKN2A</i>	p16 (INK4)	9p21	Tumor-supresor, inhibítor CDK4 /6 / Dedičný melanóm
<i>CDKN2A</i>	p14 (ARF)	9p21	Tumor-supresor, blokuje MDM2 (alias HDM2) / Dedičný melanóm
<i>CDK4</i>	CDK4	12q14	Protoonkogénne, bunkový cyklus / Dedičný melanóm
<i>MC1R</i>	MCR1	16p24.3	Receptor pre MSH / nízko penetrantný melanóm
<i>PTEN</i>	PTEN	10q23.31	Tumor-supresor, blokuje PI3K / Cowdenová choroba
<i>RB1</i>	pRB1	13q14,2	Tumor-supresor, bunkový cyklus / Retinoblastóm
<i>TP53</i>	p53	17p13.1	Tumor-supresor, apoptóza / Li-Fraumeni Syndróm
<i>BRAF</i> , <i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i>	BRAF, HRAS, NRAS, KRAS	7q34, 11p15.5, 1p13.2, 12p12.1	Protoonkogénny, aktívne pri MEK signálnej ceste MAPK kinázy / sporadický melanóm

Obrázok 1. Štruktúra génu *CDKN2A*. Modrým sú vyznačené časti génu kódujúceho proteín p16 (INK4), zelenou farbou sú označené časti génu kódujúceho p14 (ARF).



(<http://atlasgeneticsoncology.org/Kprones/FamilialMelanomID10088.html>).

Produkt p16^{INK4} je členom z rodiny *CDKN2* (Ink4) proteínov, ktoré sa vyznačujú charakteristickými štruktúrami – ankyrinovými opakovaniami a funkciou ako inhibítory cyklín-dependentných kináz. Štruktúra známa ako ankyrinová jednotka je zložená z dvoch paralelných helixov a slučky (obrázok 2). Tieto jednotky sa dokážu vzájomne viazať a vytvoriť proteín – proteínovú väzbu.

Oba proteíny sa zúčastňujú regulácie bunkového cyklu, avšak nezávislými signálnymi dráhami. Funkciu proteínu p16 je inhibícia cyklín-dependentnej kinázy Cdk4 a Cdk6. Cyklín-dependentné kinázy sú zodpovedné za fosforyláciu proteínu retinoblastómu (pRB). V nefosforylovannej forme pRB viaže transkripčný faktor E2F, avšak vo fosforylovannej forme tento faktor uvoľňuje a nastáva progresia bunkového cyklu z G1 fázy do syntetickej (S) fázy. Tým sa p16 ako negatívny regulátor zúčastňuje na regulácii bunkového cyklu (9, 2). V prípade, že je gén pre p16 poškodený, nie je možná inhibícia Cdk4/6 a pRB je konštitutívne fosforylovaný, čím je permanentne uvoľnený E2F faktor a môže nastať nekontrolovaná bunková proliferácia (obrázok 3).

Alternatívny transkript génu *CDKN2A* – p14^{ARF} je lokalizovaný v jadre cez C-terminálnu doménu exónu 2. Podieľa sa na regulácii bunkového cyklu cez väzbu s ubiquitín ligázou MDM2 (alias HDM2), ktorá je zodpovedná za degradáciu proteínu p53. Tým stabilizuje hladinu tumor supresora p53 v bunke, a tak negatívne reguluje fázu ako G1, tak aj G2/M (obrázok 3) (10).

Z uvedených funkcií génu *CDKN2A* je zrejme, že jeho správna funkcia je nepostrádateľná pre bunku a poškodenie génu môže mať za následok proliferáciu bunky vedúcu ku karcinogéne dvomi odlišnými dráhami a to cez aktiváciu pRB alebo deaktiváciu p53.

