



Vitiligo en huidkanker: auto-immuniteit als gids voor effectieve tumorimmunititeit

R.M. Luiten

Vitiligopatiënten hebben minder huidpigment, maar toch een verlaagd risico op huidkanker, zowel melanoom als keratinocyt kanker. Dit is een gunstige kant van de auto-immuniteit bij vitiligo die beschermend kan werken tegen huidkanker. De pathogenese van vitiligo geeft daarmee relevante aanwijzingen om effectieve immuuntherapie van huidkanker te ontwikkelen.

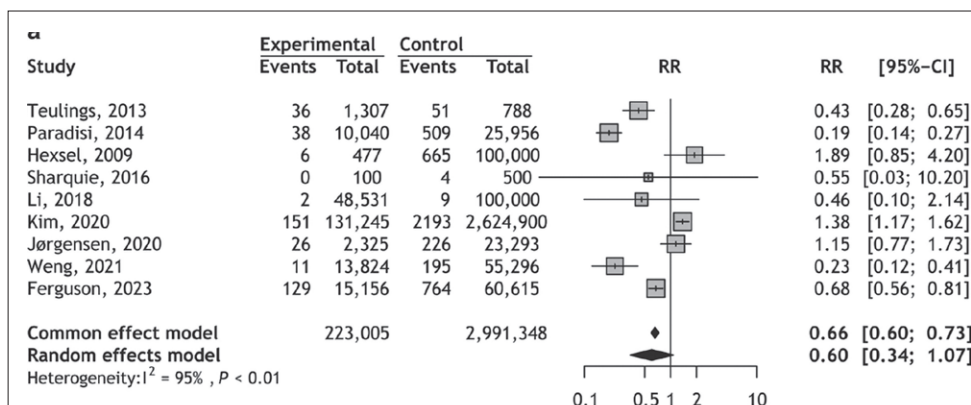
AUTO-IMMUNITEIT BIJ NONSEGMENTALE VITILIGO

Nonsegmentale vitiligo kenmerkt zich door progressief verlies van huidpigment vanwege een auto-immuunreactie tegen melanocyten. [1,2] Nonsegmentale vitiligo verschilt van segmentale vitiligo waar de depigmentatie meestal stabiliseert en de immuun component wat minder aanwezig is. Naast erfelijke aanleg zijn er ook externe, omgevingsfactoren die auto-immuniteit van nonsegmentale vitiligo kunnen opwekken. Deze factoren dragen eraan bij dat de tolerantie voor lichaamseigen cellen zoals melanocyten wordt doorbroken en er een immuunreactie wordt opgewekt. Dit proces start met de activatie van dendritische cellen in de huid, die bovengenoemde factoren als gevaarsignaal ervaren, om vervolgens in de lymfklieren immuuncellen te activeren. Moleculaire analyses van genexpressie van vitiligo-huid laten zien dat hier zowel aangeboren (innate) als verworven (adaptieve) immuniteit verhoogd aanwezig is. Deze immuniteit bestaat uit natural killer (NK) cellen, en een respons van cytotoxische CD8⁺ T-lymfocyten die melanocyten kunnen doden. Deze T-lymfocyten hebben het fenotype van weefselresidente T-cellen, en blijven ook in huid aanwezig nadat de vitiligo is behandeld.

Dit verklaart het optreden van de depigmentatie op dezelfde locaties, in het geval van terugkeer van vitiligo. Deze T-cellen scheiden ook een serie cytokines uit die de keratinocyten aanzetten tot de productie van chemokines. Deze chemokines trekken melanocyt-actieve T-cellen uit het bloed aan om te migreren naar de huid. Dit heeft een versterkend effect op de vitiligo pathogenese. Bij nonsegmentale vitiligo worden ook autoantistoffen aangetroffen, die specifiek gericht zijn tegen melanocyt eiwitten, terwijl deze afwezig blijken in segmentale vitiligo. [3] In de pathogenese zouden deze antistoffen de activatie van T-cellen door dendritische cellen kunnen versterken, doordat immuuncomplexen van melanocyt eiwitten met autoantistoffen leiden tot hogere opname door dendritische cellen en effectievere immuunactivatie.

IMMUNISERENDE WERKING VAN DE HUIDBLEKENDE FENOLVERBINDING MONOBENZON

De bekendste externe factor is het contact met chemische stoffen die ingrijpen op de melanine synthese. De verbinding 4-benzyloxyfenol, ofwel monobenzon, is een stof die huidbleking kan veroorzaken. In tegenstelling tot andere huidbleken-



Figuur 1. Meta-analyse van epidemiologische studies naar de incidentie van niet-melanoom huidkanker in vitiligopatiënten in vergelijking met gezonde controles of de algemene bevolking. Overgenomen uit ref 5.

Hoogleraar Experimentele Dermatologie in het bijzonder pigmentcelstoornissen aan de Universiteit van Amsterdam, Hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Afdeling Dermatologie en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam institute for Immunology & infectious Diseases, Cancer Center Amsterdam

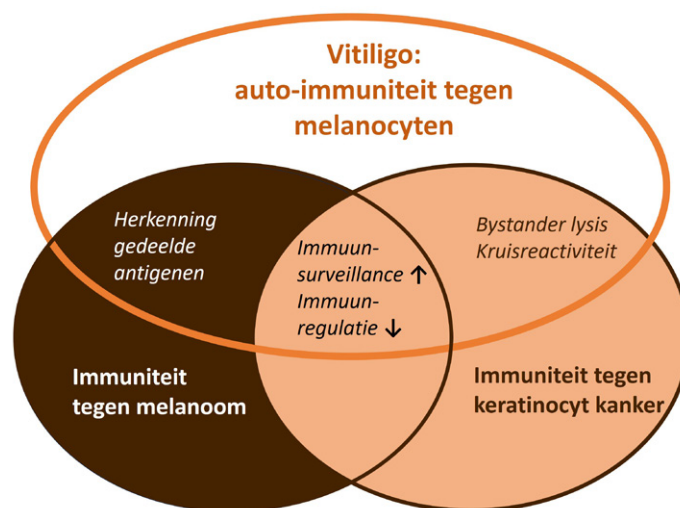
de stoffen zoals hydroquinon, kan de huidbleking door monobenzon ook optreden op andere locaties op het lichaam dan waar de blootstelling is geweest. Dit beeld is klinisch en histopathologisch vergelijkbaar met nonsegmentale vitiligo. Ons onderzoek heeft aangetoond dat monobenzon selectief aangrijpt op het enzym tyrosinase, dat cruciaal is voor de melanine synthese. [4] Dit leidt niet alleen tot blokkade van melanine synthese maar zorgt ook voor een verandering van het tyrosinase eiwit en andere melanocyt eiwitten. Het immuunsysteem herkent deze veranderde eiwitten nu als lichaamsvreemd, wat leidt tot het opwekken van een immuunreactie tegen melanocyten. Deze immuunreactie bevindt zich niet alleen lokaal bij monobenzon contact, maar verspreidt zich door het lichaam, en kan depigmentatie op afstand induceren.

VITILIGO EN MELANOOM

Patiënten met nonsegmentale vitiligo hebben een lager risico op het krijgen van huidkanker, zowel melanoom als niet-melanoom huidkanker (figuur 1), en met name basaalcelcarcinoom. [5,6] De relatie van vitiligo en melanoom is te verklaren uit de overeenkomsten tussen melanocyten en melanoomcellen die uit melanocyten ontstaan. Een immuunreactie tegen de een zal ook de ander kunnen aangrijpen. Dit blijkt ook uit de observatie dat vitiligo als bijwerking van immuuntherapie van melanoom geassocieerd is met een betere overleving. [7] Deze vorm van melanoom-geassocieerde vitiligo is qua huidbeeld klinisch niet te onderscheiden van spontane vitiligo [8], hetgeen wijst op een vergelijkbare autoimmuun pathogenese. Je kunt dit ook positief inzetten door vitiligo actief uit te lokken als immuuntherapie van melanoom. Dit is onderwerp van lopend onderzoek in Amsterdam UMC en samenwerkende instituten. De eerste klinische studie heeft al positieve behandelresultaten laten zien van lokale behandeling van cutane metastasen van melanoom met monobenzon in combinatie met imiquimod. [9] Deze behandeling werd goed verdragen en wekte een specifieke immuunrespons op tegen de melanoomcellen zowel lokaal in de huid als systemisch in het bloed. Verder onderzoek zal uitwijzen hoe deze aanpak kan worden toegepast binnen de huidige immuuntherapieën voor melanoom.

VITILIGO EN KERATINOCYT KANKER

Het verlaagde risico op niet-melanoom huidkanker, keratinocyt kanker, bij nonsegmentale vitiligo is opmerkelijk, aangezien deze vorm van kanker uit keratinocyten ontstaat en de vitiligo auto-immuniteit niet specifiek tegen keratinocyten is gericht. De regressie van BCC laesies met een halo in een patiënt met vitiligo en een patiënt met basaalcelnevussyndroom die na het ontstaan van vitiligo geen nieuwe BCC-laesies meer ontwikkelde zijn illustratief voor deze beschermende relatie tussen vitiligo en basaalcelcarcinoom. [10] Lopend onderzoek in Amsterdam UMC richt zich op mogelijke biologische verklaringen hiervoor (figuur 2) [5] en toekomstige medische toepassingen. De verhoogde staat van immuunactivatie in de huid bij nonsegmentale vitiligo kan breder beschermend werken tegen diverse soorten maligne cellen in de huid. Het nut van bredere immuunsurveillance door bijvoorbeeld NK cellen, is te zien bij orgaantransplantatie patiënten die



Figuur 2. Schematische weergave van de mogelijke immunologische mechanismen waardoor vitiligopatiënten een verlaagd risico op zowel melanoom als keratinocyt kanker hebben.

verhoogd risico hebben op cutane plaveiselcelcarcinomen door het gebruik van systemische immunosuppressiva. [11] Daarnaast is bij nonsegmentale vitiligo een verlaagd niveau van immuunregulatie gevonden, zoals minder regulatoire T-cellen. Deze cellen zijn bekend uit het oncologieveld om hun remmende werking van immuunreacties tegen kanker, en vormen een aangrijpingspunt voor de huidige immuun checkpointremmers. Minder regulatie geeft dus meer ruimte aan auto-immuniteit en tumorimmuuniteit. Hoewel specifiek gericht tegen melanocyten, zou de vitiligo T-celrespons ook een remmende werking kunnen hebben op keratinocyt kanker. Er zou een zekere mate van kruisreactiviteit kunnen zijn met keratinocyt antigenen. Deze vorm van 'epitope spreading' is aangetoond bij psoriasis waar ook melanocyt antigenen worden herkend. [12] Wat betreft het verlaagde risico op basaalcelcarcinoom is het relevant naar de histopathologie van BCC te kijken. BCC weefsels bevatten vaak melanocyten. Als melanocyt-specifiek T-cellen in een BCC de daar aanwezige melanocyten doden, dan kan dat ook effect hebben op naburige BCC cellen. Dit zogenaamde bystander lysis proces wordt gemedieerd door interferon-gamma dat lokaal vrijkomt tijdens de T-celactivatie. [13] Tenslotte kan de auto-antibody respons bij nonsegmentale vitiligo ook een rol spelen, al is daar nog niet veel over bekend. Preklinische modellen hebben de rol van B cellen aangetoond in de activatie van innate immuniteit voor de bescherming tegen plaveiselcelcarcinomen. [14]

Naast immuun mechanismen kan ook de biologie van de huid bij nonsegmentale vitiligo verschillen vertonen die een beschermend kunnen werken tegen keratinocyt kanker. [5] Het tumor suppressor eiwit TP53 is verhoogd aangetoond in vitiligohuid. De regulatie van TP53 expressie is bij vitiligo veranderd ten opzichte van gezonde donoren. Dit kan komen door de verhoogde oxidatieve stress in vitiligohuid, als gevolg van lage expressie van redox enzymen. Daarnaast zijn in vitiligohuid verschillen aangetoond in de eiwitten die TP53

