



Weefselresidente T-geheugencellen in vitiligo en melanoom

T.R. Matos¹, M. Willemsen², M.W. Bekkenk³, W.J. Bakker⁴, R.M. Luiten⁵

Tot voor kort werd gedacht dat T-cellen constant circuleren door bloed en lymfe op zoek naar ziekteverwekkers en kwaadaardige cellen. In de afgelopen decennia is er echter bewijs gevonden voor een populatie T-geheugencellen die niet circuleren, maar aanwezig blijven in perifere weefsels, waaronder de huid. Deze weefselresidente T-geheugencellen (afgekort tot TRM-cellen) werken als alarmerende sensoren, doden geïnfekteerde cellen en bieden een lokaal geheugen dat zich wijd kan verspreiden wanneer het weefsel opnieuw wordt geïnfecteerd met dezelfde ziekteverwekker. [1,2] Echter, wanneer de TRM-cellen in de huid niet goed werken, kunnen ze bijdragen aan verschillende huidaandoeningen, waaronder psoriasis, allergische contactdermatitis, cutaan T-cellymfoom en vitiligo. [2,3]

Het is waarschijnlijk dat autoreactieve TRM-cellen in vitiligo-lesies bijdragen aan de ontwikkeling en het ziekteverloop van vitiligo. [4] Het lijkt daarom aantrekkelijk een behandelingsstrategie te ontwikkelen die gericht is op deze cutane TRM-cellen. Uit muismodellen is gebleken dat het blokkeren van de vorming en het functioneren van TRM-cellen op efficiënte wijze het doden van melanocyten remt. [5,6] Verder onderzoek zal uitwijzen of deze behandelingsstrategieën effectief kunnen zijn voor de behandeling van vitiligopatiënten.

Auto-immuniteit en tumor immunologie zijn vaak gerelateerd, zoals geïllustreerd door de associatie tussen vitiligo en melanoom. Een specifieke immunorespons kan zowel leiden tot het doden van melanoomcellen als ook het bevorderen van vitiligo, zowel bij muizen als bij mensen. Omgekeerd is de kans dat vitiligopatiënten melanoom ontwikkelen drie keer kleiner dan bij mensen met een gezonde huid. [7] Manipulatie van TRM-cellen lijkt ook succesvol te zijn voor het optimaliseren

van een anti-tumor immunorespons. [4] Recentelijk onderzoek laat zien dat inductie van melanoom-reactieve TRM-cellen nodig is om effectieve bescherming tegen tumorgroei te bereiken. Vaccinatiestrategieën hebben met succes TRM-cel populaties gegenereerd die tumorgroei kunnen remmen in muismodellen met melanoom. [8-11] Deze therapieën vereisen echter nog aanvullend experimenteel onderzoek om meer inzicht te krijgen in het exacte fenotype en de functie van TRM-cellen bij muizen en mensen. Daarnaast is het cruciaal om de gegevens van muisexperimenten te valideren in klinische studies bij patiënten om het potentieel van behandelingsstrategieën gericht op TRM-cellen te kunnen inschatten. Nu meer kennis beschikbaar komt over de betrokkenheid van TRM-cellen bij auto-immuniteit en kanker, zal toekomstig onderzoek zich richten op het overwinnen van barrières om effectief TRM-cellen te blokkeren dan wel te induceren in de behandeling van vitiligo en melanoom.

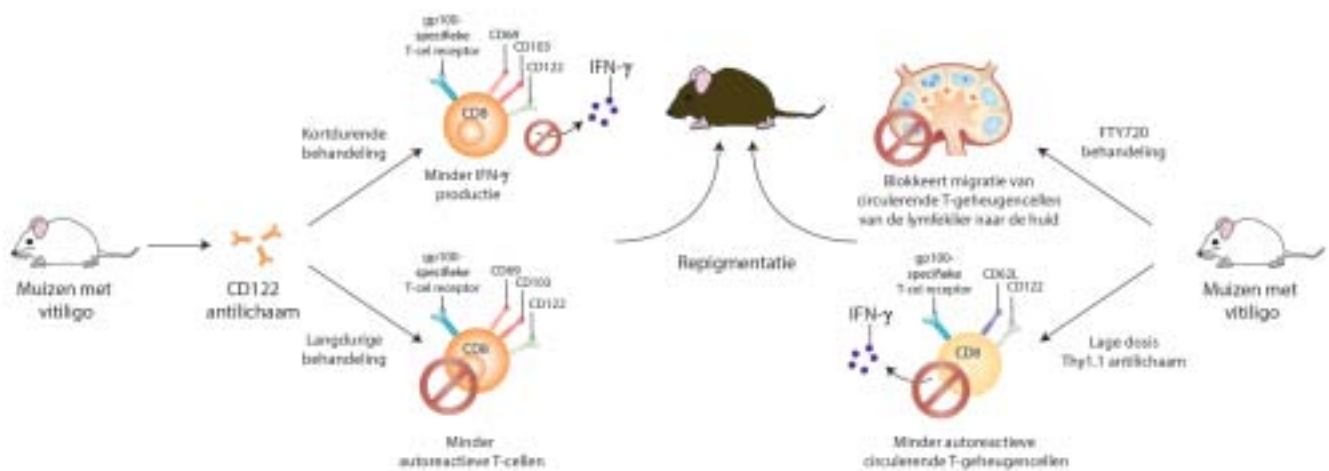
¹ Aios dermatologie en arts-onderzoeker, Amsterdam UMC