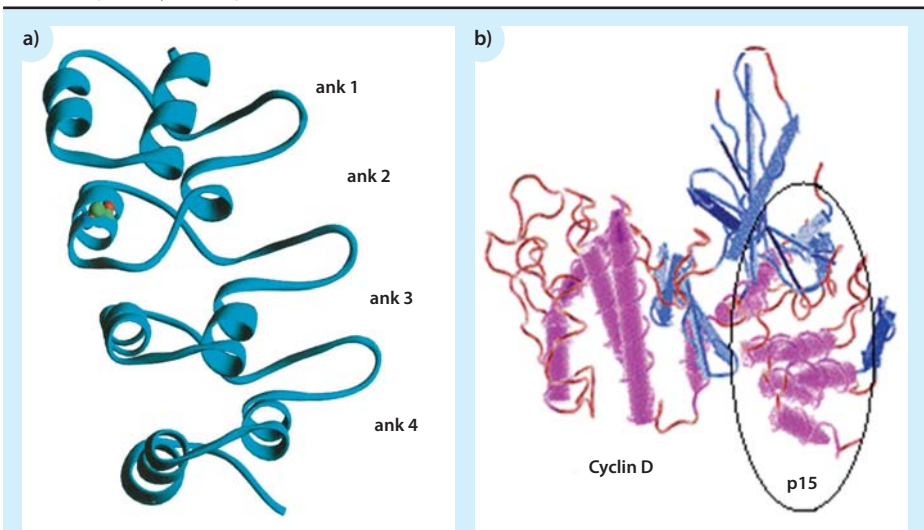
Spektrum alterácií v géne *CDKN2A*

Do dnešného dňa bolo identifikovaných viac ako 100 rôznych typov germinatívnych alterácií v géne *CDKN2A*. Približne 90 % zmien sa nachádza v exónoch 1a a 2. Frekvencia záchytu kauzálnych (patologických) mutácií v rodinách s familiárnou formou ochorenia varíruje od 8 – 50 % v závislosti od výberu testovaných rodín a populácie. Väčšina kauzálnych mutácií bola dokázaná iba v jednej rodine. Rovnako atypickým javom je, že približne 70 % zmien sú typu *missense*. Dôvodom, prečo substitúcie nezriedka vedú k dysfunkcii proteínu môže byť veľké percento konzervovaných sekvencií a štruktúr (ankyrinové opakovania) v proteínoch p16 a p14.

V géne *CDKN2A* nie sú popísané tzv. „hot-spot“ miesta, v ktorých by bola zaznamenaná vyššia frekvencia poškodení, ale sú rozmiestnené po celej dĺžke génu. Zvýšená frekvencia niektorých mutácií je dôsledkom efektu zakladateľa (*founder effect*) a následného rozšírenia v jednotlivých populáciách. Medzi founder mutácie patria napríklad židovská V59G (11), švédská 113insR (12), talianska P48T a mutácia pochádzajúca zo severozápadu Európy G101W (8, 13).

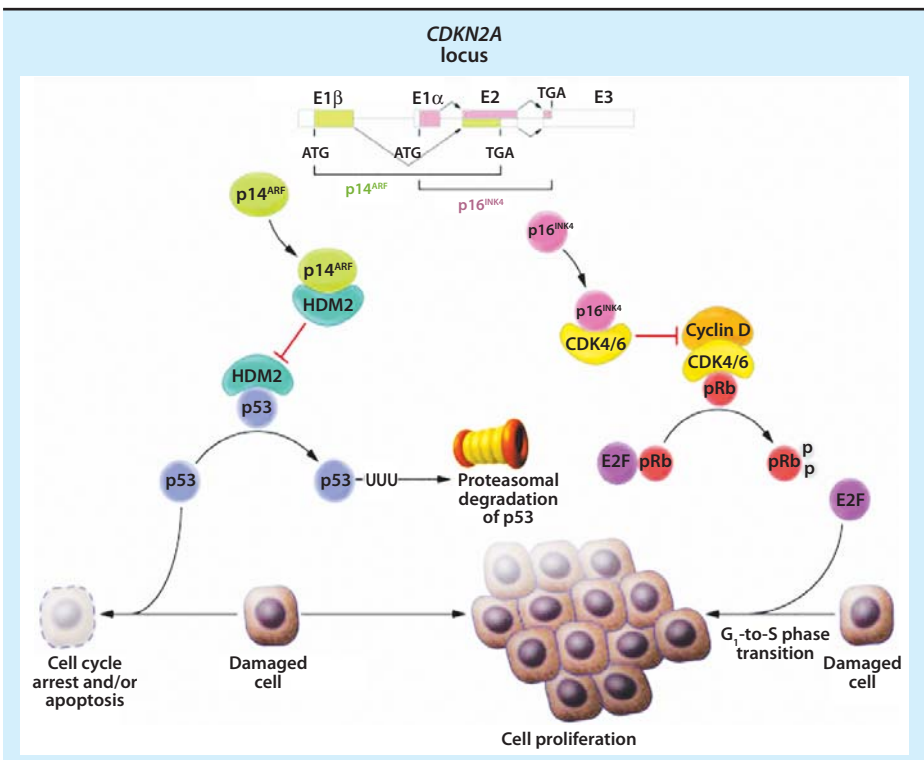
Orlow a kolektív (14) vniesli do klasifikácie mutácií v géne *CDKN2A* nový pojem „funkčných mutácií“, ktoré menia funkciu proteínu a preto ich pokladajú za kauzálne mutácie. Hodnotenie zakladajú na segregácii mutácie s ochorením, penetrancii, a *in vitro* testovaní. Predpokladajú, že veľmi vzácne doposiaľ nepopísané varianty, ktoré sa nachádzajú v konzervovaných častiach génu a vyskytnú len v jednej rodine alebo v jednej štúdií, môžu patriť medzi „funkčné mutácie“.

