

Genetica en diagnostiek van familiair melanoom

R. van Doorn

*Dermatoloog, afdeling Huidziekten,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:
Remco van Doorn
E-mail: rvandoorn@lumc.nl*

Melanoom treft jaarlijks ongeveer 6000 personen in Nederland. In bijna 10% van de gevallen komt melanoom bij meer leden van een familie voor. Men spreekt van familiair melanoom bij het voorkomen van drie of meer invasieve melanomen in een familie waarvan twee bij eerstegraadsverwanten. In het LUMC wordt al meer dan dertig jaar intensief onderzoek gedaan naar de genetische oorzaken van het familiair voorkomen van melanoom en het management van patiënten en hun familieleden met sterk verhoogd risico op melanoom. Speciale spreekuren gericht op patiënten met familiair melanoom en dysplastische naevi bestaan sinds 1982 op de afdeling Huidziekten. Diagnostisch genetisch testen van patiënten in Nederland met familiair melanoom op kiembaanmutaties in het *CDKN2A*- en het *CDK4*-gen wordt aangeboden door de afdeling Klinische Genetica van het LUMC sinds 1998. DNA-analyse bij patiënten met familiair melanoom wordt in Nederland voornamelijk in het LUMC uitgevoerd; het betreft meer dan 750 families in Nederland. Geadviseerd wordt om patiënten te verwijzen voor genetische counseling en desgewenst DNA-analyse wanneer wordt voldaan aan de criteria

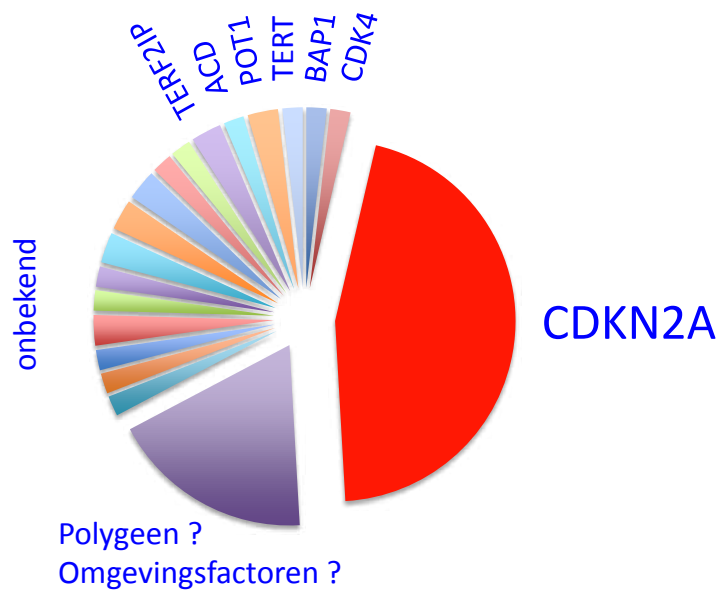
voor de diagnose familiair melanoom, maar ook bij families met twee eerstegraadsverwanten met een invasief melanoom, families met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom en een verwant met pancreascarcinoom, patiënten met drie of meer melanomen, patiënten met melanoom en pancreascarcinoom en patiënten met melanoom vastgesteld voor het 18^e levensjaar.

Familiair melanoom wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het *CDKN2A*-gen in ongeveer 39% van de Nederlandse patiënten. In de meeste gevallen is deze mutatie een 19 bp-deletie in exon 2 van dit gen, een mutatie die ook wel de p16-leidenmutatie genoemd wordt.¹ In de omgeving van Leiden, met name in Katwijk, leven veel dragers van deze p16-leidenmutatie. Het *CDKN2A*-gen codeert voor twee eiwitten, het p16-eiwit dat betrokken is bij regulatie van de celcyclus, en het p14-eiwit dat een functie heeft bij de response op DNA-schade. Inactiverende mutaties in het *CDKN2A*-tumorsuppressorgen verstoren in de meeste gevallen de functie van beide eiwitten. Bij de ontwikkeling van melanoom gaat door somatische mutaties, deleties of promoter hypermethylatie de functie van het intacte *CDKN2A*-allel verloren; tezamen met mutaties in oncogenen en andere tumorsuppressorgen kan dit in maligne transformatie van melanocyten resulteren. Wanneer de genetische oorzaak van het familiair voorkomen van melanoom bekend is, spreekt men ook wel van erfelijk melanoom. Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het

CDKN2A-gen wordt soms FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma)-syndroom genoemd. Draggers van een mutatie in het CDKN2A-gen hebben ongeveer 70% kans op ontwikkeling van melanoom. Een deel van hen ontwikkelt meerdere melanomen. Het risico op melanoom wordt beïnvloed door andere genetische factoren, zoals genvarianten in het MC1R-gen, en door blootstelling aan ultraviolette straling.² Draggers van een CDKN2A-mutatie hebben een geschat risico op ontwikkeling van pancreascarcinoom van ongeveer 17%. In het LUMC wordt aan dragers van een CDKN2A-mutatie vanaf de leeftijd van 45 jaar screenend onderzoek van de pancreas (MRI, endoscopische echografie) aangeboden.³ Ook het risico op hoofd-halstumoren en andere maligniteiten is verhoogd bij CDKN2A-mutatiedragers.⁴ De identificatie van CDKN2A als een melanoompredispositiegen in 1993 werd een jaar later gevolgd door de vondst van een activerende mutatie in het CDK4-gen als mogelijke oorzaak. Echter, in slechts 1% van de gevallen wordt erfelijke predispositie om melanoom te ontwikkelen veroorzaakt door een mutatie in het CDK4-gen.⁵

Tot voor kort was er geen genetische oorzaak gevonden in 60% van de gevallen van familiair melanoom. Omdat de verantwoordelijke erfelijke factor in het merendeel van de gevallen onbekend is, is het vaak niet goed mogelijk om door middel van DNA-onderzoek vast te stellen of een persoon waarin melanoom bij meer familieleden voorkomt drager is van deze erfelijke factor en verhoogd risico op melanoom heeft. Vanaf 2009 zijn er door toepassing van sequencingtechnologieën nieuwe, zeldzame kiembaanmutaties ontdekt die ieder een klein percentage van familiale clustering van melanoom kunnen verklaren (figuur 1). Leden van families waarin deze kiembaanmutaties aangetoond worden, blijken veelal niet alleen verhoogd risico op melanoom, maar ook op een aantal andere tumortypen te hebben. De identificatie van deze nieuwe melanoompredispositiegenen is dan ook niet alleen behulpzaam bij de presymptomatische diagnostiek bij familieleden, maar maakt ook vroegdiagnostiek en preventie van andere vormen van kanker bij dragers van deze mutaties mogelijk. Bovendien leert de functie van de genen getroffen door kiembaanmutaties in patiënten met familiair melanoom ons veel over de pathogenese van melanoom.

In families waarin bij meer leden oogmelanoom en huidmelanoom voorkwam, zijn erfelijke mutaties in het BAP1 (*BRCA1-associated protein-1*)-gen aangetoond.⁶ Het BAP1-gen codeert voor een deubiquitinerend eiwit met een functie in onder meer DNA-schadeherstel en apoptose van cellen. Wereldwijd zijn inactiverende BAP1 mutaties inmiddels aangetoond in tientallen families. Een klein percentage van de familiairmelanoomgevallen wordt veroorzaakt door BAP1-mutaties en deze mogelijkheid moet vooral overwogen worden bij het voorkomen van oogmelanoom in een familie. Draggers van een BAP1-mutatie hebben een verhoogde kans op oog-



Figuur 1. Genetische basis van familiair melanoom.

melanoom en huidmelanoom, maar ook op mesothelioom, niercelcarcinoom en basaalcelcarcinoom. Bovendien ontwikkelen dragers atypische benigne melanocyttaire huidtumoren die MIBAITs (*melanocytic BAP1-associated intradermal tumours*) of BAPomas worden genoemd. Dit betreft roze en roodbruine bolronde papels, met kenmerkende veranderingen bij histopathologisch onderzoek. Vanwege verhoogd risico op verschillende tumortypen bij dragers van BAP1-mutaties is periodieke oncologische screening door middel van beeldvormend onderzoek aangewezen.

