
Nanotomie van huid en mucosa van pemfiguspatiënten

E. Sokol^{1,2}, D. Kramer², G.F.H. Diercks², J. Kuipers¹, M.F. Jonkman², H.H. Pas², B.N.G. Giepmans¹

¹ *Department of Cell Biology, University Medical Center Groningen*

² *Center for blistering diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen*

Correspondentieadres:

Ena Sokol

E-mail: e.sokol@umcg.nl

SAMENVATTING

Pemfigus is een auto-immuunblaarziekte van de huid en/of slijmvliezen, veroorzaakt door antilichamen tegen desmosomale eiwitten. Desmosomen zijn cel-celadhesiestructuren die het netwerk van intermediaire filamenten van buurcellen met elkaar verbinden. De desmosomale transmembraaneiwitten die het doelwit zijn van de pemphigus autoan-

tilichamen, desmogleïne 1 (Dsg1) en desmogleïne 3 (Dsg3), komen specifiek tot expressie in het meerlagig epitheel van huid en mucosa, maar niet in simpel epitheel. Pemphigus autoantilichamen induceren daarom alleen in dit weefsel verlies van cel-celadhesie, klinisch waarneembaar als blaarvorming. Er bestaan twee belangrijke vormen van pemfigus: pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF), elk met een verschillend klinisch beeld en autoantilichaamprofiel. Hoe pemfigus autoantilichamen het verlies van cel-celadhesie induceren is de vraag waarop wij ons richten in dit onderzoek. Grootschalige elektronenmicroscopie ('nanotomie'; www.nanotomy.org) wordt gebruikt om de huid en mucosa van pemfiguspatiënten te bestuderen. Deze techniek maakt gemakkelijke exploratie van grote weefseloppervlakten toegankelijk, wat niet mogelijk is met conventionele EM, en is dus vrij van selectiebias. Huid en mucosa van PF-



en PV-patiënten worden onderzocht, met nadruk op de ultrastructurele details op blaarniveau, de aanwezigheid van hemidesmosomen en de locatie van het keratinefilamentnetwerk in de cellen direct om de blaar, en desmosomen en intercellulaire ruimte in de niet-lesionale lagen. In spontane lesionale PF-huid zijn desmosomen volledig afwezig rond de blaar, terwijl in de huid van nikolskypatiënten met positieve PF wel hemidesmosomen rond de blaar aanwezig zijn. In alle lesionale pemfigusbiopten en, in mindere mate, ook in niet-lesionale biopten, zijn tevens niet eerder beschreven interdigiterende structuren aanwezig die bestaan uit de celmembranen van twee buurcellen. Deze structuren zijn met name aanwezig in lesionale pemfigushuid, waardoor ze mogelijk een rol hebben in de pathogenese van blaarvorming. Pemfigus EM-datasets zijn vrij toegankelijk op www.nanotomy.org.

SUMMARY

Pemphigus is an auto-immune blistering skin and/or mucosal disease caused by antibodies against proteins of desmosomes. Desmosomes are cell-cell adhesion structures that interconnect intermediate filament networks of neighboring cells. The transmembrane desmosomal proteins that are the targets of pemphigus autoantibodies, desmoglein 1 (Dsg1) and desmoglein 3 (Dsg3), are specific for the stratified epithelia of the skin and mucosal membranes and are not present in the simple epithelia.

Therefore, loss of cell-cell adhesion (acantholysis) induced by pemphigus autoantibodies and clinically presented as blistering occurs only in these tissues. Two main forms of pemphigus are known: pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF) with a different clinical picture and a different autoantibody profile. How pemphigus autoantibodies induce loss of cell-cell adhesion is our main question. Large scale electron microscopy (“nanotomy”) was applied to study pemphigus patients skin and mucosa. This non-biased technique allows easy exploration of large tissue areas which is not possible by conventional EM. We examined both skin and mucosa of PF and PV patients, focusing on ultrastructural details: localization of blister, presence of half desmosomes and localization of keratin filament network in the cells surrounding the blister and desmosomes and intercellular space in non-lesional layers. In spontaneous lesional PF patient skin no desmosomes were present round the blister, while in Nikolsky positive PF patient skin half desmosomes were observed round the blister. In all lesional pemphigus samples and to a lesser extend in non-lesional samples newly described structures named interdigitations composed out of two neighboring cell membranes were present. These structures were abundant in lesional pemphigus skin, which provides a clue to blister pathogenesis. Open source electron-microscopic maps of pemphigus tissue are freely accessible at www.nanotomy.org