Obrázok 2. a) Štruktúra proteínu p16 (INK4A), charakteristické ankyrin opakovania (11). **b)** Väzba p16 s cyklín-dependentnou kinázou.



(<https://biodesktop.uvm.edu/perl/p16>).

Obrázok 3. Gén *CDKN2A* kódujúci p16^{INK4} a p14^{ARF}. Mechanizmus kontroly bunkového cyklu pomocou p16 a p14 produktov, dvomi nezávislými dráhami (2). Poznámka: produkt génu HDM2 má novšie označenie MDM2.



Substitúcie, ktoré nespôsobujú zmenu aminokyseliny, intrónové varianty a zmeny v nekódujúcej časti génu (5'/3' UTR), rovnako frekvencované varianty opísané ako polymorfizmy sú považované za alterácie nezasahujúce do funkcie proteínu („ne-funkčné mutácie“). Avšak môžu existovať substitúcie v intónovej časti alebo neprekladanej oblasti génu, ktoré sú „funkčnými mutáciami“, ako napr. dobre známa kauzálna substitúcia G > T v pozícii -34 oblasti 5'UTR, ktorá tvorí nový iniciačný kodón pre transláciu a tým zásadne mení funkciu proteínu.

Genetické testovanie mutácií v géne CDKN2A

Nakoľko frekvencia kauzálnej (patologickej) mutácie v populácii je veľmi nízka, je nutné vytipovať osoby, u ktorých je možné očakávať prítomnosť mutácie v géne CDKN2A. Na základe charakteristických klinických prejavov dedičnej formy ochorenia a doterajších výsledkov si diagnostické centrá definujú indikačné kritériá pre genetické testovanie. Vyšetrenie sa začína od pacienta. Prvým krokom pred samotnou DNA analýzou je genetická konzultácia s klinickým genetikom, pri ktorej sa na základe osobnej a rodinnej anamnézy určí, či nejde o iné syndrómové ochorenie a či sú splnené indikačné kritériá vyšetrenia. Zároveň je pacient informovaný o postupe vyšetrenia, o jeho výsledku a význame, benefite a rizikách. Súhlas s vyšetrením potvrdí podpisom „informovaného súhlasu“.

Indikačné kritériá pre testovanie sú postavené na familiárnom výskyte malígneho melanómu, t. j. výskyt dvoch a viac prípadov v priamej pokrvnej línii, alebo keď sa melanóm v rodine vyskytuje v kombinácii s karcinómom pankreasu. Druhou charakteristikou je nízky vek nástupu ochorenia, a to do 50. roku života. Pri sporadickej forme je charakteristický opakovaný výskyt melanómu u pacienta s viacerými primárnymi

ložiskami, prípadne duplicitou MM s karcinómom pankreasu (4, 8).

Cieľom genetického testovania je zachytenie kauzálnej mutácie v géne CDKN2A, čo umožňuje selekciu rodín s dedičnou formou malígneho melanómu a odhalenie rizikových osôb – nosičov mutácie. Zdravým nosičom kauzálnej mutácie v CDKN2A, ktorí majú zvýšené celoživotné riziko vzniku melanómu 58 – 91 %, je odporúčaný špeciálny preventívny program. Primárna prevencia sa zakladá na ochrane pokožky a očí pred UV slnečným žiarením, nenavštevovaní solárií, používaní krémov s vysokým ochranným faktorom a celkovou úpravou životného štýlu (obmedziť alkohol, nefajčiť). Pri sekundárnej prevencii sa kladie dôraz na samovyšetrenie pokožky a odborné kožné vyšetrenie v polročných intervaloch s fotodokumentáciou znamienok, včasné chirurgické odstránenie rizikových znamienok a ďalšie špecializované vyšetrenia pre prevenciu pred inými typmi nádorového ochorenia (očné vyšetrenie, ultrazvuk brušnej dutiny, vyšetrenie v mamologickej ambulancii) (4).