² Promovendus, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

⁴ Kanker onderzoeker / assistent professor, Amsterdam UMC

⁵ Hoogleraar en hoofd van het Laboratorium Experimentele Dermatologie, Amsterdam UMC



Richmond, Strassner, Zapata et al. 2018

Richmond, Strassner, Rashighi et al. 2018

Figuur. Therapeutische interventie bij vitiligo [6]

Twee muisstudies tonen aan dat behandelingen gericht op cutane TRM-cellen depigmentatie bij muizen met gevorderde vitiligo kan omkeren. Het linker model laat zien dat TRM-cellen een specifiek deel van de IL-15 receptor, namelijk CD122, tot expressie brengen en dat behandeling met een antilichaam gericht tegen CD122 leidt tot repigmentatie. Kortetermijnbehandeling leidde tot minder IFN- γ -productie door de TRM-cellen, lange termijn behandeling leidde zelfs tot minder autoreactieve TRM-cellen en andere T-geheugencellen. Het rechter model laat zien dat TRM-cellen en circulerende T-geheugencellen samenwerken voor het in standhouden van vitiligo. Vitiligomuizen behandeld met FTY20 (blokkeert migratie van T-cellen in de huid) of een lage dosis Thy1.1-antilichaam (leidt tot uitputting van circulerende T-geheugencellen) vertoonden na behandeling tekenen van repigmentatie.

LITERATUUR

1. Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Science Translational Medicine*. 2015;7:279ra39.
2. Dijkgraaf FE, Matos TR, Hoogenboezem M, et al. Tissue patrol by resident memory CD8+ T cells in human skin. *Nat Immunol*. 2019;20: 756-64.
3. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing alphabeta T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127:4031-41.
4. Willemsen M, Linkute 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; 32:612-22.
5. Richmond JM, Strassner JP, Rashighi M, et al. Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2019;139:769-78.
6. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L Jr, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Science Translational Medicine*. 2018;10:450.
7. 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.
8. Malik BT, Byrne KT, Vella JL, et al. Resident memory T cells in the skin mediate durable immunity to melanoma. *Sci Immunol*. 2017;2:10.
9. Enamorado M, Iborra S, Priego E, et al. Enhanced anti-tumour immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8+ T cells. *Nat Commun*. 2017;8:16073.
10. Gálvez-Cancino F, López E, Menares E, et al. Vaccination-induced skin-resident memory CD8+ T cells mediate strong protection against cutaneous melanoma. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1442163.
11. Park SL, Buzzai A, Rautela J, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells promote melanoma-immune equilibrium in skin. *Nature*. 2018; 565:366-71

SAMENVATTING

T-geheugencellen (TRM) werken als alarmerende sensoren en bieden een lokaal geheugen dat zich wijd kan verspreiden wanneer het weefsel opnieuw wordt geïnfecteerd met dezelfde ziekteverwekker. Echter, wanneer de TRM-cellen in de huid niet goed werken, kunnen ze bijdragen aan verschillende huidaandoeningen, waaronder psoriasis, allergische contactdermatitis, cutaan T-cellymfoom en vitiligo. Het lijkt daarom aantrekkelijk een behandelingsstrategie te ontwikkelen, gericht op deze TRM-cellen. Manipulatie van TRM-cellen lijkt ook succesvol te zijn voor het optimaliseren van een anti-tumor immuunrespons. Recentelijk onderzoek laat zien dat inductie van melanoom-reactieve TRM-cellen nodig is om effectieve bescherming tegen tumorgroei te bereiken. Vaccinatiestrategieën hebben met succes TRM-cel populaties gegenereerd die tumorgroei kunnen remmen in muismodellen met melanoom. Nu meer kennis beschikbaar komt over de betrokkenheid van TRM-cellen, zal toekomstig onderzoek zich richten op het overwinnen van barrières om effectief TRM-cellen te blokkeren dan wel te induceren in de behandeling van respectievelijk vitiligo en melanoom.

TREFWOORDEN

vitiligo – melanoom – T-cellen – immunologie

SUMMARY

Tissue-resident memory T (TRM) cells function as alarming sensors providing a long-term local memory that can spread widely when re-infected with the same antigen or when suppressing cancer. However, when dysfunctional, skin located TRM cells can have a profound role in various skin disorders, including psoriasis, allergic contact dermatitis, cutaneous T cell lymphoma and vitiligo. Therefore, targeting TRM cells appears to be an attractive treatment strategy for vitiligo. The evidence on the contribution of TRM cells in cancer suppression also shows how the manipulation of TRM cells can be beneficial in optimizing the anti-tumor immunity. Vaccination strategies have successfully generated TRM cell populations that have effectively suppressed tumor growth in mouse models of melanoma. With more knowledge becoming available on the involvement of TRM cells in autoimmunity and cancer, future research will hopefully overcome barriers to effectively block or to promote effective responses of TRM cells to vitiligo and melanoma.

KEYWORDS

vitiligo – melanoma – T cells – immunology

(Financiële) belangenverstremgeling
Geen belangenverstremgeling gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Tiago R. Matos

E-mail: t.matos@amsterdamumc.nl