

Genética del melanoma de úvea

Genetics of uveal melanoma

D. Lorenzo Parra, JM. Caminal Mitjana

Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

Correspondencia:

Daniel Lorenzo Parra

E-mail: dlorenzo@bellvitgehospital.cat

Resumen

Durante los últimos años se han conseguido grandes avances en el conocimiento de las bases etiopatogénicas del melanoma de úvea, que se identifica como una entidad completamente diferente al melanoma cutáneo. La ausencia de tratamientos efectivos para la enfermedad metastásica supone actualmente un reto para el desarrollo de la terapia molecular dirigida. El presente trabajo de revisión resume los conocimientos más destacados de las bases biológicas de la enfermedad.

Resum

Durant els últims anys s'han aconseguit grans avenços en el coneixement de les bases etiopatogèniques del melanoma coroïdal, que s'identifica com una entitat completament diferent del melanoma cutani. L'absència de tractaments efectius per la malaltia metastàsica suposa actualment un repte pel desenvolupament de la teràpia molecular dirigida. Aquest treball de revisió resumeix els coneixements més destacats de les bases biològiques de la malaltia.

Abstract

The past few years have witnessed major advances in the understanding of the pathogenesis of uveal melanoma, which appears to be completely different from skin melanoma. The absence of effective treatment for metastatic disease offers now a chessboard for targeted therapy. This review describes the current knowledge on the molecular biology of this disease.

Introducción

El melanoma de úvea se origina a partir de la proliferación clonal y descontrolada de los melanocitos presentes en coroides, cuerpo ciliar e iris. Constituye una entidad diferenciada desde el punto de vista genético y biológico del melanoma cutáneo. Aunque se trata de la neoplasia maligna intraocular primaria más frecuente del adulto, en realidad es una enfermedad rara con una incidencia en Europa que se sitúa alrededor de los 2-8 casos por millón de habitantes y año¹.

En este tipo de cáncer, las células malignas se diseminan desde el tracto uveal por vía hematogena. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan metástasis, con una alta predilección por el hígado^{2,3}. En esta fase de la enfermedad el pronóstico es desfavorable, con una mortalidad elevada al año que se aproxima al 80% y una mediana de supervivencia de 6 meses⁴. A pesar del éxito en la erradicación total del tumor primario (Figura 1) y en los avances en el tratamiento de las metástasis, no se ha conseguido mejorar la tasa de supervivencia relativa, que se ha mantenido sin cambios durante los últimos 40 años⁵. Así pues, actualmente no existe ningún tratamiento locorregional, ni sistémico que aumente la supervivencia del melanoma uveal metastásico⁶⁻⁸.

De acuerdo a lo indicado, una posible explicación de la falta de mejoría en las cifras de supervivencia es el concepto actual de existencia de células metastásicas latentes⁹. En el momento del diagnóstico del melanoma de úvea se detectan metástasis en menos del 4% de los pacientes¹⁰. Sin embargo, se apuesta por la presencia de micrometástasis subclínicas que hace referencia a que la enfermedad ya se ha diseminado antes del momento del diagnóstico¹¹. En el estudio de Callejo *et al*¹², se evaluaron a 30 pacientes con melanoma uveal sin evidencia clínica de enfermedad diseminada. Después de un seguimiento de 21 meses, se encontraron células uveales en sangre periférica en 29 de los 30 pacientes; y en el 87% de las visitas la determinación resultó positiva. Los resultados fueron independientes del tamaño inicial de la lesión.

Además, se añade el limitado conocimiento de la etiopatogenia de este tipo de cáncer que se ha mantenido a lo largo de los años. La baja prevalencia de la enfermedad y los tratamientos conservadores del globo ocular en la mayoría de casos han contribuido a la escasez de muestras tumorales para la investigación.

No obstante, por primera vez en la historia, los novedosos avances en el campo de la biología molecular del melanoma de úvea

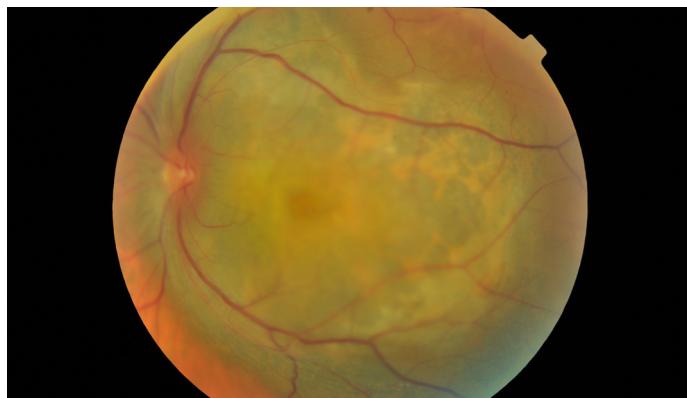


Figura 1. Melanoma de coroides de tamaño medio con zonas de pigmento naranja en la superficie. En este caso dada la localización en polo posterior con afectación del nervio óptico y fóvea se aconseja el tratamiento local mediante enucleación.

abren una vía de esperanza en la mejora de la supervivencia en estos pacientes. En esta revisión abordaremos los recientes descubrimientos en dicha área y las implicaciones que comportan en la práctica clínica.

Biología molecular del melanoma uveal

Como en todos los tipos de cáncer, la característica principal en el melanoma de úvea reside en el crecimiento desproporcionado de células en las que existe un daño genético y epigenético (factores que regulan la expresión génica). Dichas alteraciones del genoma confieren a las células la capacidad de sobrevivir y proliferar en condiciones no fisiológicas. Así pues, la mayoría de genes involucrados en el cáncer están relacionados con el ciclo celular, la diferenciación, la muerte celular programada y la angiogénesis (Figura 2)^{13,14}. Desde el punto de vista teórico, se agrupan en las siguientes clases principales: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores, los genes reguladores de la apoptosis y los genes reparadores del ADN. En el caso del melanoma ocular, dichas alteraciones aparecen principalmente de forma adquirida en la línea somática de los melanocitos; en raras ocasiones puede ser hereditario con modificaciones en la línea germinal.

A lo largo del tiempo, el melanoma uveal se ha visto influenciado por su homólogo el melanoma cutáneo; hasta tal punto que se daban por hecho que compartían unas mismas bases moleculares. Sin embargo, los buenos resultados alcanzados en la mejora del pronóstico del melanoma de piel no se han

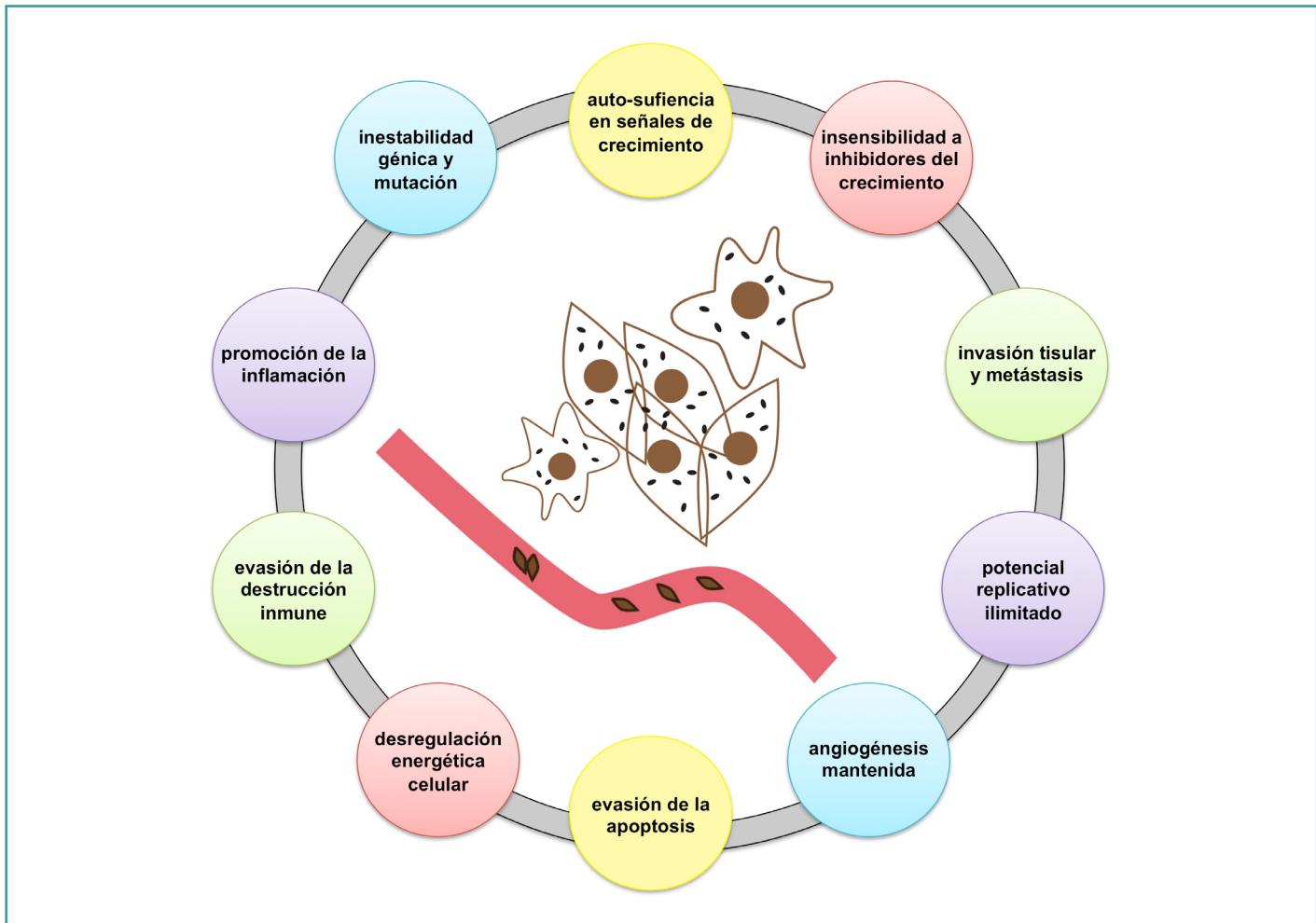


Figura 2. Representación abreviada de los sellos distintivos del cáncer. El modelo propuesto actual define las diez propiedades que adquiere y caracteriza a un tumor maligno: potencial replicativo ilimitado, auto-suficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a inhibidores del crecimiento, evasión de la apoptosis, angiogénesis mantenida, capacidad para invadir los tejidos y generar metástasis, desregulación energética celular, evasión de los mecanismos de destrucción inmunológica, promoción de la inflamación, e inestabilidad génica y mutaciones.

conseguido en el ocular^{15,16}. A pesar de mantener un origen embrionario idéntico, actualmente conocemos que el melanoma uveal y el cutáneo son entidades biológicamente particulares. La explicación de estas diferencias las encontramos en las bases moleculares de la enfermedad. Así por ejemplo, ambos comparten alteraciones en la vía de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) pero con la diferencia que en el melanoma cutáneo existen mutaciones en BRAF, NRAS o KIT, inexistentes en el melanoma ocular¹⁷.

En el proceso de carcinogénesis las alteraciones genéticas y epigenéticas ocurren en los melanocitos del tracto uveal pro-

cedentes de la cresta neural. No se conocen las causas que condicionan estos cambios y factores de riesgo como la exposición solar no presentan un papel determinante como en el caso de la piel¹⁸. Tampoco se ha aclarado si el estadio de nevus es un pre-requisito indispensable para la transformación maligna; ya que únicamente <1/8000 se transforman en melanomas¹⁹.

Cabe mencionar que los avances recientes en la biología molecular del cáncer uveal han hecho posible el desarrollo de una clasificación molecular con poder pronóstico. De tal manera que en estos tumores se han identificado dos patrones bien diferenciados de expresión génica: clase 1 (bajo riesgo de metástasis)

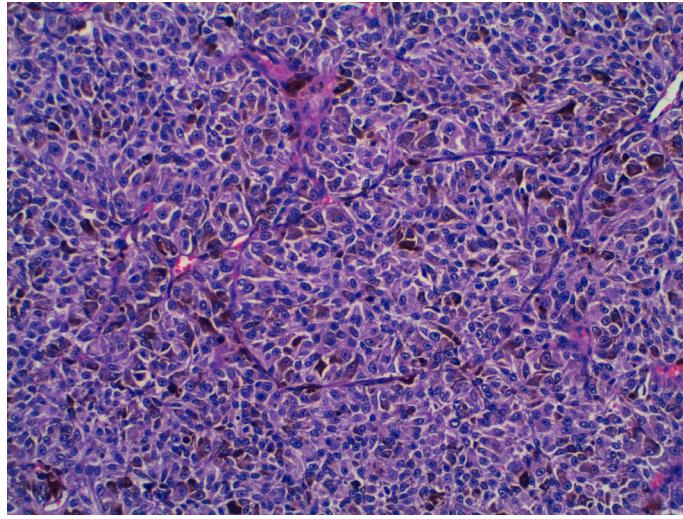


Figura 3. Anatomía patológica de melanoma maligno con predominio de células epitelioideas. Los pacientes con este tipo de melanoma presentan un pronóstico menos favorable. Las células se asemejan al epitelio por el citoplasma eosinófilo abundante y los núcleos agrandados y con una membrana marcada.

o clase 2 (alto riesgo de metástasis)²⁰. Al fundamentarse en las bases de la enfermedad posee la ventaja de ser más precisa que los pronósticos derivados de los métodos empíricos del análisis anatomicpatológico o cromosómico (Figura 3)²¹.

Las principales mutaciones conductoras que se encargan del inicio, progresión y metástasis de este tipo de cáncer afectan a los genes: GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1 y EIF1AX (Figura 4)²⁰.

GNAQ y GNA11

Las mutaciones en los proto-oncogenes GNAQ y GNA11 se han identificado en una amplia mayoría de melanomas oculares (83-96%) de forma mutuamente excluyente^{22,23}. La prevalencia más alta se encuentra en los melanomas de úvea pero también puede aparecer en otros cánceres. Se trata de mutaciones tempranas en el proceso de carcinogénesis, ya que se encuentran presentes en lesiones que en ocasiones originan un melanoma uveal como el nevus melanocítico y la melanosis oculocutánea (*nevus de Ota*). Sin embargo, estas mutaciones no son suficientes para conferir al tumor la capacidad de diseminación metastásica²⁴.

Los genes GNAQ y GNA11 codifican la subunidad G α de una proteína de transmembrana tipo G que se encarga de diferentes aspectos de la homeostasis celular. De hecho, promueven la activación de una serie de cascadas de transducción de señal,

que en el momento en que se alteran favorecen el crecimiento celular descontrolado. Entre las numerosas vías de señalización se relacionan la conocida vía de las MAPK o la recientemente descrita vía de las YAP^{17,25}. Todas las proteínas implicadas en ellas convergen en la activación de múltiples factores que se encargan de regular la transcripción celular y la apoptosis.

BAP 1 (BRCA1-associated protein-1)

La anomalía cromosómica más significativa y ampliamente estudiada es la pérdida total o parcial del cromosoma 3 (monosomía del cromosoma 3), que aparece en alrededor del 50% de los melanomas oculares. La monosomía del cromosoma 3 se encuentra frecuentemente asociada a un incremento del riesgo de metástasis y a un empeoramiento de la supervivencia atribuible a los numerosos genes críticos que contiene²⁶. Entre ellos, el más importante es la mutación somática del gen supresor de tumor BAP1 (BRCA1 associated protein 1); localizado en el cromosoma 3 (3p21.1) y que codifica para una enzima (ubiquitina hidrolasa de la histona H2A) con función de desubiquitinización que se encarga de los procesos de transcripción y reparación del ADN^{27,28}. Las mutaciones que inactivan o provocan una pérdida (monosomía del cromosoma 3) del gen BAP1 ocurren en una etapa más tardía en el proceso de carcinogénesis del melanoma de úvea y se asocian a la adquisición de potencial metastásico²⁹. Este aumento de la agresividad tumoral se justifica porque la pérdida del gen induce en el melanocito un mayor grado de desdiferenciación y un desgaste de identidad celular³⁰. Al tratarse de un gen supresor de tumor ambos alelos se deben alterar: un alelo del BAP1 se pierde gracias a la monosomía del cromosoma 3; y el segundo a partir de una(s) mutación(es) que inactiva(n) el gen.

Síndrome de cáncer familiar BAP1

Las mutaciones en la línea germinal están presentes únicamente en el 1-2% de los pacientes con melanoma de úvea. Se relacionan con la pérdida de función de BAP1 y constituyen un síndrome de cáncer familiar específico^{31,32}. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta para los distintos tipos de cáncer que lo conforman.

Se debe sospechar en aquellos pacientes con melanoma ocular diagnosticado con menos de 30 años de edad o bien en aquellos casos que además presenten uno o más de los siguientes: múlti-

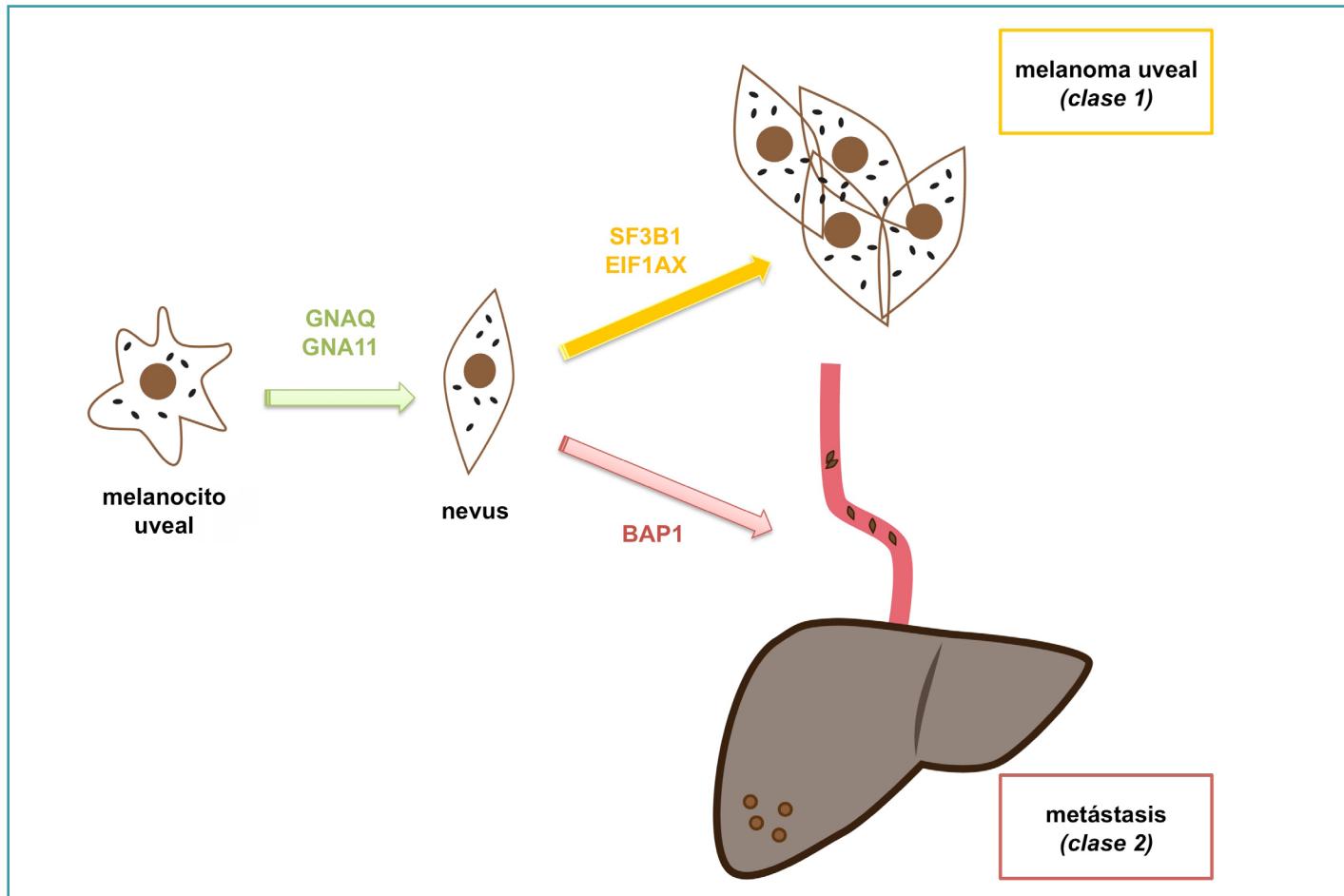


Figura 4. Dibujo esquemático de la carcinogénesis del melanoma de úvea. Las mutaciones en GNAQ/GNA11 son eventos precoces del proceso que inducen la proliferación celular dando lugar a lesiones pre-malignas (nevus). La gran mayoría de los nevos entran en un estadio latente y no progresan. Sin embargo, un pequeño porcentaje adquieren nuevas mutaciones que favorecen el desarrollo del melanoma de úvea. Las alteraciones en SF3B1 o EIF1AX confieren al tumor características de bajo riesgo de diseminación sistémica. Por otra parte, las mutaciones en BAP1 favorecen las metástasis por vía hematogena.

plexos nevos cutáneos atípicos, melanoma cutáneo, mesotelioma, carcinoma de células renales, o dos o más cánceres primarios de cualquier tipo^{33,34}. Su identificación es importante a la hora de proveer consejo genético a estos pacientes.

SF3B1/EIF1AX

Las mutaciones en los oncogenes SF3B1 y EIF1AX son mutuamente excluyentes con BAP1. Se corresponden con un estadio más avanzado a las mutaciones tempranas de GNAQ/GNA11, pero se asocian igualmente a un mejor pronóstico que BAP1, sin predisponer a las metástasis. Ambos genes codifican para proteínas reguladoras de la transcripción del ARN^{35,36}.

micro ARN

Los micro ARN (miARN) son pequeños fragmentos de ARN que no codifican proteínas pero que se encargan de regular la expresión génica. Recientemente se ha descubierto que los miARN se expresan de forma anómala en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el melanoma de úvea³⁷. De modo que están involucrados en múltiples procesos celulares como la proliferación y diferenciación. Además, juegan un papel muy importante en la diseminación metastásica, ya que los miARN pueden entrar en la circulación sanguínea vía exosomas (vesículas celulares) que se encargan de facilitar y condicionar el nicho metastásico hepático³⁸⁻⁴⁰.

En el momento actual, el grupo de investigación del "Hospital Universitari de Bellvitge- Institut Català d'Oncologia – Fundación Idibell" está en fase de desarrollo de un proyecto que tiene como objetivo identificar y validar biomarcadores pronósticos de la diseminación metastásica del melanoma uveal, haciendo especial hincapié en los miARN.

Implicaciones clínicas

El mejor conocimiento de las bases moleculares del melanoma uveal ha favorecido el desarrollo de mejores herramientas pronósticas y terapias moleculares dirigidas.

Pronóstico de la enfermedad

Un panel de expresión de 15 genes (DecisionDx-UM, Castle Biosciences) comercializado en la actualidad en los Estados Unidos nos permite obtener datos precisos acerca de las características moleculares pronósticas del tumor⁴¹. Concretamente analiza el nivel de expresión de ARN de una selección de 15 genes relacionados con el melanoma de úvea. De esta forma se consigue una clasificación de los pacientes según su firma biológica a partir de biopsias del tejido tumoral. Ha sido validado prospectivamente para estratificar los tumores en categorías de riesgo de metástasis a los 5 años correspondientes a < 5% (clase 1 o bajo riesgo) o > 70% (clase 2 o alto riesgo)⁴².

Los perfiles de expresión génica no son el único método existente para determinar el riesgo de metástasis. Los pacientes clasificados como alto riesgo y bajo riesgo basados en el perfil de expresión génica parecen correlacionarse con el número de copias del cromosoma 3 y la pérdida de función del gen BAP1. Ambos son fácilmente detectados mediante técnicas de tinción immunohistoquímica y presentan unos métodos más baratos e igualmente efectivos en la determinación del riesgo^{43,44}.

Terapia molecular dirigida

Desde hace años ha quedado demostrado que tanto el tumor primario como las metástasis del melanoma de úvea son resistentes a los agentes quimioterápicos convencionales⁴⁵. Así pues, el desarrollo actual de nuevos tratamientos está orientado hacia las múltiples dianas terapéuticas que las vías moleculares alteradas en el melanoma uveal ofrecen.

Hasta la fecha no se ha logrado el diseño de drogas que actúen directamente sobre las proteínas resultantes de las mutaciones en GNAQ/11. Sin embargo, diversos intermediarios activados en la cascada de transmisión han sido fruto de la terapia dirigida. En relación con estos oncogenes existen múltiples ensayos clínicos en curso con moléculas que interactúan en diversos puntos de la vía de las MAPK. Entre ellos los más avanzados hacen referencia a selumetinib⁴⁶.

Por otra parte, los estudios preclínicos evidencian que los tumores con pérdida o mutación de BAP1 se pueden ver beneficiados con inhibidores de la histona deacetilasa (vorinostat), que reivierten los efectos bioquímicos de la pérdida del gen supresor de tumor, inducen la diferenciación melanocítica e inhiben el crecimiento tumoral *in vivo* en un modelo de xenotrasplante⁴⁷.

En general, muchos estudios se encuentran en fase pre-clínica y vienen indicando mejores resultados aquellos en los que se combinan múltiples drogas que atacan diferentes dianas terapéuticas. También existen estudios orientados al tratamiento de las micrometástasis subclínicas y prevención de la diseminación hepática⁴⁸. Igualmente, no podemos olvidar otros retos mayores relacionados con los tratamientos combinados como son la toxicidad y la resistencia⁴⁹.

Conclusiones

A pesar del buen control local del tumor primario, el melanoma de úvea presenta unas tasas de supervivencia adversas que se han mantenido sin cambios durante las últimas décadas. Sin duda, el desconocimiento de la patogénesis en este tipo de cáncer ha contribuido a dicho estancamiento.

Gracias a las recientes investigaciones, sabemos que prácticamente todos los melanomas oculares presentan mutaciones tempranas en los oncogenes GNAQ o GNA11 que inducen el crecimiento celular descontrolado. La pérdida o inactivación del gen supresor de tumor BAP1 puede ocurrir como resultado de la monosomía del cromosoma 3, o bien a mutaciones en su secuencia genética. Estos cambios que aparecen de forma más tardía en el proceso de transformación maligna de los melanocitos, además de promover la progresión tumoral, aumentan el potencial metastásico.

En conclusión, la comprensión de las fisiopatogenia de los procesos neoplásicos supone un gran desafío científico. El mejor

conocimiento de las bases moleculares del melanoma uveal nos permite el desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y terapéuticas, que nos abocan a un futuro próximo con novedades esperanzadoras.

Agradecimientos

Agradecimientos a la ayuda del Fondo de Investigación en Salud (Instituto de Salud Carlos III) por la financiación del proyecto de investigación en salud (PI15/01461): "Melanoma uveal y metástasis hepáticas: estudio de factores asociados a la diseminación metastásica e implicaciones pronósticas" (periodo: 2016- 2019; investigador principal: JM Caminal; Hospital Universitari de Bellvitge - Institut Català d'Oncologia - Fundació Idibell).

Bibliografía

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
2. Kujala E. Very Long-Term Prognosis of Patients with Malignant Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651-9.
3. Agarwala SS, Eggermont AMM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: A contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 2014;120(6):781-9.
4. Group COMS. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6): 1639-43.
5. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
6. Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments. *Cancer J*. 2012;18(2):148-52.
7. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):549-53.
8. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013;2(5):674-86.
9. Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso J a. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(9):611-22.
10. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, Kivelä T, Finger PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(2):236-43.
11. Blanco PL, Lim LA, Miyamoto C, Burnier MN. Uveal melanoma dormancy: an acceptable clinical endpoint? *Melanoma Res*. 2012;22(5):334-40.
12. Callejo S a, Antecka E, Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN. Identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma. A prospective longitudinal study. *Eye (Lond)*. 2007;21(6):752-9.
13. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
14. Hanahan D, Weinberg R a. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
15. Hodi F, O'Day S, McDermott D, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
16. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015;10(3):1-13.
17. Zuidervaart W, van Nieuwpoort F, Stark M, et al. Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2032-2038.
18. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):419-28.
19. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-9.
20. William Harbour J, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: Implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1281-8.
21. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1466-71.
22. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599-602.
23. Van Raamsdonk C, Griewank K, Crosby M, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-2199.
24. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2014;24(6):525-534.
25. Yu F-X, Luo J, Mo J-S, et al. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell*. 2014;25(6):822-30.
26. Patel SP. Latest developments in the biology and management of uveal melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(6):509-16.
27. Griewank KG, Murali R. Pathology and genetics of uveal melanoma. *Pathology*. 2013;45(1):18-27.
28. Eletr ZM, Wilkinson KD. An Emerging Model for BAP1's Role in Regulating Cell Cycle Progression. *Cell Biochem Biophys*. 2011;60(1-2):3-11.
29. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanoma. *Science* (80-). 2010;330(6009):1410-1413.
30. Mata tall K a, Agapova O a, Onken MD, Worley La, Bowcock AM, Harbour JW. BAP1 deficiency causes loss of melanocytic cell identity in uveal melanoma. *BMC Cancer*. 2013;13(371):1-12.
31. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBATs. *J Transl Med*. 2012;10:179.
32. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet*. 2011;48(12):856-9.

33. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, et al. Clinical characteristics of uveal melanoma in patients with germline BAP1 mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(8):881-7.
34. Cebulla CM, Binkley EM, Pilarski R, et al. Analysis of BAP1 germline gene mutation in young uveal melanoma patients. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(2):126-31.
35. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov.* 2013;3(10):1122-9.
36. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet.* 2013;45(8):933-6.
37. Sun L, Wang Q, Gao X, Shi D, Mi S, Han Q. MicroRNA-454 functions as an oncogene by regulating PTEN in uveal melanoma. *FEBS Lett.* 2015;589(19 Pt B):2791-6.
38. Eldh M, Olofsson Bagge R, Lässer C, et al. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma. *BMC Cancer.* 2014;14:962.
39. Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, et al. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(9):1387-96.
40. Li Z, Yu X, Shen J, Liu Y, Chan MTV, Wu WKK. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game. *Oncotarget.* 2015;6(7):4562-8.
41. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative ocular oncology group report number 1: Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1596-603.
42. Harbour JW, Chen R. The DecisionDx-UM Gene Expression Profile Test provides risk stratification and individualized patient care in uveal melanoma. *PLoS Curr.* 2013;9(5):pii.
43. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2013;27(2):230-42.
44. Kalirai H, Dodson A, Faqir S, Damato BE, Coupland SE. Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1373-80.
45. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit GM, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: A review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer.* 1995;76(9):1665-70.
46. Goh AY, Layton CJ. Evolving systemic targeted therapy strategies in uveal melanoma and implications for ophthalmic management: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* doi:10.1111/ceo.12688.
47. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):408-16.
48. Surriga O, Rajasekhar VK, Ambrosini G, Dogan Y, Huang R, Schwartz GK. Crizotinib, a c-Met inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(12):2817-26.
49. Nabil A-A, Marie S, Marc-Henri S, et al. Upcoming translational challenges for uveal melanoma. *Br J Cancer.* 2015;113(9):1249-53.