

Van donker naar licht

R.M. Luiten

*Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum,
Universiteit van Amsterdam*

Correspondentieadres:

Prof. dr. R.M. Luiten

AMC

Afdeling Dermatologie, kamer L3-116

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl

LICHT

In de pathogenese van vitiligo speelt immuunactivatie een belangrijke rol in het veroorzaken van de depigmentatie.¹ In de huid en in het bloed van vitiligopatiënten zijn immuunresponsen aanwezig die gericht zijn tegen melanocyten. Deze responsen bestaan uit cytotoxische T-cellen, die melanocyten in de huid kunnen doden², en antistoffen tegen pigmentantigenen.³ Genoomanalyses geven aan dat vitiligo geassocieerd is met een serie genen, waarvan de meeste betrokken zijn bij de activatie van het immuunsysteem.^{4,5} Vitiligopatiënten hebben

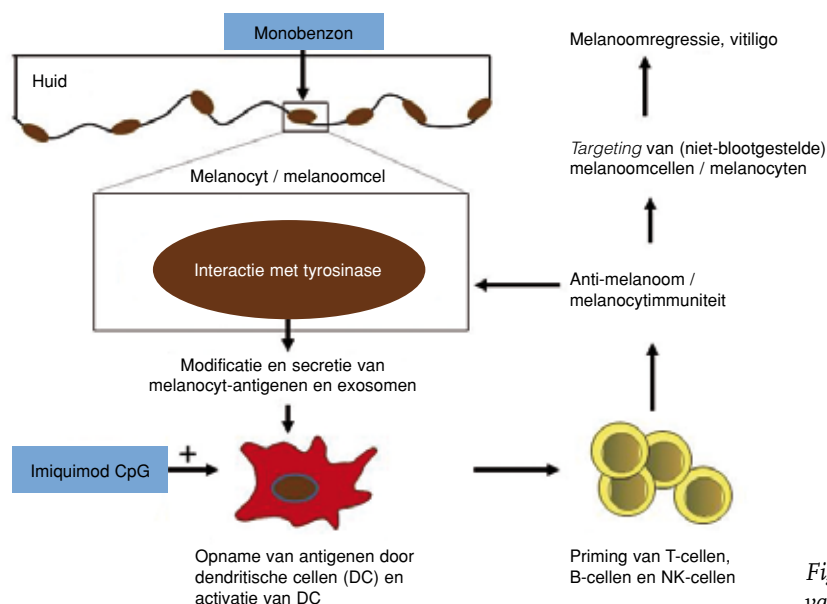
ook vaker andere autoimmuunziekten, bijvoorbeeld schildklieraandoeningen.⁶ Op basis hiervan is er nu internationale consensus dat vitiligo een autoimmuniteit is.

DONKER

Melanoom is een immunogene vorm van kanker, waartegen spontaan immuunresponsen kunnen ontstaan en zelfs spontane regressie van stabilisatie van de ziekte. In de meeste melanoompatiënten is echter een gebrek aan effectieve immuniteit tegen het melanoom.⁷ Melanomen kunnen immuunresponsen actief onderdrukken of door verlies van expressie van HLA of melanoomantigenen ontsnappen aan de aanval door het immuunsysteem.⁸ Melanocyten en melanoomcellen hebben gemeenschappelijke antigenen, waar een immuunrespons tegen kan optreden. Vragenlijstonderzoek van ons instituut geeft aan dat vitiligopatiënten een drie keer kleiner risico lopen op het krijgen van een melanoom⁹, en dat is intussen bevestigd door een grote Italiaanse studie.¹⁰ De autoimmuniteit bij vitiligo lijkt dus beschermend te werken tegen melanoom. Depigmentaties die lijken op vitiligo komen ook bij melanoompatiënten voor, aangeduid als melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL). Deze patiënten hebben vaak immuunresponsen gericht tegen gemeenschappelijke antigenen op melanoomcellen en melanocyten.^{11,12} Dit is gunstig voor de overleving van melanoompatiënten. Een uitgebreide systematische review en meta-analyse van alle klinische immunotherapiestudies gepubliceerd tussen 1995 en 2013 bij patiënten met stadium 3- of 4-melanoom, laat zien dat patiënten met MAL een twee tot vier keer langere progressievrije en totale overleving hebben dan patiënten zonder MAL (progressievrije overleving hazardratio 0,51; totale overleving hazardratio 0,25).¹³ Immunologisch gezien heeft vitiligo dus een tegengestelde relatie tot melanoom.

MIC-THERAPIE: VAN DONKER NAAR LICHT

Op basis van de gunstige werking van vitiligo tegen melanoom onderzoeken wij de mogelijkheden om vitiligo uit te lokken als nieuwe vorm van immuuntherapie voor melanoom.¹⁴ De chemische stof monobenzon (monobenzylether of hydroquinone) heeft sterk blekende werking in de huid, die ook op afstand van de plaats van blootstelling optreedt en kan resulteren in vitiligo. Dit wijst op een systemisch effect tegen melanocyten. Monobenzon is in het verleden toegepast als depigmentatietherapie voor uitgebreide vitiligo. Het mechanisme van chemisch geïnduceerde vitiligo door monobenzon hebben wij uitgebreid onderzocht.^{15,16} Monobenzon werkt als alternatief substraat voor het enzym tyrosinase, dat een centrale rol heeft in de melanine synthese. Monobenzon induceert een aantal cellulaire processen in melanocyten, zoals hapteenbinding aan tyrosinase en andere pigmenteiwitten, oxidatieve stress en de uitscheiding van vesicles (exosomen), die tezamen de immunogeniciteit van melanocyten verhogen. Dit leidt tot activatie van dendritische cellen en de inductie van specifieke immuniteit gericht tegen melanocyten.^{15,16} De immuniserende werking van monobenzon werkt synergistisch met de immuunstimulerende adjuvants imiquimod en CpG. Onderzoek in het B16/BL6 muismodel heeft laten zien dat deze combinatie, MIC-therapie genaamd, een specifieke immuunrespons opwekt tegen het melanoom en zeer effectief is in het remmen van melanoomgroei in vivo.¹⁴ De immuunrespons blijft ook lange tijd actief, en dat biedt bescherming tegen de terugkeer van het melanoom.¹⁴ MIC-therapie zou daarom ook geschikt kunnen zijn om te geven in een vroeg stadium van melanoom, zoals de stadium 2-patiënten met een hoog risico op uitbreiding of terugkeer van het melanoom.



Figuur 1. Het werkingsmechanisme van MIC-therapie voor melanoom.

In samenwerking met het NKI-AVL hebben wij intussen in een eerste klinische studie de effectiviteit van monobenzon en imiquimod (MI-therapie) onderzocht. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en lokale regressie van cutane metastasen in 35% van de behandelde patiënten. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen en werd daarom goed verdragen. De resultaten van deze klinische studie zullen worden besproken tijdens de wetenschappelijke vergadering op 3 juni 2016, en later dit jaar worden gepubliceerd. Deze gunstige resultaten van MI-therapie in patiënten geven aanleiding voor verder onderzoek. Uit de preklinische studies is gebleken dat de toevoeging van CpG dit effect versterkt¹⁴, zodat de therapie dan ook uitzaaiingen in andere organen kan bestrijden. Het verdere onderzoek zal zich daarom richten op de systemische effecten van MIC-therapie bij melanoompatiënten. Deze therapie kan mogelijk in de toekomst ook een uitkomst bieden voor vroegere stadia van melanoom om het risico op progressie te verminderen in hoogrisicogroepen.

