

**Magdalena Chrabąszcz, Joanna Czuwara, Lidia Rudnicka**

Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Zaskakująca korelacja: choroba Parkinsona i czerniak. Co łączy te dwie choroby?

Odd correlation: Parkinson's disease and melanoma. What is the possible link?

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Chrabąszcz M, Czuwara J, Rudnicka L. Odd correlation: Parkinson's disease and melanoma. What is the possible link? *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**Dr n. med. Joanna Czuwara  
Katedra i Klinika Dermatologiczna  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa  
Tel.: 22 502 13 11  
e-mail: jczuwara@yahoo.com**STRESZCZENIE**

Choroba Parkinsona jest to postępująca, neurodegeneracyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego. Jej istotę stanowi zanik istoty czarnej w ośrodkowym układzie nerwowym, będącej obszarem odpowiedzialnym za syntezę przekaźnika nerwowego — dopaminy. Czerniak jest nowotworem złośliwym z komórek barwnikowych skóry — melanocytów. Do głównych czynników ryzyka zachorowania zalicza się czynniki genetyczne, jasny fototyp skóry, nadmierne ekspozycje na promieniowanie ultrafioletowe pochodzące z promieniowania słonecznego i sztucznego oraz predyspozycje osobnicze. Wiele badań wskazuje na związek pomiędzy chorobą Parkinsona a czerniakiem. Podstawowy mechanizm łączący obie jednostki nie został dotychczas poznany i wzbudza wiele zainteresowania. Tym bardziej ciekawa jest wzajemna korelacja między obiema chorobami. Co stanowi podstawową przyczynę tej zależności? Czy ma związek z leczeniem choroby Parkinsona? Czy lewodopa wywołuje czerniaka u osób z chorobą neurodegeneracyjną? Czy istnieją jakieś genetyczne nieprawidłowości, które łączą obie choroby? Czy powinniśmy rozważać współistnienie czerniaka z chorobą Parkinsona i odwrotnie? Niektóre hipotezy wskazują na zmiany pigmentacji w melaninie i/lub w enzymach biorących udział w syntezie melaniny, takich jak tyrozynaza lub hydroksylaza tyrozynowa, deficyty autofagii, zaburzenia metabolicznej śmierci komórki czy zmiany genów związanych z chorobą Parkinsona, kodujących białko Parkin lub  $\alpha$ -synukleinę. Większa liczba informacji na temat związku między chorobą Parkinsona a czerniakiem może pozwolić na lepsze zrozumienie obydwu chorób i być podstawą do dalszych interdyscyplinarnych badań przyczyniających się do skutecznego leczenia ich obu w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, czerniak, melanina, dopamina**ABSTRACT**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, characterized by depletion of dopamine in the striatum and loss of melanin-positive, dopaminergic neurons in the substantia nigra. Melanoma is a skin neoplasm arising from epidermal melanocytes. The epidemiology of melanoma focus on well-known risk factors such as light skin and hair color, gender, eye pigmentation and ultraviolet (UV) exposure. Many studies have suggested an association between Parkinson's disease and melanoma. Mechanism underlying the possible connection between PD and melanoma is not clear and has aroused lots of interest. More interesting is the link between these two diseases runs both ways. What is the underlying cause of this reciprocal association? Is it due to Parkinson's treatment? Is levodopa the reason of melanoma increased incidence in people with the neurodegenerative condition? Are there any genetic, immune system irregularities or environmental risk factors that serves as the common denominator between these two conditions? Should we consider melanoma comorbidity with Parkinson disease and vice versa? Some hypothesis include pigmentation changes in melanin and/or melanin synthesis enzyme like tyrosinase hydroxylase, autophagy deficits, disturbed form of metabolically controlled cell death, changes of PD-related genes such as Parkin or  $\alpha$ -synuclein. Learning more about the relationship between PD and melanoma may lead to a better understanding of each individual disease and contribute to more effective treatments of both.

**Key words:** Parkinson's disease, melanoma, melanin, dopamine

## Wstęp

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) to postępująca, neurodegeneracyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego, druga co do częstości występowania po chorobie Alzheimer'a [1]. Jej istotę stanowi zanik istoty czarnej mózgu, która jest obszarem odpowiedzialnym za syntezę przekąźnika nerwowego — dopaminy, niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Niedobór dopaminy prowadzi do zaburzeń w przekazywaniu nerwowym oraz do wystąpienia typowych objawów, na które składają się: ogólne spowolnienie ruchowe, pochylenie sylwetki do przodu, drżenie rąk (rzadziej nóg czy głowy), problemy z rozpoczęciem ruchu, trudności ze wstawaniem, z wykonywaniem codziennych czynności życiowych, takich jak mycie, jedzenie czy ubieranie się [2]. Przyczyna choroby Parkinsona nie jest do końca znana. Najprawdopodobniej składa się na nią współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych, a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [3]. Badania epidemiologiczne i toksykologiczne podkreślają wpływ czynników środowiskowych na rozwój PD, a genetyczne — rolę określonych mutacji genowych. Choroba Parkinsona dotyczy 1% populacji po 60. rż. Ma charakter postępujący, prowadzi do zwiększonej demencji, umieralności i ryzyka zgonu, przy mniejszym prawdopodobieństwie występowania nowotworów, z wyjątkiem czerniaka.

W przypadku PD możliwe jest jedynie leczenie objawowe, mające na celu poprawę jakości życia chorego, przeżycie możliwie długiego czasu w jak najlepszej formie fizycznej i psychicznej. Leki wprowadza się, gdy objawy chorobowe zaczynają utrudniać codzienne funkcjonowanie chorego. Leczenie polega na symulowaniu działania przekąźnika, jakim jest dopamina (agoniści receptorów dopaminergicznych) lub jej uzupełnianiu (lewodopa), co nie zwiększa istotnie czasu przeżycia chorych [4].

Czerniak jest nowotworem złośliwym z komórek barwnikowych skóry — melanocytów, które pochodzą z tkanki nerwowej powłok. Melanocyty produkują endogenny barwnik melaninę, chroniącą skórę przed szkodliwym karcynogennym wpływem promieniowania ultrafioletowego. Poza skórą melanocyty występują w oku, nabłonku błony śluzowej i oponach mózgowo-rdzeniowych. Czerniaki skóry stanowią ponad 90% wszystkich czerniaków, 3,7% złośliwych guzów melanocytowych lokalizuje się w oku, a 1,4% w obrębie błon śluzowych [5]. W ostatnich latach częstość zachorowania na czerniaka na świecie stale wzrasta. Obserwuje się coroczny wzrost zapadalności na ten nowotwór o 3–7% [6]. Szczyt zachorowania stwierdza się średnio w 52. rż. W Polsce w ostatnim trzydziestoleciu liczba przypadków zachorowania na czerniaka zwiększyła się trzykrotnie. Rocznie stwierdza się ponad 3000 nowych przypadków, a 1500 osób umiera z powodu tej choroby [7].

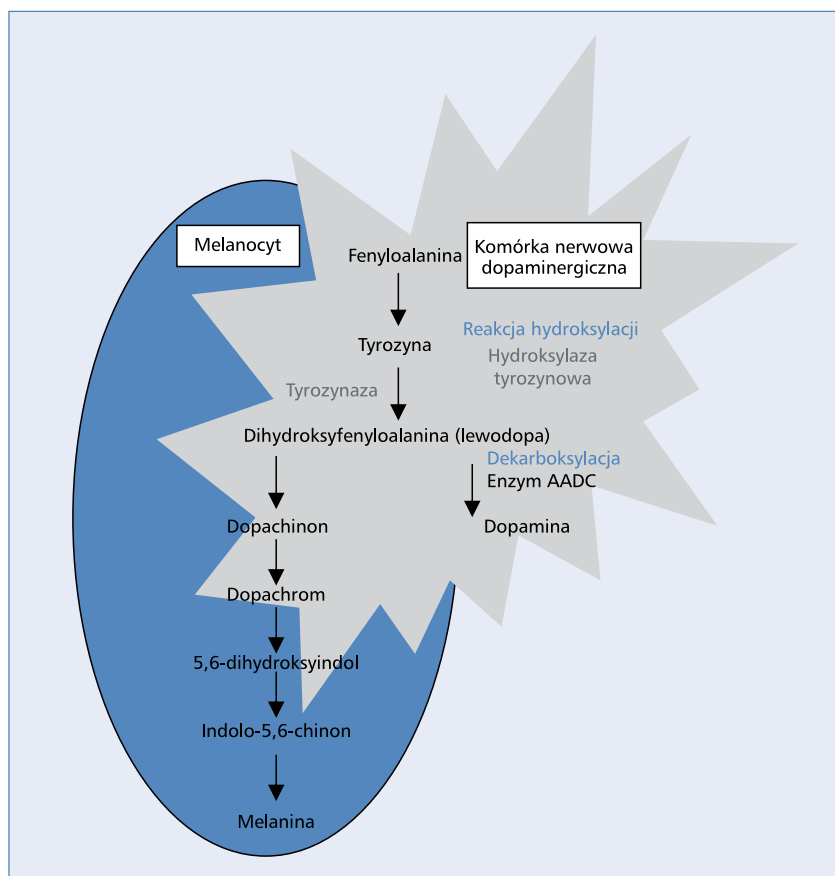
Do głównych czynników ryzyka zachorowania zalicza się czynniki genetyczne, jasny fototyp skóry, nadmierne ekspozycje na promieniowanie ultrafioletowe pochodzące z promieniowania słonecznego i sztucznego, oparzenia słoneczne w młodym wieku oraz predyspozycje osobnicze [6]. Wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i potencjalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia mało zaawansowanego czerniaka skóry, ocenianego w metrycznej skali Breslowa pod względem głębokości naciekania skóry właściwej na poniżej 1 mm. W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, stadium regionalnego zaawansowania stwierdza się u 15%, a uogólnienia — u 5% chorych [7].

Chorobę Parkinsona diagnozuje się z częstością 10–50 przypadków na 100 000 osób w populacji na rok. Choroba występuje u 100–300 osób na 100 000 osób w populacji [1]. Częstość ta rośnie z wiekiem, zwłaszcza w grupie po 60. rż. Związek PD z czerniakiem zauważono już około pół wieku temu. Pierwsze podejrzenia dotyczyły lewodopy, którą zaczęto stosować w leczeniu PD [8]. Kolejne obserwacje nie potwierdziły tej zależności, ponieważ zwiększona częstość choroby Parkinsona u osób z wywiadem czerniaka nie wiąże się z terapią dopaminergiczną [9]. Liczne publikacje w prestiżowych czasopismach oraz metaanalizy potwierdzają istniejący związek choroby Parkinsona z czerniakiem i podkreślają nie tylko rolę czynników genetycznych i immunologicznych, ale również wspólne pochodzenie embrionalne melanocytów i neuronów [10, 11]. Chociaż sama korelacja wydaje się potwierdzona, wciąż pojawiają się nowe hipotezy starające się ją wyjaśnić. Celem niniejszego artykułu jest przegląd najciekawszych hipotez na ten temat.

Związek między chorobą Parkinsona a czerniakiem został wsparty licznymi badaniami epidemiologicznymi oraz metaanalizami [10, 11]. Naukowcy wskazują, że związek ten jest dwukierunkowy. Najnowsze doniesienia, dotyczące dużej grupy badawczej, wykazały, że osoby z chorobą Parkinsona są czterokrotnie bardziej narażone na zachorowanie na czerniaka, w przeciwieństwie do innych nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych, związanych np. z paleniem tytoniu [12]. Również u osób z czerniakiem występuje cztery razy większe ryzyko rozwoju choroby Parkinsona [10]. Nadal nie wyjaśniono przyczyn tej interakcji.

## Patogeneza choroby Parkinsona

Istota choroby polega na nieodwracalnie postępującej utracie neuronów produkujących dopaminę i zawierających neuromelaninę w istocie czarnej (która stąd wywodzi swoją nazwę), przy obecności eozynofilo-



**Rycina 1.** Etapy syntezy melaniny i dopaminy (w uproszczeniu). Neurony dopaminergiczne wykorzystują oba szlaki syntezy dopaminy i neuromelaniny, podczas gdy melanocyty wykorzystują szlak syntezy skierowany wyłącznie na melaninę. Enzym AADC — aminokwasowa dekarboksylaza L-aromatyczna

wo-białkowych wtrętów nazywanych ciałkami Lewy’ego w ich cytoplazmie [3]. Ciałka Lewy’ego są wynikiem akumulacji agregatów białka  $\alpha$ -synukleiny. Utrata i degeneracja neuronów dopaminergicznych przekładają się na znaczny niedobór przekąźnictwa dopaminergicznego i związane z tym zaburzenia neurologiczne (spowolnienie ruchowe i umysłowe, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśni). Rozpoznanie przyżyciowe choroby Parkinsona opiera się na objawach klinicznych i neurologicznej diagnostyce różnicowej, która w początkowych okresach choroby jest trudna, a w zaawansowanej fazie nie przynosi żadnych korzyści terapeutycznych [4]. Degeneracja i utrata neuronów dopaminergicznych to proces postępujący i w chwili obecnej bez możliwości skutecznego leczenia.

Za główne czynniki uszkodzające neurony uważa się:

- stres oksydacyjny, ponieważ nasila on w sposób enzymatyczny i nieenzymatyczny utlenowanie dopaminy;
- mutacje genów z rodziny PARK;
- nieprawidłowe odkładanie i agregację białek cytoplazmatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem  $\alpha$ -synukleiny odkładającej się pod postacią ciałek Lewy’ego;

- dysfunkcję mitochondriów;
- zaburzenia apoptozy;
- nieprawidłowe procesy autofagii
- mechanizm śmierci komórek na drodze ferroptozy.

Produkcja dopaminy fizjologicznie wiąże się z produkcją licznych produktów pośrednich, silnie reaktywnych, generujących w neuronach stres oksydacyjny (ryc. 1) [13]. Sama dopamina nie gromadzi się w cytozolu neuronów dopaminergicznych i jest zabezpieczona w synaptycznych pęcherzykach VMAT-2, ponieważ jest wysoce reaktywnym związkiem, uszkodzającym białka cytoplazmatyczne i mitochondrialne neuronu dopaminergicznego. Choroba Parkinsona występuje u osób w starszym wieku, być może na skutek wyczerpania się mechanizmów przeciwdziałających reaktywnym formom tlenu. Badania *post mortem* mózgu pacjentów z PD wykazują cechy uszkodzenia neuronów dopaminergicznych na skutek stresu oksydacyjnego [1, 3]. Badania kliniczne i eksperymentalne także wskazują na efekt stresu oksydacyjnego skojarzonego z mutacjami genów:  $\alpha$ -synukleiny lub parkiny [13]. W etiopatogenezie choroby Parkinsona podkreśla się również niedobór fizjologicznych antyoksydantów i wmiataaczy wolnych

rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*), co wykazano w odniesieniu do kwasu moczowego [4].

## Melanina i neuromelanina

Melanina jest głównym czynnikiem warunkującym kolor skóry i włosów u ludzi [14]. Melanina występuje w neuronach w istocie czarnej i nazywana jest neuromelaniną. Stanowi dla neuronów czynnik ochronny przed stresem oksydacyjnym powstającym przy produkcji neuroprzekaźnika, tj. dopaminy [13]. Zaburzenia syntezy melaniny w skórze mogą prowadzić do rozwoju różnych nowotworów skóry, w tym czerniaka, podczas gdy choroba Parkinsona koreluje z nieprawidłowościami neuromelaniny, co sugeruje, że barwnik ten stanowi kluczowe połączenie między tymi dwiema jednostkami chorobowymi [13, 14].

Melanina w naskórku z jednej strony chroni melanocyty i przylegające keratynocyty przed szkodliwym wpływem promieniowania UV na DNA komórek, ale w przypadku stransformowanych melanocytów jej zwiększona ekspresja koreluje odwrotnie z całkowitym czasem przeżycia i czasem wolnym od choroby u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (w stopniu III i IV), przyspieszając progresję choroby nowotworowej [14]. W świetle ostatnich badań także fotoprotekcyjna rola melaniny nie jest już tak jednoznaczna jak kiedyś. Okazało się, że związek ten pod wpływem skumulowanej energii z promieniowania UVA wtórnie uszkadza DNA melanocytów w warunkach stresu oksydacyjnego i paradoksalnie sprzyja karcynogenezie tych komórek po zakończeniu ekspozycji na słońce [15]. W tak zwanej fazie ciemnej, a więc po zaprzestaniu oddziaływania UVA na skórę, wzbudzona energetycznie i utlenowana melanina przechodzi z melanosomów w formie monomerów do jądra komórkowego i indukuje powstawanie dimerów pirymidynowych cytozyny, uszkadzając podwójną helisę DNA [16]. Uszkodzenia DNA są większe w obecności ROS, także powstających pod wpływem UVA [17]. Co więcej, indukowana słońcem melanina jasna, tj. feomelanina, na drodze swojej syntezy generuje ROS, które potęgują jej szkodliwy wpływ na DNA, białka i organelle komórkowe. W taki sposób nasila się szkodliwy wpływ promieniowania UVA, melaniny i ROS na DNA melanocytów podczas ekspozycji na słońce, który utrzymuje się pomimo jej zakończenia. Zahamowanie syntezy melaniny i zastosowanie wymiataczy ROS oraz inhibitorów syntazy NO (NOS) i oksydazy NADPH (NOX) zapobiega powstawaniu dimerów pirymidynowych nici DNA [15]. Podsumowując, można stwierdzić, że melanina — zwłaszcza jasna feomelanina — nie chroni skutecznie przed słońcem, ale sprzyja mutacjom DNA i karcynogenezie tym bardziej, im większe jest narażenie skóry na promieniowanie UVA w skojarzeniu z wolnymi ROS [16]. Wyniki tych eksperymentalnych badań

tłumaczą dane epidemiologiczne, zgodnie z którymi osoby cechujące się jasnymi fototypami są obarczone zwiększonym ryzykiem zachorowania na czerniaka po oparzeniach słonecznych w wywiadzie [18].

Silne wzbudzenie elektronowe melaniny, występujące pod wpływem UV i ROS, nazywane wzbudzeniem chemicznym (*chemiexcitation*) po raz pierwszy stwierdzono u ssaków, i to właśnie w melanocytach. Jest ono analogiczne do reakcji chemicznej, jaka zostaje wykorzystana w produkcji światła przez owady świetliki [19]. Wzbudzenie chemiczne melaniny reaktywnymi elektronami rodzi nowe ważne źródło destabilizacji genomu i teoretycznie może powstawać wszędzie tam, gdzie występuje barwnik i generują się ROS. Teoria ta *per analogiam* nie wyklucza neuronów dopaminergicznych produkujących neuromelaninę i generujących duże ilości reaktywnych form tlenu w istocie czarnej spośród podobnych czynników patogenetycznych. Obecnie jednak jest to tylko spekulacja i takich badań w PD jeszcze nie ma, chociaż stres oksydacyjny wymienia się jako główny czynnik odpowiedzialny za bezpowrotne uszkodzenie i utratę barwnikowych dopaminergicznych komórek nerwowych [4].

Neuromelanina także odgrywa podwójną rolę. Z jednej strony chroni komórki dopaminergiczne przed stresem oksydacyjnym, a z drugiej — jak wykazały liczne badania — w PD sama je uszkadza [13]. Neuromelanina, podobnie jak melanina, to barwnik „o dwóch twarzach”. Z wiekiem gromadzi się w cytozolu neuronów dopaminergicznych, a w okresie embrionalnym i przy urodzeniu praktycznie jej tam nie ma. Być może ekspresja neuromelaniny jest regulowana czynnikami związanymi z dojrzewaniem tych komórek, samą dopaminą lub pod wpływem czynników środowiskowych, podobnie jak w przypadku melanocytów w skórze. W warunkach fizjologicznych neuromelanina chroni neurony przed szkodliwym wpływem dopaminy i jej utlenowanych pochodnych. Zamienia potencjalnie toksyczne dla komórek chinony i semichinony powstające w procesie syntezy dopaminy w stabilne i niereaktywne polimery. Chinony modyfikują budowę strukturalną białek cytoplazmatycznych i biorą udział w powstawaniu nierozpuszczalnych agregatów włóknkowych podobnych do  $\alpha$ -synukleiny. Inne szkodliwe działanie chinonów polega na zahamowaniu reduktazy NADPH w mitochondriach, co nasila stres oksydacyjny. Takim efektem przeciwdziała neuromelanina. Barwnik ten także z dużym powinowactwem wiąże i sekwestruje metale ciężkie, które wykazują udowodniony wpływ neurodegeneracyjny, takie jak żelazo, miedź, cynk, ołów czy glin. Żelazo związane z neuromelaniną hamuje reakcje chemiczne, w których generują się ROS.

W sprzyjających okolicznościach neuromelanina może się jednak stać toksyczna dla neuronów dopaminergicznych. Dzieje się tak w przypadku zatrucia metalami ciężkimi, kiedy zostaje wyczerpana jej możliwość

sekwestrowania jonów metali. Wysyciona żelazem neuromelanina paradoksalnie utlenia dopaminę i przekształca w szkodliwe i wysoko reaktywne pochodne, uszkadzające struktury białkowe w neuronach. Dodatkowo podtrzymuje reakcje generujące powstawanie ROS. Neuromelanina uwolniona z uszkodzonych neuronów indukuje proces zapalny w istocie czarnej poprzez stymulację komórek mikrogleju. Uwolnienie związanych wcześniej metali ciężkich uszkadza *de novo* komórki nerwowe. Aktywowane obecnością barwnika komórki żerne mikrogleju zaczynają wytwarzać neurotoksyczne mediatory zapalne, tj. czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukinę-6 (IL-6) i tlenek azotu, które wraz z ROS podtrzymują i nasilają procesy destrukcyjne w istocie czarnej.

Nie budzi wątpliwości fakt, że działanie neuromelaniny jest bardzo złożone, a jego końcowy efekt zależy od wpływu czynników środowiskowych, komórkowych dopaminozależnych, mitochondrialnych oraz zapalnych, generowanych przez komórki mikrogleju, a przekładających się na reakcje oksydacyjne odgrywające rolę w patogenezie PD [13]. Niewykluczone, że przepływ elektronów z wysoce reaktywnych form tlenu i oksydacja neuromelaniny mają miejsce — podobnie jak w skórze — także w istocie czarnej pod wpływem upośledzonych szlaków syntezy dopaminy lub przy niedoborze naturalnych antyoksydantów, co wykazała ostatnia metaanaliza na temat obniżonego stężenia kwasu moczowego w PD [4].

Również zmiany w aktywności enzymów biorących udział w syntezie melaniny i neuromelaniny, takich jak tyrozynaza i hydroksylaza tyrozynowa (ryc. 1), odpowiednio, odgrywają ważną rolę w zmienionej podatności na rozwój czerniaka i choroby Parkinsona. Hydroksylaza tyrozynowa katalizuje w obecności tlenu hydroksylację tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny, z której w istocie czarnej tworzony jest neuroprzekaznik — dopamina lub neuromelanina [20]. Tyrozynaza katalizuje natomiast w melanocytach tworzenie barwników: ciemnej eumelaniny i jasnej feomelaniny. W toku tych reakcji powstają dopachinony i inne wolne rodniki, które wywierają potencjalne działanie toksyczne na komórki. W istocie czarnej prowadzą do uszkodzenia neuronów, natomiast w skórze uszkadzają materiał genetyczny, zwiększając ryzyko karcynogenezy [21].

### Leki stosowane w chorobie Parkinsona a czerniak

Synteza dopaminy i melaniny zachodzi we wspólnym szlaku (ryc. 1), w którym lewodopa jest substratem dla enzymów i syntezy melaniny, dlatego podejrzewano, że to lek lewodopa powoduje wzrost zachorowania na czerniaka [22, 23]. Prawdopodobny związek pomiędzy przyjmowaniem lewodopy a rozwojem czerniaka został

po raz pierwszy opisany w 1972 roku [8]. Przeciwnicy tej teorii twierdzą natomiast, że egzogenna lewodopa nie może zostać wykorzystana przez melanocyty, oraz wskazują na fakt, że *in vitro* wykazano toksyczność lewodopy względem melanocytów [24]. Również kolejne randomizowane badania prospektywne nie potwierdziły tej hipotezy. Przeciwno tej teorii silnie przemawia to, że zwiększona częstość czerniaka występowała przed rozpoznaniem PD, a tym samym przed włączeniem leczenia lewodopą [9, 12]. W literaturze dostępne są też informacje na temat większej częstości występowania u osób z PD nowotworów skóry innych niż czerniak (wystandaryzowany wskaźnik ryzyka SIR 1,95) ze wskaźnikiem SIR 1,37 dla raka podstawnokomórkowego i 1,15 dla raka kolczystokomórkowego w populacji pacjentów duńskich, co również wyklucza lewodopę jako przyczynę łączącą obie jednostki chorobowe [12, 25, 26]. Do innych nowotworów u pacjentów z PD, poza najczęściej występującym w tej grupie czerniakiem, należą rak piersi i rak prostaty [9, 26, 27]. Fakt współistnienia PD i czerniaka u najbliższych członków rodzin nie wiąże się z leczeniem PD, potwierdza zaś podłoże genetyczne obu chorób [27].

Inne leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, takie jak selegilina i CEP-1347, również nie mają wpływu na związek PD z czerniakiem [28].

### Podłoże genetyczne choroby Parkinsona i czerniaka

Istnieją badania populacyjne, zgodnie z którymi ryzyko PD wzrasta w przypadku jasnego koloru włosów. Interesującą hipotezą jest przyjęcie polimorfizmu genu warunkującego rude zabarwienie włosów za wyjaśnienie korelacji obu jednostek chorobowych, a mianowicie uznanie związku wariantu *R151C* genu dla receptora melanokortyny 1 (*MC1R*), który odpowiada za jasny fenotyp skóry, ze zmniejszoną ochroną przed UV, co przyczynia się do wzrostu ryzyka rozwoju czerniaka, przy jednocześnie zwiększonej zapadalności na PD [29]. W wariacie tym arginina w pozycji 151 zostaje zastąpiona cysteiną i w przypadku homozygoty allelu *R151C*, Cys/Cys, powstaje wyłącznie melanina jasna warunkująca rudy kolor włosów [29]. Melanina ta, nazywana feomelaniną, jest produktem genu *MC1R* i odgrywa kluczową rolę prooksydacyjną w komórce.

Gen *MC1R* jest obecny na komórkach nerwowych w mózgu i uważa się, że może tam pełnić funkcję neuroprotekcijną, zależną od wariantu genetycznego, w którym występuje. W populacji hiszpańskiej znaleziono podobną zależność dla wariantu *R160W MC1R*, ale kolejne badania nie potwierdziły jego znaczenia w PD [29].



Neuromelanina, poza jasną (feomelaniną) i ciemną (eumelaniną), stanowi trzeci typ ludzkiej melaniny syntetyzowanej w neuronach dopaminergicznych istoty czarnej. W rzeczywistości jest połączeniem tych dwóch w odpowiednich proporcjach; jej rdzeń stanowi feomelanina, która pokryta jest na powierzchni eumelaniną. U osób z rudym zabarwieniem włosów ścięćcie, a nawet brak eumelaniny w neuromelaninie może determinować wrażliwość neuronów dopaminergicznych na procesy neurodegeneracyjne związane z reakcjami oksydacyjnymi lub wrażliwością na toksyny dopaminergiczne, tj. 6-OHDA lub MPTP [30].

Co ciekawe, komórki skóry pobrane od pacjentów z rudym kolorem włosów wykazują nieprawidłowości genowe opisywane w zaburzeniach neurodegeneracyjnych, tj. chorobach Parkinsona, Alzheimerera i Huntingtona [31], co pośrednio łączy jasny fenotyp melaniny z procesami neurodegeneracyjnymi. Badania obrazowe *in vivo* wykazują natomiast zależność między jasnym fenotypem skóry i zwiększoną echogennością substancji czarnej mózgowia.

W neuronach istoty czarnej u myszy ekspresja *MC1R* lokalizuje się w cytoplazmie i pokrywa z ekspresją hydroksylazy tyrozynowej biorącej udział w syntezie dopaminy, co może świadczyć o ich czynnościowym powiązaniu [30]. I przypuszczalnie tak jest, ponieważ na modelu mysim wykazano, że „rudym” wariant genu *MC1R* zmniejsza produkcję dopaminy w istocie czarnej i powoduje zwiększenie wrażliwości komórek mózgu na szkodliwe substancje dopaminergiczne. Fenotyp „rudego” wariantu genu *MC1R* związany ze spadkiem produkcji dopaminy ujawnia się u myszy z wiekiem, co także potwierdza czynnik wieku w PD u ludzi [1].

Badanie to jako pierwsze pokazuje bezpośredni wpływ „rudego” wariantu genu *MC1R* związanego z czerniakiem na przeżycie neuronów dopaminergicznych w mózgu i może dostarczyć dowodów na celowanie *MC1R* jako nową strategię terapeutyczną w PD [29, 30]. W chwili obecnej w badaniach klinicznych ocenia się dermatologiczną skuteczność agonistów *MC1R* w ostrych reakcjach fototoksycznych, chorobach depigmentacyjnych i protoporfirii erytropoetycznej. Być może wykorzystanie takiej strategii w PD zapobiegnie procesom neurodegeneracyjnym związanym z nieczynnym homozygotycznym „rudym” allelem *MC1R*.

Inne czynniki genetyczne, które bierze się pod uwagę w etiopatogenezie obu chorób, dotyczą mutacji genów: *PARK2* [32, 33],  $\alpha$ -synukleiny (*SNCA*) [34, 35], *DJ-1* [36, 37] czy *LRRK2*, który jest homologicznym odpowiednikiem zmutowanej kinazy *BRAF* w komórkach czerniaka [27, 30].

Autosomalnie recesywna zarodkowa mutacja genu *PARK2* determinuje chorobę Parkinsona u osób w młodym wieku. Gen lokalizuje się w łamliwej części chromosomu 6., w *locus* 6q25–q27, gdzie znajdują się liczne inne geny supresorowe guzów nowotworowych, łatwo

ulegające delecjom, co sprzyja rozwojowi nowotworów, zwłaszcza sutka i jajnika [32]. Mutacje genu *PARK2* kodującego ubikwitynową ligazę E3, którą zalicza się do genów supresorowych guzów, stwierdza się w neuronach w przypadku młodzieńczej genetycznej odmiany choroby Parkinsona, w glejaku wielopostaciowym, raku okrężnicy i płuca [33]. Utratę heterozygotyczności *PARK2* stwierdzono także w komórkach czerniaka [27].

Kolejnym genem wspólnym dla choroby Parkinsona i czerniaka jest *per analogiam* gen kodujący  $\alpha$ -synukleinę. Jej zmutowane formy sprzyjają zaburzeniom degradacji i akumulacji włóknienkowych agregatów w ciałkach Lewy’ego [34] i rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych prowadzących do demencji. Nadekspresja  $\alpha$ -synukleiny hamuje fosforylację obydwu enzymów biorących udział w syntezie dopaminy — hydroksylazy tyrozynowej oraz aminokwasowej dekarboksylazy L-aromatycznej (AADC) przekształcającej lewodopę do dopaminy, co hamuje syntezę neuroprzekaźnika (ryc. 1).

Alfa-synukleina występuje także w melanocytach i podlega regulacji przez czynnik transkrypcyjny, produkt genu *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*). *MITF* reguluje ekspresję genów potrzebnych do syntezy melaniny, tj. tyrozinazę i białka tyrozinazopodobne, a mutacja *MITF* prowadzi do transformacji melanocytów i rozwoju czerniaka. W czerniaku pierwotnym i przerzutowym stwierdzono znacząco zwiększoną ekspresję białka  $\alpha$ -synukleiny [35]. Obecnie nie potrafimy wytłumaczyć roli, jaką odgrywa  $\alpha$ -synukleina w melanocytach skórnych i patogenezie czerniaka.

Gen *DJ-1* jest wysoce konserwatywnym, powszechnie występującym genem. Jego mutacje stwierdzono, podobnie jak w przypadku *PARK2*, w genetycznie uwarunkowanej, autosomalnie recesywnej odmianie choroby Parkinsona ujawniającej się w młodym wieku oraz w odmianie sporadycznej i pierwotnie nazwano go *PARK7* [36]. Gen *DJ-1* pełni ważną funkcję w regulacji stresu oksydacyjnego i lokalizuje się w cytoplazmie, jądrze komórkowym, jak również w mitochondriach. Utrata jego funkcji sprzyja uszkodzeniu neuronów istoty czarnej na skutek stresu oksydacyjnego, a jego stężenie rośnie w płynie mózgowym pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Zwiększone stężenie krążącego *DJ-1* stwierdza się także u chorych na czerniaka [37].

Kolejne interesujące zagadnienie stanowi obserwacja, że pacjenci z czerniakiem bez towarzyszącej PD cechują się 10-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu przerzutów czerniaka w porównaniu z pacjentami, u których czerniak współwystępuje z PD [10]. Fakt ten sugeruje, że patomechanizm PD może wpływać hamująco na progresję czerniaka i zdolność do tworzenia przerzutów. Być może nieprawidłowa aktywacja układu immunologicznego wrodzonego i adaptacyjnego w PD, odpowiedzialna za zapalne procesy neurodegeneracyjne, może pośrednio hamować aktywność transformowanych melanocytów w progresji czerniaka.

## Deficyt autofagii

Do interesujących teorii należy teoria deficytu autofagii, czyli „komórkowego mechanizmu recyklingu”. Zaburzenia autofagii prowadzą do gromadzenia uszkodzonych organelli, odkładania się agregatów patologicznego białka w ciałkach Lewy’ego, co ma udowodniony związek z chorobami neurodegeneracyjnymi prowadzącymi do demencji [38, 39]. W chorobie Parkinsona uprzątanie  $\alpha$ -synukleiny w neuronach jest zaburzone z dwóch powodów: mutacji  $\alpha$ -synukleiny i jej oporności na działanie katabolityczne autofagii oraz upośledzonej autofagii związanej z deficytem regulujących ją białek chaperonowych (hsc70) i białek lizosomalnych LAMP2A. W warunkach fizjologicznych czas półtrwania  $\alpha$ -synukleiny wynosi 46,5 godziny. W chorobie Parkinsona dochodzi do jej akumulacji i patologicznej agregacji, sprzyjającej degeneracji neuronów dopaminergicznych [38].

W transformacji nowotworowej dochodzi natomiast do zaburzenia prezentacji antygenów, spadku autofagii, a tym samym do ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego [40, 41]. Obniżoną zdolność do autofagii, regulowaną *DJ-1*, stwierdzono w komórkach raka prostaty, sutka i płuc, w których ekspresja białka *DJ-1* jest wysoka. A więc opisana w patogenezie PD zmutowana forma *DJ-1* (*PARK7*) sprzyja nowotworzeniu i hamuje aktywność antygenogenu p53 [40].

## Palenie tytoniu w czerniaku i chorobie Parkinsona

W wielu publikacjach wykazano odwrotną zależność między zachorowalnością na czerniaka a paleniem tytoniu, podobnie jak dla PD [1]. Po uwzględnieniu w badaniach kontrolnych wieku, płci, rasy, typu skóry i oparzeń słonecznych w wywiadzie stwierdzono, że byli palacze cechują się ryzykiem zachorowania na czerniaka mniejszym o 60% niż osoby niepalące, a czynni — o 35% [42]. Podobna odwrotna zależność istnieje między paleniem tytoniu a PD, co tłumaczy się protekcyjnym wpływem palenia na neurony dopaminergiczne i antyoksydacyjnymi właściwościami nikotyny [1, 12]. Wykazano także, że nikotyna i hydrochinon zawarte w dymie papierosowym najsilniej hamują agregację  $\alpha$ -synukleiny, która odgrywa rolę w etiopatogenezie PD i demencji.

## Receptory węchowe (zapachowe)

Interesujące nowe możliwości poznawcze w etiopatogenezie czerniaka i PD stwarzają receptory zapachowe obecne na komórkach barwnikowych skóry i układu nerwowego dopaminergicznego, z języka angielskiego określane jako *olfactory/odorant receptors* (OR) [43].

Receptory węchowe regulują melanogenezę w melanocytach i neuronach istoty czarnej. Stanowią najliczniejszą rodzinę spośród wszystkich znanych receptorów u kręgowców, przy czym u ludzi opisano ponad 391 ich typów. W PD ich ekspresja jest zmniejszona, co może sprzyjać procesom neurodegeneracyjnym.

Istnieją ciekawe hipotezy, poparte danymi eksperymentalnymi, zgodnie z którymi agoniści receptorów węchowych, do których należą określone substancje chemiczne i zapachowe, mogą korzystnie wpływać na zaburzone funkcjonowanie melanocytów i neuronów dopaminergicznych w czerniaku i PD [44]. W czerniaku stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora OR51E2, a jego stymulacja specyficznym ligandem zahamowała proliferację i migrację komórek czerniaka, jednocześnie indukując w nich apoptozę [45]. Autorzy pracy sugerują, że rodzina receptorów węchowych może stanowić interesującą i łatwo dostępną opcję terapeutyczną w czerniaku oraz prewencyjną, np. donosową, w chorobie Parkinsona.

## Zaburzenia zaprogramowanej śmierci komórki — ferroptozy

Kolejnym wartym uwagi zjawiskiem łączącym czerniaka z chorobą degeneracyjną mózgu, jaką stanowi PD, jest niedawno zidentyfikowana ferroptoza [46]. Jest to programowana śmierć komórki, morfologicznie, biochemicznie i genetycznie odmienna od apoptozy, martwicy i autofagii. Podczas gdy fizjologiczna rola ferroptozy nie została dotąd wyjaśniona, jej etiologia wynika z braku równowagi procesów utleniania regulowanych żelazem, prowadzących do toksycznej dla komórki peroksydacji lipidów i zaburzenia procesów metabolicznych [47]. Na ferroptozę podatne są komórki, w których stale zachodzą procesy utleniania i aktywują się ROS, a więc melanocyty i neurony istoty czarnej w związku z syntezą melaniny i dopaminy. Ferroptoza jest indukowana przez hamowanie wychwytu cysteiny, która zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenia glutationu (GSH) i stan antyoksydacyjny komórki [48].

Z perspektywy onkologii istotny wydaje się fakt, że nieapoptotyczne formy śmierci komórkowej mogą ułatwiać selektywną eliminację określonych komórek nowotworowych. Ostatnio stwierdzono, że odporne na leczenie guzy mezenchymalne zależą od szlaku peroksydazy GPX4/lipidowej, dzięki której unikają ferroptozy [49]. Ta obserwacja nadaje ferroptozie znaczenie w nowej strategii leków przeciwnowotworowych [50]. Co więcej, leki, które wywołują samobójczy proces śmierci komórki na drodze ferroptozy, mogą być wykorzystywane w terapii odróżnicowanych komórek czerniaka, które utraciły zdolność do śmierci w tym mechanizmie. Uzasadnione są dalsze badania u chorych na czerniaka w stopniu IV, jeśli okaże się, że indukcja zaburzonej fer-

**Tabela 1. Nieprawidłowe geny i zaburzenia stwierdzone w komórkach barwnikowych dopaminergicznego układu nerwowego w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) i melanocytach w czerniaku (MM, *melanoma malignum*)**

Gen/produkt genu/zjawisko	Choroba Parkinsona	Czerniak
<i>SNCA</i> / $\alpha$ -synukleina	Mutacja w odmianie AD PD Agregaty $\alpha$ -synukleiny w ciałkach Lewy'ego Nadekspresja hamuje syntezę dopaminy	Alfa-synukleina obecna w MM i znamionach
<i>Parkin</i>	Mutacja w odmianie AR PD i sporadycznej PD	Ekspresja w MM
<i>PARK2</i> /ubikwitynowa ligaza E3	Mutacja w odmianie AR PD	Utrata heterozygotyczności <i>PARK2</i> w MM
<i>DJ-1 (PARK7)</i>	Mutacja w odmianie AR PD i sporadycznej PD	Hamuje apoptozę i zjawiska autofagii w MM Zwiększone stężenie w surowicy chorych na MM
<i>LRRK2</i>	Mutacja w odmianie AD PD	Analogiem jest zmutowany BRAF w MM
<i>MC1R</i> /receptor 1 melanokortyny	Rude włosy, jasny fenotyp są związane ze zwiększonym ryzykiem PD Wariant ciemny wykazuje wpływ neuroprotekcyny	Wariant „jasny” cechuje się zwiększonym ryzykiem wystąpienia MM
Wariant <i>R151C MC1R</i>	Wzrost ryzyka PD Brak lub śladowa ilość eumelaniny w neuromelaninie	Nadmierna aktywacja feomelaniny pod wpływem UVA i ROS uszkadza DNA melanocytów
Receptory zapachowe (OR)	Zmniejszona ekspresja w PD	Zwiększona ekspresja OR51E2 w MM Regulacja proliferacji, migracji i apoptozy w MM
Ferroptoza (metaboliczna programowana śmierć komórki)	Zwiększona ferroptoza	Oporność na ferroptozę
<i>MITF</i>	Reguluje aktywność enzymów w syntezie dopaminy	Mutacja w MM
Wpływ nikotyny	Palenie tytoniu koreluje odwrotnie z ryzykiem PD	Palenie tytoniu koreluje odwrotnie z ryzykiem MM

AD — typ autosomalny dominujący; AR — typ autosomalny recesywny

roptozy poprawia skuteczność immunoterapii i terapii celowanej anty-BRAF [51].

Ferroptoza bierze również udział w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ wykazano, że ferostatyny i chelatory żelaza są skuteczne w modelu PD [52]. Najnowsze dowody sugerują, że żelazo jest łatwym do wykorzystania celem terapeutycznym w PD. Zastosowanie w hodowlach komórkowych i na modelu mysim chelatora żelaza, tj. deferypronu, zmniejsza stres oksydacyjny i zwiększa dostępność dopaminy, co w konsekwencji poprawia obecne już zaburzenia motoryczne i zapobiega ich nasileniu [53].

Wykorzystanie ferroptozy w leczeniu czerniaka lub choroby neurodegeneracyjnej stwarza interesujące, nowe możliwości dla dalszych badań dotyczących kolejnego zjawiska, łączącego stransformowane melanocyty z degenerującymi neuronami istoty czarnej mózgu.

## Podsumowanie

Nie znamy odpowiedzi dotyczącej przyczyny korelacji między chorobą Parkinsona a czerniakiem

albo wydaje się ona na tyle skomplikowana, że jej nie rozumiemy. Niewątpliwie obydwie choroby dotyczą komórek dendrytycznych o tym samym pochodzeniu embrionalnym, melanocytów produkujących melaninę i neuronów produkujących dopaminę i neuromelaninę. Chociaż komórki te różnią się lokalizacją i funkcją, to posiadają wspólny materiał genetyczny zdeterminowany embrionalnie, co potwierdzają liczne badania dotyczące podobnej ekspresji genów i ich mutacji [1, 3].

Obecnie wiadomo, że w transformacji nowotworowej melanocytów poza promieniowaniem UV istotną rolę odgrywają sama melanina, zwłaszcza jej jasna odmiana, i wolne rodniki tlenowe [16]. Podobnie może być też w przypadku neuromelaniny, która w określonych warunkach nasila procesy oksydacji, hamuje reakcje redukujące, uszkadza neurony dopaminergiczne i generuje stan zapalny indukowany komórkami żernymi mikrogleju [13]. Na obecnym etapie wiedzy oczywistym jest, że na powstanie obu tych chorób wpływają złożone podłoże genetyczne, czynniki środowiskowe i stres oksydacyjny [27], co potwierdza także ostatnia praca badająca rolę genu receptora melanokortyny 1 (*MC1R*) w „rudym” wariantcie w istocie czarnej mózgu u myszy [29]. Genetyczne



podłoże obu chorób przedstawili obszernie w swojej pracy poglądowej Inzelberg i wsp. [54], a jej podsumowanie przedstawia tabela 1.

Większa liczba informacji na temat związku między PD i czerniakiem może umożliwić lepsze zrozumienie tych chorób i stanowić podstawę do dalszych badań, tak jak w wypadku ferroptozy [51]. Badania takie mogą się przyczynić do znalezienia nowych strategii terapeutycznych oraz terapii ukierunkowanych molekularnie, a tym samym do skuteczniejszego leczenia obu jednostek chorobowych w przyszłości. Obecnie istnieją pewne przesłanki, że zastosowanie antyoksydantów i wymiataczy wolnych rodników może mieć wpływ neuroprotektoryjny i chroniący przed powstaniem czerniaka, na razie jednak mają one charakter wyłącznie teoretyczny, bo udowodnionych takich badań klinicznych nie ma [4, 15].

Warto także rozważyć wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania czerniaka u pacjentów neurologicznych. Obecnie brak jest wytycznych, w jakich przypadkach należy zalecić regularne kontrole chorych na PD w kierunku czerniaka i *vice versa*. Konieczne jest natomiast zwiększanie świadomości na temat korelacji zachodzącej między PD i czerniakiem wśród lekarzy, pacjentów i ich rodzin [9]. Chorobie Parkinsona niestety nie można zapobiec ani skutecznie jej leczyć [4]. Wczesna diagnostyka PD oparta jest głównie na badaniu neurologicznym, które jest niedoskonałe. Czerniak natomiast jest nowotworem, który podlega praktycznie całkowitemu wyleczeniu, jeśli zostanie odpowiednio wcześnie wykryty [7]. Mimo to nadal rozpoznaje się go zbyt późno. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce umieralność z powodu czerniaka jest niestety o 20% wyższa niż przeciętna dla Unii Europejskiej, dlatego wszystkie działania zwiększające czujność w kierunku tego nowotworu są całkowicie uzasadnione.

## Piśmiennictwo

- Elbaz A, Elbaz A, Carcaillon L, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(1): 14–26, doi: [10.1016/j.neurol.2015.09.012](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012), indexed in Pubmed: [26718594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718594/).
- Samii A, Nutt J, Ransom B. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004; 363(9423): 1783–1793, doi: [10.1016/s0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16305-8).
- Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2007; 16 Spec No. 2: R183–R194, doi: [10.1093/hmg/ddm159](https://doi.org/10.1093/hmg/ddm159), indexed in Pubmed: [17911161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911161/).
- Yu Z, Zhang S, Wang D, et al. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: An updated systemic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8502, doi: [10.1097/MD.00000000000008502](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008502), indexed in Pubmed: [29137045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137045/).
- Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 51–65, doi: [10.1056/NEJMra052166](https://doi.org/10.1056/NEJMra052166), indexed in Pubmed: [16822996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822996/).
- Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(11): 1811–1823, doi: [10.1586/era.10.170](https://doi.org/10.1586/era.10.170), indexed in Pubmed: [21080806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080806/).
- Rutkowski P. Introduction to the special issue of European Journal of Surgical Oncology: New roads in melanoma management. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(3): 513–516, doi: [10.1016/j.ejso.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.001), indexed in Pubmed: [28034500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034500/).
- Skibba, J.L., Multiple primary melanoma following administration of levodopa. *Arch Pathol*, 1972. 93(6): p. : 556–61.
- Inzelberg R, Rabey JM, Melamed E, et al. High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011; 118(8): 1199–1207, doi: [10.1007/s00702-011-0580-2](https://doi.org/10.1007/s00702-011-0580-2), indexed in Pubmed: [21298300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21298300/).
- Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, et al. Parkinson Disease and Melanoma: Confirming and Reexamining an Association. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(7): 1070–1079, doi: [10.1016/j.mayocp.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.03.014), indexed in Pubmed: [28688464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688464/).
- Huang P, Yang XD, Chen SD, et al. The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2015; 4: 21, doi: [10.1186/s40035-015-0044-y](https://doi.org/10.1186/s40035-015-0044-y), indexed in Pubmed: [26535116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26535116/).
- Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology*. 2006; 17(5): 582–587, doi: [10.1097/01.ede.0000229445.90471.5e](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000229445.90471.5e), indexed in Pubmed: [16837822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837822/).
- Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014; 129(6): 898–915, doi: [10.1111/jnc.12686](https://doi.org/10.1111/jnc.12686), indexed in Pubmed: [24548101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548101/).
- Slominski RM, Zmijewski MA, Slominski AT. The role of melanin pigment in melanoma. *Exp Dermatol*. 2015; 24(4): 258–259, doi: [10.1111/exd.12618](https://doi.org/10.1111/exd.12618), indexed in Pubmed: [25496715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496715/).
- Premi S, Wallisch S, Mano CM, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science*. 2015; 347(6224): 842–847, doi: [10.1126/science.1256022](https://doi.org/10.1126/science.1256022), indexed in Pubmed: [25700512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700512/).
- Premi S, Brash D. Unanticipated role of melanin in causing carcinogenic cyclobutane pyrimidine dimers. *Molecular & Cellular Oncology*. 2015; 3(1): e1033588, doi: [10.1080/23723556.2015.1033588](https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1033588).
- Karran P, Brem R. Protein oxidation, UVA and human DNA repair. *DNA Repair (Amst)*. 2016; 44: 178–185, doi: [10.1016/j.dnarep.2016.05.024](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.024), indexed in Pubmed: [27324272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324272/).
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014; 28(6): 1005–1011, indexed in Pubmed: [25398793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398793/).
- Premi S, Brash DE. Chemical excitation of electrons: A dark path to melanoma. *DNA Repair (Amst)*. 2016; 44: 169–177, doi: [10.1016/j.dnarep.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.023), indexed in Pubmed: [27262612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262612/).
- Haavik J, Toska K. Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1998; 16(3): 285–309, doi: [10.1007/BF02741387](https://doi.org/10.1007/BF02741387), indexed in Pubmed: [9626667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626667/).
- Marles L, Peters E, Tobin D, et al. Tyrosine hydroxylase isoenzyme I is present in human melanosomes: a possible novel function in pigmentation. *Experimental Dermatology*. 2003; 12(1): 61–70, doi: [10.1034/j.1600-0625.2003.120108.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2003.120108.x).
- Przybilla B, Schwab U, Landthaler M, et al. Development of two malignant melanomas during administration of levodopa. *Acta Derm Venereol*. 1985; 65(6): 556–557, indexed in Pubmed: [2420127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2420127/).
- Pfützer W, Przybilla B. Malignant melanoma and levodopa: is there a relationship? Two new cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37(2 Pt 2): 332–336, indexed in Pubmed: [9270541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270541/).
- Wick MM, Byers L, Frei E. L-dopa: selective toxicity for melanoma cells in vitro. *Science*. 1977; 197(4302): 468–469, indexed in Pubmed: [877570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/877570/).
- Elbaz A, Peterson BJ, Bower JH, et al. Risk of cancer after the diagnosis of Parkinson's disease: a historical cohort study. *Mov Disord*. 2005; 20(6): 719–725, doi: [10.1002/mds.20401](https://doi.org/10.1002/mds.20401), indexed in Pubmed: [15704188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704188/).
- Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, et al. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer*. 2005; 92(1): 201–205, doi: [10.1038/sj.bjc.6602279](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602279), indexed in Pubmed: [15583688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583688/).
- Kareus S, Figueroa K, Cannon-Albright L, et al. Shared Predispositions of Parkinsonism and Cancer. *Archives of Neurology*. 2012; 69(12): 1572, doi: [10.1001/archneurol.2012.2261](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.2261).
- Schwid SR, Bausch J, Oakes D, et al. PSG PRECEPT Investigators. Cancer incidence in a trial of an antiapoptotic agent for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(12): 1801–1808, doi: [10.1002/mds.23006](https://doi.org/10.1002/mds.23006), indexed in Pubmed: [20669311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669311/).
- Chen X, Feng D, Schwarzschild M, et al. Red hair, MC1R variants, and risk for Parkinson's disease — a meta-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2017; 4(3): 212–216, doi: [10.1002/acn3.381](https://doi.org/10.1002/acn3.381).
- Chen X, Chen H, Cai W, et al. The melanoma-linked "redhead" MC1R influences dopaminergic neuron survival. *Ann Neurol*. 2017; 81(3): 395–406, doi: [10.1002/ana.24852](https://doi.org/10.1002/ana.24852), indexed in Pubmed: [28019657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28019657/).
- Puig-Butille JA, Escámez MJ, Garcia-García F, et al. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predispos-

- ing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(6): 1439–1451, doi: [10.18632/oncotarget.1444](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1444), indexed in Pubmed: [24742402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24742402/).
32. Cesari R, Martin ES, Calin GA, et al. Parkin, a gene implicated in autosomal recessive juvenile parkinsonism, is a candidate tumor suppressor gene on chromosome 6q25-q27. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(10): 5956–5961, doi: [10.1073/pnas.0931262100](https://doi.org/10.1073/pnas.0931262100).
  33. Veeriah S, Taylor BS, Meng S, et al. Somatic mutations of the Parkinson's disease-associated gene PARK2 in glioblastoma and other human malignancies. *Nat Genet*. 2010; 42(1): 77–82, doi: [10.1038/ng.491](https://doi.org/10.1038/ng.491), indexed in Pubmed: [19946270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946270/).
  34. Maries E, Dass B, Collier TJ, et al. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(9): 727–738, doi: [10.1038/nrn1199](https://doi.org/10.1038/nrn1199), indexed in Pubmed: [12951565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12951565/).
  35. Matsuo Y, Kamitani T. Parkinson's Disease-Related Protein,  $\alpha$ -Synuclein, in Malignant Melanoma. *PLoS ONE*. 2010; 5(5): e10481, doi: [10.1371/journal.pone.0010481](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010481).
  36. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003; 299(5604): 256–259, doi: [10.1126/science.1077209](https://doi.org/10.1126/science.1077209), indexed in Pubmed: [12446870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446870/).
  37. Maita C, Tsuji S, Yabe I, et al. Secretion of DJ-1 into the serum of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2008; 431(1): 86–89, doi: [10.1016/j.neulet.2007.11.027](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.11.027), indexed in Pubmed: [18162323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162323/).
  38. Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, et al. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Arch Neurol*. 2010; 67(12): 1464–1472, doi: [10.1001/archneurol.2010.198](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.198), indexed in Pubmed: [20697033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697033/).
  39. Pan T, Kondo S, Le W, et al. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2008; 131(Pt 8): 1969–1978, doi: [10.1093/brain/awm318](https://doi.org/10.1093/brain/awm318), indexed in Pubmed: [18187492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187492/).
  40. Ren H, Fu K, Mu C, et al. DJ-1, a cancer and Parkinson's disease associated protein, regulates autophagy through JNK pathway in cancer cells. *Cancer Lett*. 2010; 297(1): 101–108, doi: [10.1016/j.canlet.2010.05.001](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.05.001), indexed in Pubmed: [20510502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510502/).
  41. Miracco C, Cevenini G, Franchi A, et al. Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions. *Hum Pathol*. 2010; 41(4): 503–512, doi: [10.1016/j.humpath.2009.09.004](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.004), indexed in Pubmed: [20004946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004946/).
  42. Kessides MC, Wheless L, Hoffman-Bolton J, et al. Cigarette smoking and malignant melanoma: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(1): 84–90, doi: [10.1016/j.jaad.2010.01.041](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.041), indexed in Pubmed: [20334951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334951/).
  43. Pavan B, Capuzzo A, Dalpiaz A. Potential therapeutic effects of odorants through their ectopic receptors in pigmented cells. *Drug Discov Today*. 2017; 22(7): 1123–1130, doi: [10.1016/j.drudis.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28533189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533189/).
  44. Pavan B, Dalpiaz A. Odorants could elicit repair processes in melanized neuronal and skin cells. *Neural Regen Res*. 2017; 12(9): 1401–1404, doi: [10.4103/1673-5374.215246](https://doi.org/10.4103/1673-5374.215246), indexed in Pubmed: [29089976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089976/).
  45. Gelis L, Jovancevic N, Bechara FG, et al. Functional expression of olfactory receptors in human primary melanoma and melanoma metastasis. *Exp Dermatol*. 2017; 26(7): 569–576, doi: [10.1111/exd.13316](https://doi.org/10.1111/exd.13316), indexed in Pubmed: [28191688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191688/).
  46. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016; 23(3): 369–379, doi: [10.1038/cdd.2015.158](https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158), indexed in Pubmed: [26794443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794443/).
  47. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*. 2017; 13(1): 91–98, doi: [10.1038/nchembio.2239](https://doi.org/10.1038/nchembio.2239), indexed in Pubmed: [27842070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842070/).
  48. Conrad M, Friedmann Angeli JP. Glutathione peroxidase 4 (Gpx4) and ferroptosis: what's so special about it? *Mol Cell Oncol*. 2015; 2(3): e995047, doi: [10.4161/23723556.2014.995047](https://doi.org/10.4161/23723556.2014.995047), indexed in Pubmed: [27308484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308484/).
  49. Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*. 2017; 547(7664): 453–457, doi: [10.1038/nature23007](https://doi.org/10.1038/nature23007), indexed in Pubmed: [28678785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678785/).
  50. Gao M, Jiang X. To eat or not to eat—the metabolic flavor of ferroptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2018; 51: 58–64, doi: [10.1016/j.ceb.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.11.001), indexed in Pubmed: [29175614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175614/).
  51. Tsoi J, Robert L, Paraiso K, et al. Multi-stage Differentiation Defines Melanoma Subtypes with Differential Vulnerability to Drug-Induced Iron-Dependent Oxidative Stress. *Cancer Cell*. 2018; 33(5): 890–904. e5, doi: [10.1016/j.ccell.2018.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.017).
  52. Ayton S, Faux NG, Bush AI, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nat Commun*. 2015; 6: 6760, doi: [10.1038/ncomms7760](https://doi.org/10.1038/ncomms7760), indexed in Pubmed: [25988319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988319/).
  53. Devos D, Moreau C, Devedjian JC, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 21(2): 195–210, doi: [10.1089/ars.2013.5593](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5593), indexed in Pubmed: [24251381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251381/).
  54. Inzelberg R, Flash S, Friedman E, et al. Cutaneous malignant melanoma and Parkinson disease: Common pathways? *Ann Neurol*. 2016; 80(6): 811–820, doi: [10.1002/ana.24802](https://doi.org/10.1002/ana.24802), indexed in Pubmed: [27761938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761938/).