

TREBALL DE RECERCA

**U N A T A C A  
Q U E E T  
M A R C A P E R A  
T O T A L A  
V I D A**

EL  
CÀNCER DE PELL

*“Pretender que se descubra una “fórmula milagrosa” capaz de tratar todos los cánceres de la misma manera es ignorar la biología de los tumores”*

Eva M. Galán Moya

## AGRAÏMENTS

M'agradaria transmetre el meu agraïment a les persones que han fet possible la realització d'aquest treball, principalment a la meva tutora tant de batxillerat com el meu treball de recerca, per tota l'orientació, per totes les reunions i xerrades que hem mantingut, per ajudar-me a resoldre molts dels dubtes que m'han anat sorgint i sobretot per haver-me assessorat en molts aspectes de la part pràctica. Així mateix, vull agrair-li l'interès que sempre ha mostrat i l'entusiasme que transmet; al meu exprofessor de química per haver-me ajudat a perfilar alguns aspectes del treball i a resoldre alguns dubtes, m'ha sigut de gran ajuda a poder comptar amb el seu suport i el seu coneixement; també al dermatòleg Albert Xifra ja que la seva entrevista ha contribuït a donar un punt de vista des de l'experiència professional, la seva visió ha sigut de gran ajuda per millorar alguns aspectes del treball i obtenir coneixements sobre tractament i sobre els nous medicaments; i per últim un agraïment especial a la meva mare, per l'ajuda que m'ha ofert durant tot el treball en temes d'escriptura, redacció i presentació i per haver-me recolzat en la realització del treball.

## ABSTRACT

This work is based on personal interest in skin cancer. Two objectives have been proposed from the outset: the first is to understand the formation, development and causes of skin cancer, as well as its variants, and the second is to determine and interpret proto-oncogene, the cancer promoter gene, which is involved in the development of the melanoma.

After a long research, it has been found that melanoma is very dangerous and causes high mortality when contracted. One of the measures to prevent this disease is to know the risk factors involved in its formation and to take care of the skin. It has also been shown that the melanoma undergoes many mutations in several genes such as BRAF, NRAS, NF1 and KIT. Hence, an analysis has been made of the general statistics of melanoma and these genes in particular.

Moreover, an analysis has been made of the structure of BRAF healthy and BRAF V600E (muted version), comparing the structures and analyzing the junctions of two inhibitors, Vemurafenib and Dabrafenib de BRAF mutated.

As a final result, it has been concluded that in most cases of melanoma all these genes have mutated, especially the BRAF gene. It has also been observed that KIT is the most aggressive gene, as it is the one that once mutated causes the most deaths. Finally, it has been shown that changes in the BRAF structure cause changes in its function and that the drugs used today against the disease inhibit the mutation of genes.



## RESUMEN

Este trabajo parte del interés personal sobre el cáncer de piel. Desde un principio se han planteado dos objetivos: el primero es comprender la formación, desarrollo y causas que provocan el cáncer de piel, así como sus variantes, y el segundo es determinar e interpretar el protooncogen, gen promotor del cáncer, que está implicado en el desarrollo del melanoma.

Después de una larga búsqueda de información, se ha constatado que el melanoma es muy peligroso y causa una alta mortalidad cuando se contrae. Una de las medidas de prevención ante esta enfermedad es conocer los factores de riesgo implicados en su formación y tener cuidado de la piel. Se ha podido comprobar, también, que las células del melanoma sufren muchas mutaciones en varios genes como BRAF, NRAS, NF1 y KIT. A partir de aquí se ha hecho un análisis de la estadística general del melanoma y de estos genes en concreto.

Por otro lado, se ha hecho un análisis de la estructura de BRAF sano y BRAF V600E (versión mutada), comparando las estructuras y analizando las uniones de dos inhibidores, Vemurafenib y Dabrafenib de BRAF mutado.

Como resultados finales se ha concluido que en la mayoría de casos de melanoma todos estos genes han mutado, especialmente el gen BRAF. También se ha observado que KIT es el gen más agresivo, puesto que es el que una vez ha mutado reduce significativamente el índice de supervivencia. Por último, se ha podido ver que los cambios en la estructura BRAF provocan cambios en su función y que los medicamentos utilizados hoy en día contra la enfermedad inhiben la mutación de los genes.

# ÍNDIX

<b>I. INTRODUCCIÓ</b>	<b>8</b>
1. MOTIVACIÓ	9
2. OBJECTIUS	9
3. HIPÒTESIS	10
<b>II. MARC TEÒRIC</b>	<b>11</b>
1. QUÈ ÉS EL CÀNCER?	11
2. EL CÀNCER DE PELL	12
2.1 Què és el càncer de pell?	12
2.2 Antecedents històrics i estudis sobre el melanoma	13
2.3 Últims avenços	16
2.4 On es desenvolupa el càncer de pell al cos?	18
2.5 Com es poden reduir les possibilitats de contraure càncer de pell?	19
3. MELANOMA	20
3.1 Què és el melanoma?	20
3.2 Tipus histològics de melanoma	22
3.3 Etapes de diagnòstic	23
3.4 Causes i factors de risc	24
3.4.1 Causa	24
3.4.2 Factors de risc	25
3.5 Tractaments	28
3.6 Vida després del tractament	29
3.7 Dades sobre el melanoma	31
3.8 Mutacions relacionades amb el melanoma	32
<b>III. METODOLOGIA</b>	<b>35</b>
1. CERCA D'INFORMACIÓ	35
2. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL MELANOMA	36
3. ANÀLISI PROTEICA DEL GEN BRAF IMPLICAT EN EL MELANOMA	37

---

5. ENTREVISTA	38
<b>IV. MARC PRÀCTIC</b>	<b>39</b>
1. RESULTATS	39
1.1 Anàlisi de dades	39
1.1.1 Anàlisi estadístic general del melanoma	39
1.1.2 Anàlisi estadística dels gens seleccionats	42
1.2 Anàlisi d'una proteïna	48
1.2.1 Anàlisi de la proteïna BRAF	48
1.2.2 Anàlisi comparativa entre BRAF wild type i BRAF V600E	50
1.2.2 Anàlisi de l'acció dels medicaments Vemurafenib i Dabrafenib	52
2. DISCUSSIÓ	53
2.1 Discussió de l'anàlisi estadístic general	53
2.2 Discussió de l'anàlisi estadística dels gens seleccionat	55
2.3 Discussió de l'anàlisi d'una proteïna	58
3. ENTREVISTA	59
<b>V. CONCLUSIONS</b>	<b>60</b>
<b>VI. FONTS CONSULTADES</b>	<b>63</b>
1. BIBLIOGRAFIA	63
2. BIBLIOGRAFIA WEB	63
<b>VII. ANNEXOS</b>	<b>66</b>

# I. INTRODUCCIÓ

Tradicionalment, el càncer de pell ha sigut un dels càncers menys coneguts. A la societat mai s'ha considerat un dels més greus ni importants, potser per la desinformació general de la població o perquè no es coneixia gaire, però cal apuntar que cada vegada la gent pren més consciència d'aquesta malaltia per l'augment exponencial de casos. Una mostra de la desinformació sobre el tema és veure al juliol o a l'agost les platges plenes de gent al migdia, és a dir, les hores en què el sol és més intens i en què hi ha més probabilitat de patir cremades solars, una de les causes que provoquen la malaltia.

No obstant això, sembla que en els últims anys se li està donant més importància per dos motius principals, un és per la quantitat de gent que ho pateix actualment i l'altre és pels avenços que hi ha en els diagnòstics i la investigació sobre les causes i aspectes genòmics que provoquen la malaltia.

També cal considerar que en l'actualitat hi ha un creixent interès per la cura de la salut en general i per l'estètica, i el càncer de pell és un dels càncers que més es veu a simple vista.

Aquest treball s'ha centrat a explicar què és el càncer de pell, concretament el melanoma, com es contrau aquesta malaltia, quins són els factors de risc que estan implicats en la seva aparició, quins tipus n'hi ha, en quines etapes es desenvolupa, quines causes el poden fer aparèixer, quins tractaments hi ha i el seguiment que es fa després d'una cura a les persones afectades i quines mutacions a les cèl·lules provoquen el melanoma.

El melanoma és un tipus de càncer de pell molt rellevant, ja que no és el que més gent pateix, però sí que és (dintre dels càncers de pell) el més perillós i el que causa més morts. Per aquesta raó en aquest treball s'ha preferit centrar-se en aquest tipus de càncer, per poder donar-lo a conèixer.

A més a més, en el treball també s'ha explicat des de quan hi ha documentació i estudis sobre el càncer de pell en la història, fent una petita introducció al concepte de càncer en general.

A la part explicativa s'han realitzat dos estudis estadístics, un per determinar certs aspectes implicats en el melanoma com el sexe, la fracció del genoma alterat o el grau de supervivència i l'altre per determinar dades exclusives dels gens BRAF, NRAS, NF1 i KIT com per exemple les seves alteracions o la relació que tenen entre ells. Per finalitzar el treball s'ha analitzat l'estructura de BRAF sa i BRAF mutat, comparant-les i s'han analitzat les unions d'inhibidors de BRAF mutat.

## 1. MOTIVACIÓ

He escollit aquest tema pel meu treball de recerca, ja que em toca molt a prop i tinc un gran interès en el tema.

La primera raó per la qual he escollit aquest tema és que des de petita he tingut molts problemes amb la pell i vaig estar diagnosticada amb pell atòpica a una edat primerenca. Aquesta malaltia em va causar moltes molèsties i conseqüentment freqüents visites a dermatòlegs i metges, ja que sovint tenia molts de picors a la pell i en rascar-me em feia moltes ferides. Vaig tenir episodis força greus, fins al punt que alguna vegada em van haver de fer productes específics per la cura de la meva pell. Tampoc no tolerava bé la roba confeccionada amb fibres sintètiques o els productes d'higiene personal que contenien substàncies químiques, a vegades vaig rebutjar anar a la platja per les picors que l'aigua de mar em causava a les ferides que jo mateixa em provocava.

Al llarg dels anys els metges que m'han atès m'han anat advertint que si no em cuidava bé la pell i em feia revisions sovint, podria acabar patint càncer de pell, per tant avui dia tinc molta cura de la meva pell i evito tots els factors que em puguin provocar el càncer.

La segona raó per la qual he decidit realitzar aquest estudi és perquè en un futur m'agradaria dedicar-me a la cura de la salut i aquest treball està directament relacionat amb aquest contingut, per la qual cosa em pot ajudar a endinsar-me en la matèria.

## 2. OBJECTIUS

Amb aquest treball es persegueixen diferents objectius.

El primer propòsit que m'he proposat amb la recerca és comprendre la formació, desenvolupament i causes que provoquen el càncer de pell, així com les seves variants.

El segon objectiu que persegueixo és determinar i interpretar el protooncogèn, gen promotor del càncer, que està implicat en el desenvolupament del melanoma. Dins d'aquest objectiu hi ha tres apartats:

- Analitzar les dades d'uns estudis associats a TCGA (The Cancer Genome Atlas) per determinar la distribució de les mutacions, llistat de gens implicats en el melanoma, diferenciació entre sexes i grau de supervivència.
- Analitzar les dades exclusives del gen BRAF, NRAS, NF1 i KIT d'aquests estudis de TCGA, estudiant així la seva prevalença de mutació en pacients,

tipologia de mutacions que afecten el gen, grau de supervivència dels pacients i anàlisi de les vies de senyalització afectades.

- Per últim, analitzar l'estructura de BRAF sa i BRAF V600E (versió mutada), comparant les estructures d'ambdues i analitzant les unions d'inhibidors (Vemurafenib i Dabrafenib) de BRAF mutat.

### 3. HIPÒTESIS

En tenir diferents objectius en aquest treball també es contemplen diverses hipòtesis:

La primera hipòtesi que vull confirmar és que la gent que té cura de la seva pell és menys propensa a desenvolupar càncer de pell.

La segona hipòtesi a refutar és, que aquesta malaltia té components hereditaris.

La tercera hipòtesi a comprovar és que els pacients que pateixen melanoma presenten mutacions en diversos gens i depenent d'aquestes mutacions, poden tenir un grau de supervivència menor.

La quarta hipòtesi a corroborar és que les mutacions en la proteïna BRAF provoquen canvis estructurals que afecten la seva funció.

La cinquena hipòtesi és que els nous medicaments que s'estan investigant, o fins i tot emprant en la sanitat actual, se centren a unir-se al centre actiu de BRAF per actuar com inhibidors.

## II. MARC TEÒRIC

### 1. QUÈ ÉS EL CÀNCER?

El càncer és una malaltia en la qual les cèl·lules del cos comencen a multiplicar-se sense control creant tumors<sup>1</sup> malignes o benignes. [CDC, 2020]

La paraula càncer engloba un nombrós grup de malalties que es caracteritzen pel desenvolupament de les cèl·lules de forma anormal, que es divideixen, creixen i es disseminen<sup>2</sup> sense control en qualsevol part del cos.

Les cèl·lules normals o sanes es divideixen i moren durant un període de temps programat, en canvi, la cèl·lula cancerosa o tumoral perd la capacitat de morir i es divideix sense límit. Aquesta cèl·lula es multiplica d'una manera tan gran que es formen unes masses denominades "tumors" o "neoplàsies" i en la seva expansió poden arribar a destruir i substituir els teixits normals. [Puente i De Velasco, 2020] A vegades algunes cèl·lules canceroses no formen tumors, això succeeix típicament en els tumors d'origen sanguini.

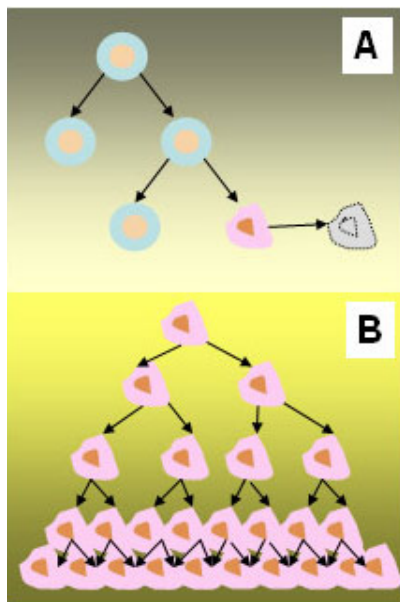
De les cèl·lules que formen tumors hi ha de dos tipus:

- Per una banda, els tumors "malignes" (amb cèl·lules canceroses). Aquesta mena de tumors es poden expandir o envair els teixits propers. A més a més, algunes cèl·lules canceroses poden desprendre's i moure's a diferents llocs del cos per mitjà del sistema circulatori o del sistema limfàtic creant nous tumors allunyats de l'original.
- D'altra banda, hi ha els tumors que van creixent a poc a poc i que no es disseminen ni envaeixen els teixits veïns. Aquests es consideren tumors "benignes". No obstant això, aquests tumors benignes poden arribar a fer-se molt grans, però, generalment en extirpar-se no tornen a créixer, mentre que els tumors considerats malignes poden arribar a reproduir-se de forma més freqüent. Cal considerar també que, a diferència d'altres tumors benignes, els tumors cerebrals benignes poden posar la vida del pacient en perill.

---

<sup>1</sup> Tumor: "Massa anormal de teixit que apareix quan les cèl·lules es multipliquen més del normal o no moren quan haurien de fer-ho". [NIH]

<sup>2</sup> Disseminar: "Estendre per l'espai en totes les direccions". [NIH]



Com es pot observar a la figura 1 (A), les cèl·lules normals es divideixen de manera controlada.

Quan una cèl·lula normal desenvolupa mutacions o altres alteracions, que no poden ser adequadament reparades, activa el seu propi programa de mort cel·lular per així controlar el desenvolupament i creixement. Aquest procés és conegut com a apoptosi.

En canvi, a la imatge a (B), les cèl·lules canceroses duen a terme mutacions que no són reparades i perden la capacitat de morir.

**Figura 1** Desenvolupament cel·lular (A) i tumoral (B). Extret de: [Què és el càncer?](#)

## 2. EL CÀNCER DE PELL

### 2.1 Què és el càncer de pell?

El càncer de pell és el creixement anormal de les cèl·lules de la pell que poden tenir la capacitat d'envair altres teixits. Actualment, es coneixen tres tipus principals de càncer de pell:

- Carcinoma de cèl·lules basals és una forma de càncer de pell que comença a les cèl·lules basals, un tipus de cèl·lules que es troben a la pell i creen cèl·lules cutànies noves en funció a les velles que van morint. [Mayo Clinic, 2019]
- Carcinoma de cèl·lules escamoses<sup>3</sup> és una forma comuna de càncer de pell que es desenvolupa a les cèl·lules escamoses que componen les capes mitjana i externa de la pell. [Mayo Clinic,2019]
- Melanoma és el tipus de càncer de pell més greu, i s'origina als melanòcits<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Cèl·lules escamoses: “Es troben en el teixit de la superfície de la pell, el revestiment dels òrgans buits i de les vies respiratòries, i el tub digestiu”. [NIH]

<sup>4</sup> Melanòcits: “Les cèl·lules que produeixen melanina, el pigment que dona color a la pell”. [NIH]



El primer tipus és el més comú, ja que vuit de cada deu persones amb càncer de pell el pateixen d'aquest tipus i juntament amb el segon són els que tenen més altes probabilitats de curació, però poden causar desfiguracions i ser costosos de tractar. Per altra part, el tercer és el melanoma, que és el càncer de pell més conegut, però el menys comú i el més perillós de tots, ja que és el que té pitjor pronòstic i és el causant del 90% de les morts per aquesta malaltia.

[AEDV, 2016]

## 2.2 Antecedents històrics i estudis sobre el melanoma

El càncer ha fet patir a la humanitat des de l'antiguitat. Al Perú, els paleontòlegs que examinaven les mòmies van trobar metàstasi<sup>5</sup> difusa en els ossos del crani i extremitats, així com masses melanòtiques arrodonides a la pell. Cal tenir en compte que antigament no hi havia material suficient, estudis o referents per poder detectar els diferents tipus de càncer de pell que hi havia, per tant, qualsevol mena de càncer de pell el definien com melanoma. Això provoca que els antecedents històrics que hi ha respecte a tots els càncers de pell facin referència aquest concepte.

→ S. IV aC

La primera descripció acreditada del melanoma maligne va aparèixer en els escrits d'Hipòcrates (460-375 aC). A Hipòcrates se li acredita l'aparició de les paraules “càncer”, i els termes “carcinosis i carcinoma” les quals utilitzava per anomenar les formes ulcerades i no ulcerades dels tumors. Va reconèixer moltes formes de càncer, entre ells el càncer de pit, estómac, cèrvix, recte i pell. Hipòcrates el va descriure com *melas*, que és el significat d'obscuritat, i *oma*, que és el significat de tumor, tot en grec. Es pot dir així que els primers indicis del melanoma descrits que es coneixen daten del segle IV aC.

Posteriorment, el metge i anatomista grec Rufus d'Efes (60–120 dC) seguidor de l'escola Hipocràtica va descriure diferents tipus de càncer de pell.

→ S. XVII-XVIII-XIX dC

No és fins al període de 1651 a 1757 en què en la bibliografia mèdica europea apareixen noves referències sobre el tema del càncer, en què diferents autors descriuen tumors negres amb metàstasis i fluid negre en el cos, descripcions suggestives de melanoma.

---

<sup>5</sup> Metàstasi: “Disseminació de les cèl·lules canceroses des del lloc en què s'origina el càncer per primer cop fins a una altra part del cos”. [\[NIH\]](#)

Durant anys, diferents metges han descrit lesions malignes pigmentades de la pell que presentaven metàstasis distants. No va ser, però, fins a la dècada de 1800 que es van obtenir avenços significatius en la descripció i tractament del melanoma maligne humà. [NCBI, 2003]

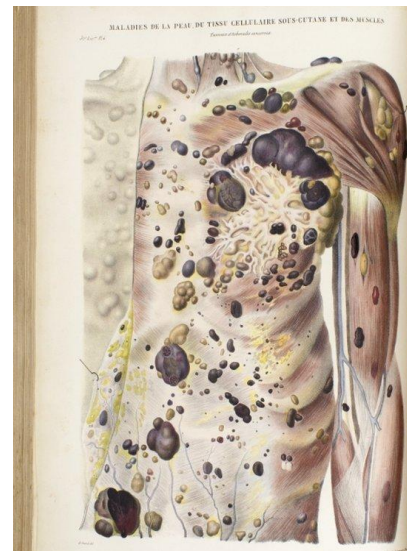
René Laënnec (1781-1826), metge francès i inventor de l'estetoscopi, en una conferència a París el 1804, va ser el primer a distingir el melanoma d'una malaltia separada d'altra, va reconèixer que les lesions de melanoma eren una entitat diferent i no relacionada amb els dipòsits negres de carbó trobats en els pulmons en diferents autòpsies. El 1804 va introduir el terme *melanose*.

El francès Jean Cruveilhier (1791-1871) presenta la seva tesi doctoral (1816) sobre anatomia patològica general i inclou una referència de la *mélanose*. En una publicació de 1816 sobre patologia, *Anatomie Pathologique du Corps Humain*, va descriure els melanomes de mà, peu i vulva amb dibuixos fets per ell. També va ser el primer a parlar sobre metàstasi de melanoma de cor i d'intestí prim.

El metge anglès William Norris (1792-1877) va descriure el 1820 el cas d'un home amb melanoma (que va anomenar malaltia fungoide) i va documentar la progressió de la malaltia al llarg de tres anys i posterior autòpsia. Va arribar a la conclusió, llevat que el pare del seu pacient va morir per la mateixa causa, que aquesta malaltia era hereditària.

El 1857 Norris publicà *Eight cases of melanosis*, on descriu una sèrie de principis d'epidemiologia i pràctica clínica sobre el melanoma. A més a més, va ser el primer a assenyalar la relació entre nevus i melanoma, i també la possible relació amb factors ambientals i en associar als pacients amb melanoma amb el fenotip de cabell clar i pell pàl·lida. Norris va diferenciar els melanomes entre pigmentats i no pigmentats, i va observar la tendència a la disseminació per diferents òrgans i en quines etapes no hi havia cap tractament efectiu contra la malaltia.

L'anglès Thomas Fawcington (1795-1843) va estudiar un melanoma ocular i va determinar que no hi havia procediments clars per la seva curació.



**Figura 2** Dibuix de melanomes pel cos. Extret de: [Anatomie Pathologique du Corps Humain](#)

El reconegut cirurgià estatunidenc Isaac Parrish (1804-1860) el 1837 va atendre i documentar el cas d'una dona amb un tumor al peu d'aspecte fungoide la qual després de rebre diferents tractaments, cataplasmes, purgants... va morir.

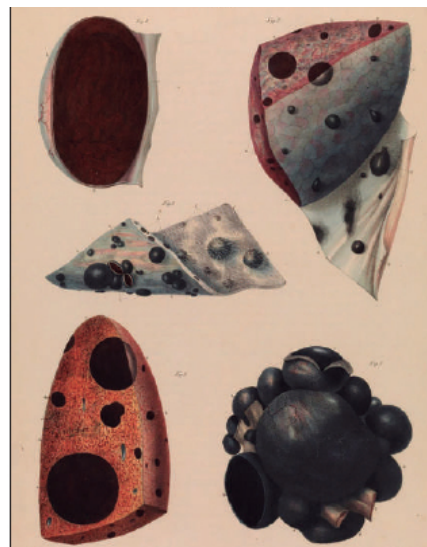
En la bibliografia mèdica occidental és el cirurgià escocès John Hunter (1728-1793) qui documenta una extirpació de melanoma exitosa en una mandíbula (la mostra d'aquest tumor es conserva encara al Museu Hunterià del Col·legi de Cirurgians a Londres). Com que no sabia de què es tractava el va descriure com un “fong cancerós sobreafegit”.



**Figura 3** Animals en formol. Extret de: [Museu Hunterià](#)

El patòleg escocès Robert Caswell (1793-1857) va introduir el 1838 el terme melanoma en el llibre *Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease* en què feia una descripció de la forma, color i consistència dels diferents tipus de melanomes.

El cirurgià anglès Samuel Cooper (1780-1848) va concloure ell 1840 al seu llibre *First lines of theory and practice of surgery* que “el melanoma, en etapes avançades era intractable” i que l'única possibilitat de cura era “l'extirpació quirúrgica primerenca” (concepte que es manté inalterable actualment).



**Figura 4** Dibuix dels diferents tipus de melanoma segons Robert Caswell. Extret de: [Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease](#)

L'anglès Oliver Pemberton (1825-1897) va publicar una recopilació de seixanta casos de melanoma d'entre 1820 i 1857 amb una exhaustiva anàlisi estadística en què observa més incidència en homes que en dones, les edats d'aparició i els més freqüents, així com la taxa de supervivència dels pacients que els havien extirpat els diferents melanomes.

El metge anglès Jonathan Hutchings (1828-1913) va publicar més de 1200 articles mèdics, i la seva principal contribució a la investigació del melanoma és la publicació de diferents casos del que més tard s'anomena *la mancha melanòtica de Hutchinson o lentigo maligno*.

El metge anglès Frederick Eve va presentar, el 1902, la seva experiència en els casos de més de 45 pacients i va arribar a la conclusió que el tractament del melanoma de pell només té dues possibilitats: *extirpación o amputación de acuerdo con la localización y extensión de la enfermedad*.

Herbert Snow (1847-1930), cirurgià, escriptor mèdic i investigador del càncer anglès, el 1892, va expressar els beneficis d'eliminar el tumor i les glàndules circumdants com un mètode de profilaxi<sup>6</sup> en el tractament del melanoma. Snow creia que l'excisió del tumor era un tractament ineficaç i aconsellava que sempre que fos possible s'havien d'eliminar les glàndules limfàtiques<sup>7</sup> per la rapidesa en què reben el protoplasma<sup>8</sup> infectiu.

L'anglès William Sampson Handley (1873-1962), va ser un dels metges més influents en el desenvolupament de la cirurgia del càncer perquè va identificar les vies limfàtiques de disseminació del melanoma per via limfàtica centrífuga. En els seus estudis es van basar els principis que durant les pròximes dècades van regir el tractament quirúrgic del melanoma, els quals van ser: amputar el melanoma localitzat als dits i fer incisió circular al voltant de la pell del tumor a una polsada (2,5 cm) que fos prou profunda per arribar a la grassa subcutània.

[Medigraphic, 2014] [Smith, 2021]

### 2.3 Últims avenços

Actualment, el tractament contra el melanoma ha experimentat canvis significatius respecte als antecedents històrics, encara que alguns d'ells, com per exemple l'extirpació, segueixen aplicant-se en alguns casos.

La validesa i eficàcia d'aquests nous tractaments es demostra en la disminució de l'índex de mortalitat, segons els estudis publicats al NIH. Per exemple, als Estats Units del 1986 al 2013 va haver-hi un increment de la mortalitat en persones de raça blanca d'un 7,5% per melanoma que havia desenvolupat metàstasi, però des del 2013 al 2016 aquesta va disminuir un 17,9%.

---

<sup>6</sup> Mètode de profilaxi: "Implementació d'un conjunt de mesures higièniques que s'apliquen per pervenir i assegurar l'eliminació de seqüeles de les malalties." [NIH]

<sup>7</sup> Glàndules limfàtiques: "Són glàndules petites que es troben en tot el cos i que formen part del sistema limfàtic. El sistema limfàtic consisteix en una xarxa d'òrgans i gots que transporta un líquid al voltant del cos entre els teixits i la sang. El líquid conté glòbuls blancs anomenats limfòcits." [TopDoctors]

<sup>8</sup> Protoplasma: "Material viu dins la cèl·lula." [RAE]

Aquesta baixada va ser deguda, principalment, a l'aplicació de nous tractaments contra la malaltia.

Aquesta publicació indica també que el 2011 dos nous medicaments van tenir una influència significativa en el tractament de melanoma i van començar a canviar els tractaments mèdics pel melanoma que desenvolupava metàstasi.

Un d'aquests tractaments es basa en l'aplicació de les teràpies dirigides, també anomenades inhibidores de la proteïna BRAF i inhibidores de la proteïna MEK. Aquestes dues proteïnes formen part d'una via de senyalització cel·lular que sol impulsar la proliferació del melanoma. Per exemple com inhibidors s'empren el Vemurafenib i el Dabrafenib.

L'altre tractament contra el melanoma va ser un tipus d'immunoteràpia anomenada inhibidors de punts de control immunitari, que el que fa és estimular el sistema immunitari del cos per atacar les cèl·lules canceroses del melanoma.

El 2011 l'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA) va provar l'inhibidor de punts de control immunitari anomenat Ipilimumab (Yervoy) que va ser el primer medicament que va aconseguir prolongar la vida a les persones que patien melanoma amb metàstasi. A més a més, temps després, es van aprovar més de 10 medicaments per tractar els melanomes que havien desenvolupat metàstasi. El 2016 la FDA ha aprovat la comercialització de més medicaments pel tractament del melanoma amb metàstasi.

Amb les combinacions d'aquestes immunoteràpies els estudis de seguiment han aportat dades sobre l'efecte global d'aquests sobre els pacients, arribant a la conclusió que hi ha una disminució significativa de la mortalitat dels pacients que reben aquests tractaments. Segons les previsions del doctor Olszanski es preveu que a curt termini hi hagi una supervivència de la meitat dels afectats per melanoma si se segueixen els tractaments adequats. No obstant això, el cost de molts d'aquests tractaments impossibiliten a moltes persones del món el seu accés.

[NIH, 2020]

A la província de Girona se segueixen tractaments similars als esmentats anteriorment, i aquests estan prescrits pel servei d'oncologia ICO de l'Hospital Trueta. [informació obtinguda a partir de l'entrevista al doctor Xifra, es troba als annexos]

## 2.4 On es desenvolupa el càncer de pell al cos?

El càncer de pell comença a desplegar-se en les cèl·lules que formen la capa exterior de la pell, l'epidermis.

Cada tipus de càncer de pell es desenvolupa en diferents cèl·lules i segons en les que es desenvolupa té diferent denominació, en aquest sentit hi ha:

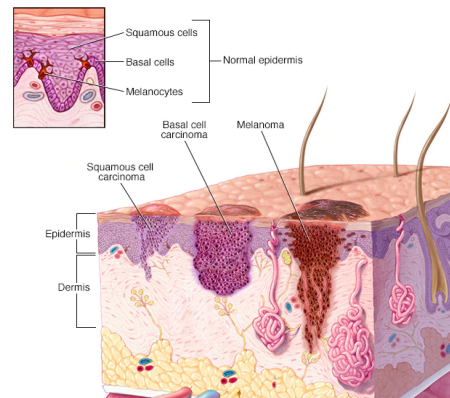
El càncer de pell anomenat carcinoma basocel·lular que s'inicia a les cèl·lules basals, les quals fan que les cèl·lules de la pell empenyin cap a la superfície les cèl·lules velles de manera continuada. A mesura que les cèl·lules noves es mouen cap a dalt es tornen planes i escamoses, aquí és on es pot generar un altre tipus de càncer de pell anomenat carcinoma espinocel·lular.

El melanoma, un altre tipus de càncer de pell, es du a terme en les cèl·lules pigmentàries.

Normalment, el càncer de pell es manifesta en les zones de la pell més exposades al sol, com per exemple al cuir cabellut, al rostre, als llavis, les orelles, el coll, el pit, els braços i les mans, en el cas de les dones les cames també. No obstant això, també pot formar-se en àrees en les quals la pell no té contacte amb la llum solar com per exemple als palmells de les mans, sota les ungles de les mans o dels peus i també a les àrees genitals. [Personal del Mayo Clinic, 2019]

Com s'ha apuntat, els melanomes poden aparèixer en qualsevol part del cos, però és comú que en els homes apareguin al tronc (pit i espatlles) i en les dones a les cames. En els dos gèneres també és freqüent que aparegui a la cara i al coll. Estranyament, pot manifestar-se a l'interior del cos, com en el nas o la gola, però pot arribar a aparèixer als ulls.

Cal tenir en compte que la gent amb més pigmentació, és a dir, aquelles persones que tenen un color de pell més fosc, tenen menys probabilitats de patir aquest tipus de càncer de pell en aquestes zones. És habitual que les persones amb més pigmentació manifestin el melanoma



**Figura 5** Distribució dels diferents càncers de pells. Extret de: [melanoma](#)

als palmells de les mans i les plantes del peu, fins i tot sota les ungles. [American Cancer Society, 2019]

## 2.5 Com es poden reduir les possibilitats de contraure càncer de pell?

No hi ha una única manera de prevenir el càncer de pell, ja que hi ha certs factors com l'edat, el sexe, la raça, etc. que no es poden controlar, però sí que hi ha certes mesures preventives que es poden prendre per reduir les possibilitats de patir-lo.

Per reduir les possibilitats de patir aquest tipus de càncer es recomana:

- Evitar l'exposició a substàncies químiques reconegudes com a carcinògens (arsenicals, enquitranats...) [informació obtinguda a partir de l'entrevista al doctor Xifra, es troba als annexos]
- Seguir una dieta saludable rica en fruites i verdures. [informació obtinguda a partir de l'entrevista al doctor Xifra, es troba als annexos]
- Evitar o limitar l'exposició a la radiació ultraviolada (UV), sobretot llits solars, ja que el tipus de radiació que emeten augmenten les possibilitats de patir aquest tipus de càncer.
- Evitar el sol durant el migdia, perquè els rajos del sol són més forts, i durant l'estiu evitar l'exposició solar entre les dotze del migdia i les quatre de la tarda.
- Utilitzar protecció solar durant tot l'any, almenys amb un factor de protecció de 30, per evitar cremades a la pell.
- Usar roba protectora de color fosc, ajustada i que cobreixi la major part de la pell, sobretot braços i cames. També cal fer ús de protectors al cap (gorres, pameles...) i fer servir ulleres de sol.
- Tenir cura amb l'ús de medicaments fotosensibilitzats, perquè alguns d'ells (inclosos antibiòtics) poden fer que la pell sigui més sensible a la llum solar. Per saber si un medicament és fotosensibilitzant sempre s'ha de consultar al metge/ssa o al farmacèutic/a.
- Evitar en la mesura possible els fàrmacs immunosupressors o seleccionar els que menys afectin la immunitat cutània.
- També i com a mesura preventiva caldria revisar l'estat de la nostra pell sovint i intentar detectar si s'han produït canvis sospitosos en pigues, taques de la pell...



- La visita al dermatòleg ens pot ajudar a detectar el càncer de pell en els seus inicis, la qual cosa pot fer que en cas de detecció el seu tractament tingui més probabilitats d'èxit. La majoria d'experts recomanen que les persones amb risc de patir la malaltia consultin l'especialista si en examinar la pell detecten:
  - Lesions noves amb creixement ràpid, inflamació, sagnat o que no curin en un termini de tres setmanes.
  - Nevus amb **Asimetria**, **Vores** irregulars, diferents **Colors** a la mateixa lesió, **Diàmetre** gran o **Evolució** ràpida (regla **ABCDE**, que ve de les inicials en castellà; *Asimetria*, *Bordes*, *Color*, *Diámetro* y *Evolución*).
- Adquirir vitamina D d'aliments o suplementos.

[AEDV, 2016] [Personal del Mayo Clinic, 2020]

### 3. MELANOMA

#### 3.1 Què és el melanoma?

El melanoma és el tipus de càncer de pell menys freqüent, però també és el més greu, ja que és el que provoca més morts perquè té una probabilitat molt alta d'expansió cap a altres zones del cos si no es detecta i es frena a temps. A aquest càncer se'l coneix també com a melanoma maligne o melanoma cutani. Les cèl·lules de quasi qualsevol part del cos poden convertir-se en càncer i poden estendre's cap a altres àrees del cos.

S'origina quan els melanòcits comencen a créixer sense control. Per aquesta mateixa raó quasi tots els melanomes són de color cafè o marró, ja que les cèl·lules produeixen molta melanina. No obstant això, alguns melanomes no produeixen melanina i poden lluir colors rosats, pàl·lids o blancs.

El melanoma té una característica confiable que ajuda als metges a determinar el risc de la disseminació del càncer. Aquesta característica és la grossor. Per fer-ho el patòleg<sup>9</sup> mesura la profunditat del melanoma des de la capa superior de la pell fins a la part inferior del melanoma. Segons la profunditat es classifiquen en tres tipus.