reguleren, zoals de twee splicing varianten van MDM2. TP53 stuurt diverse cellulaire processen aan die cruciaal zijn voor leven of dood van weefselcellen, zoals apoptose, DNA repair, senescence en cell cycle arrest. In vitiligo is een verhoogde werking van DNA repair enzymen aangetoond. Gezien het gebrek aan pigment en daaruit volgende bescherming tegen UV-straling, werd het mutatie niveau ('mutational burden') in vitiligo laesies verondersteld hoger te zijn dan in gezonde huid. Echter, het mutatie niveau bleek lager in vitiligo huid dan in controles, wat ook wijst op sterkere DNA repair activiteit. [15] Tenslotte kan er een rol zijn weggelegd voor microRNAs, dat zijn kleine niet-coderende RNA-moleculen die eiwittranslatie kunnen remmen door het mRNA te destabiliseren. In vitiligo zijn afwijkingen in microRNAs aangetoond die een remmende invloed hebben op transcriptiefactoren die betrokken zijn keratinocyt kanker.

CONCLUSIE

In tegenstelling tot wat verwacht zou worden bij verlies van huidpigment, is het risico op huidkanker bij vitiligo niet toegenomen maar juist afgenomen. Vitiligo is daarom een auto-immuniteit die relevante aanwijzingen geeft voor de dermatologie. Zowel immunologische als celbiologische aspecten van het huidweefsel spelen hierin een rol. Het samenspel van deze aspecten biedt unieke kennis om immuuntherapie van huidkanker te verbeteren.

LEERPUNTEN

- De mogelijke mechanismen waardoor vitiligopatienten een verlaagd risico op zowel melanoom als keratinocyt kanker hebben, zijn:
 - Auto-immuniteit tegen melanocyten is ook actief tegen melanoomcellen
 - Verhoogde immuunactivatie en/of verminderde immuunregulatie bij vitiligo
 - Auto-immuniteit tegen melanocyten kan keratinocyt kankercellen elimineren via bystander lysis of kruisreactiviteit
 - verhoogde tumorsuppressor eigenschappen van vitiligo huid
- Uitlokken van vitiligo door monobenzene en imiquimod remt melanoomgroei

TREFWOORDEN

Vitiligo – melanoom - keratinocyt kanker - auto-immuniteit - immuuntherapie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-67.

2. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellempijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32.
3. Willemsen M, Post NE, van Uden NOP, Narayan VS, Chielie S, Kemp EH, et al. Immunophenotypic analysis reveals differences in circulating immune cells in the peripheral blood of patients with segmental and nonsegmental vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):876-83 e3.
4. van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzene-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(4):673-9.
5. Rooker A, Ouwerkerk W, Bekkenk MW, Luiten RM, Bakker WJ. The risk of keratinocyte cancer in vitiligo and the potential mechanisms involved. *J Invest Dermatol.* 2024;144(2):234-42.
6. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):162-71.
7. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):773-81.
8. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, van Geel N, Hartmann A, Speeckaert R, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1198-204.
9. Teulings HE, Tjin EPM, Willemsen KJ, van der Kleij S, Ter Meulen S, Kemp EH, et al. Anti-melanoma immunity and local regression of cutaneous metastases in melanoma patients treated with monobenzene and imiquimod; a phase 2 a trial. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1419113.
10. Rooker A, Bekkenk M.W., Jaspars, E.H., Luiten. R.M., Bakker, W.J. Vitiligo-associated protection against basal cell carcinoma: clinical observations. *JAAD Case Reports.* 2025;in press.
11. Bakker D, Bakker WJ, Bekkenk MW, Luiten RM. Immunity against non-melanoma skin cancer and the effect of immunosuppressive medication on non-melanoma skin cancer risk in solid organ transplant recipients. *Cells.* 2023;12(20).
12. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203-12.
13. Hoekstra ME, Bornes L, Dijkgraaf FE, Philips D, Pardieck IN, Toebes M, et al. Long-distance modulation of bystander tumor cells by CD8(+) T cell-secreted IFNγ. *Nat Cancer.* 2020;1(3):291-301.
14. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005;7(5):411-23.
15. Gupta I, Shankrit S, Narta K, Ghazi M, Grover R, Pandey R, et al. Whole-exome sequencing of vitiligo lesions indicates lower burden of somatic variations: implications in risk for nonmelanoma skin cancers. *J Invest Dermatol.* 2023;143(6):1111-4 e8.

CORRESPONDENTIEADRES

Rosalie Luiten

E-mail: r.m.luiten@amsterdamumc.nl