

• 综述 •

DNA 损伤修复基因在恶性黑色素瘤发生发展中的作用研究进展*

朱公建, 王晓敏, 郭红云, 朱小康, 苏海翔, 刘玉琴[△]

730050 兰州, 甘肃省医学科学研究院/甘肃省肿瘤医院 科教科(朱公建、苏海翔), 转化医学研究中心(郭红云), 胸外科(朱小康), 肿瘤流行病学研究中心(刘玉琴); 730060 兰州, 兰州市西固区医院 医管科(王晓敏)

[摘要] DNA 损伤修复基因在维持基因组的完整性、细胞功能的特异性和预防细胞癌变过程中发挥着重要作用。近年来越来越多的研究发现 DNA 暴露在紫外线照射环境中损伤后的修复能力与恶性黑色素瘤发生具有显著相关性。本文就 DNA 损伤修复系统中核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)通路和双链断裂修复(double-strand breaks repair, DSB)通路中的几类关键基因与恶性黑色素瘤发生发展关系的研究成果进行综述。

[关键词] 恶性黑色素瘤; DNA 损伤修复基因; 肿瘤发生发展

[中图分类号] R739.5; R730.231 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.012

引文格式: Zhu GJ, Wang XM, Guo HY, et al. Advances in the role of DNA damage repair genes in malignant melanoma[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1069-1073. [朱公建, 王晓敏, 郭红云, 等. DNA 损伤修复基因在恶性黑色素瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1069-1073.]

Advances in the Role of DNA Damage Repair Genes in Malignant Melanoma

Zhu Gongjian, Wang Xiaomin, Guo Hongyun, Zhu Xiaokang, Su Haixiang, Liu Yuqin

Department of Science and Education, Gansu Provincial Cancer Hospital & Gansu Provincial Academic Institute of Medical Research, Lanzhou 730050, Gansu, China (Zhu Gongjian, Su Haixiang); Department of Translational Medicine, Gansu Provincial Cancer Hospital & Gansu Provincial Academic Institute of Medical Research, Lanzhou 730050, Gansu, China (Guo Hongyun); Department of Thoracic Surgery, Gansu Provincial Cancer Hospital & Gansu Provincial Academic Institute of Medical Research, Lanzhou 730050, Gansu, China (Zhu Xiaokang); Department of Cancer Epidemiology, Gansu Provincial Cancer Hospital & Gansu Provincial Academic Institute of Medical Research, Lanzhou 730050, Gansu, China (Liu Yuqin); Department of Medical Affairs, Xigu Hospital (i. e. Second Hospital of Lanzhou University, or People's Hospital of Xigu District, Lanzhou), Lanzhou 730060, Gansu, China (Wang Xiaomin)

Corresponding author: Liu Yuqin, E-mail: liuyq970930@126.com

This study was supported by grants from Science and Technology Department of Gansu Province (No. 17YF1FA111)

[Abstract] DNA damage repair genes play important roles in protecting somatic DNA mutations, and in maintaining the stability and integrity of human genomes. In recent years, a growing number of studies have found that DNA repair capacity after exposure to UV exposure was significantly associated with the risk of malignant melanoma. This article reviews the advances in research on the relationship between the development of DNA malignant melanoma and damage repair genes involving nucleotide excision repair and double-strand breaks repair.

[Key words] Malignant melanoma; DNA damage repair genes; Tumorigenesis and progression

[收稿日期] 2021-01-12 **[修回日期]** 2021-04-14

[基金项目] * 甘肃省重点研发计划项目(编号:17YF1FA111)

[通讯作者] [△]刘玉琴, E-mail: liuyq970930@126.com

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)起源于神经嵴黑素细胞,在皮肤和黏膜均可发生,但黏膜 MM 仅占 0.8% ~ 3.7%,绝大多数为皮肤 MM,MM 也是皮肤癌中致死率最高的恶性肿瘤^[1]。过去几十年里,MM 在澳大利亚和新西兰的发病率都呈持续增长^[2]。2019 年 MM 发病率排在美国常见肿瘤第 5 位,当年新发病例 96 480 例^[3]。我国 MM 发病率相对较低,但不断攀升的发病人数和死亡人数已经引起了广泛关注^[4]。MM 发生的危险因素包括皮肤类型、生长障碍性痣及多种常见黑痣等表型特征和儿童时期过度在日光下暴露等环境因素^[5]。众所周知,DNA 损伤修复分子在维持基因组的完整性、细胞功能的特异性和预防细胞癌变过程中发挥着重要作用。研究发现 DNA 暴露在紫外线(ultraviolet, UV)照射环境中损伤后的修复能力与 MM 发生风险具有显著相关性,而非常有趣的是 5% ~ 10% 的 MM 患者有家族遗传史^[6-7]。本文就目前研究较为明确的几种 DNA 损伤修复基因与 MM 发生发展的关系进行综述。

1 UV 与 DNA 损伤

机体细胞中的 DNA 经常会因为内源或外源性诱变剂而发生损伤,如未及时修复可能导致细胞凋亡、细胞的无限增殖和癌症的发生^[3]。UV 导致的 DNA 损伤一直以来都被认为是皮肤癌发生的关键因素^[6,8]。作用于人类皮肤的 UV 按光谱可分为 UVA(400 ~ 320 nm)和 UVB(320 ~ 280 nm)两种。DNA 受到 UVB 照射后通过能量传递会形成环丁烷嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPD)、6,4-嘧啶光化产物和其他一些较小的光化产物从而导致 DNA 损伤。与 UVB 相比,UVA 除了也能产生 CPD 损伤外,还可直接穿透皮肤表面进入真皮层,通过其产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)间接引起 DNA 的氧化损伤。

2 DNA 损伤修复与 MM 的发生发展

通常认为在 MM 中引起黑素细胞发生突变的主要原因并非 UVA 产生的 ROS 而是 UVB 诱导产生的 CPD,不过最新的研究显示,当 UVA 产生的氧化应激发生时,黑素细胞的修复能力下降了。另外,研究还发现当黑素细胞在被 UVA 和 UVB 分别照射后,被 UVB 照射的细胞其受损伤的 DNA 修复得更快^[9]。一种可能的解释是事实上细胞中的 DNA 修复蛋白和 DNA 一样,都是氧化产物的靶点。相比其

他类型的细胞,黑色素的存在使黑素细胞中的 DNA 修复系统更容易受到 UVA 产生的 ROS 的攻击,从而使细胞修复能力下降,CPD 的存活时间延长,细胞发生突变的风险升高^[10]。氧化应激还在 MM 的进展中扮演重要角色,如可通过改变核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)通路蛋白的修复能力进而诱导 MM 的发生,通过激活同源磷酸酶—张力蛋白(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)通路或促进细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路影响 MM 细胞的生存状态,还可通过诱导细胞代谢发生改变而参与 MM 的转移过程等^[11-13]。

3 DNA 损伤修复通路

正常情况下,DNA 损伤发生后迅速被细胞防御机制所识别并产生几种阻止细胞进行错误复制的应答反应。在细胞水平,检查点会激活进而抑制细胞周期,通过转录上调来修补损伤或者发生细胞凋亡^[1]。在 DNA 水平,多个 DNA 损伤修复分子通路会对受损的 DNA 进行及时修复,使细胞按计划复制,其中嘧啶二聚体、较大的加合物和交叉联接等 DNA 损伤由 NER 通路负责修复,而由光化产物和氧化损伤导致的 DNA 双链断裂由双链断裂修复(double-strand breaks repair, DSB)通路进行修复。目前关于 MM 与 DNA 损伤修复基因的相关研究以 NER 和 DSB 通路基因为主,因此本文着重对 NER 和 DSB 通路基因与 MM 发生发展的关系进行阐述。

4 NER 通路基因

4.1 XPC 基因

XPC 基因位于染色体 3p25 上,长度 33.5 kb,包含 16 个外显子,可编码含 940 个氨基酸残基的 XPC 蛋白。该蛋白能与 RAD23B 蛋白结合,形成可识别 DNA 损伤部位的 XPC-RAD23B 复合物,并引导 II 型转录修复因子复合物结合到 DNA 受损部位,从而激活下游修复蛋白完成对受损 DNA 的修复^[14]。研究发现,UVB 辐射能增加组蛋白脱乙酰酶 4(HDAC4)的表达,而 XPC 是 HDAC4 的互作蛋白,提示它们对 DNA 损伤有协同修复作用^[15]。Stout 等^[16]研究发现,敲除小鼠角化细胞 XPC 基因,可导致其损伤修复功能丧失,显著增高小鼠对 UV 的敏感性,且无法清除 CPD 等因 UVB 照射形成的光化产物,使 MM 等肿瘤的发生概率明显升高。Jiang 等^[17]的 Meta 分

析研究共涉及对照组 4 631 例,病例组 5 111 例,结果显示 *XPC* 基因 Lys939Gln 位点多态性与 MM 发生的风险无显著关联,这与 Jin 等^[18]的 Meta 分析结果基本一致,但后者进行种族亚组分析发现该位点多态性与白种人 MM 发生有显著相关性。这些研究结果提示,*XPC* 基因 Lys939Gln 位点多态性与 MM 的发生风险是否具有相关性尚无一致结论,可能在不同的人种中有较大差异,还需要进行更大样本量人群的验证。

4.2 *XPD* 基因

真核生物的 NER 是由通用转录因子 IIH (transcription factor IIH, TFIIH) 统筹安排精密细胞生物学过程,*XPD* DNA 解旋酶作为 TFIIH 的核心元件之一,广泛参与转录、DNA 损伤修复、细胞循环调节和染色体隔离等过程^[19-20]。*XPD* 遗传缺陷能导致肿瘤的高易感性,其活性的个体差异也被认为是肿瘤发生的潜在危险因素之一^[7]。将 *XPD* 克隆后与荧光蛋白重组转染 MM A375 细胞,发现 *XPD* 位于 A375 细胞内质网内并能抑制 A375 细胞的增殖代谢^[21]。Kertat 等^[22]对瑞典 244 名 MM 患者进行了 *XPD* 基因 751 号密码子易感性研究,结果显示其 Gln/Gln 基因型与男性 MM 的发生具有显著相关性,且在 MM 早期出现发热症状的频率较高,Millikan 等^[23]的研究进一步证实了 *XPD* 基因多态性在 MM 病因学中的重要作用,其中 *XPD* 312 Asn/Asn 基因型相比 Asp/Asp 基因型以及 *XPD* 751 Gln/Gln 基因型相比 Lys/Lys 基因型发生 MM 的风险均显著增高。但目前 *XPD* 基因多态性调控 MM 发生和影响预后的具体机制仍不明确,需要体外和体内实验进一步研究。

4.3 *ERCC1* 基因与 *XPF* 基因

DNA 剪切修复基因 *ERCC1* 编码的蛋白可与 DNA 修复内切酶 *XPF* 形成一种结构特异性核酸内切修复酶复合二聚体 *XPF-ERCC1*,在受损 DNA 的单链 5' 端进行剪切,从而对 NER 及其他通路网络中的有毒化合物、UV 等导致的化学性和物理性损伤进行有效清除,并发挥限速和调节的作用^[24]。动物实验研究发现,当机体缺乏 *XPF-ERCC1* 二聚体时,会通过自发的细胞毒性应激反应加速细胞的衰老,并通过泛素化 MM 细胞中 *ERCC1* 蛋白的不稳定二聚化结构域能显著改变细胞的修复能力^[25]。病例对照研究显示,相比高加索人种或非裔美国人种的健康对照人群,*ERCC1* 基因 3 个 SNP (rs11615, rs3212950 and rs3212948) 的变异单倍型组合在 MM

患者中出现的频率更高^[26]。*ERCC1* 蛋白在 MM 脑转移癌病理组织中的表达显著高于其原位癌患者^[27]。药物实验显示顺铂通过调节促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路诱导 DNA 修复基因 *ERCC1* 的过表达,从而使 MM 对顺铂耐药^[28],而 *XPF* 蛋白水平能决定 MM 细胞对奥沙利铂化疗的敏感性^[29]。*ERCC1* 和 *XPF* 基因影响 MM 化疗敏感性的具体机制尚待进一步研究,深入探讨可能会有助于克服顺铂耐药等问题。

5 DSB 通路基因

5.1 *PARP1* 基因

PARP1 作为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶家族成员,是定位于细胞核内的一种与应激条件下 DNA 修复密切相关的蛋白,它能作为传感器将 DNA 损伤信号传导至下游感受器,直接参与染色体稳定性、DNA 修复及细胞凋亡等过程并在铂类药物导致的微血管内皮细胞修复过程中发挥着重要作用^[30-32]。近期文献报道,*PARP1* 的表达上调与 MM 较差的生存具有相关性^[33],Davies 等^[34]也发现 *PARP1* 基因 rs2249844 位点的遗传变异与 MM 的生存状态密切相关。Choi 等^[35]发现 *PARP1* 基因内含子区域 rs144361550 位点能通过调节小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia associated transcription factor, MITF) 介导黑素细胞的增殖。MM 细胞实验发现 *PARP1* 的抑制剂奥拉帕尼能调节长链非编码 RNA 的转录调控网络^[36]。临床研究显示,奥拉帕尼与烷基化试剂三嗪咪唑胺联用后可激发合成致死效应来治疗合成酶 4 缺陷型 MM^[37],而 Abecassis 等^[38]发现 MM 患者中,*PARP1* rs1805407 的携带者对上述两种药物联用治疗效果更为敏感。近年来,随着分子病理的飞速发展,特异性遗传学改变在黑色素细胞病变的诊断和治疗过程中扮演着越来越重要的角色,而上述结果提示 *PARP1* 基因多态性可能成为将来实现 MM 个体化治疗的又一个重要理论基础。

5.2 *BRCA1/2* 基因

BRCA1 和 *BRCA2* 是能编码肿瘤抑制器蛋白的人类基因,最初研究发现女性 *BRCA1/2* 基因突变会增加患乳腺癌或卵巢癌的风险,后来发现男性在该基因发生突变后也会增加患乳腺癌的风险^[39]。有研究认为 *BRCA1/2* 基因出现突变与 MM 的发生具有显著相关性^[40-41],但也有研究认为 *BRCA1/2* 基因突变在 MM 发生过程中所发挥的作用有限^[42-43],这种争议在过去几十年一直存在,基于当前的文献

要得到一个定论还为时尚早。由于 *BRCA1/2* 突变可导致 DNA 修复通路的缺陷,因此携带 *BRCA1/2* 基因致病性突变的肿瘤患者对作用于 DNA 的细胞毒性药物(如顺铂和卡铂)和同样能阻碍 DNA 修复的 PARP 抑制剂都更为敏感,但目前已经获得 FDA 批准的多个 PARP 抑制剂多用于晚期卵巢癌治疗,用于治疗 MM 的 PARP 抑制剂尚未见诸报道。值得注意的是,多个临床研究显示乳腺癌患者发生皮肤癌的风险很高^[44],而另一方面,家族性 *CDKN2A* 突变(MM 的高风险基因)的携带者发生乳腺癌的风险也很高^[45],这些证据提示在乳腺癌和 MM 之间可能存在着共同的易感基因,但共同的易感基因是否为 *BRCA1/2*,仍然不能确定,这需要大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证。

6 结 语

DNA 损伤修复基因在 MM 的发生发展中扮演着重要角色。通过大样本人群的流行病学调查,研究 DNA 损伤修复基因与 MM 相关的癌基因、抑癌基因之间的关系,将进一步阐释 MM 高易感性的分子生物学机理。对 MM 中 DNA 损伤修复基因的多态性进行研究有助于发现易感人群,进行早期预防,并为基因药物开发提供靶点。但目前我们还有很多问题仍未解决,如大量 DNA 损伤修复调控机制尚不明确,UV 导致 DNA 损伤与 MM 发生相关的精确机理仍不十分清晰,多个 DNA 损伤修复基因的多态性与 MM 关系尚未涉足或无统一结论,发现的基因药物靶点还很有限,真正意义上的个体化治疗还没有实现等,这些问题还需要更深入的研究解决。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Dean E, Lorigan P. Advances in the management of melanoma; Targeted therapy, immunotherapy and future directions [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(11):1437-1448.
- [2] Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(1):11-19.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.
- [4] Chen W, Sun K, Zheng R, *et al.* Cancer incidence and mortality in China 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1):1-12.
- [5] Tribby CP, Julian AK, Oh AY, *et al.* Associations between ultraviolet radiation, tree cover and adolescent sunburns [J]. *Int J Health Geogr*, 2020, 19(1):59-73.
- [6] Liu FC, Grimsrud TK, Veierod MB, *et al.* Ultraviolet radiation and risk of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma in males and females in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort [J]. *Am J Ind Med*, 2021, 64(6):496-510.
- [7] Abdo JF, Sharma A, Sharma R. Role of heredity in melanoma susceptibility: A primer for the practicing surgeon [J]. *Surg Clin North Am*, 2020, 100(1):13-28.
- [8] Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2018, 59(5):438-460.
- [9] Karbaschi M, Macip S, Mistry V, *et al.* Rescue of cells from apoptosis increases DNA repair in UVB exposed cells: Implications for the DNA damage response [J]. *Toxicol Res*, 2015, 4(3):725-738.
- [10] Cadet J, Douki T. Formation of UV-induced DNA damage contributing to skin cancer development [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12):1816-1841.
- [11] Karran P, Brem R. Protein oxidation, UVA and human DNA repair [J]. *DNA Repair*, 2016, 44(8):178-185.
- [12] Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80(8):50-64.
- [13] Kamenisch Y, Ivanova I, Drexler K, *et al.* UVA, metabolism and melanoma; UVA makes melanoma hungry for metastasis [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(9):941-949.
- [14] You X, Guo W, Wang L, *et al.* Subcellular distribution of RAD23B controls XPC degradation and DNA damage repair in response to chemotherapy drugs [J]. *Cell Signal*, 2017, 36(8):108-116.
- [15] Li S, Zhou M, Ze K, *et al.* Protective role of histone deacetylase 4 from ultraviolet radiation-induced DNA lesions [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(11):1292-1301.
- [16] Stout GJ, Blasco MA. Telomere length and telomerase activity impact the UV sensitivity syndrome xeroderma pigmentosum C [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6):1844-1854.
- [17] Jiang W, Zhang H, Chen QW, *et al.* A meta-analysis of XPC Lys939Gln polymorphism and melanoma susceptibility [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8):1327-1331.
- [18] Jin B, Dong Y, Zhang X, *et al.* Association of XPC polymorphisms and lung cancer risk; A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93937.
- [19] Peissert S, Sauer F, Grabarczyk DB, *et al.* In TFIIH the Arch domain of XPD is mechanistically essential for transcription and DNA

- repair [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1667-1679.
- [20] Barnett JT, Kuper J, Koelmel W, *et al.* The TFIIH subunits p44/p62 act as a damage sensor during nucleotide excision repair [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(22):12689-12696.
- [21] Wang Y, Zhou Y, Wang Y, *et al.* Cloning of the XPD gene and its function in malignant melanoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1803-1809.
- [22] Kertat K, Rosdahl I, Sun XF, *et al.* The Gln/Gln genotype of XPD codon 751 as a genetic marker for melanoma risk and Lys/Gln as an important predictor for melanoma progression: A case control study in the Swedish population [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(1):179-183.
- [23] Millikan RC, Hummer A, Begg C, *et al.* Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of multiple primary melanoma: The genes environment and melanoma study [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(3):610-618.
- [24] Faridounnia M, Folkers GE, Boelens R. Function and interactions of ERCC1-XPF in DNA damage response [J]. *Molecules*, 2018, 23(12):3205-3209.
- [25] Yousefzadeh MJ, Melos KI, Angelini L, *et al.* Mouse models of accelerated cellular senescence [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1896(2):203-230.
- [26] Gao R, Reece KM, Sissung T, *et al.* Are race-specific ERCC1 haplotypes in melanoma cases versus controls related to the predictive and prognostic value of ERCC1 N118N [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1):2030-2036.
- [27] Ferguson SD, Zheng S, Xiu J, *et al.* Profiles of brain metastases: Prioritization of therapeutic targets [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(11):3019-3026.
- [28] Li W, Melton DW. Cisplatin regulates the MAPK kinase pathway to induce increased expression of DNA repair gene ERCC1 and increase melanoma chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2012, 31(19):2412-2422.
- [29] Hatch SB, Swift LP, Caporali S, *et al.* XPF protein levels determine sensitivity of malignant melanoma cells to oxaliplatin chemotherapy: Suitability as a biomarker for patient selection [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(6):1495-1503.
- [30] Yelamos J, Farres J, Llacuna L, *et al.* PARP-1 and PARP-2: New players in tumour development [J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(3):328-346.
- [31] Li M, Zhai G, Gu X, *et al.* ATF3 and PRAP1 play important roles in cisplatin-induced damages in microvascular endothelial cells [J]. *Gene*, 2018, 672(9):93-105.
- [32] Qin X, Fang L, Chen F, *et al.* Conjugation of platinum(IV) complexes with chlorambucil to overcome cisplatin resistance via a "joint action" mode toward DNA [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 137(9):167-175.
- [33] Donizy P, Wu CL, Mull J, *et al.* Up-regulation of PARP1 expression significantly correlated with poor survival in mucosal melanomas [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1135-1146.
- [34] Davies JR, Jewell R, Affleck P, *et al.* Inherited variation in the PARP1 gene and survival from melanoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(7):1625-1633.
- [35] Choi J, Xu M, Makowski MM, *et al.* A common intronic variant of PARP1 confers melanoma risk and mediates melanocyte growth via regulation of MITF [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(9):1326-1335.
- [36] Fernandez-Cortes M, Andres-Leon E, Oliver FJ, *et al.* The PARP inhibitor Olaparib modulates the transcriptional regulatory networks of long non-coding RNAs during vasculogenic mimicry [J]. *Cells*, 2020, 9(12):2690-2709.
- [37] Czyz M, Toma M, Gajos-Michniewicz A, *et al.* PARP1 inhibitor olaparib (Lynparza) exerts synthetic lethal effect against ligase 4-deficient melanomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):75551-75560.
- [38] Abecassis I, Sedgewick AJ, Romkes M, *et al.* PARP1 rs1805407 increases sensitivity to PARP1 inhibitors in cancer cells suggesting an improved therapeutic strategy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3309-3317.
- [39] Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, *et al.* Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(23):1811-1814.
- [40] Mersch J, Jackson MA, Park M, *et al.* Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian [J]. *Cancer*, 2015, 121(2):269-275.
- [41] Stolarova L, Jelinkova S, Storchova R, *et al.* Identification of germline mutations in melanoma patients with early onset, double primary tumors, or family cancer history by NGS analysis of 217 genes [J]. *Biomedicine*, 2020, 8(10):404-421.
- [42] Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, *et al.* Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(6):1498-1506.
- [43] Debniak T, Scott RJ, Gorski B, *et al.* BRCA1/2 mutations are not a common cause of malignant melanoma in the Polish population [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0204768.
- [44] Levi F, Te VC, Randimbison L, *et al.* Cancer risk in women with previous breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1):71-73.
- [45] Borg A, Sandberg T, Nilsson K, *et al.* High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(15):1260-1266.