NB: Een overzicht van pigmentaandoeningen en het pigmentonderzoek kunt u vinden op de website van Pigmentfonds Nederland: pigmentfonds.nl

LITERATUUR

1. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:227-43.
2. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Dellemijn TA, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2220-32.
3. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev* 2007;6:138-42.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.
5. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40:310-8.
6. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167:1224-35.
7. Tjin EP, Konijnenberg D, Krebbers G, et al. T-cell immune function in tumor, skin, and peripheral blood of advanced stage melanoma patients: implications for immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17:5736-47.
8. Tjin EP, Krebbers G, Meijlink KJ, et al. Immune-escape markers in relation to clinical outcome of advanced melanoma patients following immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 2014;2:538-46.
9. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, 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;168:162-71.
10. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1110-6.
11. Teulings HE, Tjin EP, Willemsen KJ, et al. Radiation-induced melanoma-associated leucoderma, systemic antineoplastic immunity and disease-free survival in a patient with advanced-stage melanoma: a case report and immunological analysis. *Br J Dermatol* 2013;168:733-8.
12. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014.
13. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. 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;33:773-81.
14. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Tjin EP, et al. Effective melanoma immunotherapy in mice by the skin-depigmenting agent monobenzon and the adjuvants imiquimod and CpG. *PLoS One* 2010;5:e10626.
15. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzon-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:673-9.
16. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzon Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131:1240-51.

SAMENVATTING

Vitiligo heeft een tegengestelde relatie tot melanoom: een autoimmunitet die gericht is tegen melanocyten versus een vorm van kanker die ontstaat uit melanocyten. Hoewel de klinische aspecten van vitiligo en melanoom tegengesteld aan elkaar zijn, kan meer kennis van de immuunresponsen in vitiligo bijdragen aan het verbeteren van de behandeling van melanoom. Immuunresponsen tegen melanocyten kunnen ook melanoomcellen herkennen op basis van gemeenschappelijke antigenen. Dit openbaart zich klinisch in een beschermende werking van vitiligo tegen melanoom. Vitiligopatiënten hebben een lager risico op het krijgen van melanoom. Vitiligo bij melanoompatiënten, ofwel melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL), correleert met een langere overleving. Op basis hiervan onderzoeken wij de mogelijkheden om vitiligo op te wekken als nieuwe vorm van immunotherapie voor melanoompatiënten. We hebben een nieuwe therapie voor melanoom uitgevonden die is gebaseerd op de vitiligo-inducerende stof monobenzon in combinatie met immuunstimulatie. Uit preklinisch onderzoek blijkt dat er een synergie is tussen monobenzon en de immuunstimulerende stoffen imiquimod en CpG om antimelanoomimmunitet uit te lokken, en de groei van melanoom te remmen in een muismodel. In de eerste klinische studie bij het NKI-AVL is de effectiviteit van monobenzon en imiquimod (MI-therapie) onderzocht bij de behandeling van cutane metastasen bij melanoompatiënten. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en lokale regressie van cutane metastasen in 35% van de behandelde patiënten. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen. Deze therapie zal in combinatie met CpG-klinisch verder worden onderzocht voor de systemische effecten in de behandeling van melanoom.

TREFWOORDEN

vitiligo – melanoma – leukoderma – monobenzon



SUMMARY

Vitiligo and melanoma are immunological opposites: an autoimmunity against melanocytes versus a cancer that arises from melanocytes. Although the clinical aspects of vitiligo and melanoma are opposite, more knowledge of the immune responses in vitiligo can contribute to improving melanoma therapy. Immune responses against melanocytes can also recognize melanoma cells based on shared antigens. Clinically, this results in a protective effect of vitiligo against melanoma. Vitiligo patients have a lower risk of developing melanoma during their life. Vitiligo in melanoma patients, or melanoma-associated leukoderma (MAL) correlates with a prolonged survival. Based on this, we investigated the possibilities of inducing vitiligo as a new type of immunotherapy for melanoma patients. We invented a new therapy that is based on the vitiligo-inducing compound monobenzone in combination with immune stimulation. Preclinical research has

shown the synergy between monobenzone and the immune stimulating compounds imiquimod and CpG to induce antimelanoma immunity and suppress the growth of melanoma in a murine model. The efficacy of monobenzone and imiquimod (MI therapy) has been investigated in a first clinical study performed at the NKI-AVL. This study shows that MI therapy induces an immune response against melanoma cells and local regression of cutaneous metastases in 35% of patients. MI therapy was well tolerated. This therapy will be further investigated clinically in combination with CpG for its systemic effects against melanoma.

KEYWORDS

vitiligo – melanoma – leukoderma – monobenzone

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen