



# Wat erfelijke ziekten ons leren over pigmentvorming

M.A.M. van Steensel

**Dit artikel bespreekt op beknopte wijze een aantal erfelijke stoornissen van de pigmentvorming en wat deze ons leren. Pigmentatie is een ingewikkeld gebeuren, waarin talrijke processen nauwkeurig op elkaar moeten worden afgestemd. Het is wellicht nog het meest verbazingwekkend dat dit doorgaans vlekkeloos verloopt.**

In de dagelijkse praktijk ziet de dermatoloog echter met regelmaat afwijkingen van de pigmentvorming. Denk bijvoorbeeld aan leverschimmelen (lentigo senilis/solaris) in de verouderende huid. Deze zijn het gevolg van chronische blootstelling aan ultraviolette B-straling (UVB). Hoe dat tot lentigines kan leiden is onduidelijk. UVB beschadigt het erfelijk materiaal (DNA) van cellen in de huid. Men kan zich voorstellen dat abnormale groei of afwijkend gedrag van een getroffen cel het gevolg is. Maar welke moleculaire mechanismen zijn verantwoordelijk? En welk celtype?

Nauwgezette bestudering van genetisch bepaalde pigmentstoornissen verschaft een mogelijk antwoord op deze vraag. Talrijke lentigines zijn een kenmerk van meerdere erfelijke huidziekten (genodermatosen), maar worden vooral gezien in de zogeheten 'RASopathieën'. Dit is een groep van erfelijke aandoeningen, veroorzaakt door activerende mutaties in genen die coderen voor onderdelen van de RAS-MAPK-sig-naal-cascade. [1] Deze signaalroute bepaalt mede of en hoe snel pigmentcellen (melanocyten) zich vermenigvuldigen. Als zodanig speelt ze een sleutelrol in het ontstaan van melanoom. [2]

Aldus kan men veronderstellen dat lentigo solaris ontstaat nadat UVB in de melanocyt een gen in de RAS-MAPK-cascade beschadigt. Overmatige celgroei is het gevolg. Dit scenario wordt ondersteund door de waarneming van BRAF-mutaties in lentigo-malignamelanoom. [3] Met moderne technologie zoals eencellige sequencing kan men verder de hypothese op betrekkelijk eenvoudige wijze toetsen.

## HET MECHANISME VAN PIGMENTVORMING

Het voorgaande maakt duidelijk dat erfelijke aandoeningen basale biologische mechanismen kunnen ontsluiten. Dit overzicht beperkt zich tot de voornaamste stappen in de pigmentvorming. Ik bespreek deze kort, gevolgd door een beknopt overzicht van de geassocieerde genodermatosen. Deze hebben steeds meerdere varianten (te vinden in de OMIM database, [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)). Dit komt

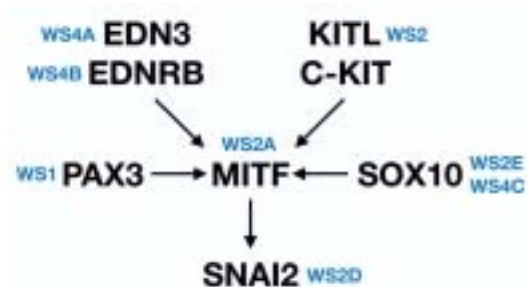
doordat verschillende genen nauw samenwerken bij iedere stap in de pigmentproductie. Voor details: zie elders verschenen overzicht-artikelen. [4-6]

### Stap 1: vorming en migratie van de neurale lijst

Melanocyten komen voort uit de neurale lijst (crista neuralis, CN). Dit is een uiterst mobiele populatie van cellen, afkomstig uit het neuro-ectoderm. Deze maakt niet alleen pigmentcellen, maar draagt ook bij aan (onder andere) het aangezicht en delen van het perifeer zenuwstelsel, vooral in de darm. [7] We weten dit dankzij het waardenburgsyndroom (WS), waarbij de migratie van CN-cellen is verstoord.

### Waardenburgsyndroom (meerdere varianten)

Er zijn meerdere varianten bekend van deze autosomaal dominante aandoening. Alle zijn het gevolg van mutaties in verschillende genen die samenwerken bij de migratie van CN-cellen en het starten van de pigmentsynthese (figuur 1). Alle typen WS gaan gepaard met de klassieke trias van gebrek



*Figuur 1. Het signaalnetwerk verantwoordelijk voor migratie van de neurale lijst, zoals aan het licht gebracht door de verschillende typen waardenburgsyndroom (WS).*

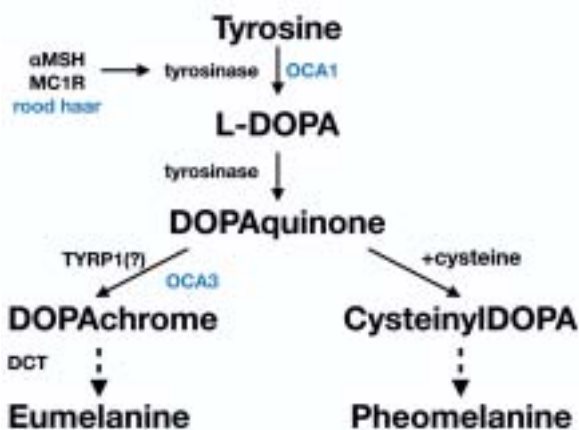
*EDN, endotheline; EDNRB, endothelin receptor type B; KITL, KIT ligand; C-KIT, proto-oncogen c-KIT; MITF, melanogenesis associated transcription factor; PAX, paired box; SOX, SRY Box. MITF, PAX3 en SOX10 zijn transcriptiefactoren.*

Dermatoloog, Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore en Skin Research Institute of Singapore, Agency for Science, Technology and Research, Singapore

aan pigment in gelaat, iris en haar, wijd uiteenstaande ogen en gehoorverlies. Sommige varianten veroorzaken daarnaast de ziekte van Hirschsprung, al dan niet met perifere neuropathie (type 4C).

### Stap 2: synthese van melanine

Melanocyten maken twee typen pigment: eumelanine (zwart/bruin) en feomelanine (rood/geel). Het laatste is verantwoordelijk voor de roze kleur van tepels en lippen in mensen met een lichte huid. [8] Blootstelling aan UVB leidt tot DNA-schade in keratinocyten. De TP53-activatie die daarvan het gevolg is, geeft aanleiding tot productie van pro-opiomelanocortine (POMC). POMC is het pre-prohormoon van  $\alpha$ -melanocytstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH). Een nevenproduct van POMC is  $\beta$ -endorfine. Dit molecuul is verantwoordelijk voor de verslavende werking van zonnebanken. [9,10]  $\alpha$ -MSH bindt aan de melanocortine 1-receptor (MC1R), die op zijn beurt de transcriptiefactor MITF inschakelt. De laatste zet vervolgens de pigmentsynthese in gang (figuur 2). Verlaagde activiteit van MC1R is geassocieerd met rood haar, lichte huid en sproeten en een verhoogde kans op melanoom (OMIM #266300).



Figuur 2. De biosynthese van melanine, met de daarvoor noodzakelijke enzymen. Deficiëntie daarvan leidt tot oculocutaan albinisme (OCA). Er zijn nog andere typen OCA, die worden veroorzaakt door mutaties in eiwitten die niet direct betrokken zijn bij de pigmentsynthese. Een voorbeeld is rood haar, geassocieerd met verminderd functioneren van de melanocortinereceptor 1 (MC1R). DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylalanine; TYRP1, tyrosinase related protein 1; DCT, DOPACHROME tautomerase.

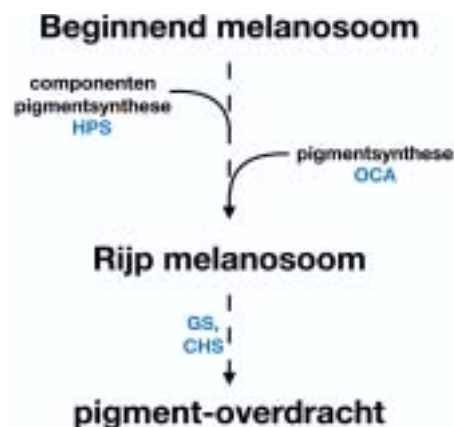
### Oculocutaan albinisme (OCA, meerdere varianten)

De eerste stap in melaninesynthese is de omzetting van tyrosine naar DOPAquinone, gecatalyseerd door tyrosinase. Het ontbreken van dit enzym leidt tot oculocutaan albinisme type I (OCA1), zonder twijfel de bekendste erfelijke pigments-toornis. [11] Mensen met OCA1 ontberen alle pigment in huid, haar en ogen. Als nog enige tyrosinaseactiviteit resteert, is het resultaat OCA1B, *yellow type-albinisme*. Voor de productie van eumelanine zijn twee enzymen nodig: DCT en TYRP1. Verlies van TYRP1-activiteit veroorzaakt rufusalbinisme, een zeldzame

variant gekenmerkt door rood haar en roodbruine huid in mensen met normaliter donkere huidskleur. [12]

### Stap 3: biogenese en rijping van melanosomen

Pigmentvorming vindt plaats in het melanosoom. In dit gespecialiseerde organel slaan eu- en feomelanine als copolymeren neer op vezels met een amyloidstructuur, gevormd door het eiwit PMEL. [13] De biogenese van melanosomen is een proces met minstens vier stappen (figuur 3), die we kennen door zeer zeldzame vormen van syndromaal albinisme. [14,15] In de eerste drie wordt de machinerie voor pigmentsynthese afgeleverd, zodat pigment kan worden afgezet op de PMEL-vezels. In de laatste stap wordt het melanosoom zelf naar de melanocyttaire dendrieten vervoerd. Middels deze structuren levert de melanocyt pigment aan maximaal veertig keratinocyten.



Figuur 3. Sterk vereenvoudigd overzicht van melanosoombiogenese. Hermansky-pudlaksyndroom (HPS) wordt veroorzaakt door stoornissen in transport van de machinerie voor pigmentsynthese naar het melanosoom. Het griscellisyndroom (GS) en het chediak-higashisyndroom (CHS) ontstaan als de overdracht van pigment naar de keratinocytte verstoord is.

### Hermansky-pudlaksyndroom (HPS, meerdere varianten)

Stap 2 en 3 in de melanosoombiogenese zijn verstoord in de verschillende varianten van HPS. [16] Dit zeldzame, maar zeer kenmerkende fenotype bestaat uit onvolledig oculocutaan albinisme met verhoogde bloedingsneiging. Het blijkt dat de rijping van bloedplaatjes basale mechanismen deelt met die van melanosomen. Sommige typen HPS zijn daarnaast geassocieerd met immuundeficiëntie (HPS2) of longfibrose (HPS1/4). Dit komt doordat antigeenpresentatie en de productie van surfactant transporteiwitten gebruiken die ook nodig zijn voor de rijping van melanosomen. Het is intrigerend om te zien hoe de natuur steeds dezelfde gereedschappen gebruikt om gelijksoortige problemen op te lossen.

### Stap 4: overdracht van pigment naar de keratinocyt

In deze stap wordt het rijpe melanosoom naar de dendrieten verplaatst en van daaruit overgedragen aan de keratinocyt. Het transport naar de dendrieten vereist dat het melanosoom wordt overgedragen van microtubuli naar actine vezels die

zich dicht bij de celmembraan bevinden. Verstoring van dat proces leidt tot het griscellisyndroom (GS). Het is nog onzeker hoe de overdracht van dendriet naar keratinocyt plaatsvindt. Er zijn aanwijzingen dat dit proces verstoord is in het chédiak-higashisyndroom (CHS).

### Griscellisyndroom (drie varianten)

Deze zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoening leidt tot zilverkleurig haar met een lichte huid. GS1 is daarnaast geassocieerd met neurologische afwijkingen, GS2 met immunodeficiëntie. De betrokken eiwitten zijn onderdeel van één complex. [17]

### Chédiak-higashisyndroom

Mensen met CHS hebben albinisme, verhoogde bloedingsneiging, immunodeficiëntie en neurologische afwijkingen. De ziekte wordt veroorzaakt door verlies van LYST, een eiwit dat betrokken is bij secretie van lysosomen en verwante structuren. [18] Wellicht helpt LYST het melanosoom van dendriet naar keratinocyt te transporteren.

## CONCLUSIE

Dit overzicht laat zien hoe erfelijke stoornissen in de pigmentvorming de onderliggende werking blootleggen. Dit model is ook van toepassing op andere erfelijke (huid)aandoeningen. Door hun genetische en biologische basis op te helderen kan men nieuwe biologische mechanismen vinden. Die kunnen dan doelwit zijn voor behandeling van de genodermatose, maar ook van meer voorkomende kwalen. Een goed voorbeeld is de ontwikkeling van PI3K-remmers. Deze nieuwe geneesmiddelen worden gebruikt om sommige overgroeisyndromen te behandelen, maar kunnen ook worden ingezet bij borstkanker. Kortom: erfelijke aandoeningen verdienen onze aandacht. Niet alleen omdat onze patiënten ze hebben, maar ook omdat ze ons uiteindelijk helpen veelvoorkomende ziekten beter te behandelen.

## LITERATUUR

1. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell* 2017;170(1):17-33.
2. Halaban R, Krauthammer M. RASopathy gene mutations in melanoma. *J Invest Dermatol* 2016;136(9):1755-9.
3. Lang J, MacKie RM. Prevalence of exon 15 BRAF mutations in primary melanoma of the superficial spreading, nodular, acral, and lentigo maligna subtypes. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):575-9.
4. Serre C, Busuttill V, Botto J-M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci. Wiley/Blackwell* (10.1111); 2018 ;11:159.
5. van Steensel MAM. Making the invisible visible. *Semi Cell Dev Biol* 2016;52:58-65.
6. Que SKT, Weston G, Suchecki J, Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin Dermatol* 2015;33(2):147-58.
7. Zhang D, Ighaniyan S, Stathopoulos L, et al. The neural crest: a versatile organ system. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102(3):275-98.
8. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a017046-6.
9. van Steensel MAM. UV addiction: a form of opiate dependency. *Arch Dermatol* 2009;145(2):211-1.
10. Fell GL, Robinson KC, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE. Skin  $\beta$ -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell* 2014;157(7):1527-34.
11. Giebel LB, Strunk KM, King RA, Hanifin JM, Spritz RA. A frequent tyrosinase gene mutation in classic, tyrosinase-negative (type IA) oculocutaneous albinism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(9):3255-8.
12. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (*uw*) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):981-8.
13. Berson JF, Theos AC, Harper DC, Tenza D, Raposo G, Marks MS. Proprotein convertase cleavage liberates a fibrillogenic fragment of a resident glycoprotein to initiate melanosome biogenesis. *J Cell Biol* 2003;161(3):521-33.
14. Raposo G, Marks MS. Melanosomes - dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(10):786-97.
15. Sitaram A, Marks MS. mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells. *Physiol* 2012;27(2):85-99.
16. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006;19(1):19-42.
17. Hume AN, Ushakov DS, Tarafder AK, Ferenczi MA, Seabra MC. Rab27a and MyoVa are the primary Mlph interactors regulating melanosome transport in melanocytes. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 17):3111-22.
18. Cullinane AR, Schäffer AA, Huizing M. The BEACH is hot: a LYST of emerging roles for BEACH-domain containing proteins in human disease. *Traffic* 2013;14(7):749-66.

## SAMENVATTING

Dit overzichtartikel bespreekt erfelijke stoornissen in de pigmentvorming en wat deze ons leren over menselijke biologie.

## TREFWOORDEN

pigment – genodermatose – albinisme

## SUMMARY

This review discusses hereditary disorders of pigmentation and what those can tell us about human biology.

## KEYWORDS

pigment – genodermatosis – albinism

Gemelde belangenverstremgeling

Geen

## Subsidies

Het werk van prof. van Steensel wordt ondersteund door Industry Alignment Fund-Prepositioning Program subsidies van de Biomedical Research Council, Singapore (H17/01/a0/004, Skin Research Institute of Singapore en H17/01/a0/008, Acne and Sebaceous Gland Program), ontvangt financiële ondersteuning van Hyphens Pharmaceuticals en ondersteuning via het A\*STAR Research Attachment Program.

## CORRESPONDENTIEADRES

Maurice van Steensel

E-mail: maurice\_vansteensel@sris.a-star.edu.sg