Mutaties in de promotor van het TERT-gen vormen een uiterst zeldzame genetische verandering verantwoordelijk voor familiale clustering van melanoom en verschillende andere tumortypen.⁷ Het TERT-gen codeert voor de reverse transcriptasecomponent van het telomerase holo-enzym, dat de uiteinden van de chromosomen (telomeren) verlengt en stabiliseert. De mutatie in de promotor van TERT leidt tot hogere expressie en bevordert daarmee het vermogen van cellen om onder verschillende omstandigheden te blijven prolifereren. Deze TERT-promoter mutaties zijn vooralsnog niet in Nederlandse patiënten met familiair melanoom aangetoond. Hoewel zeldzaam als erfelijke mutatie komen somatische, verkregen TERT-promoter mutaties frequent voor in melanoom (meer dan 40%) en andere tumortypen.⁸

Volgend op deze bevinding dat de bescherming van telomeren geassocieerd is met het risico op de ontwikkeling van melanoom zijn oorzakelijke mutaties in het POT1 (*protection of telomeres 1*)-gen aangetoond in verscheidene familiair melanoom gevallen, waaronder Nederlandse.⁹ Het POT1-gen codeert voor een component van het zogenoemde shelterin eiwitcomplex dat de telomeren beschermt. Draggers

van mutaties in *POT1* hebben een sterk verhoogd risico op melanoom, en op andere tumortypen waaronder glioom en chronische lymfocyttaire leukemie.

Onlangs is van mutaties in twee andere shelterin complex-genen, *TERF2IP* (*telomeric repeat binding factor 2 interacting protein*) en *ACD* (*adrenocortical dysplasia protein*), aangetoond dat deze het risico op melanoom sterk verhogen.¹⁰ Opnieuw gaat het om zeldzame mutaties die slechts in enkele families met melanoom geïdentificeerd zijn. Het resultaat van beide mutaties is opnieuw gestoorde regulatie van het onderhoud van de telomeren.

Mutaties in de *CDKN2A*-, *CDK4*-, *BAP1*-, *TERT*-, *TERF2IP*- en *ACD*-genen zijn zeer zeldzaam en elk geassocieerd met een sterk verhoogd risico op melanoom; het relatief risico van dragers op melanoom is groter dan 20 en het absoluut risico op melanoom bij dragerschap bedraagt meer dan 50%. Een deel van de familiale clustering van melanoom wordt verklaard door dragerschap van erfelijke mutaties en genvarianten die geassocieerd zijn met matig verhoogd risico op melanoom. Het risico op melanoom bij dragers van deze genvarianten is twee- tot zevenmaal hoger dan in de algemene populatie. Het betreft onder meer een specifieke mutatie in het *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*)-gen, die leidt tot hogere activiteit van de *MITF*-transcriptiefactor.¹¹ *MITF* induceert de expressie van tientallen genen betrokken bij melanine biosynthese, celcyclusregulatie en apoptose in melanocyten. Ook dragers van erfelijke mutaties in *MC1R* (*melanocortine 1-receptor*)-gen en het *SLC45A2* (*solute carrier family 45 member 2*)-gen hebben een matig verhoogd risico op melanoom.¹²

De genetische basis van bijna de helft van de gevallen van familiair melanoom is nog niet gekend. Men veronderstelt autosomaal dominante overerving van een zeldzame mutatie met hoge penetrantie vanwege het voorkomen van melanoom bij meer vrouwelijke en mannelijke leden in meer generaties. Enkele andere genmutaties zijn uit recente studies naar voren gekomen, maar nog onvoldoende bevestigd. Een klein deel van de gevallen van familiair melanoom ontstaat mogelijk in de context van erfelijke syndromen zoals xeroderma pigmentosum en oculocutane albinisme. Er zou echter ook sprake kunnen zijn van polygene overerving, waarbij dragerschap van meer en wellicht specifieke combinaties van genvarianten de oorzakelijke factor vormt. Blootstelling aan omgevingsfactoren zoals ultraviolette straling, gammastraling, gebruik van genotoxische en immunosuppressieve medicatie heeft een bijdragende rol bij een deel van de gevallen. Tot voor kort werd bij familiair melanoom het voorkomen van mutaties in *CDKN2A* en *CDK4* geanalyseerd. Voor de klinische genetische DNA-diagnostiek wordt in het LUMC thans gebruikgemaakt van *next generation sequencing* om het gehele panel van mutaties en een aantal laagrisicogenvarianten geassocieerd met risico op melanoom te

testen. Daarnaast wordt op het researchlaboratorium van de afdeling Huidziekten getracht om nieuwe melanoompredisponerende mutaties te identificeren bij patiënten met familiair melanoom met behulp van whole genome sequencing. De identificatie van nieuwe genmutaties verantwoordelijk voor erfelijk verhoogd risico en familiair voorkomen van melanoom is van invloed op de genetische counseling van patiënten en hun verwanten. Daarnaast is de controle door de dermatoloog van patiënten met verhoogd risico op melanoom vanwege dragerschap van melanoompredisponerende genmutaties verbeterd door toepassing van total body fotografie, dermatoscopie met gedigitaliseerde beeldanalyse, in-vivoconfocale microscopie, ramanspectroscopie, elektrische impedantiespectroscopie en andere geavanceerde diagnostische modaliteiten.

LITERATUUR

1. Rhee JI van der, Krijnen P, Gruis NA, et al. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in *CDKN2A*. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:281-8.
2. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, et al. Association of *MC1R* variants and host phenotypes with melanoma risk in *CDKN2A* mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1568-83.
3. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-19.
4. Snoo FA de, Bishop DT, Bergman W, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in *CDKN2A* founder mutation (*p16*-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008;14:7151-57.
5. Zuo L, Weger J, Yang Q, et al. Germline mutations in the *p16INK4a* binding domain of *CDK4* in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12:97-99.
6. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in *BAP1* predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018-21.
7. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. *TERT* promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339:959-61.
8. Heidenreich B, Rachakonda PS, Hemminki K, Kumar R. *TERT* promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev* 2014;24:30-37.
9. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. *POT1* loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet* 2014;46:478-81.
10. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes *ACD* and *TERF2IP* in familial melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2014;107:dju408.
11. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation defective *MITF* germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480:94-8.
12. Law MH, Bishop DT, Lee JE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 2015;47:987-95.



SAMENVATTING

Ongeveer 10% van de patiënten gediagnosticeerd met melanoom blijkt een of meer aangedane verwanten te hebben. Men spreekt van familiair melanoom bij het voorkomen van drie of meer invasieve melanomen in een familie waarvan twee bij eerstegraadsverwanten. In het LUMC wordt al meer dan dertig jaar intensief onderzoek gedaan naar de genetische oorzaken van familiair melanoom en het management van patiënten met verhoogd risico op melanoom. In Nederland ligt een mutatie in het CDKN2A-gen, dat codeert voor de p16- en p14-tumorsuppressoreiwitten, ten grondslag aan familiair melanoom in 39% van de gevallen. Toepassing van nieuwe DNA-sequencingtechnologieën heeft geresulteerd in de identificatie van enkele andere zeer zeldzame melanoompredisponerende genmutaties. Erfelijk verhoogd risico op melanoom wordt veroorzaakt door mutaties in de CDKN2A-, CDK4-, BAP1-, TERT-, POT1-, TERF2IP- en ACD-genen. Bij klinisch diagnostisch DNA-onderzoek kunnen alle nu bekende melanoompredisponerende genmutaties worden geanalyseerd. In een substantieel deel van de gevallen is de genetische basis van familiair voorkomen van melanoom echter nog niet opgehelderd. Dragers van mutaties in de onlangs geïdentificeerde melanoompredispositiegenen hebben verhoogd risico op verschillende andere vormen van kanker zoals glioom, mesotheliom en niercelcarcinoom waarvoor gerichte oncologische screening kan worden aangeboden.

TREFWOORDEN

familiair melanoom – genetica

SUMMARY

Approximately 10% of patients with melanoma have a positive family history of melanoma. Familial melanoma is defined as the occurrence of three or more invasive melanomas in a family, two of which in first-degree relatives. The genetic causes of familial melanoma and the management of patients at increased risk of melanoma have been the subject of intense research for over thirty years now. In The Netherlands 39% of cases of familial melanoma are caused by a germline mutation of the CDKN2A gene, encoding the p16 and p14 tumour suppressor proteins. Application of novel DNA sequencing technologies has resulted in the identification of several additional rare high penetrance melanoma susceptibility gene mutations. Inherited increased risk of melanoma is caused by mutations in the CDKN2A, CDK4, BAP1, TERT, POT1, TERF2IP and ACD genes. In clinical genetic DNA testing all these gene mutations can now be analyzed. However, in a substantial proportion of cases the genetic basis of melanoma susceptibility has not yet been clarified. Carriers of mutations in these recently identified melanoma-susceptibility genes are at increased risk of developing other types of tumours including glioma, mesothelioma and renal cell cancer, for which oncology screening can be offered to carriers.

KEYWORDS

familial melanoma – genetics