



Rationale voor therapeutische toepassing van JAK-remmers bij vitiligo

M.B.M. Teunissen

Vitiligo is een progressieve huidziekte met een wereldwijde prevalentie van 0,5–2%, gekenmerkt door scherp-begrensde gedepigmenteerde maculae, veroorzaakt door eliminatie van pigment-producerende melanocyten in de aangedane huid. Hoewel de exacte etiologie van de melanocytdestructie nog onbekend is, lijken meerdere factoren een rol te spelen, zoals omgevings- en genetische factoren, oxidatieve stress, metabole afwijkingen en inflammatie. Vitiligo wordt gezien als een auto-immuunziekte waarbij eigen melanocyten als lichaamsvreemd worden herkend door het immuunsysteem en een afweerreactie tegen melanocyten ontstaat. Auto-reactieve CD8 T-cellen spelen een hoofdrol bij deze immunrespons evenals verschillende cytokinen, zoals interferon- γ (IFN- γ), interleukinen (IL) en chemokinen. Binding van cytokinen aan hun cytokinereceptor leidt tot intracellulaire triggering van Janus kinase (JAK) enzymen. Enkele cytokinen die essentieel betrokken zijn bij de initiatie en ontwikkeling van vitiligo gebruiken deze JAK gemedieerde signaaltransductie. Interferentie van deze activeringsroute door JAK-remmers lijkt daarom een veelbelovende therapeutische optie om de progressie van vitiligo te remmen. De eerste door de EMA goedgekeurde JAK-remmer, ruxolitinib crème (Opzelura) laat een substantiële repigmentatie zien na topicale applicatie en onderschrijft de gunstige therapeutische waarde van JAK-remmers bij vitiligo.

PATHOGENESE

Om te begrijpen waarom JAK-remmers als veelbelovende therapie voor vitiligo kunnen worden beschouwd is het belangrijk om eerst de rol van het immuunsysteem in de pathogenese van vitiligo te begrijpen en welke rol cytokinen spelen in de overactieve immunrespons die tot vitiligo leidt. In de afgelopen decades zijn er verschillende theorieën geponeerd om het verlies van melanocyten in de vitiligolaesies te verklaren. [1,2] Zo is er de neurale theorie waarbij wordt uitgegaan van een neurochemische mediator, afkomstig van zenuwuiteinden en toxisch voor nabijgelegen melanocyten. De zelfdestructie theorie gaat ervan uit dat melanocyten tijdens het melanogenese-proces bepaalde stoffen produceert welke toxisch zijn voor cellen zelf. Volgens de theorie van de defecte adhesie laten melanocyten los van de omringende keratinocyten waarna ze transepidermaal geëlimineerd worden. Alle genoemde theorieën kunnen gelijktijdig plaatsvinden wat ook wel de convergentietheorie wordt genoemd. Tegenwoordig wordt algemeen

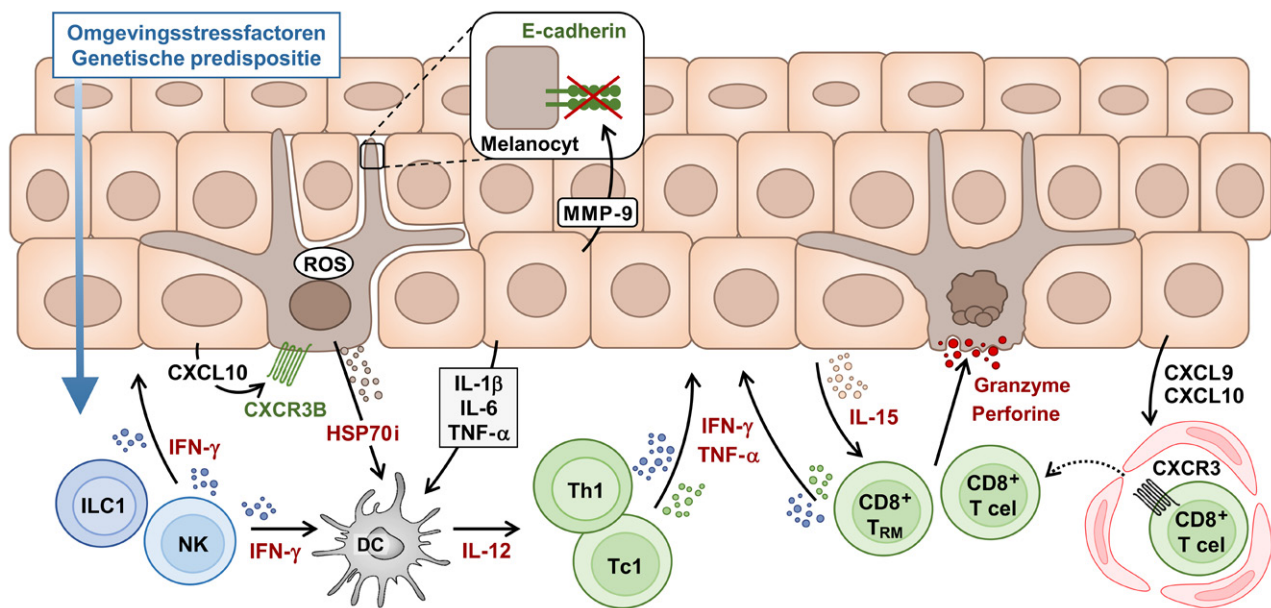
aangenomen dat vitiligo een auto-immuunziekte is waarbij de melanocyten gedood worden door autocytotoxische CD8 T-cellen, die specifiek gericht zijn tegen antigene determinanten van de melanocyt.

Naast een duidelijke genetische predispositie, zijn er bij vitiligo ook intrinsieke afwijkingen gevonden, niet alleen in melanocyten, maar ook in keratinocyten en fibroblasten, en zelfs in de niet-laesionale huid. [1,2] Vitiligo melanocyten hebben een verhoogde aanmaak van zogenoemde *reactive oxygen species* (ROS) en tegelijkertijd verminderde antioxidant mechanismen wat ze gevoeliger maakt voor oxidatieve stress. Uit beschadigde melanocyten komen diverse factoren vrij die het immuunsysteem activeren, waaronder *inducible heat shock protein 70* (HSP70i), een gevaarsignaal dat dendritische cellen moduleert waardoor ze auto-reactieve T-cellen gaan activeren. [3] Het belang van HSP70i bij vitiligo is in experimentele muismodellen aangetoond waarbij werd laten zien dat behandeling met een gemuteerd HSP70i depigmentatie kon voorkomen en ook herstel van pigmentatie kon worden bereikt. [4]

ROL VAN CYTOKINEN

Een belangrijke rol bij het initiëren van vitiligo wordt vervuld door interferon gamma (IFN- γ) die in grote hoeveelheden wordt geproduceerd door *natural killer* (NK) cellen en groep-1 *innate lymphoid cells* (ILC1) wanneer ze gestimuleerd worden met stress factoren zoals ROS en HSP70i. [5] NK-cellen en ILC1 worden beide in verhoogde frequenties aangetroffen in huid en bloed van vitiligopatiënten. IFN- γ stimuleert keratinocyten tot een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokinen zoals tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interleukine-1 bèta (IL-1 β), IL-6 en IL-15 (figuur 1). Verder stimuleert IFN- γ keratinocyten tot een verhoogde productie van chemokinen, in het bijzonder CXCL9 en CXCL10, die belangrijk zijn voor het rekruteren van T-cellen, waaronder auto-reactieve CD8 T-cellen. De receptor voor beide chemokinen is CXCR3 en wordt op de celmembraan tot expressie gebracht door gepolariseerde type-1 CD4 helper T-cellen (Th1) en type-1 CD8 cytotoxische T-cellen (Tc1), beide gekenmerkt door productie van IFN- γ en TNF- α . [6] Deze CXCR3-positieve T-cellen die de huid in migreren versterken de productie van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen door keratinocyten (figuur 1).

Universitair docent en immunoloog, afdeling, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, Amsterdam



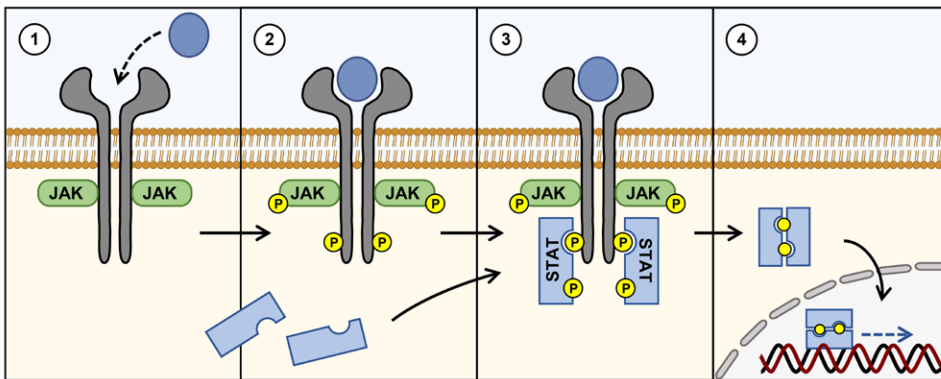
Figuur 1. Schematische weergave van de pathogenese van vitiligo. Als gevolg van externe stress, en versterkt door IFN- γ afkomstig van NK cellen en ILC1, produceren keratinocyten diverse factoren, zoals CXCL9 en CXCL10 die CXCR3-positieve CD8 T-cellen recruteren en het enzym MMP9 dat E-cadherin afbreekt en zo zorgt melanocyten loslaten van omringende keratinocyten. Beschadigde melanocyten scheiden factoren uit die het immuunsysteem activeren (bijvoorbeeld HSP70i) en er komen melanocyt-geassocieerde moleculen vrij, waardoor dendritische cellen gestimuleerd worden om auto-reactieve CD8 T-cellen te induceren. Tevens worden ook type-1 T-cellen gestimuleerd tot IFN- γ en TNF- α productie wat de productie van pro-inflammatoire factoren door keratinocyten verder versterkt. Een deel van de T-cellen zijn zogenaamde resident memory T-cellen (T_{RM} cellen) die langdurig in de huid verblijven en van hun homeostase en functie afhankelijk zijn van IL-15 geproduceerd door de basale keratinocyten. Auto-reactieve CD8 T-cellen kunnen melanocyten killen door granzyme- en perforine-geïnduceerde apoptose. Binding van CXCL10 aan de CXCR3B receptor op melanocyten en ook het loslaten van melanocyten induceren apoptose van melanocyten.

De T-cellen in de huid kunnen grofweg onderverdeeld worden in recirculerende geheugen T-cellen en residente geheugen (resident memory) T-cellen (T_{RM}) die langdurig in de huid aanwezig blijven, zelfs lang nadat de immunrespons voorbij is. Melanocyt-specifieke cytotoxische CD8 T_{RM} vormen een kleine fractie (0,5–2%) van het T-celinfiltreet in vitiligohuid, en zijn meestal gelokaliseerd in de epidermis dichtbij de overgebleven melanocyten in de peri-laesionale huid en zijn tevens terug te vinden in niet-laesionale huid. [6] IL-15 wordt geproduceerd door basale keratinocyten en is een belangrijke factor voor de generatie, homeostase en functieversterking (verhoging IFN- γ expressie en cytotoxische capaciteit) van T_{RM} . In een muismodel voor vitiligo is aangetoond dat behandeling met een antilichaam gericht tegen de IL-15 receptor ervoor zorgt dat de IFN- γ productie door T_{RM} wordt geremd, de T_{RM} uit de laesies worden gedepleteerd en een duurzame repigmentatie ontstaat. [7] Deze resultaten suggereren dat blokkering van de IL-15 signalering een therapeutische optie zou kunnen zijn.

Overproductie van IL-17 wordt in verband gebracht met auto-immuunziekten. Meerdere studies hebben verhoogde aantallen Th17 cellen en IL-17 niveaus gevonden in vitiligo, maar de rol die IL-17 zou hebben in de pathogenese is onduidelijk. T-cellen uit vitiligohuid hebben een IL-17 productie die vergelijkbaar is met T-cellen uit gezonde controle huid, maar significant lager dan de productie van IL-17 door T-cellen uit

psoriasis huid. [6] Een klinische pilotstudie met de anti-IL-17 biologic secukinumab is teleurstellend verlopen omdat bij de meeste vitiligo patiënten er sprake was van verdere depigmentatie. [8]

