



Vitiligo: nieuwe inzichten in pathogenese en therapie

M.W. Bekkenk

De meeste patiënten beoordelen de op dit moment beschikbare behandelingen van vitiligo als ontoereikend. Door de recente ontdekking dat de huid residente geheugen T-cel een belangrijke rol speelt in de pathogenese van vitiligo ontstaan er nieuwe mogelijkheden voor behandeling. Met de publicatie in de *Lancet* van de resultaten van een fase 2-studie naar het effect van de jak-(1 en 2) kinaseremmer ruxolitinibcrème is de eerste stap genomen naar meer effectieve behandelingen voor deze aandoening.

Non-segmentale vitiligo (NSV) is een chronische auto-immuunaandoening van de melanocyt die resulteert in depigmentatie van de huid. Behandeling met lokale steroïden en (smalspectrum) UVB-therapie zijn de meest gebruikte behandelingen, maar die worden door de meeste patiënten als onvoldoende effectief beoordeeld. [1] Recent werden de hoopgevende resultaten van de fase 2-studie naar het effect van ruxolitinibcrème gepubliceerd in de *Lancet*. [2] Op dit moment loopt de fase 3 studie naar dit middel, ook het Amsterdam UMC neemt deel aan deze studie. De afgelopen periode is er ook een belangrijke stap gezet in het doorgronden van de pathogenese van NSV. Er is al lang discussie over de pathogenese bij vitiligo. Al in de jaren '40 van de vorige eeuw werd gemeld dat het transplanteren van een stuk niet-lesionale huid in een aangedane (witte) huid zorgde voor verlies van melanocyten in de donorhuid. [3]

Al hadden de auteurs het toen nog niet door, dit was een belangrijke aanwijzing dat er sprake is van lokale auto-immuniteit. Nadat theorieën over neurale en microvasculaire oorsprong van vitiligo steeds onwaarschijnlijker werden en de auto-immuntheorie steeds algemener werd geaccepteerd als de meest plausibele, richtte het vitiligo onderzoek zich steeds meer op het immuunsysteem. Er werd al eerder in het Amsterdamse laboratorium aangetoond dat T-cellen verantwoordelijk zijn voor de destructie van melanocyten bij NSV. [4] Recent blijkt vooral een specifiek type T-cellen verantwoordelijk, namelijk zogenaamde *tissue resident memory T cells* (TRM). Deze TRM zijn lang levende lymfocyten die in een specifiek orgaan (hier de huid) blijven nadat een T-cel gemedieerde immunrespons is gestart. Huid TRM lijken te dienen als een soort wachters van de huid, die - zodra er een voor deze cellen bekend agens voorbijkomt - ervoor zorgen dat er cytokines en chemokines worden uitgescheiden. Naast hun rol bij infecties spelen deze cellen ook een rol bij allergieën en auto-immuun aandoeningen en dus ook bij NSV. [5,6]

Mogelijk ligt de onbetwiste erfelijke achtergrond bij NSV in een sterker reagerend immuunsysteem in combinatie met een specifiek probleem bij de melanocyt. De melanocyten van mensen met NSV blijken minder goed te kunnen omgaan met (oxidatieve) stress [7], bovendien lijken de melanocyten minder sterke adhesie te hebben met de opperhuid en zo makkelijker ten prooi te vallen aan het immuunsysteem. [8,9] Het immuunsysteem kan dan gaan reageren op de melanocyt door de uitgescheiden cytokines en zogenaamde *danger associated molecules* en kunnen zo via de interferon-gamma-CXCR3 pathway het immuunsysteem activeren. Deze interferon gamma-CXCR3 pathway kan geremd worden met bijvoorbeeld een jak-remmer. [10] Zowel systemische als lokale behandeling met een jak-remmer zijn al gemeld als mogelijk gunstig voor patiënten met vitiligo [11], maar pas recent is de eerste trial met dit middel voor de indicatie vitiligo gepubliceerd. [2] Het is nog even wachten op de resultaten van de fase 3-studie die momenteel, ook in Amsterdam, nog loopt. Desalniettemin ziet het er wel naar uit dat er binnen afzienbare tijd meer mogelijk is voor deze tot nu toe moeilijk behandelbare aandoening.

TREFWOORDEN

Vitiligo - therapie - residente T-cellen

SUMMARY

The at this moment available treatment options for vitiligo are considered insufficient by the majority of patients. The recent discovery of resident memory T cells as key players in vitiligo pathogenesis results in new treatment options. The *Lancet* publication on the results of the phase 2 study on the topical jak (1 and 2) kinase inhibitor ruxolitinib in patients with non-segmental vitiligo marks a new step towards more effective therapy for vitiligo patients.

Dermatoloog en afdelingshoofd Dermatologie, Amsterdam UMC

LITERATUUR

1. Narayan VS, Uitentuis SE, Luiten RM, Bekkenk MW, Wolkerstorfer A. Patients' perspective on current treatments and demand for novel treatments in vitiligo *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020, 35(3):744-748.
2. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, Butler K, Kuo F, Sun K, Ji T, Howell MD, Harris JE. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020, 11;396(10244).
3. Comel M. Modificazioni delle alterazioni cutanee della vitiligo e della scleroderma in zone di trapianto cutaneo. *Dermatology*. 1948, 96:366-72.
4. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellempijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009, 129(9):2220-32.
5. Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8(+) T Cells in vitiligo. *J Immunol*. 2019, 1;203(1):11-19.
6. Willemsen M, Linkutè R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma *Pigment Cell Melanoma Res* 2019, 32(5):612-622.
7. Bellei B, Pitisci A, Ottaviani M, Ludovici M, Cota C, Luzi F, Dell'Anna ML, Picardo M. Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. *PLoS One*. 2013, 8(3):e59782.
8. LePoole IC, Van Den Wijngaard RMJG, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol*. 1997, 137:171-8.
9. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L et al. Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo *J Invest Dermatol*. 2015, 135:1810-9.
10. Richmond JM, Masterjohn E, Chu R, Tedstone J, Youd ME, Harris JE. CXCR3 Depleting Antibodies Prevent and Reverse Vitiligo in Mice. *J Invest Dermatol*. 2017, 137(4):982-985.
11. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015, 151(10):1110-2.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amsterdam.umc