

黑素瘤BRAF抑制剂耐药与细胞自噬的相关性

刘 添, 王永晨*

哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月18日

摘 要

黑素瘤是一种源于黑素细胞的致命性肿瘤, 原发灶常见于皮肤。近年的多项研究表明, 黑素瘤的发生和发展与原癌基因BRAF突变激活密切相关, 所以多种针对BRAF突变的靶向药物相继问世, 如威罗菲尼和达拉菲尼, 临床上取得了很好的治疗效果, 但BRAF抑制剂的耐药问题又成为亟需解决的难题。本文就BRAF抑制剂的耐药机制与细胞自噬的相关性及黑素瘤治疗的研究进展予以综述。

关键词

黑素瘤, 细胞自噬, BRAF抑制剂, 耐药性

Correlation between Autophagy and Drug Resistance of Melanoma BRAF Inhibitors

Tian Liu, Yongchen Wang*

Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 18th, 2022

Abstract

Melanoma is a deadly tumor that originates from melanocytes, which often occurs in the skin. In recent years, many studies have shown that the occurrence and development of melanoma are closely related to the mutation of proto-oncogene BRAF. So, a variety of targeted drugs for BRAF mutation were successively published, such as Vemurafenib and Darafenib, which had good treatment effect in clinical trials. However, how to solve the resistance of BRAF inhibitor has become a difficult problem. This article reviews the relationship between the mechanism of BRAF inhibitor resistance and autophagy and the research progress of melanoma treatment.

*通讯作者。

Keywords

Melanoma, Cell Autophagy, BRAF Inhibitor, Drug Resistance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是由起源于神经嵴的黑素细胞癌变形成的恶性程度极高的肿瘤, 常见于皮肤和黏膜, 少数也可发生于眼、消化道等组织器官。黑色素瘤的发病率在全球持续上升, 尤其是在白种人群中, 年增长率为 3%~5% [1]。虽然我国黑色素瘤发病率相对较低, 但近年有成倍增长的趋势, 每年新发病例约 2 万例, 且呈年轻化[2] [3]。黑色素瘤起病隐匿、进展快、转移早、预后差、死亡率高, 并且对放化疗不敏感, 已经成为严重危及人们健康的疾病之一[4]。常规治疗手段未能在侵袭性黑色素瘤的治疗上取得明显的进展, 而基因靶向药物的应用在侵袭性黑色素瘤患者的治疗上取得了可观的效果。所以, 深入研究靶向药物对黑色素瘤的临床治疗具有十分深远的意义。

2. 黑色素瘤治疗的研究进展

黑色素瘤的外科治疗从 1787 年就已经开始了, 早期单纯的肿瘤切除术是黑色素瘤治疗的一种重要手段。随着外科技术的不断发展, 黑色素瘤的外科治疗手段逐渐多样化, 如: 莫氏显微外科手术(Mohs micrographic surgery, MMS)、腹腔镜腹股沟淋巴结清扫术以及选择性淋巴结切除术[5] [6]。

检测黑色素瘤常用的工具是皮肤镜, 但因黑色素瘤的皮肤镜表现多样化, 导致对黑色素瘤的诊断不明确, 使得多数黑色素瘤患者诊治延误, 再次诊疗时就已处于预后较差的晚期, 错过了早期手术根治的机会, 因此黑色素瘤的非手术治疗变得尤为重要[7] [8]。

内科治疗始于 1968 年, 最初是用马法兰进行动脉内注射治疗广泛转移的黑色素瘤[9]。随着医学的快速发展, 内科治疗逐渐有了多种手段: ① 小分子靶向治疗, 如 BRAF 抑制剂、KIT 抑制剂、MEK 抑制剂等; ② 免疫靶向治疗, 如伊匹单抗(Iplimumab)、替西木单抗(Tremelimumab)、抗程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)单抗等; ③ 放疗和化疗。黑色素瘤治疗的研究进展逐渐成为开发其他种类恶性肿瘤新疗法的典范, 由于新型有效药物的不断发现, 黑色素瘤被准确地描述为目前肿瘤学中最“动态”的领域[10]。

3. BRAF 抑制剂

近年来, 人们发现原癌基因 BRAF 突变与肿瘤增殖密切相关, 所以针对该靶点的抑制剂成为人们关注的焦点。大量临床研究证明, BRAF 抑制剂对晚期黑色素瘤的治疗效果良好[11]。与化疗相比, BRAF 抑制剂如: 威罗菲尼(vemurafenib)和达拉菲尼(dabrafenib)可以显著提高 BRAF V600E 或 V600K 突变的转移性黑色素瘤患者的反应率、无进展率和总体存活率。然而, 二次突变的发生使得黑色素瘤对 BRAF 抑制剂产生了耐药性, 使其靶向治疗的效果变得短暂[12]。因此, 找到黑色素瘤对 BRAF 抑制产生耐药性的机制并解决其耐药性, 将会对黑色素瘤的治疗产生更大的意义。

3.1. BRAF 抑制剂的作用机制

大部分黑色素瘤是由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径驱动的疾病实

体。正常情况下, MAPK 通路接受外界信号刺激后, RAS 被激活, 作用于 RAF, 继而活化 MEK、ERK, 使核内的转录因子磷酸化, 从而调控细胞的生长、增殖及凋亡[11]。BRAF 是 RAF 家族最重要的亚型, 可能是诱导黑素瘤发生的重要癌基因。研究表明, 在黑素瘤细胞中, MAPK 通路发生突变的几率超过 80%, 其中皮肤黑素瘤有 50%~60% 是 BRAF 突变所致, 并且最为常见的是 V600 突变[13]。BRAF 基因的突变可使其不依赖于上游 Ras 激酶的激活, 促使 MAPK 通路过度表达, 进而导致肿瘤细胞生长、增殖、侵袭及转移。BRAF 抑制剂可通过抑制细胞外信号调节激酶 ERK 的激活, 来选择性的抑制细胞生长、增殖并诱导凋亡, 导致细胞死亡。

3.2. BRAF 抑制剂的治疗效果

BRAF 抑制剂是当前黑素瘤靶向药物研发的热点, 在临床中, BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼可使大多数 BRAFV600 突变的黑素瘤患者的肿瘤缩小(根据 RECIST 标准)。我国黑素瘤中 BRAFV600E 变异率接近 26%, 虽然不如白种人约 50% 的变异率高, 但可通过这类药物解决我国 1/4 的黑素瘤患者的问题[14]。BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼的单一疗法在未经治疗的 BRAF V600E 或 V600K 突变的转移性黑素瘤患者中疗效显著。当达拉菲尼与 MEK 抑制剂曲美替尼(trametinib)联合应用可增强该患者群体的抗肿瘤活性, 并显著改善其总体存活率[15]。

3.3. BRAF 抑制剂的耐药性

针对 BRAF 突变的靶向药物对黑素瘤有很高的初始反应率, 为晚期黑素瘤患者的治疗提供了新的选择。但问题是, 大多数患者很快出现了原发性或获得性耐药, 导致肿瘤重新快速生长, 威罗菲尼的疗效维持时间通常仅为 8~9 个月[13]。

1) 肿瘤产生耐药性的机制

恶性肿瘤耐药性机制相当复杂, 包括: ATP 结合转运家族(ATP-binding cassette transporter family)介导的药物外排、细胞存活通路的调节、药物内流减少、药物解毒作用的激活、药物靶点的改变、酶系统的活跃、DNA 甲基化、miRNA 的调节作用等[16]。近年研究发现, 细胞自噬机制也是肿瘤耐药的一种重要机制。

2) BRAF 抑制剂耐药性的可能机制

有研究显示, BRAF 抑制剂耐药性的可能机制主要表现为以下几个方面: ① 可能与 MAPK、PI3K 途径及肿瘤微环境相关; ② 肿瘤内的异质性使 BRAF 抑制剂变得复杂化, 从而增强了野生型 BRAF 细胞的增殖; ③ BRAF 抑制剂可通过激活 ER 应激反应诱导细胞保护性自噬, 促进黑素瘤对 BRAF 抑制剂的抵抗性[17]。

4. 细胞自噬与肿瘤

细胞自噬(Autophagy)是一种细胞内降解的通路, 通常在营养缺乏、低氧应激以及药物诱导时出现, 是将不必要或功能障碍的成分进行消化和降解的过程, 以达到细胞自我更新和维持内环境稳态的作用。据报道, 在多种肿瘤细胞的发生发展过程中, 均有细胞自噬活性的改变, 细胞自噬可能发挥促进和抑制的双重作用[18] [19]。细胞自噬在黑素瘤治疗的不同阶段发挥不同的作用, 被认为是黑素瘤发生和发展的重要参与者, 联合应用化疗药物与调节自噬活性的药物, 已经成为肿瘤治疗的新思路[20] [21]。

4.1. 细胞自噬对肿瘤发生发展的抑制作用

自噬对肿瘤的抑制作用主要有以下几个方面: ① 自噬可降解肿瘤细胞过度生长所需的细胞器或蛋白质, 对肿瘤细胞生长起负性调节作用; ② 在应激条件下, 自噬既能清除细胞内损伤的线粒体, 防止活性

氧(reactive oxygen species, ROS)的积累, 维持染色体的稳定, 又能够通过分解代谢为 DNA 修复提供必需的核苷酸, 从而防止癌基因激活, 预防肿瘤的发生; ③ 实体瘤快速增长过程中, 肿瘤血管的生长速度无法跟上肿瘤的生长速度时, 自噬能够抑制低氧等胁迫, 减少坏死引起的免疫细胞渗透, 从而抑制肿瘤生长和转移[22]。

4.2. 细胞自噬对肿瘤发生发展的促进作用

肿瘤细胞生长的速度越快, 对能量的需求越多, 当养分变得有限时, 自噬可通过降解细胞内受损伤的细胞结构、衰老的细胞器以及不再需要的生物大分子(如错误折叠蛋白)等来调动能量, 从而促进肿瘤的发生发展[23]。此外, 自噬还能够促进休眠期肿瘤细胞存活、保护癌细胞避免“失巢凋亡”、增强化疗耐受, 从而促进肿瘤转移[24]。

4.3. 细胞自噬与肿瘤治疗

基于自噬在肿瘤发生发展中的双重作用, 自噬活化剂和自噬抑制剂都已被应用于肿瘤的治疗, 比如自噬活化剂有雷帕霉素及其衍生物、三氧化二砷等, 自噬抑制剂有氯喹及类似物、巴弗罗霉素 A1、3-甲基腺嘌呤等[22]。单一的促进自噬作用或者抑制自噬作用在肿瘤的治疗中都具有一定的局限性。因此, 充分了解肿瘤细胞不同时期的自噬发生情况以及化疗药物的特性, 在自噬发生的不同阶段给予相应的干预, 具有潜在的临床实践意义和药物研发意义。

5. 对细胞自噬的发生与黑素瘤 BRAF 抑制剂耐药的相关性的推测

5.1. 细胞自噬与肿瘤耐药的相关性

细胞自噬可以通过多种途径促进肿瘤细胞发展、保护肿瘤细胞存活, 这使得其与肿瘤细胞耐药密切相关。多种不同的肿瘤细胞在产生耐药的同时也伴随着自噬活跃程度的改变。在对非小细胞肺癌耐药的研究表明, 厄洛替尼和吉非替尼通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 诱导肺癌细胞自噬, 在对其进行自噬抑制后可显著增强化疗药物的杀伤作用[25]; 另一项研究也显示, 细胞自噬的过度活化与肾癌细胞对坦罗莫司的耐药性相关, 联用自噬抑制剂和坦罗莫司可逆转肾癌细胞耐药性[26]; 还有用莱菔硫烷(Sulforaphane)治疗人前列腺癌时可诱发自噬, 但这种自噬可抑制前列腺癌细胞发生凋亡而增强存活, 因而认为自噬为肿瘤细胞提供了一种逃避凋亡性死亡的机制, 从而导致肿瘤对药物的耐受[27]。

5.2. 细胞自噬与黑素瘤耐药的相关性

有研究表明, 抗癌剂在对抗黑素瘤的同时也会诱导细胞的保护机制, 而保护机制的产生, 往往伴随着细胞自噬的发生, 如: 反复循环使用光动力治疗的黑素瘤, 其治疗敏感性会降低, 而自噬活动会增强[28]; Alteronol (与紫杉醇具有相似结构的新型化合物)可以通过抑制 Akt/mTOR 途径治疗黑素瘤, 同时又可诱导黑素瘤的细胞保护性自噬, 从而减弱细胞凋亡[29]。而且这些治疗方式往往与其所诱导的自噬呈剂量依赖性, 治疗强度越大, 自噬越活跃且耐药性越强。

而当细胞自噬受到抑制时, 又会加强抗癌治疗对黑素瘤的敏感性, 如: 联合应用间歇性禁食和索拉菲尼(sorafenib)治疗黑素瘤时, 间歇性禁食可抑制自噬, 又可增强索拉菲尼的敏感性[30], 自噬抑制剂也会增强索拉菲尼对黑素瘤细胞的细胞毒性[31]; 另外一些团队研究发现 T 型钙通道(T-Type calcium channels, TTCC)的表达可作为评估黑素瘤进展和预后的生物标志物, 并且发现 TTCC 阻断剂在 BRAFV600E 突变型的黑素瘤细胞中, 可通过阻断自噬来降低黑素瘤细胞的迁移和侵袭率[21]。而且无论是 BRAF 抑制剂、Alteronol、达鲁舍替, 还是光动力治疗, 通过联合应用自噬抑制剂都可以增强其对黑素瘤的细胞毒性, 这也间接的说明了细胞自噬促进了黑素瘤对各种治疗的抵抗[28] [29] [31]。

5.3. 细胞自噬与黑素瘤 BRAF 抑制剂耐药的相关性

通过对细胞自噬的功能、细胞自噬对肿瘤的促进作用、以及细胞自噬与肿瘤耐药特别是黑素瘤耐药相关性的分析, 可以大胆推测: 在对黑素瘤使用 BRAF 抑制剂后, 黑素瘤细胞会产生某种自我保护机制, 这种保护机制中可能包含细胞自噬或者其可以诱导细胞自噬[32]。而细胞自噬通过多种途径, 对黑素瘤细胞的发展起到了促进作用, 通过加强黑素瘤细胞对 BRAF 抑制剂的耐药性, 来保护黑素瘤细胞使其存活下来[33] [34]。同时使用 BRAF 抑制剂与自噬抑制剂可能会减少黑素瘤细胞对 BRAF 抑制剂的耐药性, 若联合应用自噬抑制剂和 BRAF 抑制剂, 将有可能改善那些对 BRAF 抑制剂耐药的黑色素瘤的治疗。

6. 总结

综上所述, 我们可以推测出黑素瘤 BRAF 抑制剂耐药与细胞自噬具有一定的相关性, BRAF 抑制剂可能增强了细胞自噬的活性, 而细胞自噬又反过来导致黑素瘤细胞对 BRAF 抑制剂产生耐药性。因此, 如果能将细胞自噬抑制剂合理地投入到黑色素瘤的治疗中, 有望打破黑色素瘤对 BRAF 抑制剂耐药的现状, 在黑色素瘤的临床治疗中具有深刻的意义。

基金项目

省自然科学基金(面上项目)编号 H2018024。

参考文献

- [1] Pourhanifeh, M.H., Abbaszadeh-Goudarzi, K., Goodarzi, M., *et al.* (2019) Resveratrol: A New Potential Therapeutic Agent for Melanoma? *Current Medicinal Chemistry*, **19**, 1878-1886.
- [2] Czarnecki, D. (2014) The Incidence of Melanoma Is Increasing in the Susceptible Young Australian Population. *Acta Dermato-Venereologica*, **94**, 539-541.
- [3] Wadt, K.A., Drzewiecki, K.T. and Gerdes, A.M. (2015) High Accuracy of Family History of Melanoma in Danish Melanoma Cases. *Familial Cancer*, **14**, 609-613. <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9820-1>
- [4] Xiao, Q., Ying, J., Qiao, Z., *et al.* (2020) Exogenous Hydrogen Sulfide Inhibits Human Melanoma Cell Development via Suppression of the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Journal of Dermatological Science*, **98**, 26-34.
- [5] Stigall, L.E., Brodland, D.G. and Zitelli, J.A. (2016) The Use of Mohs Micrographic Surgery (MMS) for Melanoma *in Situ* (MIS) of the Trunk and Proximal Extremities. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **75**, 1015-1021.
- [6] Raigani, S., Cohen, S. and Boland, G.M. (2017) The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Current Oncology Reports*, **19**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0575-8>
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会华夏皮肤影像人工智能协作组, 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会皮肤影像学组, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会皮肤影像学组, 等. 中国皮肤恶性黑色素瘤皮肤镜特征专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(6): 401-408. <https://doi.org/10.35541/cjd.20190688>
- [8] Koshenkov, V.P., Broucek, J. and Kaufman, H.L. (2016) Surgical Management of Melanoma. In: Kaufman, H. and Mehnert, J., Eds., *Melanoma*, Springer, Cham, 149-179. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_6
- [9] Bodenham, D.C. (1968) A Study of 650 Observed Malignant Melanomas in the South-West Region. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, **43**, 218-239.
- [10] Ascierto, P.A. (2015) Immunotherapies and Novel Combinations: The Focus of Advances in the Treatment of Melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **64**, 271-274. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1647-3>
- [11] Kim, Y., Gil, J., Pla, I., *et al.* (2020) Protein Expression in Metastatic Melanoma and the Link to Disease Presentation in a Range of Tumor Phenotypes. *Cancers*, **12**, 767-789. <https://doi.org/10.3390/cancers12030767>
- [12] Grahovac, J., Srdić-Rajić, T., Francisco Santibañez, J., *et al.* (2019) Telmisartan Induces Melanoma Cell Apoptosis and Synergizes with Vemurafenib *in Vitro* by Altering Cell Bioenergetics. *Cancer Biology & Medicine*, **16**, 247-263. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0375>
- [13] Madorsky Rowdo, F.P., Barón, A., Gallagher, S.J., *et al.* (2020) Epigenetic Inhibitors Eliminate Senescent Melanoma BRAFV600E Cells that Survive Long-Term BRAF Inhibition. *International Journal of Oncology*, **56**, 1429-1441. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5031>

- [14] Ide, M., Koba, S., Sueoka-Aragane, N., *et al.* (2017) Mutation Profile of B-Raf Gene Analyzed by Fully Automated System and Clinical Features in Japanese Melanoma Patients. *Pathology and Oncology Research*, **23**, 181-188. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0121-2>
- [15] Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., *et al.* (2015) Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 30-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>
- [16] 孙晓冉, 孙剑经, 张林西. 肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(1): 164-166. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2017.01.045>
- [17] Martin, S., Dudek-Perić, A.M., Maes, H., *et al.* (2015) Concurrent MEK and Autophagy Inhibition Is Required to Restore Cell Death Associated Danger-Signalling in Vemurafenib-Resistant Melanoma Cells. *Biochemical Pharmacology*, **93**, 290-304. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.003>
- [18] Adhikari, M., Adhikari, B., Ghimire, B., *et al.* (2020) Cold Atmospheric Plasma and Silymarin Nanoemulsion Activate Autophagy in Human Melanoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1939-1955. <https://doi.org/10.3390/ijms21061939>
- [19] Shang, Y.Y., Yu, N., Xia, L., *et al.* (2020) Augmentation of Danusertib's Anticancer Activity against Melanoma by Blockage of Autophagy. *Drug Delivery and Translational Research*, **10**, 136-145. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00668-5>
- [20] Wang, L., Guo, W., Ma, J., *et al.* (2018) Aberrant SIRT6 Expression Contributes to Melanoma Growth: Role of the Autophagy Paradox and IGF-AKT Signaling. *Autophagy*, **14**, 518-533. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1384886>
- [21] Barceló, C., Sisó, P., Maiques, O., *et al.* (2020) T-Type Calcium Channels as Potential Therapeutic Targets in Vemurafenib-Resistant BRAFV600E Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, **140**, 1253-1265. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.11.014>
- [22] 崔丹蕊, 刘波, 刘伟. 细胞自噬与肿瘤发生关系的研究进展[J]. 中国科学(生命科学), 2015, 45(6): 593-603. <https://doi.org/10.1360/n052015-00107>
- [23] Perera, R.M., Di Malta, C. and Ballabio, A. (2019) MiT/TFE Family of Transcription Factors, Lysosomes, and Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, **3**, 203-222. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055835>
- [24] 许莲, 唐芬, 李玄, 等. mTOR 信号通路与自噬在肿瘤中的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(7): 1372-1374. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2016.07.041>
- [25] Han, W., Pan, H., Chen, Y., *et al.* (2010) EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Activate Autophagy as a Cytoprotective Response in Human Lung Cancer Cells. *Cancer Cells*, **6**, e18691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018691>
- [26] Yang, S., Xiao, X., Meng, X., *et al.* (2011) A Mechanism for Synergy with Combined mTOR and PI3 Kinase Inhibitors. *PLoS ONE*, **6**, e26343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026343>
- [27] Herman-Antosiewicz, A., Johnson, D.E. and Singh, S.V. (2006) Sulforaphane Causes Autophagy to Inhibit Release of Cytochrome C and Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, **66**, 5828-5835. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0139>
- [28] Valli, F., García Vior, M.C., Roguin, L.P., *et al.* (2020) Crosstalk between Oxidative Stress-Induced Apoptotic and Autophagic Signaling Pathways in Zn(II) Phthalocyanine Photodynamic Therapy of Melanoma. *Free Radical Biology and Medicine*, **152**, 743-754. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.018>
- [29] Bao, Y., Ding, Z., Zhao, P., *et al.* (2020) Autophagy Inhibition Potentiates the Anti-EMT Effects of Alteronol through TGF- β /Smad3 Signaling in Melanoma Cells. *Cell Death & Disease*, **11**, 223-232. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2419-y>
- [30] Antunes, F., Pereira, G.J.S., Saito, R.F., *et al.* (2020) Effective Synergy of Sorafenib and Nutrient Shortage in Inducing Melanoma Cell Death through Energy Stress. *Cells*, **9**, 640-657. <https://doi.org/10.3390/cells9030640>
- [31] Yu, Y., Xiang, N., Lin, M., *et al.* (2019) miR-26a Sensitizes Melanoma Cells to Dabrafenib via Targeting HMGB1-Dependent Autophagy Pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3717-3726. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S225671>
- [32] Nakamura, Y. and Fujisawa, Y. (2018) Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **19**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0560-y>
- [33] Guo, B., Zhang, Q., Wang, H., Chang, P. and Tao, K. (2018) KCNQ1OT1 Promotes Melanoma Growth and Metastasis. *Aging*, **10**, 632-644. <https://doi.org/10.18632/aging.101418>
- [34] Lugović-Mihčić, L., Česić, D., Vuković, P., Novak Bilić, G., Šitum, M. and Špoljar, S. (2019) Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, **27**, 163-168.