Melanocyten en keratinocyten zijn met elkaar verbonden door adhesiemoleculen, zoals E-cadherin. Onder invloed van IFN- γ en TNF- α wordt de productie van metalloprotease-9 (MMP-9) door keratinocyten gestimuleerd. Dit enzym degradeert E-cadherin waardoor melanocyten loslaten met als gevolg apoptose van melanocyten. [9] IL-6 afkomstig van fibroblasten en keratinocyten verlaagt de expressie van E-cadherin en draagt hierdoor ook bij aan het verbreken van contact tussen melanocyten en keratinocyten. [2] Melanocyten brengen CXCR3 iso-vorm B (CXCR3B) tot expressie die verder verhoogd kan worden door IFN- γ . Na binding van ligand CXCL10 aan deze receptor wordt er een signaleringsroute geactiveerd die uiteindelijk leidt tot apoptose van de melanocyt. Er is aangetoond dat met een CXCR3B antagonist de CXCL10-geïnduceerde melanocyt celdood voorkomen kan worden. [5] Wanneer vitiligo melanocyten gestimuleerd worden met IFN- γ en CXCL10 dan brengen ze HLA-DR (MHC klasse II molecuul) en co-stimulatie moleculen tot expressie en kunnen ze eigen antigenen presenteren en zo de aanzet geven tot een anti-melanocyt immunrespons.



Figuur 2. Schematische weergave van de JAK-STAT signaaltransductie route. (1) JAK eiwitten zijn geassocieerd met het intracellulaire deel van cytokinereceptoren. (2) Na binding van het cytokine worden JAK enzymen geactiveerd die zorgen voor fosforylering van de cytokinereceptor en JAK zelf. (3) Als volgende stap zorgt JAK voor fosforylering van het STAT eiwitten, (4) die vervolgens dimeren vormen welke naar de celkern migreren en binden aan specifieke DNA sequences om zo de transcriptie van target genen reguleren.

JAK-STAT SIGNAALTRANSDUCTIE

Nadat cytokinen binden aan hun betreffende receptor wordt er intracellulair een activeringsmechanisme opgestart om de cel te activeren. Bij een deel van de cytokinereceptoren (type I en type II cytokinereceptoren) verloopt de intracellulaire activering via de zogenoemde Janus-kinase (JAK) en *signal transducer and activator of transcription* (STAT) signaleringsroute. In de pathogenese van vitiligo spelen IFN- γ , IL-6 en IL-15 een belangrijke rol en de receptoren voor deze cytokinen maken gebruik van de JAK-STAT route voor het doorgeven van een activeringssignaal. TNF- α , IL-1 β , IL-17 spelen ook een rol in vitiligo, maar de receptoren voor deze cytokinen signaleren niet via de JAK-STAT route. [10]

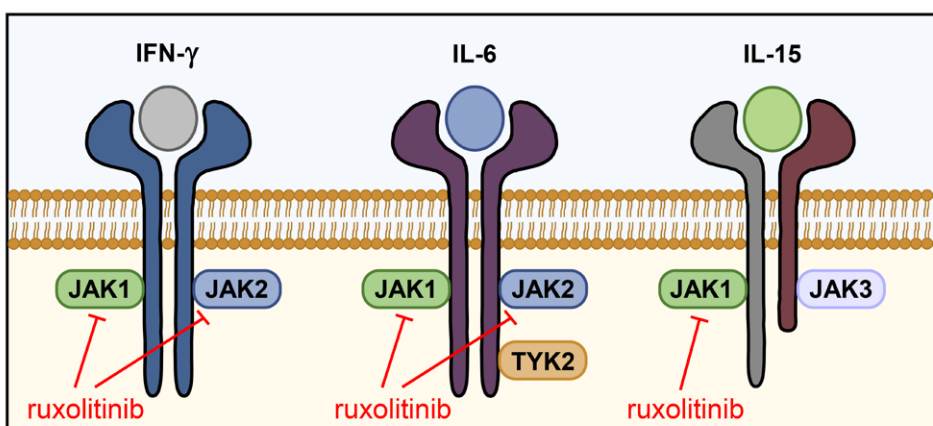
De JAK familie omvat vier verschillende enzymen: JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2 (TYK2). De naam "Janus" is afgeleid van de Romeinse god Janus, die bekendstaat om zijn dubbele gezicht, en symboliseert de unieke structuur van deze enzymen met twee tyrosinekinase domeinen. Bij de mens zijn er zeven STAT-eiwitten bekend: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, en STAT6. Binding van een cytokine induceert een conformatieverandering in de cytokinereceptor, wat leidt tot activering van de receptor en van de JAK moleculen die met de receptor zijn geassocieerd. De JAK enzymen fosforyleren tyrosine-residuen welke aanwezig zijn op het JAK molecuul zelf en op het intracellulaire deel van de cytokinereceptor (figuur 2). Hierdoor ontstaan er koppelingsplaatsen voor STAT moleculen die na binding aan de cytokinereceptor