---

<sup>9</sup> Patòleg: "Un patòleg és un metge especialista en Anatomia Patològica, que és la ciència mèdica encarregada d'estudiar i analitzar l'estructura cel·lular per a intentar explicar els perquès de les diferents malalties des del morfològic fins al molecular". [RAE]

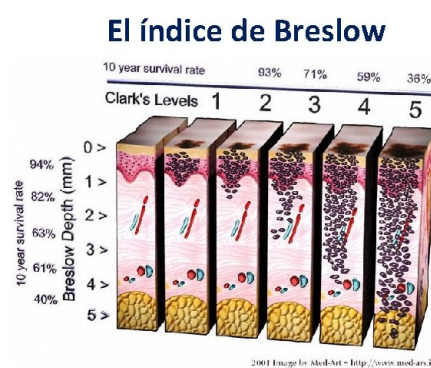


- *Prim*: Un tumor de melanoma que té menys d'un mil·límetre de gruix es caracteritza com a prim. Aquests tumors s'associen a un baix risc de disseminació a diferents parts del cos.
- *Intermedi*: Un melanoma de grossor intermedi té entre un i quatre mil·límetres.
- *Gruix*: Aquests melanomes tenen més de quatre mil·límetres de grossor. Aquesta grossor es deu al fet que el càncer ja s'ha disseminat cap a altres parts del cos en el moment del diagnòstic. [ASCO, 2019] Estan associats amb una major probabilitat de reaparició després del seu tractament, fet que es coneix com a recurrència.

A més a més, hi ha dues escales de mesura anomenades; Nivells de Clark i Índex de Breslow, que s'utilitza per determinar el grau de malignitat del melanoma:

- Els nivells de Clark s'usen per a descriure la profunditat de la disseminació del càncer en la pell. Els nivells de mesura van del nivell I al nivell V i descriuen quines són les capes de la pell afectades. [NIH, 2020]
- L'índex de Breslow (IB) és l'indicador histològic<sup>10</sup> més precís que es coneix per mesurar el gruix tumoral. Es tracta de mesurar en mil·límetres des del punt en el qual les cèl·lules del melanoma han crescut fins a arribar a les capes més profundes de la pell. [Oncohealth Institute, 2021]

En aquesta imatge es pot veure com a mesura que augmenta d'índex de Breslow, el tumor s'estén cap a la profunditat de la pell. També s'observen com es realitza amb els nivells de Clark.



**Figura 6** Índex de Breslow i els nivells de Clark. Extret de: [Los melanomas](#)

D'altra banda, també hi ha l'índex Mitòtic, que descriu el nombre de cèl·lules que es troben en procés de divisió en una certa quantitat de teixit de melanoma. Un major índex mitòtic

<sup>10</sup> Histològic: "Referent a la histologia. La histologia és la part de l'anatomia que tracta de l'estudi dels teixits orgànics". [RAE]

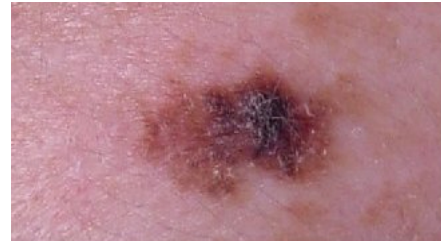
significa que el càncer té tendència a un major risc de propagació. [Oncohealth Institute, 2021]

### 3.2 Tipus histològics de melanoma

El melanoma es pot diferenciar en quatre tipus diferents segons els trets anatomopatològics. Es coneixen:

- *Melanoma d'extensió superficial*

Aquest és el més comú en les persones de pell blanca. Es produeix en qualsevol lloc de la pell, però apareixen freqüentment als membres inferiors en les dones i en el tronc als homes. Sol aparèixer entre l'edat que va dels 30 als 50 anys. La seva forma generalment es plana, irregular i és de color negre i marró.



**Figura 7** Melanoma d'extensió superficial. Extret de: [Los melanomas](#)

- “*Lentigo maligne melanoma*”

Habitualment es dona en persones adultes, d'una edat més avançada. Sol aparèixer a la pell exposada al sol, com la cara, el coll i els braços. Es manifesta en zones generalment planes, grans i té un color marró o cafè.



**Figura 8** *Lentigo maligne melanoma*. Extret de: [Los melanomas](#)

- “*Melanoma lentiginos ACRAL (MLA)*”

Aquest és el menys comú de tots els melanomes. Generalment, apareix al palmell de les mans, la planta dels peus o sota les ungles. No està relacionat amb l'exposició al sol i es manifesta en persones de pell fosca o de raça negra.



**Figura 9** *Melanoma lentiginos ACRAL*. Extret de: [Los melanomas](#)

- *Melanoma nodular*

És el segon tipus més freqüent, ja que representa el 15% dels melanomes i el més agressiu. Sol aparèixer al tronc, cap i coll, habitualment en persones d'entre 50-60 anys.

Quasi sempre apareix com una àrea elevada i té un color blau-negre o vermell-blavós, encara que alguns no tenen color.



**Figura 10** Melanoma nodular.

Extret de: [Los melanomas](#)

Més enllà d'identificar els subtipus de melanomes, el que és important per planificar el seu tractament és fer un estudi molecular del tumor. Durant els últims anys s'han estudiat i detectat una gran quantitat de mutacions d'aquest tipus de càncer de pell, fent que el tractament pugui canviar segons de quin tipus de melanoma es tracti.

### 3.3 Etapes de diagnòstic

Les diferents etapes o fases que pot patir una persona amb melanoma es calculen sobre la base de la mida del melanoma i a partir de l'observació de la disseminació, és a dir si aquest melanoma s'ha expandit més o menys a partir de l'àrea on va començar i quan ha augmentat de grossor.

Els sistemes per diferenciar les diferents fases s'actualitzen constantment per ajudar els metges a planificar millor el tractament i ajuden a donar una idea de quin podria ser el resultat final. En aquest sentit, en l'actualitat hi ha cinc etapes.

- Melanoma in situ

Aquest nom es fa servir per descriure les primeres etapes d'un melanoma, també anomenada com neoplàsia intraepitelial melanocítica.

En aquest cas les cèl·lules del melanoma es troben només a la capa superior de la pell, l'epidermis i no s'ha expandit cap a la dermis. Si hi ha un diagnosi ràpid, es pot evitar que s'expandeixi cap a altres parts del cos i el risc minora considerablement.

- *Etapa 1.* El melanoma no té més de 2 mil·límetres, es troba només a la pell i no s'ha expandit a cap altra part del cos.

- *Etapa 1A:* El melanoma és d'un mil·límetre de grossor o menys, sense <sup>11</sup>ulceració i amb un índex mitòtic de menys d'un mil·límetre quadrat.
- *Etapa 1B:* El melanoma és d'un mil·límetre de grossor o menys, en aquest cas sí que té ulceració o un índex mitòtic d'almenys d'un mil·límetre quadrat. També hi ha la possibilitat que el melanoma sigui entre un i dos mil·límetres de gruix però sense ulceració.
- *Etapa 2.* El melanoma no s'ha disseminat als ganglis limfàtics o altres parts del cos.
  - *Etapa 2A:* El melanoma té un gruix entre un i dos mil·límetres amb ulceració o entre dos i quatre mil·límetres, però sense ulceració.
  - *Etapa 2B:* El melanoma és d'entre dos i quatre mil·límetres de grossor amb ulceració o de més de 4 mil·límetres i sense ulceració.
  - *Etapa 2C:* El melanoma més gruixut de quatre mil·límetres o amb ulceració
- *Etapa 3.* En aquesta etapa el melanoma ja s'ha expandit als vasos limfàtics o ganglis propers, però no a altres parts del cos. En aquest cas el gruix no és un factor determinant per valorar el risc; no obstant això, és un melanoma bastant gruixut. Es divideixen en 3A, 3B, 3C depenent d'alguns factors com poden ser:
  - El nombre de ganglis limfàtics involucrats
  - Si l'afectació ganglionar és macroscòpica o microscòpica
  - Si cèl·lules del melanoma es troben en la pell o vasos limfàtics a prop del melanoma.
- *Etapa 4.* Un cop està en aquesta fase el melanoma ja s'ha propagat a diferents àrees de la pell, ganglis limfàtics a distància o a altres òrgans com el pulmó, el fetge o el cervell. Ja es pot considerar un melanoma metastàtic per la qual cosa el dany en el pacient és molt alt.

[Oncohealth Institute, 2021]

## 3.4 Causes i factors de risc

### 3.4.1 Causa

El melanoma pot aparèixer quan sorgeix alguna alteració o problema amb les cèl·lules que produeixen la melanina, és a dir les que donen color a la pell.

---

<sup>11</sup> Ulceració: "Formació d'una lesió en la pell o en la superfície d'un òrgan".[RAE]

Com totes les cèl·lules, les cèl·lules de la melanina normalment es desenvolupen d'una manera controlada i ordenada seguint el següent procés: les cèl·lules noves i sanes empenyen a les cèl·lules més antigues cap a la superfície de la pell, on moren i al final cauen.

No està del tot clar la causa exacta del melanoma, ja que no és segur que l'ADN danyi les cèl·lules de la pell. És probable que una combinació de factors, entre ells ambientals i genètics, produeixin el melanoma. No obstant això, els metges creuen que l'exposició a la radiació ultraviolada (UV) del sol i de les làmpades i llits de bronzejat poden ser una de les principals causes de la seva aparició. Òbviament, la llum UV no provoca tots els melanomes, sobretot aquells que es produeixen en llocs del cos que no estan exposats a la llum solar, això indica que hi ha d'altres factors que poden intervenir en el risc de contraure melanoma. [Personal del Mayo Clinic, 2020]

### 3.4.2 Factors de risc

Com en totes les malalties els factors de risc són aquells factors que augmenten les probabilitats de patir una determinada malaltia. Alguns factors de risc com per exemple fumar, l'exposició a la llum solar, es poden controlar, però d'altres com l'edat o els antecedents familiars no es poden canviar, per la qual cosa alguns riscos es poden prevenir però d'altres no.

A continuació s'exposen alguns dels diferents factors de risc que es consideren determinants a l'hora de valorar les probabilitats de patir un melanoma:

#### *Exposició a la llum ultraviolada (UV)*

L'exposició dels rajos UV és un dels factors de risc que més s'associa a la probabilitat de contraure la majoria de melanomes. Els rajos UV danyen l'ADN (gens) dins les cèl·lules de la pell. Precisament els càncers de pell poden començar quan aquest mal afecta l'ADN dels gens que controlen el creixement de les cèl·lules de la pell. Les làmpades solars i les càmeres bronzejadores també són fonts de radiació ultraviolada.

### *Presència de Nevus*

Un nevus és un tumor pigmentat benigne (no cancerós). En general, els nevus no estan presents en els nadons en el moment de néixer, sinó que comencen a aparèixer a la infància, i quan les persones arriben a ser adults joves. Poden aparèixer a totes les parts del cos, tant les que estan més exposades al sol, com la cara, i les que solen estar més cobertes com els glutis. Depenent de la quantitat, atípia, si sagnen o no, els colors i forma dels nevus hi ha més o menys predisposició a patir melanoma.

La probabilitat que un nevus en particular es converteixi en càncer és molt baixa. No obstant això, qualsevol persona amb molts nevus irregulars o que tingui nevus grans té un major risc de desenvolupar melanoma.

### *Pell molt blanca i cabell clar*

El risc de patir melanoma és molt més gran en les persones de raça blanca que en les persones de raça negra. Si els individus de pell blanca també tenen cabell ros o roig, els ulls blaus o verds, o es cremen amb facilitat tenen major risc de patir-lo. Això és a causa de la baixa pigmentació per melanina que tenen.

### *Ascendent familiar de melanoma*

En aquest cas si un o més familiars de primer grau (mare, pare, germà o fill) han tingut melanoma, hi ha major risc de contraure'l. Aproximadament un 10% de totes les persones amb melanoma tenen ascendents familiars que han patit aquesta malaltia. Aquesta constatació ens indica que el risc d'emmalaltir per melanoma es pot associar o bé a l'herència genètica o potser al fet que es comparteix un mateix estil de vida.

### *Antecedent personal del melanoma i altres càncers de pell*

Generalment les persones que han patit melanoma, càncer de pell del tipus cèl·lules basals o del tipus cèl·lules escamoses tenen un major risc a patir de nou un altre melanoma.

### *Un sistema immunitari debilitat*

Tenir un bon sistema immunitari és necessari per ajudar les persones a combatre els càncers de pell i d'altres òrgans. En canvi, les persones amb sistemes immunitaris debilitats (a causa de certes malalties o tractaments mèdics a base d'immunosupressors) tenen més probabilitats de patir molts tipus de càncer de pell, incloent-hi melanoma.

### *Envel·liment*

El risc de patir melanoma augmenta amb l'edat, ja que la mitjana d'edat de persones que pateixen aquest càncer és d'uns seixanta-cinc anys, però cal dir també, que el melanoma és un dels càncers més comuns en els adults joves de trenta anys, especialment té percussió en dones joves. [American Cancer Society, 2021] De fet, el melanoma és un dels càncers més comuns en les persones que tenen menys de trenta anys, especialment en dones. Actualment, el risc de manifestar un melanoma sembla augmentar en les persones menors de quaranta anys, especialment en les dones, però es pot tractar amb èxit si es detecta a temps.

El melanoma que tendeix a donar-se entre les persones d'una mateixa família pot presentar-se a una edat més primerenca.

### *Lloc de residència i pertànyer al sexe masculí*

Generalment, el risc a patir melanoma per a les persones Europees durant la vida és aproximadament d'un 2,6%. Si es fa una comparativa, una de cada trenta-vuit persones caucàsica pot contraure la malaltia enfront dels afroamericans que només tenen un 0,1% de possibilitats de patir-la.

Als Estats Units, la incidència del melanoma és de més de vint cops major en les persones de pell blanca que en les persones de pell negra.

Els hispans tenen un risc de patir melanoma d'un 0,6%, és a dir, una de cada cent seixanta-set persones es troba en risc de contraure aquesta afecció. Malgrat tot, com s'ha indicat el risc de cada persona pot variar depenent dels factors descrits anteriorment.

Normalment, el melanoma és més comú en homes que en dones, però en els menors de cinquanta anys hi ha una major probabilitat d'aparició en dones que en homes. Això es deu

principalment, al fet que els homes estan més en contacte amb el sol, que és un dels principals promotors del melanoma.

### *Xerodèrmia pigmentada*

La Xerodèrmia Pigmentada (XP) és un patiment hereditari que afecta la capacitat de les cèl·lules de la pell a reparar el dany causat al seu ADN. Les persones amb XP tenen un alt risc de contraure melanoma, especialment en àrees de la pell que han estat exposades al sol. [American Cancer Society, 2019]

## 3.5 Tractaments

Es poden trobar diferents tractaments per tractar el melanoma depenent de la mida i l'etapa del procés en la qual es trobi el càncer. Cal apuntar que els diferents tractaments poden variar depenent de l'estat de salut del pacient i cada cop hi ha més tendència a personalitzar-los. Fins i tot en certs casos s'ofereix una combinació d'ells. [informació obtinguda a partir de l'entrevista al doctor Xifra, es troba als annexos]

### *Tractament dels melanomes menys invasius (etapa 1)*

Durant l'etapa inicial els tractaments solen incloure cirurgia i l'extirpació dels melanomes. Quan es tracta de melanomes petits aquests es poden extirpar en el procés de la <sup>12</sup>biòpsia i no requereixen cap tractament addicional. Per a les persones que tenen melanomes en l'etapa inicial és possible que aquest sigui l'únic tractament que necessitin.

### *Tractament dels melanomes que es van disseminar més enllà de la pell (etapa 2,3)*

Si el melanoma s'ha desenvolupat més enllà de la pell, hi ha diferents opcions de tractament que es poden utilitzar:

- Cirurgia per extirpar els ganglis limfàtics afectats: si el melanoma es va disseminar als ganglis limfàtics propers, el cirurgià pot extirpar aquells que s'han vist afectats.

---

<sup>12</sup> Biòpsia: “Extracció de cèl·lules o teixits per a ser examinats per un patòleg”. [NIH]



També es poden recomanar altres tractaments abans o després de la cirurgia que són els següents:

- Immunoteràpia: La immunoteràpia és una farmacoteràpia que ajuda al sistema immunitari a combatre el càncer. El sistema immunitari del cos que lluita contra la malaltia podria no atacar al càncer perquè les cèl·lules canceroses produeixen proteïnes que ceguen a les cèl·lules del sistema immunitari. La immunoteràpia funciona perquè interfereix aquest procés.
- Teràpia dirigida: Els tractaments farmacològics dirigits es focalitzen en debilitats específiques de les cèl·lules canceroses. En atacar aquestes debilitats, els processos farmacològics dirigits poden causar la mort de les cèl·lules canceroses.
- Radioteràpia: Es fa ús de raigs d'alta potència com ara els raigs X i els protons per a matar les cèl·lules canceroses. La radioteràpia sol utilitzar-se per dirigir-se a ganglis limfàtics si el melanoma s'ha propagat allà, però també s'utilitza per tractar els melanomes que no s'eliminen completament amb una cirurgia.
- Quimioteràpia: Aquest tractament fa servir medicaments per destruir les cèl·lules canceroses. Aquest tractament se subministra als pacients per via intravenosa o en forma de pastilles, o ambdós mètodes conjuntament per evitar que el melanoma s'expandeixi per tot el cos.

[Personal del Mayo Clinic, 2020]

### 3.6 Vida després del tractament

Acabar el tractament contra el càncer no sempre pot sortir bé, per certes persones pot ser que el tractament elimini per complet el melanoma, en canvi, a altres pot ser que els hi torni a aparèixer. Per minorar les possibilitats de reproducció hi ha unes certes mesures preventives.

#### *Seguiment després del tractament*

Un cop el tractament ha acabat els metges estan molt pendents del pacient, per la qual cosa és molt important assistir a totes les cites de seguiment. Durant aquestes visites el metge establirà certs exàmens i anàlisi de laboratori, estudis per imatges per determinar si hi ha signes de retorn del càncer, o fins i tot per tractar alguns dels efectes secundaris del

tractament que poden durar molt de temps. Amb les visites hi ha una oportunitat per poder detectar canvis i també ajuden a resoldre dubtes del pacient.

- *Exàmens i proves*

El seguiment ha d'incloure exàmens de la pell i dels ganglis limfàtics realitzats pel metge (la freqüència d'aquests exàmens dependrà del diagnòstic inicial i del progrés del tractament) i per un mateix almenys un cop al mes. A més a més, es recomanen fer estudis per imatges, com ecografies o CT (Tomografia computada)<sup>13</sup> en algunes persones. Si en un autoexamen el pacient es detectés un nevus nou o qualsevol canvi en la seva pell haurà d'avisar al metge, ja que el melanoma es pot reproduir, fins i tot pot aparèixer molts anys després del seu primer tractament.

Generalment, el programa comú de seguiment a persones en etapes inicials que s'han extirpat un melanoma completament implica fer exàmens al cap de sis o dotze mesos durant uns quants anys. Si el metge considera que els resultats dels exàmens han sigut bons, el temps entre els exàmens o visites es pot ampliar. En el cas de ser una persona amb molts de nevus els metges recomanen visites freqüents, per molt que el tractament i el seguiment hagin sigut un èxit.

Per aquells pacients que han patit un melanoma en una etapa més avançada, les visites i els exàmens han de ser més regulars, d'entre tres i sis mesos. Després, igual que els seguiments de persones afectades en l'etapa inicial, la freqüència entre les visites es pot disminuir.

*Mantenir una assegurança mèdica i guardar les còpies dels informes mèdics*

Per molt que ja hagi finalitzat el tractament és molt important mantenir una assegurança mèdica, ja que algunes de les proves i algunes de les consultes mèdiques poden suposar un cost molt alt, i per molt petita que sigui la probabilitat de retorn de la malaltia, sempre pot ocórrer. També cal tenir tots els informes mèdics que s'han realitzat perquè pot ser que un cop s'hagi acabat el tractament es vulgui demanar una segona opinió o consultar a un altre

---

<sup>13</sup> CT: "Procediment per al qual s'usa una computadora connectada a una màquina de raigs X a fi de crear una sèrie d'imatges detallades de l'interior del cos". [\[NIH\]](#)

metge, per tant, aquest segon especialista ha de tenir totes les còpies i informació del primer diagnòstic i tractament.

### *Com reduir les possibilitats de retorn de la malaltia*

Avui dia no hi ha cap certesa que es puguin fer coses per reduir les possibilitats de retorn del melanoma, però portar hàbits saludables com per exemple deixar de fumar, menjar molta varietat de fruita i verdura, així com aliments integrals, evitar menjar altament processats, begudes amb molt de sucre i carn vermells, evitar una vida sedentària, així com fer esport i mantenir un pes saludable, poden tenir efectes positius en la salut del pacient i minorar el risc de tornar a patir el melanoma o altres tipus de càncer de pell.

### *Si el càncer torna*

Si en algun moment el melanoma retorna, el tractament s'enfocarà des d'una altra perspectiva, depenent de la seva localització, dels tractaments rebuts amb anterioritat i de l'estat de salut del pacient en general.

### *Quins càncers són els que es poden patir després del tractament pel melanoma*

Els malalts de melanoma tenen una alta probabilitat de patir altres càncers que no siguin de pell com poden ser, càncer intestinal, de ronyons, de pròstata, de mama, de glàndules salivals, de tiroides de teixit blanc o fins i tot es pot patir el limfoma no Hodgkin (NHL), encara que el més comú és que torni el mateix càncer de pell.

[American Cancer Society, 2020]

## 3.7 Dades sobre el melanoma

Actualment, es diagnostiquen 324.635 casos de Melanomes cutanis (2020) al món segons estimacions del IARC (Centre internacional sobre les investigacions del càncer), donant-se 173.844 diagnòstics en homes i 150.791 en dones. Així la incidència per edat i sexe és major en homes que en dones, això no ocorre als països del nord d'Europa en què predomina la incidència en el sexe femení.

A Espanya anualment es diagnostiquen 5.500 casos aproximadament (5.489 casos el 2020 segons l'Observatori del Càncer). Al nostre país hi ha una major freqüència en dones (3.182 casos) que en homes (1.207 casos).

La taxa d'incidència al territori espanyol en 2002 era de 10 nous casos per cada 100.000 habitants, actualment se situa en 12 casos per cada 100.000 habitants i es preveu que aquesta taxa passi del 12 actual al 13 en l'any 2040.

En l'actualitat es registren casos pràcticament a qualsevol edat, no obstant això, entre els 40 i 70 anys és l'edat en què es diagnostiquen la majoria de casos.

### 3.8 Mutacions relacionades amb el melanoma

Les cèl·lules del melanoma habitualment es classifiquen segons els tipus histològics (esmentats en l'apart anterior) determinats per la forma i el color en què apareixen les cèl·lules sota el microscopi.

Les noves investigacions estan demostrant que el melanoma també pot classificar-se en subtipus moleculars (genètics). Aquests subtipus moleculars es classifiquen amb base als diferents canvis genètics, o mutacions, de les cèl·lules del melanoma. Aquests canvis genètics inclouen:

- *Mutacions en BRAF*<sup>14</sup>: El canvi genètic més freqüent es troba en el gen BRAF, el qual muta en aproximadament el 50% dels melanomes cutanis. Aquesta mutació és un canvi o una alteració genètica en el gen BRAF que pateixen certs càncers. Aquest gen s'encarrega de produir una mena de proteïna que intervé a la reproducció cel·lular, i, per tant, la seva mutació afecta la disseminació de creixement de les cèl·lules de l'organisme. En base això es pot classificar com un protooncogen [American Cancer Society, 2019].
- *Mutacions en NRAS*<sup>15</sup>: El NRAS muta en els tumors d'aproximadament el 20% de les persones amb melanoma. El gen NRAS pertany a una classe de gens coneguts com a oncogens<sup>16</sup>. Quan es muten, els oncogens tenen el potencial de causar que les cèl·lules

---

<sup>14</sup> BRAF: "És un gen que codifica en una proteïna implicada en la senyalització del receptor del factor del creixement epidèrmic". [NIH]

<sup>15</sup> NRAS: "El gen NRAS proporciona instruccions per fer una proteïna anomenada N-Ras que està implicada principalment en la regulació de la divisió cel·lular". [MedlinePlus]

<sup>16</sup> Oncogens: "Gen que per la seva gran capacitat de mutació o transformació és propens a la creació de càncer en una cèl·lula". [RAE]

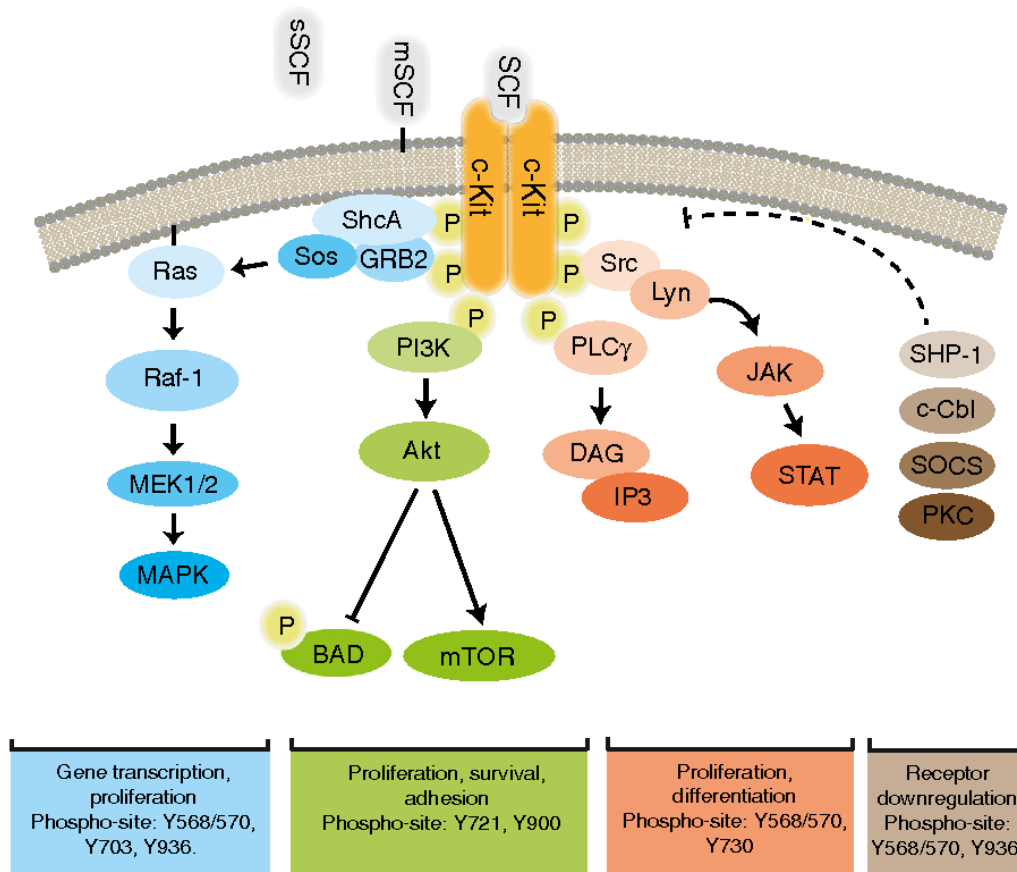
normals es tornin canceroses. A diferència del BRAF, és que el NRAS és una GTPasa<sup>17</sup> que afecta a més vies que la divisió cel·lular. [MedlinePlus, 2020]

- *Mutacions en NF1*<sup>18</sup>: Les mutacions en el gen NF1 són presents en els tumors de l'entorn del 10% al 15% de les persones amb melanoma. El gen NF1 proporciona instruccions a l'organisme per crear una proteïna anomenada neurofibromina. La neurofibromina actua com una proteïna supressora del tumor. Els supressors dels tumors normalment eviten que les cèl·lules creixin i es divideixin massa ràpidament o de manera incontrolada. La neurofibromina sembla evitar el creixement de les cèl·lules desactivant una altra proteïna anomenada RAS que estimula el creixement i la divisió cel·lular. [MedlinePlus, 2020]
- *Mutacions en KIT*<sup>19</sup>: Aquestes mutacions ocorren més freqüentment en els melanomes que es desenvolupen a partir de les membranes mucoses, els melanomes a les mans o els peus, o els melanomes que es produeixen a la pell per dany solar crònic, com el melanoma lentigen maligne. La proteïna KIT es troba a la membrana cel·lular de certs tipus de cèl·lules on una proteïna específica, anomenada factor de cèl·lula mare, s'hi adhereix (binds). Aquesta unió activa la proteïna KIT, que llavors activa altres proteïnes dins de la cèl·lula afegint un grup d'àtoms d'oxigen i fòsfor (un grup fosfat) en posicions específiques. Aquest procés, anomenat fosforilació, condueix a l'activació d'una sèrie de proteïnes en múltiples vies de senyalització. Les vies de senyalització estimulades per la proteïna KIT controlen molts processos cel·lulars importants com el creixement cel·lular i la divisió (proliferació), la supervivència i el moviment (migració). La senyalització de proteïnes KIT és rellevant per al desenvolupament i la funció de certs tipus de cèl·lules, incloent-hi cèl·lules reproductives (cèl·lules germinals), cèl·lules sanguínies primerenques (cèl·lules mare hematopoètiques), cèl·lules de la sang blanca anomenades mastòcits, cèl·lules del tracte gastrointestinal anomenades cèl·lules intersticials de Cajal (ICCs), i cèl·lules anomenades melanòcits. Els melanòcits produeixen el pigment de melanina, que contribueix al color del cabell, dels ulls i de la pell. Basant-se en això es pot classificar com un protooncogen. [MedlinePlus, 2020]

<sup>17</sup> GTPasa: “La superfamília Ras GTPasa són un grup nombrós de proteïnes monomèriques petites homòlogues a la proteïna Ras”. [Quimica.es]

<sup>18</sup> NF1: “Afecció genètica rara que causa taques marrons i tumors en la pell, pigues en àrees de la pell que no s'exposen al sol, tumors en els nervis, i canvis en el desenvolupament del sistema nerviós, els músculs, els ossos i la pell”. [NIH]

<sup>19</sup> KIT: “Codifica un receptor amb activitat tirosina quinasa amb una regió extracel·lular que conté cinc dominis de tipus immunoglobulina, un domini transmembrana i un domini tirosina quinasa intracel·lular”. [CIBIC]



**Figura 11** Vies de senyalització gestionades per KIT. Extret de: [KIT](#)

Alguns melanomes no tenen mutacions en els gens BRAF, NRAS, NF1, ni KIT. Aquests tumors tenen altres canvis genètics, com alteracions en proteïnes implicades en la replicació o cycle cel·lular. Els investigadors estan tractant d'atacar altres mutacions que es troben en aquests tumors en els assajos clínics. [AECC, 2018]

A continuació, aquestes mutacions seran estudiades a l'apartat de marc pràctic.

### III. METODOLOGIA

Per poder elaborar aquest treball de recerca s'ha utilitzat la combinació de diferents metodologies, les quals responen als diferents objectius proposats al treball. La metodologia de tot el treball ha sigut la hipoteticodeductiva, que es fa servir per descriure el mètode científic, ja que està basat en la inducció i deducció per arribar a establir certes hipòtesis i poder comprovar-les o refutar-les.

En un primer moment s'ha explicat que és el càncer de pell, el melanoma i les seves variants, i a partir d'aquesta informació s'han pogut crear diverses hipòtesis, que amb ajuda de la reflexió personal i de l'anàlisi de diferents estadístiques s'han pogut verificar.

Per dur a terme la recerca del marc teòric, a més a més, s'han fet servir tres mètodes diferents.

- S'ha emprat el mètode històric per poder detallar els estudis i primers coneixements sobre els precedents històrics del càncer de pell des dels seus inicis. Aquest mètode es basa a anar del passat al present per poder projectar-se al futur i conèixer els estudis inicials sobre el tema a tractar.
- Conjuntament, s'han usat el mètode descriptiu i explicatiu durant tot el treball, per poder descriure i contar tot el que era necessari per entendre el tema principal.

D'altra banda, el marc pràctic està basat en dos altres mètodes, el quantitatiu i qualitatiu.

- El quantitatiu és un dels mètodes d'investigació que fa ús principalment de dades numèriques per comparar i estudiar dades objectives, és a dir, fer ús d'unes estadístiques de fiabilitat.
- En canvi, per realitzar l'entrevista s'ha fet servir el mètode qualitatiu, que serveix per arribar a diferents conclusions a partir de les respostes obtingudes.

Seguidament, s'explicarà com s'ha dut a terme la realització del treball.

#### 1. CERCA D'INFORMACIÓ

##### *Cerca d'informació*

S'ha portat a cap la primera cerca fent servir mots generals en diferents idiomes (català, castellà i anglès) a Internet, per introduir el tema al treball, un exemple pot ser la paraula càncer. Posteriorment, s'ha fet ús de paraules més claus i concretes també en diversos

idiomes, sobretot català i castellà ja que són llengües que es dominen i amb les quals es fa aquest treball. Uns exemples de la següent cerca més concreta poden ser, melanoma o BRAF. Per tant, s'ha delimitat la cerca d'acord amb les necessitats del treball.

### *Selecció*

Seguidament de buscar la informació necessària, s'han estudiat les característiques de la font d'informació. Prèviament, s'ha realitzat una cerca de llocs on s'ha cregut convenient buscar informació, com pot ser el NIH, en què s'han pogut trobar moltes definicions o cBioPortal, que ha ajudat a la realització de la part pràctica del treball.

Un cop ja dins el lloc web, s'ha localitzat (a les parts de la pàgina visitada) la informació clau i essencial pel treball, i un cop llegit, s'ha seleccionat la informació. Cal recalcar que tot el treball s'ha nodrit de llocs webs oficials d'hospitals, centres especialitzats i de referència pel càncer i bases de dades en línia.

### *Tractament*

Per acabar de concretar i poder extreure el màxim profit a la informació prèviament seleccionada, s'ha requerit un tractament d'aquesta. Primer de tot determinar de tota la informació recopilada quina és l'adequada per als apartats i els objectius d'aquest treball. Un cop s'ha realitzat aquest primer procediment s'ha tractat la informació mitjançant resums, esquemes, fitxes i dades. Per últim, s'ha organitzat i arxivat per apartats tot el conjunt d'informació tractada per les diferents fases.

## 2. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL MELANOMA

A partir de les dades proporcionades per cBioPortal de l'estudi del melanoma per TCGA s'ha elaborat una anàlisi estadística. [cBioPortal](#) és una base de dades en línia que interpreta els estudis genètics més importants, com per exemple el TCGA. A partir de les dades que et proporciona cBioPortal, pots seleccionar quin estudi genètic vols, en el cas d'aquest treball s'ha seleccionat l'estudi del melanoma per TCGA. Aquesta base de dades et permet analitzar estadístiques i en aquest treball s'han usat les d'afectació generals del melanoma i les estadístiques genètiques concretes de les diferents mutacions seleccionades: BRAF, NF1, NRAS i KIT.

En primer lloc, s'ha cercat al navegador Google, cBioPortal, un cop dins del portal hi ha un petit cercador per buscar, i com que el treball es basa en l'estudi del càncer de pell, s'ha buscat *skin cancer*, en anglès, ja que aquesta pàgina està en aquest idioma.



Seguidament, el portal t'ofereix diferents opcions per escollir, i en aquest cas s'ha triat l'opció de dades sobre el melanoma amb **448 subjectes** que han participat en l'estudi. En aquest apartat del portal hi ha accés mitjançant l'opció *explore selected studies* a totes les estadístiques realitzades i amb la informació necessària. Aquest procés s'ha seguit tant per elaborar l'anàlisi estadística general del melanoma com per fer l'anàlisi estadística dels gens seleccionats.

Estadística de dades generals:

Després de revisar el tipus d'estadístiques que hi ha, i comprovar què tractava cadascuna d'elles, s'ha fet una selecció d'aquelles primordials i de les que s'han considerat necessàries per a l'apartat del treball en què es tracta d'incidència en la població, com per exemple els rangs d'edat d'afectació, el sexe de les persones que emmalalteixen, la distribució de les mutacions, grau de supervivència, etc.

Estadística dels gens seleccionats:

En la segona anàlisi s'ha buscat *skin cancer* i en seleccionar l'opció de melanoma amb els mateixos 448 pacients que en l'anterior, s'ha triat l'opció *query by gene* i al requadre que surt s'ha posat, "BRAF, NF1, NRAS, KIT". S'ha triat l'opció de *submit query*, i s'ha fet servir el mateix procés de selecció de gràfiques que per aquesta anàlisi.

### 3. ANÀLISI PROTEICA DEL GEN BRAF IMPLICAT EN EL MELANOMA

En aquest treball de recerca s'ha analitzat *in silico* (fet per ordinador) un dels gens que està més implicat en el desenvolupament del càncer de pell o melanoma, el gen BRAF. Per analitzar-lo és crucial fer-ho mitjançant l'estudi de la seva part activa, és a dir, la proteïna. En concret, s'analitza el BRAF *wild type*, és a dir, el BRAF sense mutacions i el BRAF *V600E* que és el BRAF mutat, que conté precisament 17 mutacions. Per fer aquesta anàlisi s'ha utilitzat el programa informàtic Chimera 1.15rc i s'han descarregat les proteïnes BRAF [wild type](#) i [V600E](#) de la base de dades [PDB](#).

En primer lloc s'ha analitzat la proteïna BRAF *wild type* anomenada des del PDB com a 1UWH. Per aquesta anàlisi, s'usa el programa Chimera i mitjançant *File*, se selecciona *Fetch by ID* i s'entra el nom 1UWH. Un cop fet això, el programa obre l'estructura 3D de BRAF. A partir d'aquí s'ha treballat amb el domini o cadena A, que és la cadena principal de la

proteïna. És per això que s'ha seleccionat la cadena B i s'ha eliminat, clicant *select*, *residue*, *BAX.Action*, *atoms/Bonds* i *delete*. També s'ha eliminat un lligand que estava associat a la proteïna BRAF i que no interessa per l'anàlisi, seguint el mateix procés d'eliminació que s'ha utilitzat per a la cadena B.

Pels ponts d'hidrogen que s'han analitzat s'ha fet servir un procés similar al realitzat amb la proteïna. S'ha seleccionat l'opció *select*, *residues*, *FPS in the menu*. S'ha començat fent clic a la icona de *FindHBond*. En aquest diàleg, s'ha activat l'opció, cerca només els enllaços H amb almenys un final seleccionat. Seguidament, s'ha escrit la informació al registre de resposta i s'ha establert l'amplada de la línia a, en aquest cas tres. Per desfer aquests canvis s'ha clicat a "d'acord".

Per la superposició de les proteïnes s'ha seleccionat *Tools*, *structure comparison*, *MatchMaker*, seguidament s'ha escollit l'estructura que es necessita com a referent i també l'estructura triada per fer la superposició. Finalment, s'ha escollit l'algorisme *Needleman-Wunsch* i la matriu *Blosum-62*. Aquests han estat els mecanismes emprats per fer la superposició de proteïnes, ja que són els recomanats pels creadors del simulador.

## 5. ENTREVISTA

S'ha fet una entrevista a un especialista, és a dir, a un dermatòleg molt conegut de Sant Feliu de Guíxols, el doctor Albert Xifra.

L'entrevista s'ha fet un cop el treball estigui quasi finalitzat per dos motius:

Un dels motius pel qual s'ha fet servir la informació obtinguda de l'entrevista és per corroborar les conclusions a les quals s'han arribat.

L'altre motiu és per acabar de completar el marc pràctic amb informació "privilegiada" a partir de les preguntes.

Per tant, aquesta entrevista ha sigut fonamental per acabar de nodrir el treball.

## IV. MARC PRÀCTIC

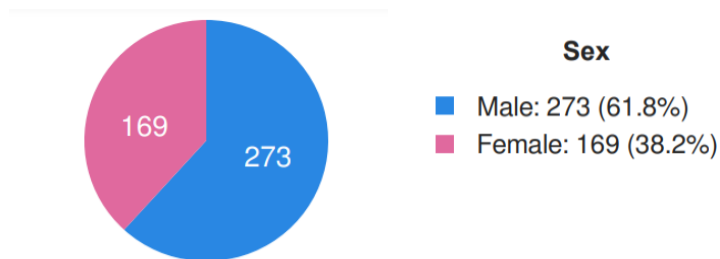
### 1. RESULTATS

#### 1.1 Anàlisi de dades

##### 1.1.1 Anàlisi estadístic general del melanoma

En aquest apartat s'analitza la base de dades del càncer de pell (melanoma) proporcionat per TCGA, PanCancer Atlas. En concret, s'analitzen les distribucions generals dels pacients, determinant les diferències per sexes, edats i acumulacions de mutacions entre d'altres.

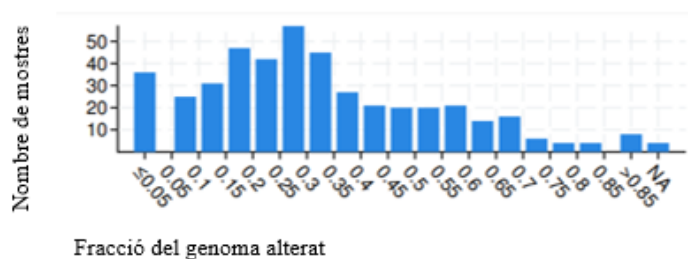
##### *Gràfic del sexe*



**Figura 12** Gràfica del sexe. Extret de: [cBioPortal](#)

En aquesta gràfica es veu com la majoria de persones que pateixen càncer de pell són homes, amb una incidència superior si es compara amb la incidència de casos en dones.

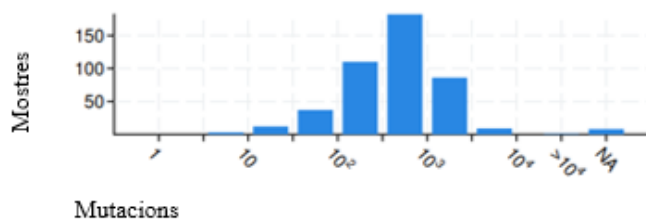
##### *Fracció del genoma alterat*



**Figura 13** Gràfica de fracció del genoma alterat. Extret de: [cBioPortal](#)

En aquesta imatge es pot veure com la fracció del genoma que és més comú que s'alteri, és la del 0,3 seguida del 0,2. A l'altre extrem està el 0,05 que no s'ha trobat alterat en cap persona de l'estudi. Cal dir també que hi ha un petit percentatge de persones a les quals no se'ls altera cap part del genoma, que en el gràfic es mostren com NA.

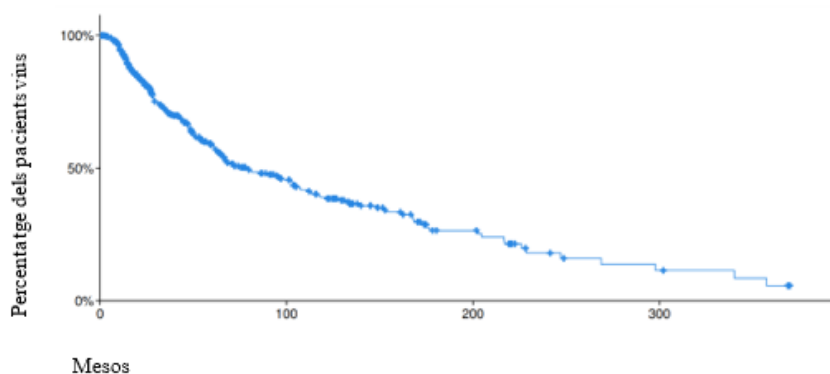
*Nombre de mutacions per nombre de mostres*



**Figura 14** Gràfica del nombre de mutacions. Extret de: [cBioPortal](#)

En aquesta gràfica es mostra el nombre de mutacions que s'acumulen en les diferents mostres dels pacients. Com es veu, la majoria de mostres acumulen entre  $10^2$  i  $10^3$  alteracions o mutacions en el genoma.

*Gràfic de supervivència general*

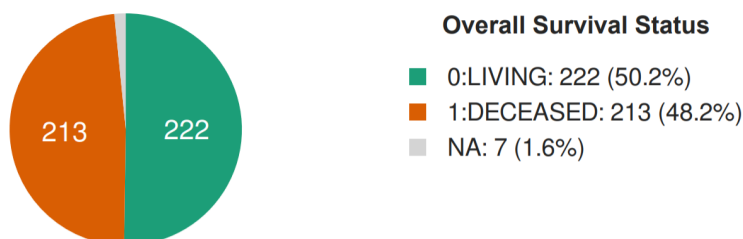


**Figura 15** Gràfica de supervivència general. Extret de: [cBioPortal](#)

En aquest esquema gràfic es pot veure la supervivència. Contra més mesos passen, més gent morirà, però això no vol dir que tots els pacients han mort, sinó que cada cop hi ha més morts

que vius al llarg del temps. Tot i això, en acabar l'estudi van acabar la meitat dels pacients vius i meitat morts aproximadament, com es veu a la següent gràfica.

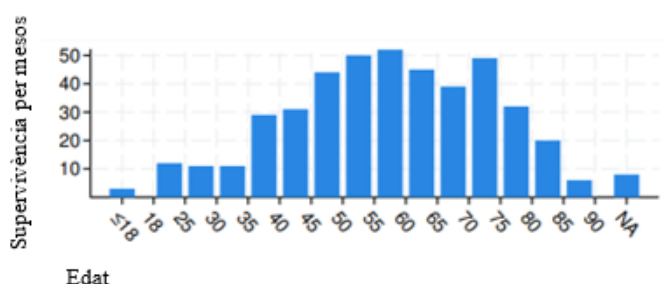
### Gràfica de supervivència exacta



**Figura 16** Gràfica de supervivència exacta. Extret de: [cBioPortal](#)

Aquesta gràfica ens indica l'índex de supervivència d'una manera més precisa que en l'anterior. Com s'observa la majoria de les persones han sobreviscut al càncer, per mala sort una altra gran majoria han mort, i una petita proporció de les persones potser han mort per altres circumstàncies, potser perquè feia poc temps que participaven en el grup d'estudi o perquè feia poc que els hi havien diagnosticat la malaltia. Aquest petit percentatge de persones no es pot saber si sobreviuran o moriran al futur.

### Gràfica segons l'edat



**Figura 17** Gràfica de l'edat. Extret de: [cBioPortal](#)

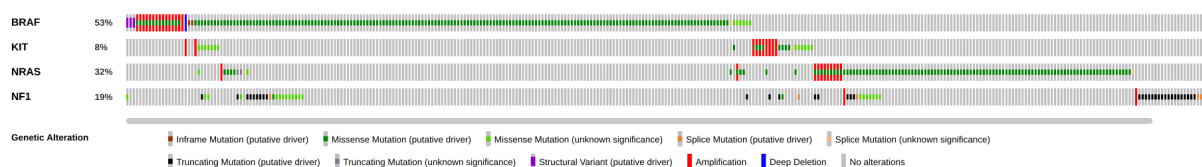
Mirant les dades d'aquesta gràfica es pot considerar com l'edat en què predomina el melanoma és entre els cinquanta-cinc i els seixanta anys. Es veu com el càncer de pell és més

freqüent en persones grans, ja que entre els divuit i trenta-cinc hi ha molt pocs casos. En aquest cas els pacients NA són aquells que viuen al país il·legalment o que potser pacients que no tenien registre als hospitals.

### 1.1.2 Anàlisi estadística dels gens seleccionats

A continuació, mitjançant la mateixa base de dades, s'analitzen les alteracions gèniques més estudiades en el càncer de pell, melanoma. S'analitzen no només les seves alteracions, una a una, sinó també la relació que mostren entre elles a l'hora d'expressar-se, així com la taxa de supervivència en comparació amb el grup sense alteracions.

#### *Alteracions en els gens esmentats (apartat oncogen)*



**Figura 18** Gràfica d'alteracions en els gens. Extret de: [cBioPortal](https://cBioPortal.org/)

Aquesta estadística ens mostra les diferents alteracions que tenen els gens més comuns del melanoma:

- S'observa que el gen BRAF és el que més pacients tendeixen a mutar davant dels altres. Alhora la mutació més comuna que té BRAF és la *Missense mutation (putative driver)* i la segona alteració que es pot veure és l'amplificació.
- El segon gen més freqüent és el NRAS on es pot veure un altre cop l'alteració *Missense mutation (putative driver)* i l'amplificació. Una modificació que es veu en tots els gens és la *Missense mutation (unknown significance)*.
- Seguint amb l'ordre establert a la gràfica, el tercer gen que la gent tendeix a tenir més és el NF1, i l'alteració més comuna és la *Truncating Mutation (putative driver)*. Les altres mutacions que té són les que s'han mencionat anteriorment, *Missense mutation (putative driver)* i *(unknown significance)*.
- Per últim i menys comú està el gen KIT que pateix les mateixes mutacions que els altres gens.

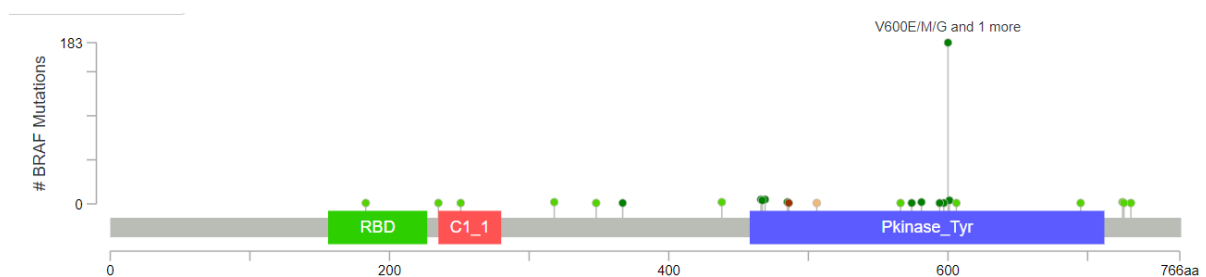
En el següent apartat es veurà com les diferents mutacions observades afecten les diferents parts del gen.

En les gràfiques es mostren els exons, que són únics en cada gen i són els que passen a ser proteïna, per això es diu que són la part activa del gen. Els exons més importants es remarquen en colors a les gràfiques.

També hi ha els introns que a la gràfica no apareixen, però són la part de l'ADN que no passa a ser proteïna, encara que és fonamental pel procés de producció de la proteïna, per tant, una mutació a l'intró pot afectar a la formació de les proteïnes del gen, per la qual cosa, a l'acció de la formació de la proteïna.

En els quatre casos es fa referència al nom de la mutació més abundant de cada gen.

La primera que s'analitza és la del BRAF

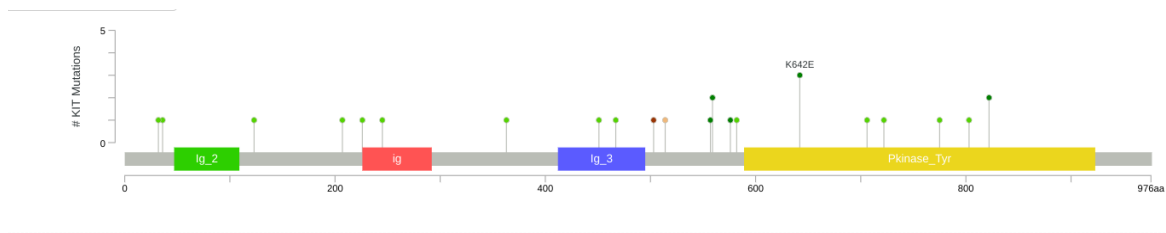


**Figura 19** Gràfica del BRAF. Extret de: [cBioPortal](#)

En el cas del BRAF té tres exons.

- El primer d'ells, anomenat a la imatge com RBD, codifica per la unió de BRAF i RAS en la via de senyalització.
- El segon, C1\_1 és una altra zona d'unió en la via de senyalització.
- Per últim, està el Pkinase\_Tyr, que té com a funció codificar per la part proteica activa del BRAF, la funció de la quinasa és activar les molècules unes a altres. En el BRAF la mutació més estudiada i coneguda és la V600E.

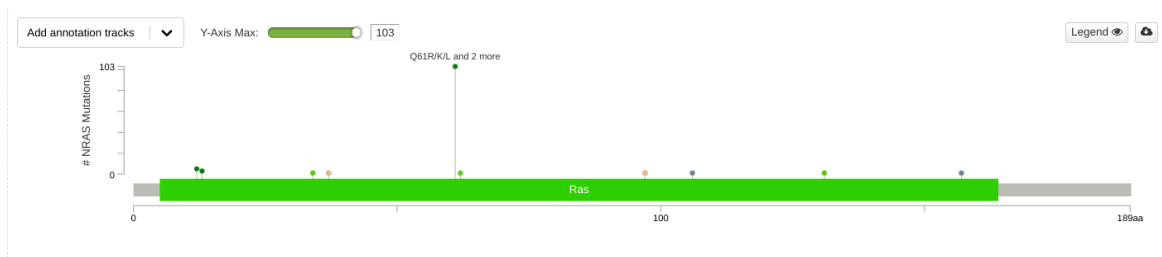
Ara es parlarà del KIT



**Figura 20** Gràfica del KIT. Extret de: [cBioPortal](#)

Tres dels exons del KIT codifiquen immunoglobulines, és a dir, està implicat en la formació anticossos. Només dos d'aquests presenten mutacions. L'altre exó que presenta mutacions és el que codifica per l'estructura i funció de la quinasa de tirosina, la part principal de KIT. Per tant, aquests exons mutats afectaran la producció d'immunoglobulina i a la via de senyalització de KIT.

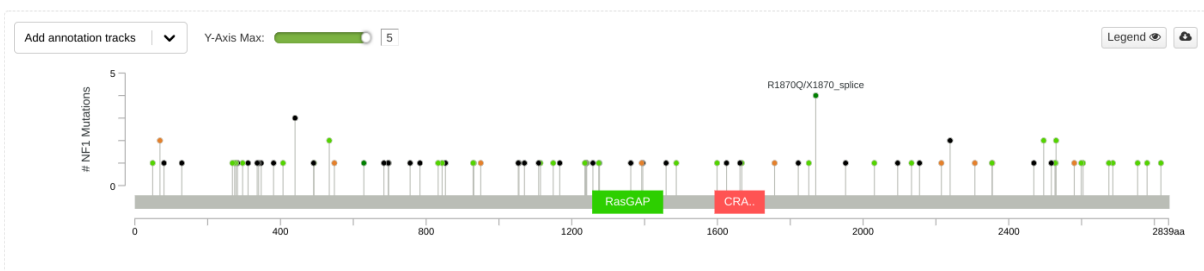
En tercer lloc, està el NRAS



**Figura 21** Gràfica del NRAS. Extret de: [cBioPortal](#)

En el lloc del NRAS totes les mutacions es concentren en un exó del gen, és a dir, la zona que codifica la proteïna RAS. Aquesta proteïna depèn del KIT. Si està mutat pot ser que no depengui de KIT i s'activi sola.

Per finalitzar aquest apartat es menciona la mutació NF1



**Figura 22** Gràfica del NF1. Extret de: [cBioPortal](#)



Pel que fa a NF1, es troben mutacions al llarg del gen que també afecten les regions NRASGAP i CRALTRIO.

- NRASGAP quan es transcriu i tradueix passa a ser una molècula important en la via de senyalització cel·lular. NRAS sol està implicat en la proliferació cel·lular i activació d'altres gens.
- CRALTRIO és un domini d'un altre tipus de senyalització cel·lular, que es concentra en el moviment i creixement de la cèl·lula.

### *Presència d'aquests gens en els pacients*

En la següent imatge es pot observar una taula que mostra si els gens que s'han anat mencionant anteriorment són exclusius o no, és a dir, quan un pacient mostra mutacions si les mostra en diferents gens o només en un tipus.

Per poder comprovar-ho cal que el test estadístic (p-valor) sigui major de 0,05 (a la taula es veu com p-value).

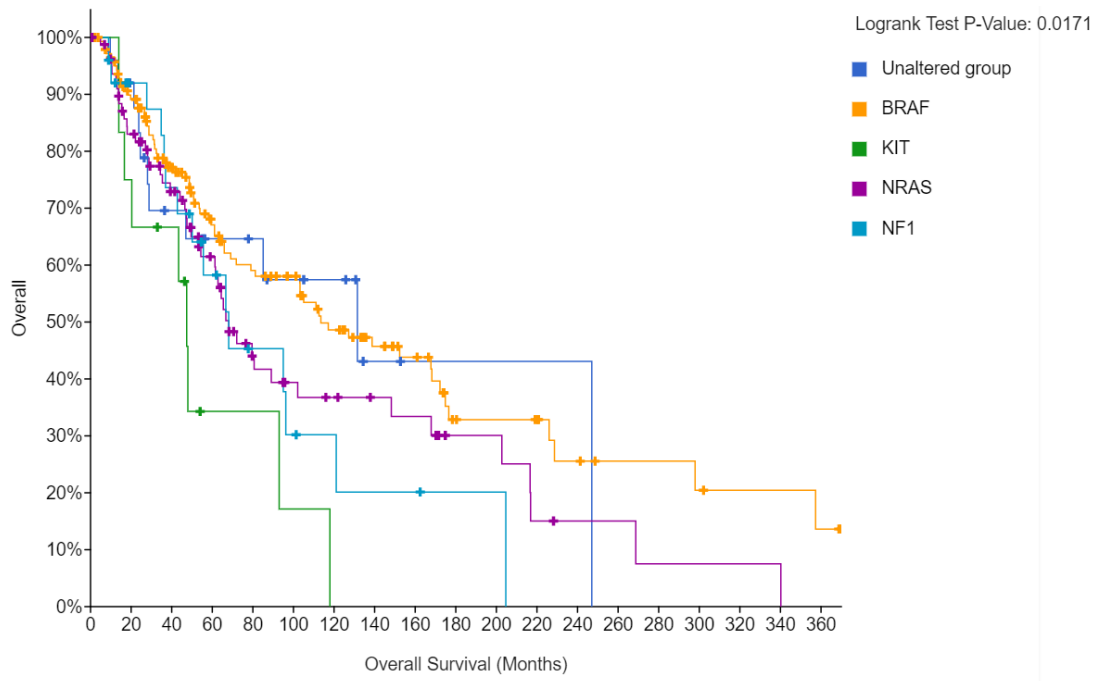
A	B	Neither	A Not B	B Not A	Both	Log2 Odds Ratio	p-Value	q-Value <sup>▲</sup>	Tendency
BRAF	NRAS	69	179	101	14	<-3	<0.001	<0.001	Mutual exclusivity
BRAF	NF1	127	168	43	25	-1.186	0.002	0.006	Mutual exclusivity
KIT	NRAS	222	26	112	3	-2.128	0.006	0.011	Mutual exclusivity
BRAF	KIT	151	183	19	10	-1.203	0.028	0.042	Mutual exclusivity
NRAS	NF1	197	98	51	17	-0.578	0.120	0.144	Mutual exclusivity
KIT	NF1	273	22	61	7	0.510	0.288	0.288	Co-occurrence

Showing 1-6 of 6

**Figura 23** Gràfica de la presència dels gens en els pacients. Extret de: [cBioPortal](#)

De tota la informació que ens proporciona aquesta gràfica es pot afirmar, que quasi tots els gens en quasi totes les combinacions tenen exclusivitat mútua, ja que el seu p-valor és inferior a 0,05, l'única excepció es troba en la combinació del KIT i el NF1, que el seu p-valor és major de 0,05 i això vol dir que són compatibles i es poden expressar a la vegada.

### Gràfica de supervivència general dels gens a estudiar



**Figura 24** Gràfica de la supervivència dels gens. Extret de: [cBioPortal](#)

Com es pot observar en aquest gràfic es tracta de l'índex de supervivència de les quatre mutacions que s'han mencionat a la part teòrica.

En primer lloc, cal deixar clar que la supervivència que mostra aquesta gràfica està estudiada fins als trenta-un anys de vida aproximadament, un cop feta aquesta observació de l'anàlisi de dades de la gràfica es pot veure clarament com la mutació BRAF és la que té menor risc de defunció, ja que al llarg del temps hi ha més persones supervivents.

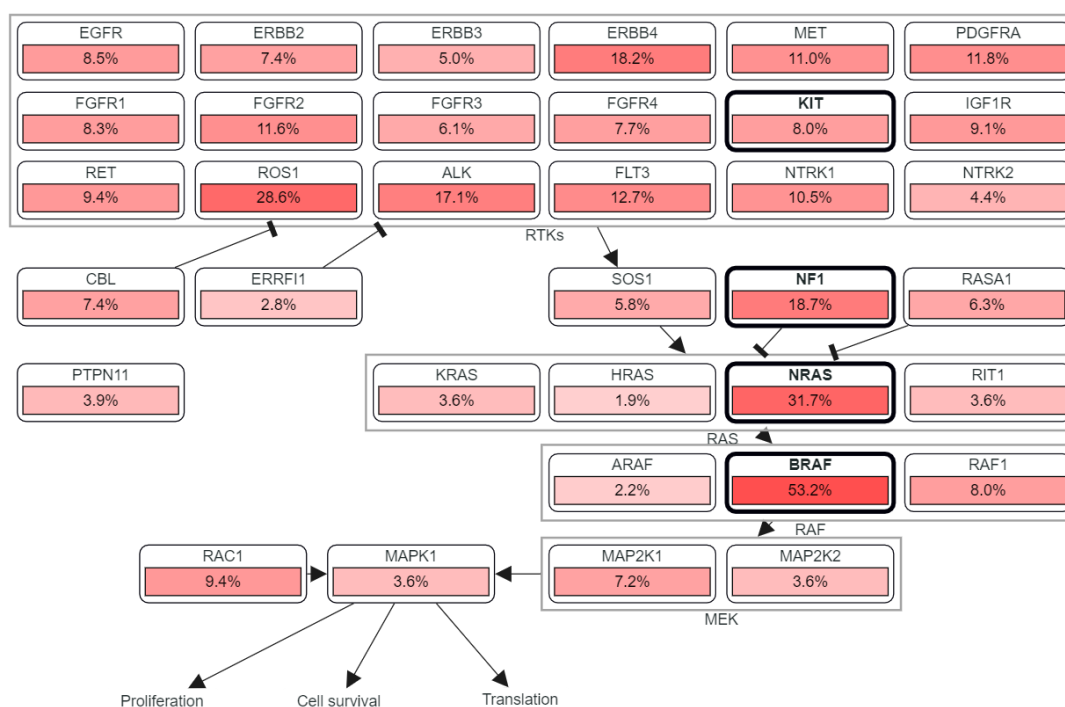
Per altra banda, si s'analitza KIT, es veu que és el que en menor període de temps provoca més morts i que el NRAS enfront del NF1 també té menys índexs de mortalitat.

No obstant això, hi ha molt poques persones que no pateixen alteracions en aquests gens per la qual cosa en la gràfica hi ha una baixada abrupta.

No es pot dir que hi hagi diferències estadístiques pel que fa a la supervivència dels pacients alterats pels diferents gens escollits i pels no alterats. Sí que s'observa una tendència dels alterats per sota dels no alterats, és a dir, una major mortalitat en els pacients que presenten mutacions als diferents gens, que els que no en presenten. En resum es pot afirmar que el

BRAF i el NRAS són les mutacions que al llarg del temps tenen més supervivents, comparades amb la resta de mutacions estudiades.

En el següent apartat proporciona dades sobre quins gens estan relacionats entre ells i s'estimulen o quins d'ells s'inhibeixen.



**Figura 25** Gràfica de les relacions dels gens. Extret de: [cBioPortal](https://cBioPortal.org/)

En aquesta imatge es veuen tots els gens relacionats amb el melanoma que es troben, amb els quatre principals que s'han anat analitzant durant el treball.

Si s'observa bé, hi ha unes fletxes que uneixen certs gens. Aquesta unió significa que els gens tenen una relació directa entre ells, és a dir, que s'estimulen, com es pot veure entre el NRAS i el BRAF, els dos més comuns.

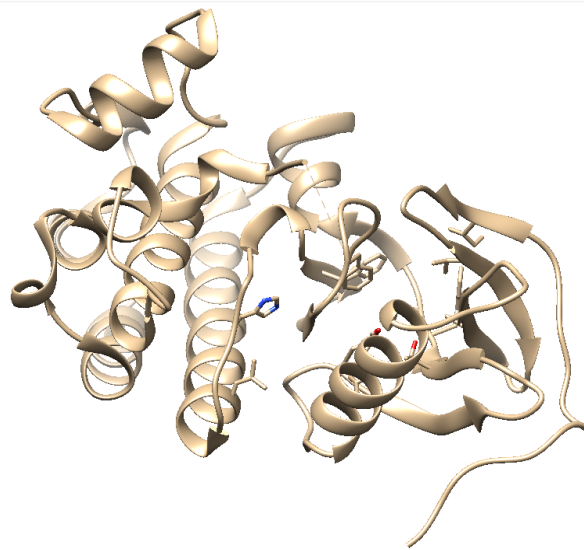
En canvi, les fletxes que no assenyalen cap gen, és a dir, les que són rectes al final, volen dir que inhibeixen els gens. Com en el cas de CBL al ROST, o del NF1 al NRAS, cosa que indica que quan NF1 falla i deixa d'inhibir al NRAS aquest està molt més actiu.

Si s'observa bé la imatge hi ha el NF1, el NRAS i el BRAF a prop, en canvi, el KIT està apartat, això és perquè el gen KIT és central i relaciona diferents vies com s'ha pogut veure a l'apartat de mutacions a la part teòrica.

## 1.2 Anàlisi d'una proteïna

En aquesta segona part a través d'un programa informàtic anomenat Chimera 1.15rcv s'analitzarà i compararà la proteïna BRAF.

### 1.2.1 Anàlisi de la proteïna BRAF



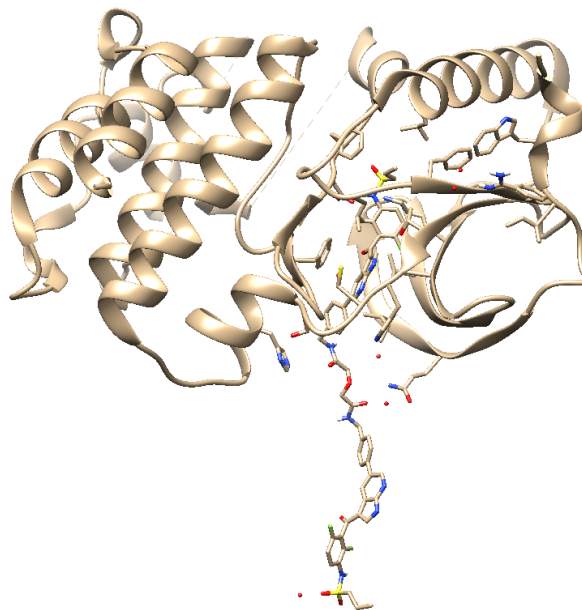
**Figura 26** Estructura 3D de la cadena A de BRAF *wild type* 1UWH. Extret de: Chimera 1.15rc.

En aquesta primera imatge s'observa l'estructura de la proteïna.

Una proteïna està formada per hèlix<sup>20</sup> alfa i làmines o hèlix beta<sup>21</sup> i en aquesta en concret es troben vuit hèlixs alfa i set hèlixs beta. A més a més hi ha algunes hèlixs que no es veuen, ja que estan per la part del darrere de la proteïna i com és una imatge en 3D només es pot veure la part del davant.

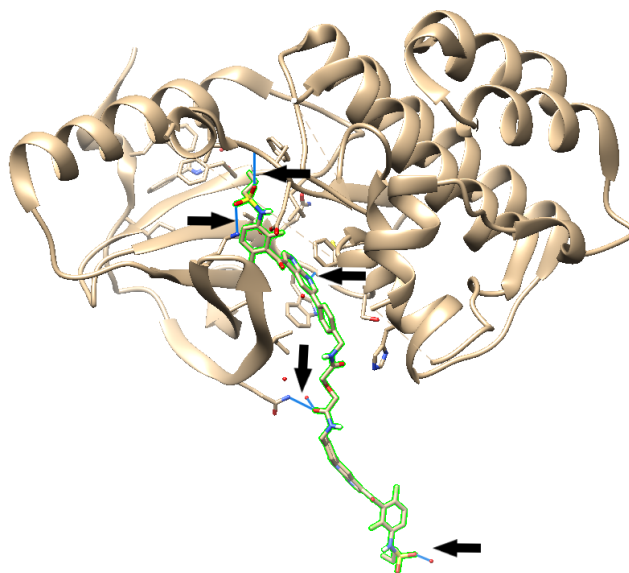
<sup>20</sup> Hèlix alfa: “Cadena d’aminoàcids d’estructura primària que es plega en forma d’espiral o hèlix”. [[Quimica.es](http://Quimica.es)]

<sup>21</sup> Làmines o hèlix beta: “Cadena d’aminoàcids d’estructura primària que es plega en si mateix”. [[Quimica.es](http://Quimica.es)]



**Figura 27** Estructura 3D de la cadena A de BRAF *V600E* 5JT2. Extret de: Chimera 1.15rc.

En aquesta imatge es pot veure el mateix que en la primera, però complementat amb el medicament Vemurafenib unit al centre actiu<sup>22</sup> de la proteïna.



**Figura 28** Estructura 3D de la cadena A del BRAF *V600E* 5JT2 amb el medicament Vemurafenib. Extret de: Chimera 1.15rc.

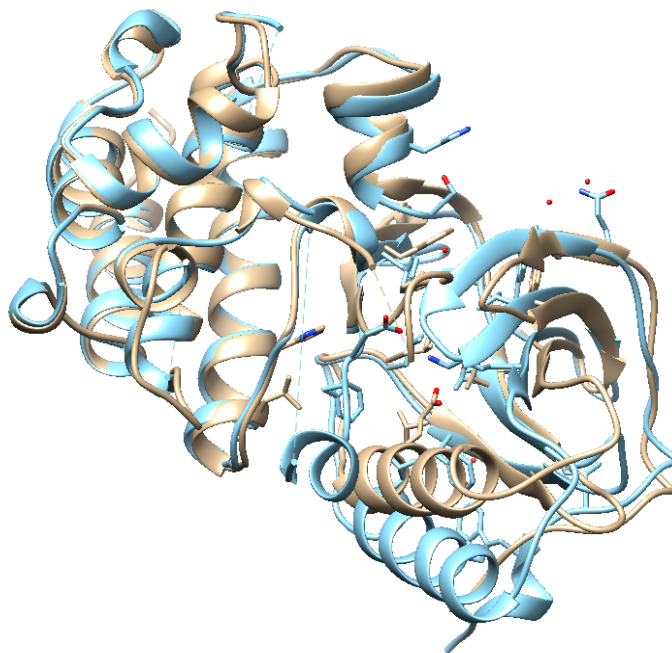
<sup>22</sup> Centre actiu: “Regió específica d'un enzim on interacciona o s'uneix al substrat, formant-se un complex enzim-substrat”. [[Diccionario Médico](#)]

En aquesta imatge es veu clarament la proteïna BRAF mutada amb el medicament Vemurafenib. Com s'observa al Vemurafenib hi ha set ponts d'hidrogen, dos els quals no es veuen al ser una imatge 3D, ja que estan per l'altre costat de la proteïna. Els altres cinc estan marcats per una fletxa.

En aquests set pots d'hidrogen es troben diferents enllaços que són:

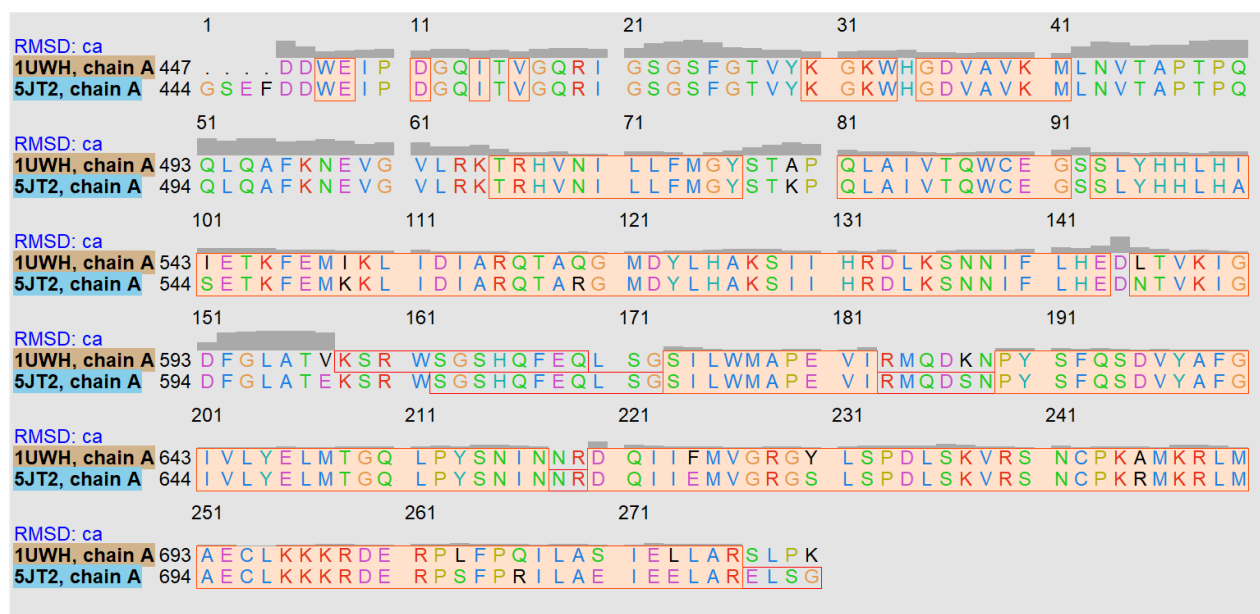
- La glicina, que ocupa l'aminoàcid 461.A de la proteïna, que s'uneix amb l'oxigen 802.A del medicament.
- El següent és la lisina, que ocupa l'aminoàcid 483.A de la proteïna i s'uneix amb l'oxigen 802.A del medicament.
- La Cisteïna sent l'aminoàcid 532.A s'enllaça amb l'oxigen 802.A.
- Seguidament, torna a estar la Glicina, però en aquest cas està en la posició 596.A unit amb l'oxigen 802.A.
- El 6NC és el medicament que es troba a la posició 802.A dins la proteïna i s'enllaça amb l'oxigen 530.A.
- Per acabar hi ha dos cops el grup hidroxil de l'esquelet carbonatat en diferents posicions la 910.A i la 945.A, els dos s'enllacen amb l'oxigen 802.A del medicament.