Výsledok genetického testovania interpretuje pacientovi/probandovi klinický genetik, rovnako zostaví preventívny program s odporúčaniami, ktoré majú za cieľ predísť ochoreniu, prípadne ho zachytiť v skorom štádiu, a tým umožniť úspešnú liečbu.

Literatúra

1. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, Obšitníková A, Štefaňáková D, Ondruš D. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike (online). Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 <http://www.nor-sk.org/>. ISBN 978-80-89292-05-9.
2. Chudnovsky Y, Khavari PA, Adams AE: Melanomagenetics and the development of retinal therapeutics. *J Clin Invest* 2005; 115(4): 813–824.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 7; 100(1): 57–70.
4. Foretová L, Macháčková E, Šachlová M, Petránková K, Palácová M: Syndrom familiárneho melanómu (s dysplastickými naevy či bez nich). *Klin Onkol* 2009; 22(suppl): S32–33.

5. Laud K, Marian C, Avril MF, Barrois M, Chompret A, Goldstein AM, Tucker MA, Clark PA, Peters G, Chaudru V, Demenais F, Spatz A, Smith MW, Lenoir GM, Bressac-de Paillerets B; French Hereditary Melanoma Study Group: Comprehensive analysis of CDKN2A (p16INK4A/p14ARF) and CDKN2B genes in 53 melanoma index cases considered to be at heightened risk of melanoma. *J Med Genet.* 2006; 43(1): 39–47.
6. Fowler ES, Wolf KS, Chesney TMcC, Schwartzberg LS. Genetic testing for hereditary melanoma: Controversial, standard of care, or somewhere between the two? *Community Oncology March* 2006; 3:158–161.
7. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 803–808.
8. Golstein AM. Familial Melanoma, Pancreatic Cancer and Germline CDKN2A Mutations. *Hum Mutat* 2004; 23(6): 630 s.
9. Raus M, Peters G: The p16INK4A/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochem Biophys Acta.* 1378:115–117. 1998.
10. Zhang Y, Xiong Y. Mutations in human ARF exon 2 disrupt its nucleolar localization and impair its ability to block nuclear export of MDM2 and p53. *Molec. Cell* 1999; 3: 579–591.
11. Yakobson E, Eisenberg S, Isacson R, Halle D, Levy-Lahad E, Catane R, Safo M, Sobolev V, Huot T, Peters G, Ruiz A, Malvehy J, Puig S, Chompret A, Avril MF, Shafir R, Peretz H, Bressac-de Paillerets B. a single Mediterranean, possibly Jewish, origin for the Val59Gly CDKN2A mutation in four melanoma-prone families. *Europ J Hum Genet* 2003; 11(4): 288–96.
12. Hashemi J, Bendahl PO, Sandberg T, Platz A, Linder S, Stierner U, Olsson H, Ingvar C, Hansson J, Borg A.: Haplotype analysis and age estimation of the 113insR CDKN2A founder mutation in Swedish melanoma families. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 31(2): 107–116.
13. Ciotti P, Struewing JP, Mantell M, Chopret A, Avril M-F, Santi PL, Tucker A, Bianchi-Scarra G, Paillerets BB, Goldstein AM.: a single genetic origin for the G101W CDKN2A mutation in 20 melanoma-prone families. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 311–319.
14. Orlow I, Begg CB, Cotignola J, Roy P, Hummer AJ, Clas BA, Mujumdar U, Canchola R, Armstrong BK, Kricke A, Marrett LD, Millikan RC, Gruber SB, Anton-Culver H, Zanetti R, Gallagher RP, Dwyer T, Rebbeck TR, Kanetsky PA, Wilcox H, Busam K, From L, Berwick M. GEM Study Group. CDKN2A germline mutations in individuals with cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(5): 1234–1243.

RNDr. Miriam Milly, PhD.

Oddelenie lekárskej genetiky ÚLVM, OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mvizvary@ousa.sk

**Chýbajú vám v časopise niektoré témy?
Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?
Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?**

Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk