



## Relação bidirecional entre a Doença de Parkinson e o melanoma

Bidirectional association between Parkinson's Disease and melanoma

Relación bidireccional entre la Enfermedad de Parkinson y el melanoma

Beatriz Anaya Santana Santos<sup>1</sup>, Fabiane Feitosa de Mello<sup>1</sup>, Maria Nayane Xavier Pimentel<sup>1</sup>, Antônio Sérgio Alves de Almeida Júnior<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever a associação bidirecional entre a Doença de Parkinson e o melanoma, com base em evidências epidemiológicas, clínicas e biológicas, a fim de compreender os fatores de risco compartilhados, os possíveis mecanismos de ligação entre essas condições e seus desfechos clínicos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, seguindo as etapas descritas por Whittemore e Knafl (2005): identificação do tema, busca nas bases de dados PubMed Central, ScienceDirect, Scopus e SciELO, com recorte temporal de 2017 a 2025, triagem e seleção dos estudos, extração, análise dos dados e síntese dos resultados. Foram excluídos estudos com baixa reprodutibilidade, relatos de caso únicos e artigos opinativos sem base empírica. **Resultados:** As evidências indicam que indivíduos com melanoma apresentam risco aumentado de desenvolver DP, e pacientes com DP possuem maior chance de desenvolver melanoma. Estudos genéticos e bioquímicos ressaltam a relevância da alfa-sinucleína, do metabolismo da melanina/neuromelanina, do estresse oxidativo e das vias amiloidogênicas como elos moleculares entre os distúrbios. Genes como DJ-1 e PARKIN também foram implicados na tumorigênese do melanoma. **Considerações finais:** Conclui-se que a associação entre DP e melanoma exige vigilância clínica integrada. A limitação reside na necessidade de mais estudos longitudinais e translacionais que confirmem essa correlação.

**Palavras-chave:** Alfa-sinucleína, Doença de Parkinson, Melanoma.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the bidirectional association between Parkinson's disease and melanoma, based on epidemiological, clinical, and biological evidence, in order to understand the shared risk factors, possible linking mechanisms, and clinical outcomes of these conditions. **Methods:** This is an integrative review following the steps described by Whittemore and Knafl (2005): topic identification, database search (PubMed Central, ScienceDirect, Scopus, and SciELO, from 2017 to 2025), study screening and selection, data extraction, analysis, and synthesis of results. Studies with low reproducibility, single case reports, and opinion articles without empirical evidence were excluded. **Results:** Evidence shows that individuals with melanoma are at increased risk of developing PD, and vice versa. Genetic and biochemical studies emphasize the role of alpha-synuclein, melanin/neuromelanin metabolism, oxidative stress, and amyloidogenic pathways as molecular links between the disorders. Genes such as DJ-1 and PARKIN have also been implicated in melanoma tumorigenesis. **Final considerations:** It is concluded that the association between PD and melanoma calls for integrated clinical surveillance. A key limitation is the need for further longitudinal and translational studies to confirm this correlation.

**Keywords:** Alpha-synuclein, Parkinson's disease, Melanoma.

<sup>1</sup> Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, Jaboatão dos Guararapes - PE.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la asociación bidireccional entre la enfermedad de Parkinson y el melanoma, basada en evidencias epidemiológicas, clínicas y biológicas, con el fin de comprender los factores de riesgo compartidos, los posibles mecanismos que vinculan estas condiciones y sus desenlaces clínicos. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa, siguiendo las etapas descritas por Whittemore y Knafl (2005): identificación del tema, búsqueda en las bases de datos PubMed Central, ScienceDirect, Scopus y SciELO, en el período de 2017 a 2025, selección de estudios, extracción, análisis de los datos y síntesis de los resultados. Se excluyeron estudios con baja reproducibilidad, informes de casos únicos y artículos de opinión sin base empírica. **Resultados:** La evidencia indica que personas con melanoma tienen mayor riesgo de desarrollar EP, y los pacientes con EP también tienen más probabilidades de desarrollar melanoma. Estudios genéticos y bioquímicos destacan la relevancia de la alfa-sinucleína, del metabolismo de la melanina/neuromelanina, del estrés oxidativo y de las vías amiloidogénicas como vínculos moleculares entre ambos trastornos. Genes como DJ-1 y PARKIN también han sido asociados con la tumorigénesis del melanoma. **Consideraciones finales:** Se concluye que la asociación entre EP y melanoma requiere vigilancia clínica integrada. La limitación radica en la necesidad de más estudios longitudinales y traslacionales que confirmen esta correlación.

**Palabras clave:** Alfa-sinucleína, Enfermedad de Parkinson, Melanoma.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva, com prevalência crescente nas populações idosas, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e a formação de agregados proteicos contendo alfa-sinucleína, conhecidos como corpos de Lewy (SPILLANTINI MG e GOEDERT M, 2018). Por outro lado, o melanoma é um tumor maligno de pele caracterizado pela proliferação anormal de melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina na pele (GARBE C e LEITER U, 2009). É considerado uma das formas mais agressivas com alta taxa de mortalidade quando diagnosticado em estágios avançados, sendo mais comum em adultos brancos (BRASIL, 2023).

Ainda que a DP e o melanoma sejam doenças distintas, com a DP sendo resultado de uma degeneração celular e o melanoma de proliferação celular, evidências epidemiológicas sugerem uma relação bidirecional entre essas condições (PANG SY, et al., 2019; DALVIN LA, et al., 2017; SUGIER P-E, et al., 2023). Estudos epidemiológicos que avaliam a co-ocorrência de DP e melanoma, revelam que o diagnóstico de melanoma está associado a um risco 4,2 vezes maior de desenvolver DP e pacientes com DP tinham uma probabilidade 3,8 vezes maior de ter melanoma preexistente e tiveram um aumento de duas vezes no risco de desenvolver melanoma posteriormente (DALVIN LA, et al., 2017).

Também, indivíduos com histórico familiar de melanoma tinham duas vezes mais probabilidade de desenvolver DP em comparação com indivíduos que não tinham histórico de melanoma na família (DEAN DN e LEE JC, 2021; DALVIN LA, et al., 2017). Os mecanismos biológicos por trás dessa relação ainda estão sendo estudados, mas já se considera que tanto o metabolismo da melanina quanto a via da alfa-sinucleína possam estar envolvidos (EJMA M, et al., 2020). A proteína alfa-sinucleína, que tem um papel central na patogênese da DP, foi encontrada em níveis elevados em tecidos de melanoma, levantando a hipótese de uma conexão molecular (DEAN DN e LEE JC, 2021; FLYNN MS, et al., 2023).

A melanina é gerada pela oxidação do aminoácido tirosina, seguida por sua polimerização, sendo produzida em células especializadas chamadas melanócitos (GUO L, et al., 2023). No cérebro, existe o pigmento neuromelanina, sintetizado por neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra do mesencéfalo (MORENO-GARCÍA A, et al., 2021). Alterações na melanina estão associadas a cânceres de pele, como o melanoma, enquanto disfunções na neuromelanina estão relacionadas a doenças neurodegenerativas, como a DP (EJMA M, et al., 2020).

É possível que a formação de neuromelanina seja neuroprotetora porque pode atenuar a dopaquinona tóxica, produto da oxidação da tirosina, e ajudar no sequestro de íons metálicos em neurônios da substância negra (MORENO-GARCÍA A, et al., 2021). A falta de neuromelanina torna os neurônios mais suscetíveis ao

estresse oxidativo e leva ao comprometimento da função motora (EJMA M, et al., 2020). Os biomarcadores histológicos auxiliam a diagnosticar e identificar pacientes com melanoma em estágio inicial que provavelmente desenvolverão doença avançada (SANTOS BCO, et al., 2024). A proteína transmembrana MART-1 está presente em melanócitos normais e é amplamente expressa em melanoma (SANTOS BCO, et al., 2024).

Assim, o MART-1 parece ser atualmente o biomarcador histológico mais útil para o diagnóstico de melanoma (SANTOS BCO, et al., 2024). Foi demonstrado que, em muitos casos, a alfa-sinucleína mostra imunorreatividade positiva em células de melanoma positivas e negativas para MART-1, sugerindo que a alfa-sinucleína pode ser um bom biomarcador histológico, pois é expressa em linhas celulares de melanoma, como a SK-MEL 28, indicando também que desempenha um papel na patogênese do melanoma e que pode causar um aumento no risco coexistente de DP e melanoma (MATSUO Y e KAMITANI T, 2010; BOSE A, et al., 2018).

Os mecanismos biológicos por trás dessa relação ainda estão sendo estudados, mas já se considera que tanto o metabolismo da melanina quanto a via da alfa-sinucleína podem ser elos moleculares entre essas doenças. Nesse contexto, vários estudos apontam fatores genéticos compartilhados e vias de sinalização comuns (BOSE A, et al., 2018; EJMA M, et al., 2020; KRASOWSKA D, et al., 2023).

Embora a literatura científica tenha avançado na identificação de fatores que ligam a Doença de Parkinson e o melanoma (BOSE A, et al., 2018; DEAN DN e LEE JC, 2020), ainda são escassas as revisões integrativas que sistematizem essas evidências de forma ampla e atualizada. A ausência de uma síntese que relacione dados epidemiológicos, genéticos e moleculares justifica a necessidade do presente trabalho. Dessa forma, este estudo teve como objetivo descrever as principais evidências disponíveis na literatura científica sobre os mecanismos que explicam a associação bidirecional entre a DP e o melanoma.

## MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada conforme as diretrizes metodológicas de Whittemore e Knafl (2005), organizada em seis fases: (1) Determinar o problema, (2) Busca na literatura, (3) Triagem e seleção dos estudos, (4) Coleta e avaliação dos dados, (5) Integração e interpretação dos resultados e (6) Divulgação clara dos resultados. A questão norteadora desta revisão foi: Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre a relação bidirecional entre a DP e o melanoma, considerando fatores epidemiológicos, genéticos e mecanismos biológicos compartilhados?

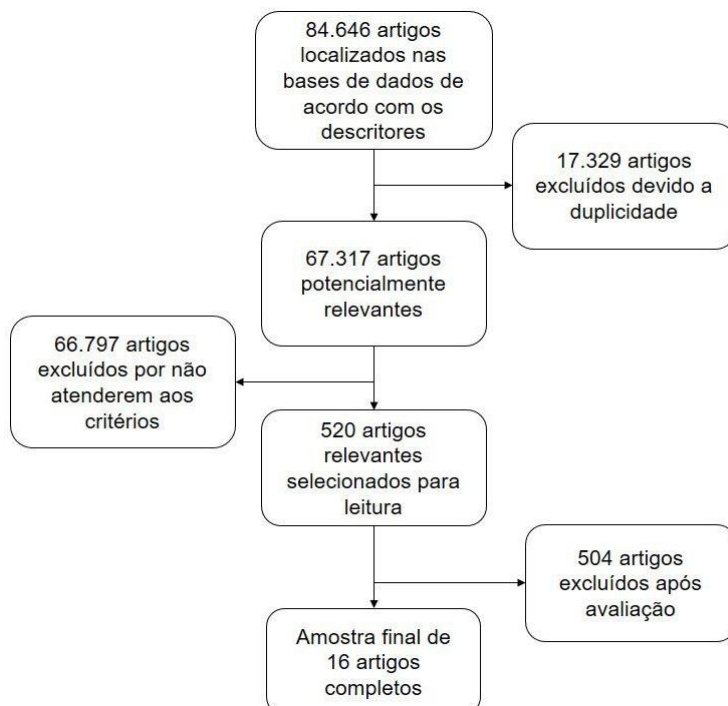
A busca na literatura foi realizada nas bases de dados virtuais PubMed Central (PMC), Science Direct, Scopus e SciELO, utilizando descritores MeSH como: "Parkinson's disease", "melanoma", "neuromelanin", "α-synuclein", "skin-brain axis", "melanogenesis" e "shared molecular pathways", combinados por operadores booleanos AND e OR. O recorte temporal foi de 2010 a 2025. Na fase de busca na literatura, os critérios de inclusão foram artigos com critérios metodológicos robustos, incluindo revisões sistemáticas, estudos epidemiológicos e clínicos, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram excluídos estudos com metodologias frágeis ou reprodutibilidade limitada, artigos de opinião sem embasamento literário, relatos de casos isolados que não possui relevância estatística e publicações com acesso restrito ao conteúdo integral. Além disso, foi descartado artigos cuja abordagem não permitisse inferir conclusões substanciais sobre a interação bidirecional entre as duas patologias, a fim de garantir que o resultado final se baseasse em evidências sólidas e contextualmente relevantes.

## RESULTADOS

Após busca nas bases de dados, foram localizados 84.646 artigos. Destes foram excluídos 17.329 artigos devido a duplicidade e 66.797 por não atender os critérios de inclusão. Foram selecionados 520 artigos para leitura, com amostra final de 16 artigos, esquematizados no fluxograma da (**Figura 1**).

**Figura 1**– Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



**Fonte:** Santos BAS, et al., 2025.

O **Quadro 1** apresenta de maneira resumida os artigos incluídos na amostra final, abrangendo além do título dos artigos, os autores e ano de publicação, e principais achados.

**Quadro 1 – Artigos selecionados para esta revisão integrativa.**

| N | Autor e Ano                          | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Jiménez-Capdeville ME, et al. (2025) | - P-ASyn tem localização nuclear em células da pele, e, sua presença diminui na DP e na transformação maligna dos melanócitos, redistribuindo-se para o citoplasma e espaços intercelulares; - Na fase inicial do melanoma, a localização nuclear da p-ASyn é semelhante à dos controles. Em estágios intermediários, observa-se um aumento de núcleos vazios, e em casos graves, a ausência total de p-ASyn; - A perda de p-ASyn nuclear observada em biópsias de pele de DP e células de melanoma contribui para o reparo ineficiente do DNA, acumulação de danos ao DNA e alterações na transcrição genética.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2 | Zhang L, et al. (2025)               | - Um total de 41 genes diferencialmente expressos (GDEs) sobrepostos foram identificados, incluindo VSNL1, ATP6V1G2 e DNM1, que desempenham papéis críticos em processos biológicos, componentes celulares e funções moleculares relevantes para a patogênese de ambas as doenças; - Os 41 DEGs sobrepostos estavam associados à ligação da tubulina, à ligação da proteína C-terminal e à ligação dos microtúbulos.- O ácido retinoico é um agente terapêutico potencial direcionado aos genes VSNL1, ATP6V1G2 e DNM1, apresentando uma nova abordagem no desenvolvimento de tratamentos para essas doenças; - Os papéis dos genes VSNL1, ATP6V1G2 e DNM1 no microambiente imune de pacientes com DP indicaram uma forte correlação negativa desses genes com monócitos, uma certa correlação negativa com células T ativadas por CD4 e uma certa correlação positiva com mastócitos, sugerindo uma relação próxima entre essas proteínas e o microambiente imunológico na DP. |
| 3 | Quesnel A, et al. (2024)             | - A $\alpha$ -sinucleína, juntamente com DJ-1, pode desempenhar um papel na progressão do melanoma e na quimiossensibilidade, constituindo novos alvos para intervenção terapêutica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4 | Flynn MS, et al. (2023)              | - Melanomas em pacientes com DP mais frequentes na cabeça/pescoço; - 47,6% dos melanomas em pacientes com DP eram <i>in situ</i> ; - Melanomas que já haviam invadido tecidos, apenas 27,3 % dos pacientes com DP apresentaram resposta linfocitária local; - Das 7,3 % de pacientes com DP que desenvolveram metástases, metade das metástases surgiu de tumores primários na cabeça e pescoço.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5 | Krasowska D, et al. (2023)           | - Feomelanina pró-oxidante, eumelanina com possível efeito oxidativo e neuromelanina acumula toxinas/metalos que se liberam e induzem estresse oxidativo, contribuindo à neurodegeneração; - Evidência insípida: não se pode afirmar com segurança que o tratamento de DP intensifique a síntese de melanina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 6 | Niederberger E, et al. (2023)        | - $\alpha$ Syn está envolvida na iniciação e progressão do câncer de pele; - Tanto a inibição global quanto a depleção específica de $\alpha$ Syn em células tumorais diminuem a dor associada ao melanoma e reduzem o crescimento tumoral do melanoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7 | Sugier P-E, et al. (2023)            | - Correlações genéticas positivas significativas entre DP, melanoma e câncer de próstata; - Análises de fenótipos cruzados mostram que a pontuação de risco poligênico da DP foi associada a um maior risco de câncer de mama e inversamente associado ao câncer de ovário.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8 | Dean DN e Lee JC. (2021)             | - Alfa-sinucleína interfere na agregação funcional de Pmel17, alterando a estrutura das fibrilas amiloides.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| N  | Autor e Ano                   | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | Forés-Martos J, et al. (2021) | - Associações inversas significativas de desregulação transcriptômica entre tecidos hipocampais de DA e cânceres de mama, pulmão, fígado, próstata, e entre tecidos da substância negra de DP e cânceres de mama, pulmão e próstata; - Associações diretas significativas de desregulação foram observadas entre DA e DP e cânceres de cérebro e tireoide, bem como entre DP e câncer renal. - Vários processos biológicos, incluindo o sistema imunológico, fosforilação oxidativa, sinalização PI3K/AKT/mTOR e o ciclo celular, foram encontrados desregulados tanto no câncer quanto em doenças neurodegenerativas; - Medicamentos indicados para o tratamento de doenças neurodegenerativas e câncer, como galantamina, selegilina, exemestano e estradiol, foram identificados como moduladores potenciais das comorbidades observadas entre neurodegeneração e câncer; - Associações diretas entre DP e cânceres cerebrais e renais também foram validadas, assim como as associações negativas entre DP e cânceres de mama, pulmão e próstata. |
| 10 | Dean DN e Lee JC. (2020)      | - Fibrilas de $\alpha$ -syn induzem agregação de Pmel17, alterando sua estrutura morfológica; - Fibrilas induzidas por sementeiras cruzadas exibem características similares à $\alpha$ -syn e são propagadas por gerações; - Interferência de $\alpha$ -syn na função de Pmel17 pode explicar a co-ocorrência de DP-melanoma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 11 | Ejma M, et al. (2020)         | - Alfa-sinucleína inibe enzimas da síntese de melanina; - Alfa-sinucleína modula agregação funcional de Pmel17; - Disfunção do eixo PINK1/Parkin em mitofagia e proliferação celular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 12 | Ye Q, et al. (2020)           | - Indivíduos com DP tem risco de desenvolver melanoma entre 2,1 e 3,6 vezes maior do que o esperado na população geral; - Quem teve melanoma apresenta probabilidade elevada de, posteriormente, desenvolver DP; - Identifica fatores de risco compartilhados (idade, genética, exposição a toxinas); - Descreve mecanismos potenciais: interações de $\alpha$ -syn com tirosinase/Pmel17, vias de pigmentação (MC1R/TYR) e disfunção imune.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 13 | Pang SYY, et al. (2019)       | - Envelhecimento é o principal fator de risco, causando disfunção celular progressiva (estresse oxidativo, autofagia prejudicada), mas apenas 2% dos idosos >80 anos desenvolvem DP; - Pesticidas aumentam o risco de DP. Tabagismo e atividade física exercem efeito protetor, mas causalidade é limitada por viés de memória e causalidade reversa; - Mutações mendelianas (SNCA, LRRK2, GBA) são responsáveis por cerca de 5% dos casos de DP. Herdabilidade total da DP estimada em cerca de 30%; - Disfunção mitocondrial, neuroinflamação e acúmulo de $\alpha$ -sinucleína mal dobrada são vias convergentes que levam à neurodegeneração.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 14 | Bose A, et al. (2018)         | - Risco aumentado de melanoma em pacientes com DP; - Genes e mecanismos genéticos compartilhados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 15 | Dalvin LA, et al. (2017)      | - Risco aumentado de melanoma em DP: 3,8x maior em pacientes com DP; - Risco aumentado de DP após melanoma: 4,2x maior; - Risco cumulativo de DP em 35 anos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16 | Matsuo Y e Kamitani T (2010)  | - $\alpha$ -Syn detectada em 86% dos melanomas primários e 85% dos metastáticos; - Expressa em 2/4 linhagens de melanoma (SK-MEL28, MeWo), ausente em linhagens não-melanoma; - Presente em nevus (89 %) e ausente em carcinoma não-melanocítico/pele normal; - Alta expressão de $\alpha$ -syn correlaciona-se com pouca ou nenhuma pigmentação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Fonte: Santos BAS, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

A conexão entre a DP e o melanoma tem sido alvo de diversos estudos, apontando para uma relação que vai além de uma coincidência epidemiológica (DALVIN LA, et al., 2017; DEAN DN e LEE JC, 2021; PANG SYY, et al., 2019). As evidências mostram que pessoas com DP apresentam um risco significativamente maior de desenvolver melanoma (SUGIER P-E, et al., 2023). Por outro lado, quem já foi diagnosticado com melanoma também tem uma chance aumentada de desenvolver DP ao longo da vida (YE Q, et al., 2020). Dados reforçam essa ligação, indicando que a incidência de melanoma pode ser até duas vezes maior em pacientes com DP, enquanto a probabilidade de indivíduos com melanoma desenvolverem DP é cerca de 4,2 vezes maior (DEAN DN e LEE JC, 2021; DALVIN LA, et al., 2017).

Um estudo importante, focado nessa relação, revelou ainda um aumento de sete vezes no risco relativo de melanoma em pacientes com DP, destacando a força dessa associação (DALVIN LA, et al., 2017; SUGIER P-E, et al., 2023). Essas descobertas foram aprofundadas por Flynn MS, et al. (2023), que analisaram 252 pacientes com DP e melanoma. Os autores observaram que os melanomas nesses indivíduos ocorrem com maior frequência em áreas expostas, como cabeça e pescoço, e apresentaram menor resposta linfocitária local. Tal padrão clínico pode sugerir uma vulnerabilidade imunológica associada à neurodegeneração, implicando na necessidade de estratégias de triagem dermatológica precoce para pacientes com DP.

Entre os fatores de risco e os mecanismos biológicos compartilhados, destacam-se o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a regulação imunológica (FLYNN MS, et al., 2023; EJMA M, et al., 2020). Esses processos, que desempenham um papel crucial na evolução da DP, também estão diretamente envolvidos na progressão do melanoma (FLYNN MS, et al., 2023). Isso sugere que alterações no metabolismo celular podem atuar como um elo fisiopatológico entre ambas as condições (EJMA M, et al., 2020; KRASOWSKA D, et al., 2023). O dano oxidativo ao DNA está associado a diversos fatores, como metabolismo celular, exposição a agentes tóxicos, dieta ou acúmulo de radiação UV com o aumento da idade.

Células dopaminérgicas mesencefálicas e melanócitos da pele expressam neuromelanina ou melanina, respectivamente, para neutralizar os efeitos dos radicais livres (JIMÉNEZ-CAPDEVILLE ME, et al., 2025). A neuromelanina, um pigmento gerado pelo metabolismo da dopamina e da noradrenalina, desempenha um papel crucial nessa relação (BOSE A, et al., 2018). Presente nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, ela ajuda a proteger os neurônios ao capturar metais tóxicos e reduzir os danos causados pelo estresse oxidativo, mas sua perda, comum na DP, agrava o dano oxidativo e pode impactar vias de sinalização comuns ao melanoma (KRASOWSKA D, et al., 2023).

Explorando a síntese de melanina e o desenvolvimento tanto do melanoma quanto da DP, tanto os melanócitos, responsáveis pela produção de eumelanina e feomelanina, quanto os neurônios da substância negra, que degeneram na DP, estão envolvidos na conversão do aminoácido tirosina em melanina. A acumulação de melaninas pode gerar substâncias tóxicas ao longo do tempo, levantando questões sobre o papel do tratamento da DP, como o uso de levodopa. A hipótese de que a levodopa estimula a melanogênese ainda é controversa e não foi confirmada por estudos moleculares recentes (KRASOWSKA D, et al., 2023).

A produção de neuromelanina compartilha vias metabólicas com a melanina cutânea, envolvendo enzimas como a tirosinase (TYR) e a tirosina hidroxilase (TH), encontradas tanto nos melanócitos da pele quanto nas células dopaminérgicas da substância negra (BOSE A, et al., 2018). Essa semelhança sugere que alterações nessas vias metabólicas podem oferecer evidências importantes para entender a relação bidirecional entre a DP e o melanoma (KRASOWSKA D, et al., 2023). Variantes genéticas comuns foram identificadas em genes associados ao melanoma e à DP. Alguns exemplos incluem variantes no gene PDCD1, como os SNVs PD1.5 e PD1.7, que foram associados a ambas as condições.

Acredita-se que essas variantes influenciam as respostas imunológicas e podem contribuir para a suscetibilidade compartilhada observada no melanoma e na DP. O gene SLC45A2, que está associado ao melanoma, também foi implicado na DP por meio de seu papel na produção de melanina e no gerenciamento do estresse oxidativo. Avanços recentes em bioinformática reforçam que a associação entre DP e melanoma não é apenas clínica, mas também genética. Nos estudos eles identificaram 41 genes diferencialmente

expressos (DEGs) comuns às duas doenças, destacando-se VSNL1, ATP6V1G2 e DNM1. Esses genes desempenham papéis críticos em processos biológicos compartilhados, incluindo ligação à tubulina, ligação a proteínas C-terminal e ligação a microtúbulos, além de estarem envolvidos no ciclo de vesículas sinápticas e homeostase de pH. (ZHANG L, et al., 2025),

Análises de rede revelaram que esses genes funcionam como nós centrais ("hubs") em interações proteicas, regulando processos como exocitose e ligação à tubulina. Correlações com infiltração imune mostraram que VSNL1 e ATP6V1G2 modulam subtipos de células T e mastócitos em DP e melanoma, explicando parte da comorbidade imunomediada. Mais especificamente, esses genes exibem forte correlação negativa com monócitos, correlação moderadamente negativa com células T CD4+ ativadas e correlação positiva com mastócitos (ZHANG L, et al., 2025), sugerindo um papel dual na supressão da resposta imunológica adaptativa e na ativação de células inflamatórias.

No âmbito translacional, Zhang L, et al. (2025) propuseram ainda rastreios baseados em painéis de DEGs e módulos de co-expressão, combinados com perfis de metabolômica e exposômica, para identificar precocemente indivíduos de alto risco. Além disso, estudo de docking molecular de ácido retinóico revelou forte afinidade por VSNL1, ATP6V1G2 e DNM1, abrindo caminhos para o reposicionamento de fármacos que modulam receptores retinóides, oferecendo uma abordagem adjuvante para interromper mecanismos patogênicos comuns, como estresse oxidativo, desregulação imunológica e disfunção celular. Os DEGs parecem representar um "ponto de convergência molecular" para a comorbidade entre DP e melanoma, integrando sinais metabólicos, imunológicos e estruturais.

Estudos futuros devem validar seu papel como biomarcadores preditivos ou alvos terapêuticos em coortes clínicas longitudinais, reforçando a relevância translacional das descobertas de (ZHANG L, et al., 2025). Além disso, estudos de Quesnel A, et al. (2024) com o gene DJ-1 e alfa-sinucleína ( $\alpha$ -SYN) demonstraram que eles se correlacionam diretamente com o grau de agressividade tumoral no melanoma, sugerindo o seu uso potencial como biomarcador para melanoma e como alvos terapêuticos emergentes. A atuação do gene DJ-1 na regulação do estresse oxidativo, da autofagia e do ciclo celular é amplamente descrita na DP, e sua relevância no contexto tumoral reforça a convergência molecular entre os dois quadros clínicos.

A  $\alpha$ -SYN, uma proteína chave na patogênese da DP, tem um papel importante na regulação da síntese de neuromelanina (DEAN DN e LEE JC, 2020). Pesquisas indicam que a interação entre a  $\alpha$ -SYN e a tirosinase (TYR) pode reduzir a atividade da tirosina hidroxilase (TH), afetando o metabolismo da melanina e criando uma ligação molecular direta entre a DP e o melanoma (DEAN DN e LEE JC, 2020). A perda progressiva de neurônios dopaminérgicos mesencefálicos é acompanhada por marcadores de danos oxidativos ao DNA, alterações na expressão genética e perda da proteção do genoma por  $\alpha$ -SYN e p- $\alpha$ -SYN quando se agregam no citoplasma (FORÉS-MARTOS J, et al., 2021).

A redução da  $\alpha$ -SYN no núcleo celular, evidenciada em amostras de pele de pacientes com DP e em linhagens de melanoma, tem sido associada à deficiência nos mecanismos de reparo do DNA, favorecendo o acúmulo de lesões genômicas, alterações na expressão gênica e desregulação do ciclo celular. Esses eventos não apenas estão implicados na progressão da neurodegeneração característica da DP, mas também podem favorecer processos de transformação tumoral em melanócitos, sugerindo uma possível conexão molecular entre ambas as condições ((JIMÉNEZ-CAPDEVILLE ME, et al., 2025). Jiménez-Capdeville ME, et al. (2025) realizaram medições da quantidade de núcleos positivos para p- $\alpha$ -sinucleína (p- $\alpha$ -SYN) em biópsias de pele humana.

Descobriram que, enquanto a pele saudável exibia 20–60% de núcleos com p- $\alpha$ -SYN (intervalo interquartil: 21,3–63%), em pacientes com Parkinson essa taxa diminuía para 4,8–42% (mediana: 30,5%). Já nos melanomas avançados (estágio Clark 4), o marcador praticamente desaparecia dos núcleos, com redistribuição da proteína para o citoplasma e espaços intercelulares, indicando uma relação inversa entre a presença nuclear de p- $\alpha$ -SYN e a progressão do tumor. Para confirmar esses resultados, analisaram a localização subcelular de p- $\alpha$ -SYN através de imunohistoquímica e microscopia confocal em amostras de nervos periféricos e epiderme.

Observaram que, em indivíduos saudáveis, a p- $\alpha$ -SYN concentrava-se nos núcleos das células de Schwann e ao longo de todas as camadas da epiderme. Em contraste, nas biópsias de Parkinson e melanoma avançado, houve esvaziamento nuclear da proteína, com acúmulo no axoplasma dos nervos e matriz intercelular da pele, padrão que reforça a conexão fisiopatológica entre as duas doenças. Essas descobertas têm implicações clínicas importantes: a quantificação de p- $\alpha$ -SYN nuclear em biópsias de pele poderá servir como método complementar para avaliar o risco em pacientes com Parkinson e identificar estágios de melanoma. Além disso, Jiménez-Capdeville, et al. (2025) sugerem que estratégias para restaurar a localização nuclear da p- $\alpha$ -SYN, potencialmente modulando seu papel no reparo de DNA, podem representar uma futura abordagem terapêutica para ambas as condições, embora esta hipótese ainda não tenha sido testada experimentalmente. A  $\alpha$ -SYN tem sido amplamente investigada por sua relação com os corpos de Lewy e a neurodegeneração característica da DP (DEAN DN e LEE JC, 2020). No caso do melanoma, níveis elevados dessa proteína também foram detectados, sugerindo um possível envolvimento na proliferação tumoral (NIEDERBERGER E, et al., 2023).

Além disso, a interação entre a  $\alpha$ -SYN e o Pmel17, um amiloide funcional ligado à melanogênese, reforça a hipótese de que vias amiloidogênicas compartilhadas desempenham um papel relevante na patogênese tanto da DP quanto do melanoma (DEAN DN e LEE JC, 2020; NIEDERBERGER E, et al., 2023). A identificação de biomarcadores comuns como  $\alpha$ -SYN e DJ-1 em tecidos cutâneos e neurais reforça a possibilidade de abordagens diagnósticas integradas (MATSUO Y e KAMITANI T, 2010; QUESNEL A, et al., 2024). A expressão dessas proteínas em melanomas de pacientes com DP pode viabilizar o desenvolvimento de testes preditivos ou estratégias terapêuticas personalizadas.

A identificação de vias moleculares e biomarcadores comuns entre DP e melanoma pode, no futuro, permitir a personalização da triagem e do tratamento de pacientes com risco aumentado (DEAN DN e LEE JC; JIMÉNEZ-CAPDEVILLE ME, et al., 2025). Além disso, o uso de algoritmos genômicos e de painéis multiplex poderá facilitar o rastreamento precoce dessas condições em populações específicas (ZHANG L, et al., 2025). O impacto clínico dessa relação destaca a importância de estratégias preventivas, como a realização de triagens regulares para detectar lesões pigmentadas em pacientes com DP (DALVIN LA, et al., 2017). Além disso, a combinação de ferramentas diagnósticas baseadas em biomarcadores com uma vigilância ativa pode contribuir de maneira significativa para a melhoria dos resultados clínicos em populações de risco (FLYNN MS, et al., 2023).

Apesar dos avanços, muitos dos estudos analisados ainda apresentam limitações metodológicas, como tamanhos amostrais reduzidos, viés de seleção e ausência de padronização no controle de fatores de confusão (FLYNN MS, et al., 2023). Também se observa uma escassez de pesquisas longitudinais multicêntricas com validação funcional dos achados moleculares (SUGIER P-E, et al., 2023; KRASOWSKA D, et al., 2023). Futuras investigações devem priorizar abordagens integradas, combinando dados clínicos, moleculares e ambientais, com o intuito de construir modelos preditivos mais robustos (FORÉS-MARTOS J, et al., 2021; NIEDERBERGER E, et al., 2023). Estudos translacionais, que aliem biologia experimental a dados clínico-epidemiológicos, poderão elucidar os mecanismos causais dessa relação bidirecional. A colaboração entre áreas como neurologia, dermatologia, genética e oncologia será fundamental para consolidar esse campo emergente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa demonstrou que a associação bidirecional entre a DP e melanoma é sustentada por mecanismos moleculares comuns, como estresse oxidativo e alterações na regulação imunológica. A relação das proteínas como alfa-sinucleína e a DJ-1, além de vias relacionadas à melanogênese, fortalece a hipótese de conexões biológicas entre ambas as condições. Evidências genéticas recentes apontam para uma base compartilhada que pode justificar a maior incidência cruzada entre essas doenças. Diante disso, reforça-se a necessidade de vigilância clínica integrada, com triagem dermatológica em pacientes com DP e acompanhamento neurológico em indivíduos com melanoma. Embora os achados sejam promissores, destaca-se a importância de novos estudos longitudinais e translacionais para confirmar essas relações e

orientar intervenções diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. Os achados desta revisão destacam não apenas a importância de uma vigilância clínica compartilhada entre especialidades, mas também o potencial de descoberta de alvos terapêuticos comuns. Essa integração entre neurologia e oncologia pode representar um novo paradigma na abordagem de doenças aparentemente distintas, mas interligadas em nível molecular.

## REFERÊNCIAS

1. BOSE A, et al. Parkinson's disease and melanoma: Co-occurrence and mechanisms. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018; 8(3): 385-398.
2. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Melanoma cutâneo. 2023. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 18 set. 2024.
3. DALVIN LA, et al. Parkinson disease and melanoma: Confirming and reexamining an association. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017; 92(7): 1070-1079.
4. DEAN DN e LEE JC. Defining an amyloid link between Parkinson's disease and melanoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(37): 22671-22673.
5. DEAN DN e LEE JC. Linking Parkinson's disease and melanoma: Interplay between  $\alpha$ -synuclein and Pmel17 amyloid formation. *Movement Disorders*. 2021; 36(7): 1489-1498.
6. EJMA M, et al. The links between Parkinson's disease and cancer. *Biomedicines*. 2020; 8(10): 416.
7. FLYNN MS, et al. Clinicopathologic characteristics of melanoma in patients with Parkinson disease. *JID Innovations*. 2023; 3(2): 100173.
8. FORÉS-MARTOS J, et al. Transcriptomic and genetic associations between Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and cancer. *Cancers*. 2021; 13(12): 2990.
9. GARBE C e LEITER U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinical Dermatology*. 2009; 27(1): 3-9.
10. GUO L, et al. Recent advances and progress on melanin: From source to application. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5): 4360.
11. JIMÉNEZ-CAPDEVILLE ME, et al. Nuclear alpha-synuclein in Parkinson's disease and the malignant transformation in melanoma. *Neurology Research International*. 2025; 1-10.
12. KRASOWSKA D, et al. Melanin-the éminence grise of melanoma and Parkinson's disease development. *Cancers*. 2023; 15(23): 5541.
13. MATSUO Y e KAMITANI T. Parkinson's disease-related protein, alpha-synuclein, in malignant melanoma. *PloS One*. 2010; 5(5): 10481.
14. MORENO-GARCÍA A, et al. The neuromelanin paradox and its dual role in oxidative stress and neurodegeneration. *Antioxidants*. 2021; 10(1): 124.
15. NIEDERBERGER E, et al. Distinct molecular mechanisms contribute to the reduction of melanoma growth and tumor pain after systemic and local depletion of alpha-synuclein in mice. *FASEB J*. 2023; 37: 23287.
16. PANG SYY, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2019; 8: 23.
17. QUESNEL A, et al. Uncovering potential diagnostic and pathophysiological roles of  $\alpha$ -synuclein and DJ-1 in melanoma. *Cancer Medicine*. 2024; 13(1): 6900.
18. SANTOS BCO, et al. Análise molecular do melanoma: Papel dos biomarcadores na personalização do tratamento. *Molecular analysis of melanoma: Role of biomarkers in treatment personalization*. *Ciências da Saúde*. 2024; 28(137).
19. SPILLANTINI MG e GOEDERT M. Neurodegeneration and the ordered assembly of  $\alpha$ -synuclein. *Cell and Tissue Research*. 2018; 373(1): 137-148.
20. SUGIER P-E, et al. Investigation of shared genetic risk factors between Parkinson's disease and cancers. *Movement Disorders*. 2023; 38(4): 604-615.
21. WHITTEMORE R e KNAFL K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005; 52(5): 546-553.
22. YE Q, et al. Association between Parkinson's disease and melanoma: Putting the pieces together. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020; 12: 60.
23. ZHANG L, et al. Exploring the underlying molecular connections: A bioinformatics approach to link melanoma and Parkinson's disease. *Frontiers in Genetics*. 2025; 16: 1526018.