### 1.2.2 Anàlisi comparativa entre BRAF *wild type* i BRAF *V600E*



**Figura 29** Superposició de les dues proteïnes BRAF, *wild type* i la *V600E*. Extret de: Chimera 1.15rc.

En aquesta imatge es pot observar les proteïnes BRAF, wild type i la V600E superposades i com es veu hi ha dues hèlixs alfa que no se superposen correctament entre elles.



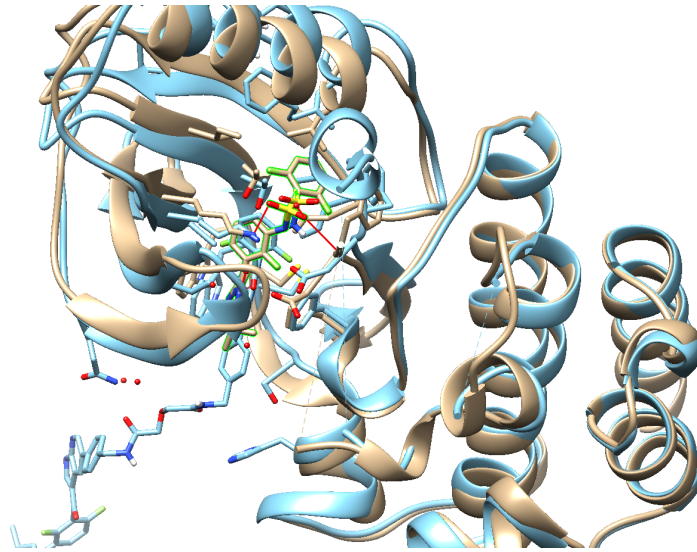
**Figura 30** Seqüències d'aminoàcids de les cadenes A d'ambdues proteïnes BRAF. 1UWH referent a BRAF *wild type* i 5JT2 referent a BRAF *V600E*

Com es pot veure a la imatge, les cadenes estan formades per aminoàcids. Es veu també com durant la seqüència alguns aminoàcids tenen un requadre rosa, estan remarcats en negreta o no tenen res, cada un d'aquests senyals està posat per una raó diferent.

- El requadre rosa vol dir que l'aminoàcid és el mateix en les dues cadenes i que es troba en la mateixa orientació en les dues cadenes, per tant, s'han superposat a la perfecció.
- En canvi, quan hi ha una cadena que no té aquest requadre significa que, en efecte, són el mateix aminoàcid, però l'orientació és diferent.
- Per últim, els aminoàcids remarcats en negreta indiquen que són diferents en les dues cadenes.

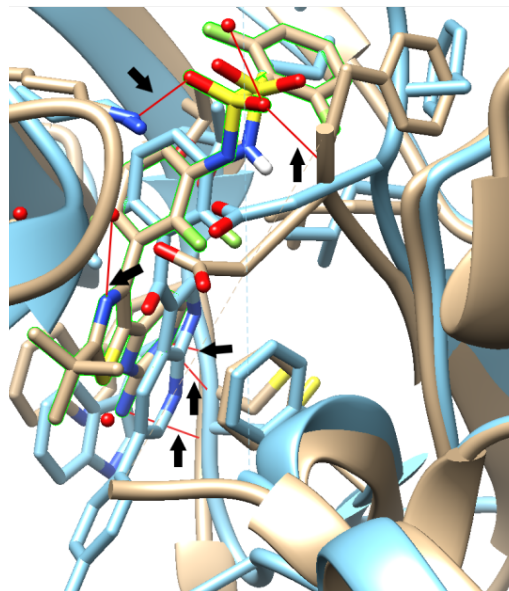
En aquesta proteïna hi ha quinze mutacions a la cadena A, i les altres estan a la cadena B, eliminada al principi per poder analitzar bé una cadena.

## 1.2.2 Anàlisi de l'acció dels medicaments Vemurafenib i Dabrafenib



**Figura 31** BRAF *wild type* i BRAF *V600E* amb la unió dels dos medicaments, Vemurafenib (el compost de cadena llarga blava) i Dabrafenib (el compost remarcat en verd). Extret de: Chimera 1.15rc.

En aquesta imatge es pot observar el BRAF *wild type* i el BRAF *V600E*, però complementats amb els medicaments Vemurafenib i Dabrafenib units al centre actiu de la proteïna.



**Figura 32** Ponts d'hidrogen formats pel medicament Dabrafenib. Extret de: Chimera 1.15rc.



Tal com es pot comprovar a la imatge, i comparar amb els ponts d'hidrogen formats (visualitzar imatge i text de baix), ambdós medicaments actuen sobre una mateixa zona i inclús sobre uns mateixos aminoàcids, els quals formen part del centre actiu BRAF (tant *wild type* com mutat).

En aquests set ponts d'hidrogen es troben diferents enllaços que són:

- La lisina, que ocupa l'aminoàcid 483.A de la proteïna i s'uneix amb l'oxigen 801.A del medicament.
- La cisteïna, sent l'aminoàcid 532.A de la proteïna i s'enllaça amb l'oxigen 801.A del medicament.
- La fenilalanina, que és l'aminoàcid 595.A de la proteïna i s'uneix amb l'oxigen 801.A del medicament.
- El PO6 que és el medicament ocupa l'aminoàcid 801.A i s'uneix a l'oxigen 532.A.
- El grup hidroxil de l'esquelet carbonatat que es troba a la posició 905.A de la proteïna i s'enllaça amb l'oxigen 801.A.
- Per últim, un altre grup hidroxil de l'esquelet carbonatat que ocupa la posició 914.A a la proteïna i s'uneix a l'oxigen 801.A del medicament.

## 2. DISCUSSIÓ

Un cop s'han analitzat totes les dades estadístiques necessàries per fer el treball es passarà a comprovar, segons el que s'ha anat explicant, la raó i interpretació dels resultats.

### 2.1 Discussió de l'anàlisi estadístic general

En primer lloc, s'ha mostrat la gràfica d'incidència per sexe, en la que segons les estadístiques els casos en el gènere masculí són superiors al gènere femení. En aquest cas la gràfica seria correcta, ja que com s'ha detallat a l'apartat de factors de risc es considera que els homes estan més exposats a sol durant el dia, per tant, tenen més probabilitats de patir-ho. Una dada que també s'hauria de tenir en compte és l'edat dels pacients, perquè a la joventut les dones ho pateixen més i l'estadística podria canviar si tots els malalts haguessin sigut persones joves.

Tot seguit, es troben dues gràfiques que ens mostren la fracció del genoma alterat i el nombre de mutacions que es poden trobar. En el melanoma és important considerar l'acumulació de mutacions, les dades estadístiques demostren que hi ha un gran cúmul de mutacions de les quals algunes promouran amb més probabilitat la possibilitat de patir aquest càncer.

A les dades de les gràfiques s'observa, també, que existeix un gran nombre de mutacions que es troben distribuïdes en el genoma de les persones. Aquest fet està relacionat directament amb un dels punts claus de la formació del càncer i una de les característiques principals de les cèl·lules tumorals és que totes elles parteixen mutacions que fan que el seu cicle cel·lular i el seu creixement es descontrolin.

Les diferents característiques del càncer comprenen sis capacitats biològiques adquirides durant el desenvolupament múltiple dels tumors humans. Això inclou el manteniment de la senyalització proliferativa, evadir supressors de creixement, resistir la mort cel·lular, permetre la immortalitat replicativa, induir angiogènesi i activar la invasió i la metastasi. Per sota d'aquestes capacitats biològiques hi ha la inestabilitat del genoma, que genera la diversitat genètica que accelera la seva adquisició i la inflamació la qual fomenta múltiples funcions de marca.

El progrés de la ciència en l'última dècada ha fet que es puguin distingir dues característiques més emergents de la generalitat potencial a aquesta reprogramació de la llista del metabolisme de l'energia i evadir la destrucció immunitària. El reconeixement de l'aplicabilitat generalitzada d'aquests conceptes afectarà cada vegada més al desenvolupament de nous mitjans per tractar de forma satisfactòria el càncer humà. Per tant, trobar un gran nombre de mutacions i que la fracció de mutacions en el genoma sigui extens, està relacionat amb tots aquests factors que promouen la formació tumoral. [NIH, 2011]

En el cas de les dues gràfiques de supervivència general i exacta, es constata que la meitat dels pacients en finalitzar l'estudi moren. Per la qual cosa, aquestes xifres demostren que aquest tipus de tumor pot avançar la seva agressivitat amb un gran índex de mortalitat en les persones que el contrauen.

Per últim, de les dades estadístiques de l'edat de les persones afectades per melanoma, s'observa que l'índex més gran d'afectats es troba entre les persones que tenen de cinquanta a setanta-cinc anys, malgrat que el melanoma és un tipus de càncer que també és comú entre

persones joves. No obstant això, el normal és detectar-ho a persones més grans, ja que el càncer està relacionat directament amb la vellesa a causa de la senescència cel·lular<sup>23</sup>.

Les cèl·lules duen a terme el procés de divisió cel·lular, durant aquest procés es va eliminant una part de la cèl·lula que s'anomena telòmer<sup>24</sup> i cada cop es fa més curt, fins que s'elimina al complet. Arriba un punt que la cèl·lula, si se segueix dividint, tindrà una pèrdua de l'ADN, i és en aquest punt en el qual para de dividir-se. Un cop ha parat, la cèl·lula entra en l'estat de senescència cel·lular. En diversos estudis s'ha detectat que aquestes cèl·lules senescentes alliberen substàncies al voltant d'elles mateixes fent que aquesta zona sigui propensa al creixement tumoral. A més a més, amb l'edat s'acumulen més mutacions i les cèl·lules senescentes amb les mutacions fan que hi hagi una possibilitat molt alta de creixement d'un tumor. Per aquesta raó la gent major de més de cinquanta anys té el risc de parèixer més càncers. [NCBI, 2019]

## 2.2 Discussió de l'anàlisi estadística dels gens seleccionat

En finalitzar amb l'estudi estadístic dels gens seleccionats s'ha passat a analitzar tota la informació obtinguda a partir de les dades gràfiques.

El primer gràfic que s'ha analitzat és el de les alteracions en els gens BRAF, NRAS, NF1 i KIT. A mesura que s'ha anat comprovant quines mutacions es donen en aquests gens s'ha pogut obtenir la següent informació:

- Principalment, s'observa que hi ha moltes mutacions en BRAF,
  - Una d'elles és la *Missense mutation (putative diver)*, que el que fa és un canvi d'un sol nucleòtid i aquest canvi acaba afectant el triplet, en aquest cas se sap quin tipus d'aminoàcid canvia i quin efecte té sobre la proteïna.
  - La segona alteració que té el BRAF és l'amplificació, quan un gen pateix aquesta modificació vol dir que hi ha una possibilitat que s'hagi duplicat el gen, és a dir, que hi hagi més informació genètica del normal.
- En segon lloc, està el gen NRAS que pateix les mateixes mutacions que BRAF.
- Com s'ha explicat tots els gens pateixen una mutació anomenada *Missense mutation (unknown significance)*, que funciona igual que la *Missense mutation (putative diver)*,

<sup>23</sup> Senescència cel·lular: "Procés d'envelliment. En l'àmbit de la biologia, la senescència abasta l'envelliment de les cèl·lules fins que deixen de dividir-se, però no moren". [NIH]

<sup>24</sup> Telòmer: "Són els extrems dels cromosomes. La seva funció principal és l'estabilitat estructural". [RAE]

però en aquest cas no se sap quin efecte tindrà sobre la proteïna. Aquestes dues mutacions són molt perilloses, ja que si es troben al centre actiu de la proteïna, poden provocar greus alteracions com canviar la funció de la proteïna o anul·lar la seva funció.

- Seguidament, hi ha el gen NF1 que té una mutació anomenada *Truncating mutation (putative diver)* i té com a funció fer que el codó *stop* avanci i la proteïna quedi més curta.
- Finalment, KIT pateix les mateixes mutacions que s'han anat mencionant.

Com s'ha anat veient quasi tots els gens esmentats tenen les mateixes alteracions a diferència d'algunes que poden pertànyer a un gen concret.

En la segona gràfica analitzada es poden veure quines parts del gen queden afectades per les diferents mutacions.

- Primer hi ha el BRAF, en el seu cas les mutacions es concentren a la seva part activa (quinasa) i en la zona d'unió BRAF i RAS, per tant, les mutacions afecten només a la via BRAF.
- Després s'ha pogut observar que el KIT participa en la senyalització de totes les vies de senyalització referents a creixement i proliferació cel·lular, si es muta pot afectar aquestes vies, és a dir, és possible que amb aquestes mutacions facin que la quinasa cKIT s'activi sol, sense lligand (missatge), activant així totes les vies de senyalització referents a creixement i proliferació en la formació de tumors.
- En el cas del NRAS també té relació amb el KIT, ja que si està mutat pot ser que no depengui de KIT i s'activi sol.
- D'altre lloc, quan NF1 muta, li passa al revés que NRAS i KIT, no és que no s'activi, sinó que s'inactiva, i els problemes que causa quan s'inactiva són: no inhibir o provocar un descontrol.

La gràfica següent, de presència del gen en els pacients, té molta relació amb l'anterior perquè analitza si tots els gens són exclusius mutats per pacient, és a dir, que cada pacient té un o altre mutat. Això el que ens indica és que els seus tumors se centren en un gen o en l'altre gen mutat. S'observa en les dades que només hi ha un cas de co-ocurrència que és amb NF1 i KIT i és el més perillós ja que com s'ha mencionat anteriorment, si el KIT està mutat,

s'activarà sense control i si el NF1 muta, estarà inactivat, podent arribar a inhibir els altres o fer que es descontrolï tot.

Tot seguit s'ha analitzat la gràfica de la supervivència general dels gens seleccionats. Com s'ha anat veient en aquesta gràfica el BRAF i el NRAS són els dos gens que tenen un major índex de supervivència, d'altra banda, el KIT i el NF1 són més mortífers. Segons tota la informació recopilada i les diferents estadístiques s'han pogut extreure les següents conclusions:

- Tot i que el BRAF és la mutació més comuna del melanoma cal apuntar que no comporta que sigui la més mortífera, com es veu en aquesta estadística el BRAF, és el que té menor risc de defunció.
- Per altra banda, el KIT és el menys comú, però al contrari que el BRAF és molt més mortífer, ja que la seva mutació causa una disminució dràstica de la supervivència.
- En un punt intermedi es troba el NRAS que el pateixen un 20% de les persones i que té una taxa de supervivència bastant alta.
- El NF1, en canvi, és més mortífer que el NRAS, però és un gen que poques persones el pateixen.

Veient aquests resultats s'ha pogut deduir que la mortalitat per melanoma no té una relació directa amb el nombre de pacients que el pateixen, simplement cada mutació funciona d'una manera autònoma i provoca que el nombre de morts només depengui de com afecta cada gen al cos de la persona que el pateix. Tot això indirectament està relacionat amb la següent estadística, que mostra quins gens estan relacionats entre ells.

Com es pot veure, en la figura onze i a la figura vint-i-cinc, KIT és un dels gens principals en la senyalització cel·lular del creixement i divisió, per la qual cosa si aquest gen muta, totes les vies de senyalització es veuran afectades. D'altra part, si muta BRAF, només es veurà afectada la seva via i la resta es mantindran intactes. El que això comporta és que les mutacions a KIT siguin més severes, ja que hi haurà moltes més vies afectades i, per la qual cosa, els processos es poden descontrolar més fàcilment.

En canvi, el NF1 es relaciona de tal manera que l'únic que fa és inhibir o controlar la via NRAS i BRAF. Si per qualsevol raó NF1 muta, aquesta via es pot descontrolar. Per tant, com

a únic inhibidor si queda inactiu NRAS i BRAF s'activaran sense control i això provocarà que la proliferació cel·lular es descontrolï i provoquin càncer.

### 2.3 Discussió de l'anàlisi d'una proteïna

El BRAF té com a funció activar la proliferació cel·lular i la supervivència. Quan aquest es troba mutat l'activitat de la via és independent dels senyals externs, cosa que provoca que s'activi sol i faci una proliferació i una supervivència excessiva. Tot això causa la formació de tumors.

A partir del programa Chimera s'ha pogut analitzar la cadena A que principalment està activa en BRAF i s'ha pogut detectar un total de quinze mutacions, que tal com es pot observar a la imatge de superposició, aquestes mutacions, per poques que siguin, alteren la forma del BRAF, i això fa que la seva funció s'alteri.

A l'estructura 5JT2 a més a més, es pot veure que el medicament Vemurafenib s'uneix a la zona activa de la proteïna i aquesta zona activa no se superposa a la perfecció amb el BRAF sa, de manera que es confirma que s'altera la zona activa.

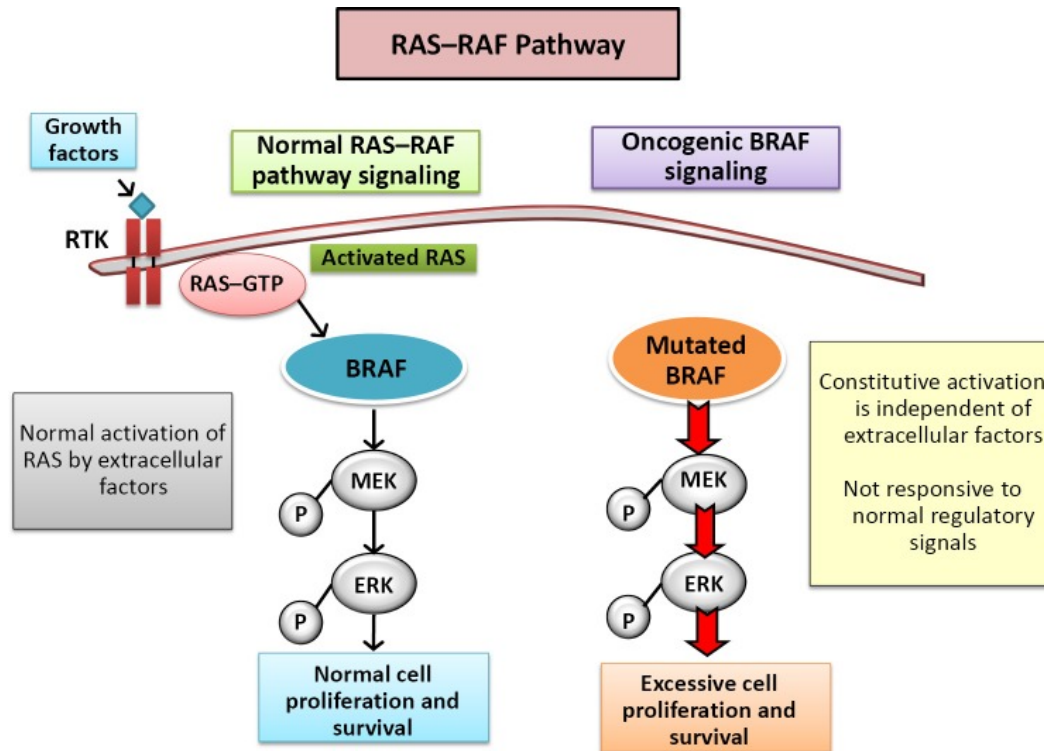
Els enzims com BRAF tenen un centre actiu, i si per algun motiu aquest es taponi o s'inhabilita l'enzim ja no és eficaç. En el cas d'aquesta proteïna el centre actiu es veu afectat i, per tant, es veu afectada la seva activitat, en el BRAF mutat s'amplifica la seva acció.

Els nous inhibidors que s'estan estudiant, tant el Dabrafenib com d'altres, ja s'utilitzen als hospitals de Catalunya com a tractament pel melanoma. La funció d'aquests inhibidors<sup>25</sup> és unir-se a la zona d'unió o centre actiu del BRAF, impedit així l'acció del BRAF mutat. Actualment, les teràpies s'estan començant a centrar en tractaments que fusionen un, dos o més inhibidors a la vegada. [Journal of Dermatological Treatment, 2018].

El que es pot veure a les figures vint-i-vuit i trenta-dos és que els dos inhibidors s'uneixen gairebé als mateixos aminoàcids, per tant, es pot afirmar que tant els nous medicaments (Vemurafenib) com el que ja es fa servir per Sanitat a Catalunya (Dabrafenib), actuen més o menys per igual, és a dir, que s'uneixen al centre actiu de BRAF per inhibir-lo i se sol unir gairebé els mateixos aminoàcids, com per exemple la lisina 483.A i la cisteïna 532.A.

---

<sup>25</sup> Inhibidors: "Substància que impedeix l'acció dels enzims anomenats proteïnes quinases.". [NIH]



**Figura 33** RAS-RAF Pathway. Extret de: [NCBI](#)

### 3. ENTREVISTA

L'entrevista s'ha fet al doctor Albert Xifra al mes de setembre del 2021.

El Dr. Albert Xifra Simón és especialista en dermatologia, amb una gran experiència en el tractament de problemes cutanis com ara l'acne, la psoriasis o el càncer de pell. Ha ocupat càrrecs de responsabilitat en diferents institucions mèdiques com ara l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Barcelona. Actualment, exerceix al Centre Mèdica Sant Feliu de Sant Feliu de Guíxols i a la Clínica Onyar de Girona. Ha participat en nombrosos estudis d'investigació i ha publicat diversos articles de recerca mèdica. El 2018 ha estat identificat entre els millors doctors d'Espanya per TopDoctors® (EEUU).

## V. CONCLUSIONS

Després d'haver analitzat les diferents estadístiques i haver estudiat l'estructura de BRAF sa i del BRAF mutat s'han pogut extreure les següents conclusions:

- Generalment, totes les persones que pateixen melanoma han contret la malaltia perquè un o més gens han patit una mutació. Dintre del grup de gens mutats en persones malaltes predominen sobretot els gens BRAF i NRAS, i en menor quantitat de persones es troben els gens KIT i NF1 que també muten.
- Una altra conclusió que s'ha pogut extreure d'aquest treball és que la presència de certes mutacions en diversos gens pot implicar la proliferació de cèl·lules tumorals així com la seva disseminació en forma de metàstasis. Com per exemple passa en el cas de BRAF, en què les mutacions que l'alteren provoquen que hi hagi un augment de proliferació cel·lular. Així mateix, la diversitat de mutacions en els gens del nostre genoma també afecta la supervivència dels pacients que pateixen melanoma. Els gens mutats KIT i NF1 són els que mostraven més mortalitat, en primer lloc, perquè KIT és el que gestiona les vies principals de senyalització de proliferació i creixement cel·lular i , en segon lloc, perquè NF1 és l'inhibidor principal d'aquestes vies, i si és inhibit per mutacions, les vies s'activen i el tumor es desenvolupa. Seria interessant en treballs futurs poder determinar el grau de desenvolupament de la malaltia que comporta tenir aquests gens mutats.
- A partir de les imatges proporcionades per Chimera que s'han anat veient durant la comparació entre la proteïna BRAF *wild type* i la proteïna BRAF *V600E*, s'ha vist clarament com es produeix un canvi en l'estructura del BRAF *V600E*, ja que dues hèlixs alfa no coincidien amb les de BRAF *wild type*, per la qual cosa es pot deduir que la funció de les proteïnes depèn tant de la seqüència d'aminoàcids que la formen com de l'estructura secundària i terciària. Això implica que una petita variació en l'estructura de la proteïna canvia completament la seva funció (figura trenta-tres).
- Els nous tractaments contra la malaltia realitzats amb inhibidors com Vemurafenib i Dabrafenib donen esperança als afectats amb gens mutats, ja que s'ha demostrat la seva eficàcia. El que fan aquests tractaments és unir-se al centre actiu de la proteïna i inhibir la seva funció, a més a més s'està avançant cap a l'administració conjunta d'alguns inhibidors, però cal comprovar la seva efectivitat amb més pacients.



Un dels objectius d'aquest treball era comprovar una sèrie d'hipòtesis plantejades.

La primera hipòtesi plantejada era comprovar que tenir cura de la pell redueix el risc a patir càncer de pell. Un cop fet l'estudi dels factors que influeixen en el fet de contraure el melanoma, s'ha pogut verificar que un dels millors mètodes per combatre l'aparició de la malaltia és certament tenir cura de la pell. Així ho demostren les dades dels diferents estudis analitzats durant el treball. Per exemple el fet de patir cremades solars, que és un factor de risc, contribueix a l'aparició del melanoma, perquè els raigs UV provoquen mutacions al genoma de les cèl·lules epitelials, per tant, evitant l'exposició solar durant certes hores del dia i protegint-nos la pell amb cremes adequades es pot evitar contraure la malaltia. Tenir cura de la pell també implica observar anomalies i fer visites regulars al dermatòleg, el qual pot detectar l'aparició de nous nevus o taques i tractar-les a temps. El testimoni del dermatòleg Albert Xifra ha corroborat aquesta hipòtesi, per la qual cosa es pot afirmar que tenir cura de la pell pot evitar contraure la malaltia.

La segona hipòtesi plantejada va ser que aquesta malaltia tenia algun component hereditari i efectivament després d'haver analitzat els estudis seleccionats pel treball i haver fet l'entrevista al dermatòleg Albert Xifra, es pot afirmar que la genètica és un factor molt important en l'aparició aquesta malaltia. Ja des de l'antiguitat William Norris en documentar la progressió de la malaltia va arribar a la conclusió que era hereditària, ja que el pare del seu pacient havia mort per la mateixa causa, el melanoma. En l'actualitat estudis com el realitzat per l'*American Cancer Society* demostren que un 10% de les persones que pateixen melanoma tenen ascendents familiars d'aquesta malaltia i, també, que les persones que ja han patit algun tipus de càncer de pell tenen una probabilitat molt alta de tornar a contraure'l.

Aquestes hipòtesis, juntament amb el marc teòric, han ajudat a poder assolir el primer objectiu proposat en aquest treball que era comprendre la formació, desenvolupament i causes que provoquen el càncer de pell, així com les seves variants.

Les següents hipòtesis: tercera (els pacients que pateixen melanoma presenten mutacions en diversos gens i depenent d'aquestes mutacions, poden tenir un grau de supervivència menor), quarta (les mutacions en la proteïna BRAF provoquen canvis estructurals que afecten la seva funció) i cinquena (els nous medicaments que s'estan investigant, o fins i tot emprant en la

sanitat actual, se centren a unir-se al centre actiu de BRAF per actuar com inhibidors), han estat corroborades i exposades a les conclusions a les quals s'ha arribat en el desenvolupament del treball, per la qual cosa es pot considerar que totes són certes.

L'última part del treball de recerca és la que més temps i més esforç ha comportat, ja que pel que fa a l'anàlisi de l'estructura del BRAF s'ha hagut d'aprendre a utilitzar el simulador Chimera i a interpretar els resultats que proporcionava.

Gràcies a aquesta part s'ha pogut complir el segon objectiu al complet, que era determinar i interpretar el protooncogen, gen promotor del càncer, que està implicat en el desenvolupament del melanoma. Aquest estudi s'ha dut a terme mitjançant tècniques estadístiques i l'anàlisi de la seva estructura en 3D.

Gràcies a la conscienciació i prevenció, als nous avenços en diagnòstic i tractaments s'espera que en un futur es puguin reduir la majoria de casos de càncer de pell i que els que es detectin tinguin solució terapèutica.

## VI. FONTS CONSULTADES

### 1. BIBLIOGRAFIA

- Esteban Alonso, Carlos (2016). Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. *Medicina Cutánea, Ibero-Latino-Americana*, 44 (1), 64-67.
- Siin Kim, Hyung Tae Kim i Hae Sun Suh (2018). Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, 29 (3), 313-312.

### 2. BIBLIOGRAFIA WEB

- AECC (2018). *¿QUÉ ES UN MELANOMA CUTÁNEO O DE PIEL?* [en línia]. Recuperat el 29/06/2021 de:  
<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma>
- AEDV [Academia Española de la Dermatología y venereología] (2016). *Mi enfermedad*. [en línia] Recuperat el 25/07/2021 de:  
<https://fundacionpielsana.es/mi-enfermedad/diez-consejos-para-luchar-contr-el-cancer-de-piel>
- American Cancer Society (2021). *Estadísticas importantes sobre el cáncer de piel tipo melanoma*. [en línia] Recuperat el 13/07/2021 de:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html>
- American Cancer Society (2019). *Factores de riesgo para el cáncer de piel tipo melanoma*. [en línia] Recuperat el 11/04/2021 de: [American Cancer Society](#)
- American Cancer Society (2019). *¿Qué es el cáncer de piel tipo melanoma?* [en línia] Recuperat el 15/04/2021 de: [American Cancer Society](#)
- American Cancer Society (2019). *Medicamentos de terapia dirigida para el cáncer de piel tipo melanoma*. [en línia] Recuperat el 12/07/2021 de:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/terapia-dirigida.html>
- American Cancer Society (2020). *Vida después del tratamiento de cáncer de piel tipo melanoma*. [en línia] Recuperat el 20/10/2021 de:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/despues-del-tratamiento/cuidado-de-seguimiento.html>

- ASCO (2019). *Melanoma: Diagnòstico*. [en línia] Recuperat el 2/07/2021 de: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/melanoma/diagn%C3%B3stico>
- CBioPortal (2018). *CBioPortal for cancer genomics*. [en línia] Recuperat el 3/10/2021 de: <https://www.cbioportal.org/>
- CDC (Centros para el control y la prevención de enfermedades) (2020). *Información básica sobre el cáncer de piel*. [en línia] Recuperat el 21/12/2020 de: [https://www.cdc.gov/spanish/cancer/skin/basic\\_info/index.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/skin/basic_info/index.htm)
- Eva M. Galán Moya (2020). *¿Curaremos algún día el cáncer?*. [en línia] Recuperat el 21/10/2021 de: <https://www.redaccion.com.ar/curaremos-algun-dia-el-cancer/>
- MedlinePlus (2020). *KIT gene*. [en línia] Recuperat el 23/07/2021 de: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/kit/>
- MedlinePlus (2020). *NF1 gene*. [en línia] Recuperat el 23/07/2021 de: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/nf1/>
- MedlinePlus (2020). *NRAS gene*. [en línia] Recuperat el 23/07/2021 de: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/nras/>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2003). *History of melanoma*. [en línia] Recuperat el 18/08/2021 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13962/>
- NCBI (2015). *Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors*. [en línia] Recuperat el 3/10/2021 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583602/>
- NCBI (2019). *Senescence and Cancer*. [en línia] Recuperat el 18/09/2021 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372122/>
- NIH (Instituto Nacional del Cáncer de EEUU) (2020). *Disminuyen mucho las muertes por melanoma metastásico en los Estados Unidos*. [en línia] Recuperat el 12/10/2021 de: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/disminuyen-muertes-melanoma-metastasica>
- NIH (2011). *Hallmarks of cancer: the next generation*. [en línia] Recuperat el 28/09/2021 de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>

- NIH (2015). *¿Qué es el cáncer?*. [en línea] Recuperat el 21/12/2020 de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- NIH (2020). *Niveles de Clark*. [en línea] Recuperat el 12/06/2021 de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/niveles-de-clark>
- Oncohealth Institute (2021). *Estadificación y gradación*. [en línea] Recuperat el 13/07/2021 de: <http://www.oncohealth.eu/es/asistencia/areas-funcionales/area-cancer-urogenital/vejiga/diagnostico/estadificacion-gradacion>
- Personal del Mayo Clinic (2019). *Cáncer de piel*. [en línea] Recuperat el 12/10/2021 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/skin-cancer/symptoms-causes/syc-20377605>
- Personal del Mayo Clinic (2019). *Carcinoma de células basales*. [en línea] Recuperat el 9/09/2021 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/basal-cell-carcinoma/symptoms-causes/syc-20354187>
- Personal del Mayo Clinic (2019). *Carcinoma de las células escamosas de la piel*. [en línea] Recuperat el 9/09/2021 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/squamous-cell-carcinoma/symptoms-causes/syc-20352480>
- Personal del Mayo Clinic (2020). *Melanoma, Síntomas y Causas*. [en línea] Recuperat el 14/04/2021 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/melanoma/symptoms-causes/syc-20374884#:~:text=Es%20probable%20que%20una%20combinaci%C3%B3n,la%20principal%20causa%20del%20melanoma>
- Personal del Mayo Clinic (2020). *Melanoma, Diagnóstico y tratamiento*. [en línea] Recuperat el 13/07/2021 de:
- Puente, Javier y De Velasco, Guillermo (2020). *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?*. [en línea] Recuperat el 31/03/2021 de: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- Smith Yolanda (23 d'agost del 2021). *Melanoma History*. [en línea] Recuperat el 15/02/2021 de: <https://www.news-medical.net/health/melanoma-History.asp>

## VII. ANNEXOS

Entrevista al doctor Albert Xifra.

- *Que recomanes per evitar el càncer de pell?*

Evitar l'exposició solar en les hores de màxima intensitat (de les 12:00 a les 16:00), evitar les cremades solars sobretot a la infància, una dieta saludable rica en fruites i verdures, evitar l'exposició a substàncies químiques reconegudes com a carcinògens (arsenicals, enquitranats...), evitar en la mesura possible els fàrmacs immunosupressors o seleccionar els que menys afectin la immunitat cutània.

- *Quins creus que són els factors principals de la causa del càncer de pell?*

La genètica, l'exposició a la radiació solar i la immunosupressió

- *Des del teu punt de vista la gent és conscient de la gravetat del càncer de pell?*

Cada vegada la població és més conscient de l'augment d'incidència del càncer de pell

- *Creus que és important que la gent faci visites al dermatòleg sovint? Per què?*

És més important que la població conegui els signes d'alarma del càncer de pell: una piga/taca irregular, de diferents colors, asimètrica, que sagna, que creix, que no cura. En cas de detectar una lesió així cal consultar ràpidament al seu metge de capçalera o dermatòleg pel diagnòstic precoç del càncer.

En cas de pacient amb antecedents familiars o personals de melanoma sí que és necessari un control dermatològic de forma periòdica

En cas de pacients en tractament amb fàrmacs immunosupressors (trasplantament d'un òrgan per exemple) cal també fer revisions amb freqüència per l'increment de risc de càncer de pell.

- *Quins consells donaries perquè la gent pugui fer-se autoexàmens per evitar el càncer de pell?*

Els signes d'alarma que ens han de preocupar o fer sospitar que estem davant un càncer de pell es poden resumir en lesions que són:

Asimètriques, vores irregulars, diferents colors a l'interior, diàmetre superior a 6 mm o que creix ràpidament

- *Quin paper tenen els nevus en el càncer de pell?*

Els nevus poden ser precursors d'un tipus de càncer de pell anomenat melanoma.

En pacients amb més de 100 nevus i de característiques irregulars tenen un risc incrementat de poder tenir un melanoma

- *Coneixes els nous avenços o noves investigacions sobre el càncer de pell?*

De càncer de pell n'hi ha diferents tipus:

melanoma, carcinoma basocel·lular, carcinoma escamós (en aquests tres tipus s'han detectat mutacions genètiques pròpies d'aquests càncers que han permès desenvolupar teràpies específiques per aquests tipus de neoplàsies)

En tumor de Merckel s'ha detectat associacions al Poliomavirus

- *Estàs informat sobre el paper de BRAF en el melanoma?*

Sí, ja fa anys que s'han desenvolupat fàrmacs amb aquesta diana terapèutica per pacients amb melanoma

- *Has utilitzat mai el Vemurafenib com a inhibidor de BRAF en el tractament del melanoma?*

A la província de Girona aquests tractaments els prescriu el servei d'oncologia ICO de l'Hospital Trueta.

Tinc pacients meus que els he hagut de remetre a realitzar aquests tractaments.

- *Segons la teva opinió professional creus que el tractament del càncer de pell (o general) s'ha de centrar a optimitzar la quimioteràpia o fer ús de medicaments com el Vemurafenib que són específics contra protooncogens?*

Els tractaments cada vegada són més específics amb millors respostes i és indispensable la determinació de mutacions genètiques per individualitzar cada tractament.

En aquests moments la immunoteràpia anti PD-1, PDL-1, anti-CTLA-4 està oferint molt bons resultats pel melanoma disseminat i els diferents tipus de càncer. La combinació d'aquests tractaments probablement és la millor opció.



