

Phänotyp-Genotyp-Korrelation des familiären Melanoms

Die Einschätzung des individuellen Melanomrisikos und die Kenntnis der Risikofaktoren sind wichtige Voraussetzungen zur Reduktion der Morbidität und Mortalität des Melanoms. Die seit Jahrzehnten zunehmende Inzidenz dieser malignen Erkrankung in den westlichen Ländern stellt eine medizinische, gesundheitsökonomische und gesundheitspolitische Herausforderung dar. Das Risiko, an einem kutanen Melanom zu erkranken, wird bestimmt durch ein komplexes Wechselspiel zwischen äußeren und inneren (genetischen) Faktoren. Im Folgenden werden genetische Grundlagen und Möglichkeiten zur genetischen Testung erörtert.



I. Okamoto, Wien

Das familiäre Melanom

Zu den bereits allgemein bekannten Risikofaktoren zählt der helle Hauttyp, dessen erhöhtes Risiko für Melanome zumindest zur Verbesserung von Sonnenschutzprodukten und zur Sensibilisierung der Allgemeinheit betreffend Vermeidung von Sonnenbränden geführt hat. Reiht man jedoch die Risikofaktoren nach Wertigkeit, dann wird deutlich, wie stark der Einfluss genetischer Faktoren auf die Melanomentstehung ist (Tab. 1).

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass der helle Hauttyp und die Zeichen von Sonnenschäden der Haut eher eine geringe Bedeutung haben, was die Häufigkeit der Melanomentstehung anbelangt. Die wichtigsten Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese und die eigene Anamnese. Auch die Zahl der Nävi ist teils genetisch vorbestimmt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Prädisposition zur Proliferation von Melanozyten genetisch bedingt ist und sowohl zur Bildung von Nävi als auch von Melanomen anregt. Zirka 10% der Melanompatienten haben eine positive Familienanamnese. Allerdings gibt es daneben noch weitere Merkmale für familiäre Melanome (Tab. 2). So haben Personen mit zwei oder mehr Melanomen sowie einem frühen Auftreten eines Melanoms eine Prädisposition für familiäre Melanome. Zählt man Patienten mit diesen Kriterien zusammen, dann sind mehr als 50% der Melanome genetisch bedingt, was auch bedeutet, dass das Risiko einer Erkrankung ebenso an die Nachkommen weitergegeben werden könnte.

	Risiko
Familienanamnese	20x–60x
Vorangegangenes Melanom	10x
Anzahl von Muttermalen	<6x
Aktinische Hautschädigungen	4x
Hellhäutige Personen	2x

Tab. 1: Melanomrisiko

lienanamnese und die eigene Anamnese. Auch die Zahl der Nävi ist teils genetisch vorbestimmt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Prädisposition zur Proliferation von Melanozyten genetisch bedingt ist und sowohl zur Bildung von Nävi als auch von Melanomen anregt. Zirka 10% der Melanompatienten haben eine positive Familienanamnese. Allerdings gibt es daneben noch weitere Merkmale für familiäre Melanome (Tab. 2). So haben Personen mit zwei oder mehr Melanomen sowie einem frühen Auftreten eines Melanoms eine Prädisposition für familiäre Melanome. Zählt man Patienten mit diesen Kriterien zusammen, dann sind mehr als 50% der Melanome genetisch bedingt, was auch bedeutet, dass das Risiko einer Erkrankung ebenso an die Nachkommen weitergegeben werden könnte.

Genetische Grundlagen

CDKN2A ist das bekannteste Gen, das für das Auftreten von familiären Melanomen verantwortlich gemacht werden kann. Allerdings ist gleich einschränkend festzuhalten, dass sich nur 30–40% aller familiären Melanome durch pathogenetische Mutationen in *CDKN2A* erklären lassen. Dieses

kleine Gen kodiert für 2 Proteine (p16 und p14ARF) und besteht aus 2 Exonen (p14ARF) bzw. 3 Exonen (p16). Beide fungieren als Tumorsuppressorproteine. p16 ist verantwortlich für den Zellzyklus. p14ARF, das mit p16 das 2. Exon teilt, stabilisiert ein weiteres prominentes Tumorsuppressorprotein, das p53. Mutationen im Exon 2 betreffen daher beide Proteinprodukte und sind mit einem besonders hohen Risiko für eine Melanomentstehung assoziiert. Träger einer pathogenetischen Mutation haben je nach geografischer Lage ein Risiko zwischen ca. 60% (Europa) und 90% (Australien), bis zum 80. Lebensjahr an einem Melanom zu erkranken. Dass das Risiko in Australien höher ist als in Europa, spiegelt das bereits erwähnte Wechselspiel exogener sowie genetischer Faktoren wider. Des Weiteren ist bekannt, dass Mutationen im *CDKN2A*-Gen auch das Risiko für Pankreaskarzinome erhöhen. Auch das häufigere Auftreten von Brust-, Dickdarm- und Lungentumoren wurde beschrieben. Die Melanomerstdiagnose wird bei Trägern von *CDKN2A*-Mutationen häufig in jungem Alter gestellt. Oft leiden diese Patienten an mehreren Melanomen. Wissenschaftlich interessant sind Mutationen von *CDKN2A*

auch aufgrund ihrer geografischen Verteilung. Die meisten Mutationen sind typisch für bestimmte Länder, sodass man von sogenannten „founder mutations“ spricht. Da allerdings nur 30–40% aller familiären Melanome Mutationen im *CDKN2A*-Gen aufweisen, bleibt der Großteil der familiären Melanome ungeklärt in Bezug auf die genetische Ursache. In den letzten Jahren wurden zwar Mutationen in anderen Genen beschrieben, diese kommen aber nur sehr selten vor. Dazu gehört zum Beispiel *CDK4*. Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle weiter unten in der Signalkaskade des *CDKN2A*-Gens und führt entsprechend zu einem vergleichbar hohen Risiko. Erst kürzlich wurden Mutationen im *POT-1*, *MITE*, *TERT* und *BAP-1* beschrieben. Allerdings sind diese Mutationen ebenfalls selten und erklären gemeinsam mit *CDKN2A* nicht einmal die Hälfte aller vermeintlich genetisch bedingten Hochrisikopatienten.

Interessant ist die Tatsache, dass diese Hochrisikomutationen nicht mit einer bestimmten phänotypischen Eigenschaft assoziiert sind. Sie haben (nach derzeitigem Wissensstand) weder mit der Pigmentierung noch mit der Produktion des für die Bräunung erforderlichen Melanins zu tun. *BAP-1* stellt hierbei die einzige Ausnahme dar: Träger weisen zahlreiche hellfarbige, kalottenförmige Nävi (ähnlich wie dermale Nävi) auf. Ein weiteres Charakteristikum von *BAP-1*-Mutationen ist allerdings, dass zwar kutane Melanome vorkommen können, die meisten Tumoren jedoch uveale Melanome sind, die sich biologisch wie auch klinisch von dem kutanen Pendant unterscheiden.

Neben diesen Hochrisikomutationen ist auch eine Vielzahl von Niedrigrisikovarianten bekannt. Diese genetischen Varianten sind viel häufiger als pathogene Mutationen, bringen jedoch ein niedrigeres Risiko mit sich. Das bekannteste Gen für diese Varianten ist *MC1R*. Dieses kleine, nur aus einem einzigen Exon bestehende Gen entscheidet, ob das dunklere Eumelanin (bei Wildtyp) oder das hellere und weniger protektive Phäomelanin (sogenannte r- oder R-Varian-

ten) produziert wird. Somit hat es einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion der Haut bei Sonnenexposition. Phäomelanin ist von der Farbe her rotbräunlich und bietet weniger Schutz vor ultravioletten (UV-) Strahlen. Personen mit bestimmten Varianten neigen auch zu roten Haaren, der Bildung von Sommersprossen und bekommen leichter einen Sonnenbrand. Sie erreichen selbst nach „Vorbräunen“ in Solarien nicht die dunkle Farbe von Wildtypträgern und bleiben so weiterhin empfindlich gegenüber UV-Strahlen. Außerdem bildet Phäomelanin unter zellulärem Stress Radikale und erhöht so das Risiko einer malignen Entartung.

In einem Tiermodell konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass diese Wirkung auch unabhängig von der UV-Strahlung zu beobachten ist. Mäuse mit *MC1R*-Varianten (und somit auch mit rotem Fell) entwickelten Melanome auch ohne vorherige UV-Strahlenexposition. Dies lässt auf einen Mechanismus schließen, der sogar ohne UV-Strahlung zur Melanom-entstehung führt. Beim Menschen ist das Risiko eines Melanoms abhängig von der Art der Variante und im Durchschnitt 1,5–2-mal (manchmal bis zu 5-fach) erhöht verglichen mit dem Wildtyp. Trotz der eher geringen Erhöhung des Risikos können diese *MC1R*-Varianten in Kombination miteinander das Risiko erheblich erhöhen. Diese steigernde Wirkung ist auch in Kombination mit Hochrisikomutationen wie der des *CDKN2A*-Gens beschrieben. Selbst bei Vorhandensein einer Hochrisikomutation erhöhen die Varianten des *MC1R*-Gens das Risiko noch zusätzlich.

Genetische Testung

Eine genetische Testung kann Personen, bei denen der Verdacht auf familiäre Melanome besteht, angeboten werden (Tab. 2). Es ist dabei sehr wichtig, zu vermitteln, dass diese Testung nicht zur Bestimmung des Risikos der Betroffenen dient. Wenn ein Melanompatient (bei dem die Kriterien für das familiäre Melanom erfüllt sind) negativ in Bezug auf pathogene Mutationen im *CDKN2A*-Gen

Personen oder Familien, bei denen folgende Kriterien zutreffen, wird eine genetische Beratung empfohlen:

Zwei oder mehr Blutsverwandte in einer Linie mit Melanom
Patienten mit zwei oder mehr primären Melanomen
Patienten jünger als 50 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Tab. 2: Definition familiärer Melanome

ist, schließt dieses Ergebnis ein vererbtes Risiko nicht aus, da ja nur 30–40% der Fälle positiv sind. Bei diesen Personen ist anzunehmen, dass eine Mutation in einem anderen Gen das hohe Risiko verursacht. Wird man jedoch fündig, so besteht die Möglichkeit, die Angehörigen auf ihre Risiken zu testen. Dann kann man zwischen Träger und Nichtträger unterscheiden und eine entsprechende Risikoeinschätzung anbieten. Bei 60–70% der Fälle (ohne Mutationen im *CDKN2A*-Gen) besteht daher diese Möglichkeit nicht. Leider wird jedoch ein negatives Ergebnis fälschlicherweise als eine Entwarnung wahrgenommen. Viele nehmen reflektorisch an, dass dann das Risiko nicht vererbt werden kann. Das Risiko besteht auch bei einem negativen Ergebnis entsprechend der Definition von familiären Melanomen. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Ao. Univ.-Prof. Dr. Ichiro Okamoto
Abteilung für Allgemeine Dermatologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ichiro.okamoto@meduniwien.ac.at
■ 1509