eveneens gefosforyleerd worden. Vervolgens vormen de gefosforyleerde STAT moleculen homo- of heterodimeren en migreren naar de celkern waar ze binden aan specifieke STAT-bindingsplaatsen op het DNA waar ze de genexpressie reguleren door te fungeren als transcriptionele activatoren of repressoren. [10] De cytokinereceptoren vertonen variatie in de JAK moleculen die gebruikt worden voor de signaaltransductie. De IFN- γ receptor maakt voor signalering gebruik van JAK1 en JAK2 terwijl de IL-15 receptor signaleert via JAK1 en JAK3 (figuur 3).

In huidbiopten van vitiligopatiënten is aangetoond dat de mRNA expressie van JAK1 en JAK3 verhoogd is in peri-laesionale huid, en in laesionale huid zelfs nog hoger, in vergelijking tot niet-laesionale huid en gezonde controle huid. In een andere studie werd aangetoond dat de verhoogde JAK1 expressie significant verminderde na smal-band ultraviolet B therapie en was gecorreleerd met een verlaagde *vitiligo area scoring index* (VASI). [11]

WAAROM JAK-REMMERS BIJ VITILIGO?

Ontregeling van het immuunsysteem, wat leidt tot overmatige productie van pro-inflammatoire cytokines, is een kenmerk bij het ontstaan en in stand houden van inflammatoire en auto-immuunziekten als reumatoïde artritis, psoriasis, artritis psoriatica, alopecia areata en atopisch eczeem. In de afgelopen kwart eeuw zijn diverse biologics ontwikkeld die cytokinereceptoren blokkeren of cytokinen neutraliseren en



Figuur 3. Cytokinereceptoren signaleren via verschillende JAK moleculen. De IFN- γ receptor signaleert via JAK1 en JAK2. De IL-6 receptor maakt voor signalering gebruik van JAK1, JAK2 en TYK2, terwijl de IL-15 receptor gebruik maakt van JAK1 en JAK3. Ruxolitinib (Opzelura) is een JAK1/2 remmer en kan de signalering van deze cytokinereceptoren remmen.

die effectief bleken bij de behandeling van deze immuunge- medieerde ziekten. Toepassing van biologics kent echter wel nadelen, zoals antigeniciteit en de noodzaak tot parenterale toediening. In het begin van deze eeuw werd een nieuwe klasse van ontstekingsremmers ontwikkeld die deze nadelen niet heeft, de zogenaamde *small molecule inhibitors*. Het zijn kleine organische moleculen die in staat zijn om specifieke eiwitten, enzymen of andere moleculaire doelen in het lichaam te remmen of te blokkeren. Door de geringe omvang kunnen ze gemakkelijk door biologische membranen dringen, waardoor ze geschikt zijn voor orale toediening of zelfs topicaal kunnen worden toegepast. Een goed voorbeeld zijn de JAK-remmers die selectief de signalering van cytokinereceptoren remmen die voor hun functie afhankelijk zijn van JAK-STAT signaaltransductie. In tegenstelling tot een biologic, die maar een enkele activatieroute blokkeert, kunnen JAK-remmers de functie van meerdere cytokinereceptoren tegelijkertijd blokkeren. Er zijn verschillende soorten JAK-remmers beschikbaar: specifiek voor één type JAK, kan meerdere typen JAK moleculen remmen of blokkeert de hele JAK familie. Bijvoorbeeld, een specifieke JAK1-remmer kan de signalering van receptoren voor IFN- γ , IL-6 en IL-15 blokkeren.

Vitiligo wordt beschouwd als een auto-immuunziekte met een prominente rol voor JAK-STAT-afhankelijke cytokinereceptoren. Verschillende JAK-remmers zijn al goedgekeurd door de EMA voor behandeling van diverse andere immuungemedieerde ziekten en worden succesvol toegepast in de kliniek. Het lag daarom voor de hand dat het therapeutische effect van JAK-remmers ook bij vitiligo is onderzocht. [11-14] Inmiddels is ruxolitinib crème (Opzelura), een JAK1/2 remmer (figuur 3), geregistreerd voor de behandeling van non-segmentale vitiligo bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, maar nog niet verkrijgbaar in Nederland. Een flink aantal JAK-remmers worden momenteel getest in fase 2 en fase 3 klinische studies en lijken veelbelovend om repigmentatie te bewerkstelligen of progressie van vitiligo te stoppen: baricitinib (JAK1/2-remmer; oraal, al dan niet in combinatie met fotherapie), upadacitinib (JAK1-remmer; oraal), povorcitinib (JAK1-remmer; oraal), tofacitinib (JAK1/3-remmer; cream), ifidancitinib (JAK1/3-remmer; oraal), brepocitinib (JAK1/TYK2-remmer; oraal), cerdulatinib (JAK/SYK-remmer; gel), ritlecitinib (JAK3/TEC-remmer; oraal). [11-14] De laatste twee remmers blokkeren naast JAK ook tyrosinekinasen SYK of TEC en hoewel deze niet direct betrokken zijn bij de signalering van cytokinereceptoren, kunnen ze wel een rol spelen bij de modulatie van cytokine-signalering via kruisverbindingen en crosstalk tussen verschillende signaalroutes binnen cellen van het immuunsysteem.

CXCL9, CXCL10, en IL-15 levels lijken geen voorspellende waarde te hebben over de therapeutische respons bij behandeling met JAK-remmers. [14] In een vitiligo muismodel is aangetoond dat JAK-remmers zorgen voor repigmentatie maar dat hierbij geen depletie van T_{RM} plaatsvindt. [15] Gezien de belangrijke rol van CD8 T_{RM} cellen bij vitiligo zou het waardevol zijn om de aanwezigheid van deze cellen te monitoren tijdens en na discontinueren van behandeling met JAK-remmers

om eventuele veranderingen te kunnen koppelen aan mate van repigmentatie of depigmentatie.

CONCLUSIE

Er is een steeds duidelijker beeld van de componenten die van belang zijn in de pathogenese van vitiligo waarbij het immuunsysteem melanocyten aanvalt, resulterend in gede-pigmenteerde huidlaesies. Auto-reactieve CD8 T-cellen en cytokines, zoals IFN- γ en IL-15, die gebruik maken van de JAK-STAT-sig-naalroute lijken een sleutelrol te hebben in het proces dat leidt tot melanocytenvernietiging. JAK-remmers, zoals ruxolitinib-crème, blijken een goede therapeutische optie voor het remmen van vitiligo-progressie en het bevorderen van repigmentatie, wat wijst op een veelbelovende toekomst voor de behandeling van deze aandoening.

LEERPUNTEN

- Auto-reactieve CD8 T-cellen en cytokinen, zoals IFN- γ en IL-15, hebben een sleutelrol in de ontwikkeling van vitiligo.
- Enkele cruciale cytokines in de pathogenese van vitiligo maken gebruik van de JAK-STAT-sig-naalroute.
- Remming van deze route door JAK-remmers biedt een veelbelovende therapeutische benadering voor vitiligo.

TREFWOORDEN

Vitiligo – pathogenese – cytokinen – JAK-STAT signaaltransductie – JAK-remmers

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Picardo M, Dell'Anna M, Ezzedine K, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:1-16.
2. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(2):236-43.
3. Millar DG, Garza KM, Odermatt B, et al. Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T-cell tolerance to autoimmunity in vivo. *Nat Med*. 2003;9(12):1469-76.
4. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med*. 2013;5(174):174ra28.
5. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun*. 2019;10(1):2178.
6. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, et al. Vitiligo Skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):355-64.
7. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L Jr, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med*. 2018;10(450).
8. Speeckaert R, Mylle S, van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019;32(6):842-47.

9. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, et al. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. 2020;5(11):e133772.
10. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36.
11. Qi F, Liu F, Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: A review. *Front Immunol*. 2021;12:790125.
12. Fragoulis GE, Brock J, Basu N, McInnes IB, Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):941-52.
13. Inoue S, Suzuki T, Sano S, Katayama I. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2024;in press,doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.12.008
14. Cunningham KN, Rosmarin D. Vitiligo treatments: Review of current therapeutic modalities and JAK inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(2):165-86.
15. Azzolino V, Zapata L Jr, Garg M, et al. Jak inhibitors reverse vitiligo in mice but do not deplete skin resident memory T cells. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):182-84.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Teunissen

E-mail: m.b.teunissen@amsterdamc.nl