

Vitiligo bij melanoom: een gunstig teken

Vitiligo and melanoma: a favourable combination

Auteur R.M. Luiten

Trefwoorden immuniteit, lymfocyt, melanocyt, melanocyt-differentiatieantigenen, melanoom, vitiligo

Key words immunity, lymphocyte, melanocyte, melanocyte differentiation antigens, melanoma, vitiligo

Samenvatting

Melanoompatiënten die een autoimmuunaandoening zoals vitiligo ontwikkelen, hebben over het algemeen een grotere kans op overleving. Bij deze patiënten is de autoimmuniteit veelal een neveneffect van de specifieke immunotherapie die gericht is tegen het melanoom. Vitiligo kan als neveneffect optreden, indien de therapie een immuunrespons opwekt die gericht is tegen antigenen op zowel melanoomcellen als normale melanocyten. Bij melanoompatiënten met een lange overleving na immunotherapie in afwezigheid van vitiligo, is de immuniteit veelal gericht tegen tumorgeassocieerde antigenen die niet op normale melanocyten voorkomen. Dit overzichtsartikel gaat in op de manier waarop vitiligo en het melanoom immunologisch gezien elkaars tegenpolen vormen, en hoe de pathogenese van vitiligo een remmend effect op het melanoom kan hebben.

(Ned Tijdschr Oncol 2006;3:224-30)

Summary

Melanoma patients who develop autoimmune diseases such as vitiligo, generally achieve prolonged survival. In these patients autoimmunity is often a side effect of the immunotherapy that targets the melanoma cells. Vitiligo can occur as a side effect if the immune response that is activated by the immunotherapy targets antigens that are expressed by both melanoma cells and normal melanocytes. In melanoma patients with long-term survival after immunotherapy in the absence of vitiligo, immunity is mostly directed against tumor-associated antigens that are not expressed by normal melanocytes. This review describes the immunological balance between vitiligo and melanoma, and to what extent the pathogenesis of vitiligo is beneficial for melanoma regression.

Inleiding

Immunotherapie bij melanoom

Het maligne melanoom is een agressieve vorm van huidkanker, die ontstaat door transformatie van de pigmentcellen, oftewel melanocyten. Omdat tumorcellen uit lichaamseigen weefsel ontstaan, worden ze meestal niet opgemerkt door het immuunsysteem. Bij het melanoom en niercelcarcinoom komen echter in sommige gevallen periodes van stabilisatie van de ziekte of spontane tumorregressie voor. Dit wijst op het immunogene karakter van deze vormen van kanker, waarbij in het lichaam een immuunrespons is geacti-

veerd die de groei van tumorcellen remt. Bij deze patiënten komen specifieke CD8⁺ T-lymfocyten voor die in staat zijn om de melanoomcellen te doden. Dit mechanisme wordt nog versterkt door de activering van CD4⁺ T-helpercellen. De antigenen op melanoomcellen die door de T-lymfocyten herkend worden, zijn onder te verdelen in tumorgeassocieerde antigenen zoals MAGE, antigenen die ontstaan zijn door mutaties en autoantigenen, zoals melanocyt-differentiatieantigenen, tyrosinase, gp100 en MART1.¹ De autoantigenen komen zowel op melanoomcellen als op normale melanocyten tot expressie.



Figuur 1. Vitiligopatiënt met symmetrisch gerangschikte laesies op de handpalmen.

Immuuntherapie is gebaseerd op het immunogene karakter van het melanoom, met als doel de specifieke immuniteit tegen de tumor te verhogen om deze te bestrijden. Verschillende soorten tumorvaccins zoals cellulaire vaccins van bestraalde tumorcellen, tumorcellysaten of genetisch gemodificeerde tumorcellen, tumorantigeenpeptiden of -proteïnen, of vaccins van dendritische cellen die beladen zijn met tumorantigenen, zijn getest in klinische studies. Hierbij zijn antitumorimmunitet en in sommige gevallen ook klinische responsen waargenomen.^{2,3} Hoewel ze door patiënten in fase I-studies goed verdragen werden, bleken de vaccins bij de meeste patiënten niet erg effectief, omdat de melanoomcellen het immuunsysteem niet genoeg stimuleerden.⁴ Voor een effectieve inductie van een antitumor-immuunrespons is 'priming' van de T-lymfocyten door geactiveerde antigeenpresenterende cellen zoals dendritische cellen, noodzakelijk.⁵ Veel tumorantigenen zijn autoantigenen, waarvoor de aanwezige tolerantie moet worden doorbroken. Het tumorweefsel geeft te weinig costimulatoire signalen af om de dendritische cellen die de tolerantie kunnen doorbreken, te activeren. Pathogenen daarentegen

geven costimulatoire signalen af door onder andere de interactie van dendritische cellen met structuren op virussen of bacteriën via de zogenaamde 'Toll-like receptors' (TLR's). De nieuwe generatie tumorvaccins is daarom voorzien van additionele stoffen om dendritische cellen te activeren, zoals TLR-liganden of cytokines. De hematopoïetische groeifactor 'granulocyte macrophage colony stimulating factor' (GM-CSF) is een van de cytokines die in een melanoomvaccin de immuniteit tegen het melanoom kan vergroten.⁶⁻⁸ De activering van CD40 op dendritische cellen en de toevoeging van CpG-oligonucleotiden zijn voorbeelden van effectieve adjuvantia om immunresponsen tegen tumoren op te wekken, en laten zien dat een juiste activering van dendritische cellen essentieel is voor de inductie van antitumorimmunitet.⁹ Adoptieve transfer van de melanoomspecifieke T-lymfocyten is een effectieve manier om de antitumor-immuunrespons in de effectorfase te versterken. Deze therapie blijkt zeer effectief in muismodellen en in klinische studies met melanoompatiënten.¹⁰ Rosenberg et al. hebben aangetoond dat adoptieve therapie met tumorinfiltrerende T-lymfocyten in combinatie met een hoge dosis interleukine 2 (IL2)

tumorregressie kan induceren bij 6/13 patiënten met een gemetastaseerd melanoom.¹¹ Deze vorm van therapie vereist wel dat bij iedere patiënt melanoomspecifieke T-lymfocyten geïsoleerd en gekweekt kunnen worden tot voldoende hoeveelheden alvorens ze toe te dienen aan de patiënt. Aangezien veel tumorantigenen eigenlijk autoantigenen zijn, worden T-lymfocyten met een hoge affiniteit voor deze antigenen tijdens hun ontwikkeling in de thymus geëlimineerd. Autoreactieve T-lymfocyten komen daardoor in zeer beperkte mate in de circulatie terecht, wat de isolatie van deze cellen bemoeilijkt. Isolatie is niet nodig wanneer alle T-lymfocyten voor adoptieve transfer door middel van genetische modificatie worden voorzien van een T-celreceptor met een hoge affiniteit voor het tumorantigeen. Deze benadering zorgt voor hoge concentraties van tumorspecifieke T-lymfocyten in het bloed, wat effectief gebleken is in de inductie van tumorregressie in muismodellen, en zal daarom ook worden toegepast in de kliniek.

Een deel van het klinische effect van de adoptieve T-celtherapie van het melanoom door de groep van Rosenberg was te danken aan de non-myeloablatieve lymfocytendepletie door chemotherapie bestaande uit 7 dagen cyclofosfamide en fludarabine voorafgaand aan de toediening van de T-lymfocyten.¹¹ Deze conditionering verlaagt niet alleen het aantal T-lymfocyten bij de patiënt, maar elimineert ook de regulatoire T-lymfocyten die de functie van de toegediende cytotoxische T-lymfocyten kunnen onderdrukken. Daarnaast was een vaccinatie met peptides van het melanoomantigeen gp100 veel effectiever (21% objectieve repons) dan in voorgaande studies, indien het membraaneiwit CTLA4 geremd werd met het CTLA4-specifieke antilichaam MDX-010.¹² CTLA4 komt tot expressie in T-lymfocyten na activering; in regulatoire T-lymfocyten is de expressie constant aanwezig. Als deze receptor bindt aan zijn ligand B7 op de doelwitcel, wordt de activatie van de T-lymfocyt onderdrukt. Remming van deze receptor is een manier om de functie van regulatoire T-lymfocyten te verminderen. Regulatoire T-lymfocyten hebben een regulerende functie om het lichaam te beschermen tegen overactivering van het immuunsysteem. Zo trad bij de MDX-010-behandeling, naast antitumorimmunitet, bij het merendeel (9/14) van de patiënten ook autoimmunitet op zoals dermatitis, enterocolitis of vitiligo. De immunerespons bij deze patiënten was dus niet alleen gericht tegen de tumorcellen, maar ook tegen normale cellen met dezelfde antigenen. Samengevat wordt het succes van immunotherapie

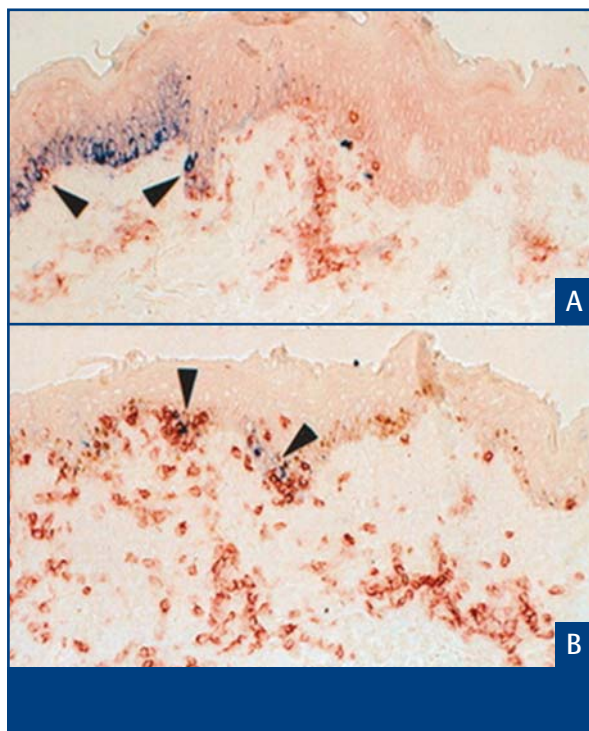
om tumorregressie te induceren grotendeels bepaald door drie aspecten: 1) het bereiken van voldoende aantallen T-lymfocyten in de circulatie die met een hoge affiniteit de tumorcellen herkennen, 2) migratie van de tumorreactieve T-lymfocyten in het tumorweefsel en 3) een adequate activering van de tumorreactieve T-lymfocyten ter plaatse om celdood te induceren.³

Vitiligo

Vitiligo is een aandoening die voorkomt bij ongeveer 1% van de bevolking. Bij deze huidaandoening ontstaan, door het verdwijnen van melanocyten in de huid, witte vlekken die scherp begrensd zijn en veelal symmetrisch zijn gerangschikt (zie *Figuur 1*). De precieze oorzaak van vitiligo is nog niet bekend. Momenteel wordt de verdwijning van melanocyten toegeschreven aan genetische predispositie, neurochemische factoren die vrijkomen uit de zenuwuiteinden of toxische stoffen die interfereren met de melaninesynthese en daardoor destructie van de melanocyten veroorzaken, en autoimmunitet tegen melanocyten. Het klinische beeld van vitiligo kenmerkt zich door periodes van stabilisatie en progressie van de depigmentatie. Stressfactoren in de huid zoals verwondingen, hoge doses uv-straling en hormonale veranderingen kunnen uitbreiding van de depigmentatie veroorzaken.

De autoimmunehypothese is gebaseerd op de activering van immuneresponsen waardoor melanocyten worden vernietigd. Stressfactoren kunnen deze immuneresponsen versterken via de activering van Langerhanscellen in de huid. Ook kunnen stoornissen in het beschermingsmechanisme van normale melanocyten, waarbij toxische voorstadia van melanine en vrije radicalen weggevangen worden, een rol spelen bij het ontstaan van vitiligo. Bij vitiligopatiënten is aangetoond dat redoxenzymen zoals catalase en thioredoxinereductase die vrije radicalen neutraliseren, verminderd aanwezig zijn in de huid.

Samenvattend is de pathogenese van vitiligo waarschijnlijk een combinatie van de genoemde factoren, waarbij de veranderde biochemische processen aanzetten tot autoimmunitet die nog versterkt kan worden door een erfelijke gevoeligheid voor autoimmunziekten.¹³ De observatie dat vitiligo vaak geassocieerd is met andere autoimmunziekten zoals uveitis, diabetes mellitus en 'autoimmune thyroid disease', geeft al aan dat gevoeligheid voor autoimmunziekten zoals een genetische predispositie voor het tekort aan immuneregulatie, een rol speelt bij vitiligo.



Figuur 2. Histologisch beeld van een perilaesionale vitiligo-huid. A. Immunohistochemische kleuring voor expressie van het melanocyt-specifieke eiwit gp100 (blauw). De rand van de vitiligo-laesie wordt gekenmerkt door de afwezigheid van melanocyten. B. T-lymfocyten zijn aanwezig in de perilaesionale vitiligo-huid (rood) en in de nabijheid van resterende melanocyten (blauw). *Dit figuur is met toestemming van Macmillan Publishers Ltd overgenomen uit referentie 14.*

Er zijn veel aanwijzingen voor de rol van autoimmuniteit bij het ontstaan van vitiligo. Behandelingsmethoden met een immuunsuppressieve werking, zoals ultraviolet A- of B-straling in combinatie met corticosteroiden, kunnen de uitbreiding van de depigmentatie remmen en zelfs repigmentatie van de vitiligo-laesies induceren. In de perilaesionale vitiligo-huid is een verhoogd aantal T-lymfocyten aanwezig vlakbij de melanocyten (zie *Figuur 2*). Deze voornamelijk CD8⁺ T-lymfocyten brengen activeringsmarkers tot expressie zoals de IL2-receptor (IL2R, CD25), het cytokine interferon (IFN)- γ en cytotoxische mediators zoals granzyme B en perforine.¹⁵ De infiltratie van deze T-lymfocyten in de perilaesionale vitiligo-huid duidt op activering van het immuunsysteem gevolgd door migratie van T-lymfocyten naar de huid. In het bloed van vitiligo-patiënten werden T-lymfocyten aangetroffen met T-celreceptoren die gericht zijn tegen de melanocyt-differentiatieantigenen MART1 en tyrosinase.¹⁶ Deze T-lymfocyten brachten

ook de specifieke 'homing receptor' voor de huid, cutaan leukocytenantigeen (CLA), tot expressie en de hoeveelheid van deze T-lymfocyten correleerde met de mate van depigmentatie van de huid.¹⁷⁻¹⁹ In het bloed van vitiligo-patiënten komen ook autoantilichamen voor die specifiek zijn voor melanocyt-differentiatieantigenen.²⁰ Het is niet bekend of deze autoantilichamen betrokken zijn bij de pathogenese van vitiligo of een gevolg van de aandoening.

Vitiligo en melanoom

Het ontstaan van vitiligo bij melanoompatiënten is geassocieerd met een gunstige prognose.^{21,22} Zowel in het bloed als in de vitiligo-huid van deze patiënten komen T-lymfocyten en antilichamen voor die gericht zijn tegen melanocyt-differentiatieantigenen.¹⁵ Hoewel vitiligo slechts zelden spontaan optreedt bij melanoompatiënten (ongeveer 0,1%), is de prevalentie sterk verhoogd na immunotherapie (10 tot 30%).^{7,11,23-26} Vitiligo treedt bij een deel van de melanoompatiënten met antimelanoomimmunitet niet op; bij deze patiënten is de immunorespons waarschijnlijk gericht tegen antigenen die niet op normale melanocyten voorkomen.⁸

In adoptieve-transferstudies werden de toegediende T-lymfocyten teruggevonden in de gedepigmenteerde huidlaesies van melanoompatiënten, wat duidt op de betrokkenheid van deze geactiveerde T-lymfocyten bij vitiligo.²⁷ In de recent gepubliceerde fase I/II-studie van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, waarin 25 patiënten met een gemetasteed melanoom werden gevaccineerd met autologe tumorcellen die door genetische modificatie GM-CSF produceerden, ontwikkelden 2 van de 6 patiënten met een lange overleving (>8 jaar) vitiligo na vaccinatie.⁷ Door de totale resectie van het melanoomweefsel voorafgaand aan de vaccinatie, hadden deze patiënten geen evalueerbare ziekte tijdens de vaccinatie. De patiënten met vitiligo ontwikkelden echter geen recidief van het melanoom tijdens de lange follow-up van ruim 8 jaar. Dit suggereert dat de immunorespons die effectief de melanocyten in de huid aanviel, ook een remmende werking had op de uitgroei van nog aanwezige melanoomcellen. Zowel in het bloed als in een biopsie van de perilaesionale vitiligo-huid van een van deze patiënten werden dan ook T-lymfocyten aangetroffen die de melanocyt-differentiatieantigenen MART1 en gp100 herkennen. Beide antigenen kwamen ook tot expressie in het melanoomweefsel van deze patiënt.⁷ Deze bevindingen geven aan dat immunotherapie

voor het melanoom de autoreactieve T-lymfocyten activeert, die naast melanoomcellen ook normale melanocyten kunnen vernietigen.

Ook na chemotherapie (cisplatine/dacarbazine/carmustine) in combinatie met IL2 en IFN α kan vitiligo optreden. In de studie van Richards et al. correleerde het optreden van vitiligo significant met de klinische respons ($p=0,031$) en de tweejaarsoverleving ($p=0,0012$) van de melanoompatiënten.²⁸ Bij vaccinatie met dendritische cellen en antigeenpeptiden is dezelfde correlatie beschreven, evenals de correlatie van vitiligo met antitumorimmunitet.²³ Het ontstaan van vitiligo is dus een goede graadmeter voor de effectiviteit van de antimelanoomimmunerespons na vaccinatie. Andere autoimmuniteiten die kunnen optreden bij immunotherapie zijn uveïtis, autoimmunthyroïditis, DNA- of schildklier specifieke antilichamen of insulineafhankelijke diabetes.²⁹ In een uitgebreide follow-upstudie onder 200 melanoompatiënten gedurende 45 maanden na therapie met IFN $\alpha 2b$ is aangetoond dat al deze autoimmuniteiten, inclusief vitiligo, gezamenlijk een significant prognostische waarde hebben voor een gunstig klinisch verloop van het melanoom ($p<0,001$, recidievrije en totale overleving).³⁰

In immunotherapiestudies in de zwarte muizenstam C57BL/6 is aangetoond hoe vaccinatie met gp100-peptide en IL2 de gp100-specifieke T-lymfocyten activeert en aanzet tot het vernietigen van zowel autologe B16-melanoomcellen als normale melanocyten, resulterend in vitiligo.³¹ Bij vaccinatie met de GM-CSF-producerende B16-melanoomcellen correleerde het antitumoreffect met zowel het aantal melanoomspecifieke cytotoxische T-lymfocyten als de mate van depigmentatie.³² Net als in patiëntenstudies, toonde dit muismodel aan dat door remming van CTLA4 vitiligo vaker optreedt na melanoomvaccinatie.^{11,25,32} Dit geeft aan dat een verminderde regulatorische-T-celfunctie drempelverlagend werkt op de inductie van zowel antitumorimmunitet als vitiligo.

Conclusie

Verhogen van de effectiviteit van immunotherapie van melanoom - wat kunnen we leren van vitiligo? Het klinische effect van immunotherapie is afhankelijk van de balans tussen de remming van de tumorgroei door de immunerespons enerzijds en de gevoeligheid van de tumor voor een immuunaanval anderzijds. Effectieve immunotherapie voor het melanoom bevindt zich op de grens tussen de inductie van antitumorimmunitet en autoimmuniteit. Analyse van

de pathogenese van vitiligo geeft aan welke aspecten een rol spelen bij de inductie van autoimmuniteit, welke vervolgens kunnen worden ingezet om de tolerantie voor het melanoom te doorbreken. Als vitiligo optreedt na immunotherapie is dat een bewijs dat er sprake is van 1) het bereiken van voldoende aantallen T-lymfocyten in de circulatie die met een hoge efficiëntie de melanocyten herkennen, 2) migratie van de melanocytreactieve T-lymfocyten in het huidweefsel en 3) een adequate activering van de melanocytreactieve T-lymfocyten ter plaatse om melanocyten te doden. Vitiligo is dus een maat voor een effectieve immunerespons tegen melanocyten, die in veel gevallen ook effectief is tegen het melanoom. Het optreden van vitiligo geeft aan dat een aantal obstakels voor de immunerespons in de aanval tegen de tumor is overwonnen. Een van de reeds besproken obstakels is de remmende invloed van de regulatorische T-lymfocyten. De remming van deze lymfocyten door chemotherapie of toediening van een anti-CTLA4-antilichaam induceert vitiligo en verhoogt het succes van de immunotherapie. Andere processen die de inductie van een effectieve immunerespons in de weg kunnen staan, zijn bijvoorbeeld het tumorvolume en de daarmee samenhangende hoge concentraties van tumorantigenen. In onder andere de studie van Luiten et al. bleek de vaccinatie vooral effectief bij patiënten na een totale resectie van het melanoom.⁷ Uit muismodellen is bekend dat een continu aanwezige hoge concentratie van antigeen tolerantieverhogend werkt en daarmee de effectorfunctie van de antigeenspecifieke immunerespons kan onderdrukken. Bij melanoompatiënten met niet-evalueerbare ziekte zou dus door een tijdelijk verlaagde aanwezigheid van tumorantigenen een betere inductie van antitumorimmunitet kunnen plaatsvinden. Bovendien blijken T-lymfocyten in de vitiligohuid een hogere affiniteit te hebben voor melanocyt-differentiatieantigenen dan melanoominfiltrerende T-lymfocyten.³³ Immunotherapie bij het melanoom zou dus gebaat zijn bij een vergelijkbare hoog affine T-celrespons bij melanoompatiënten, bijvoorbeeld door adoptieve transfer van melanocyt-specifieke T-lymfocyten van vitiligodonoren of het gebruik van T-celreceptorgenen uit vitiligo-T-lymfocyten voor T-celreceptortransfertherapie.

Ten slotte spreekt het voor zich dat immunotherapie meer kans van slagen heeft in een vroeg stadium van de ziekte, wanneer het immuunsysteem van de patiënt in een goede conditie verkeert en het tumorvolume door een immunerespons kan worden beheerst.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het optreden van vitiligo bij immunotherapie voor het melanoom is een graadmeter voor de effectiviteit van de immunorespons tegen antigenen die zowel op melanoomcellen als melanocyten voorkomen.
2. Vitiligo is het bewijs voor de in-vivo-effectiviteit van melanocyt-specifieke T-lymfocyten.
3. Vitiligo wordt gemedieerd door T-lymfocyten met een hoge affiniteit voor melanocyt-antigenen.
4. Er is een positieve correlatie tussen vitiligo en de aanwezigheid van een antimelanoom-immunorespons na immunotherapie.
5. Een positieve correlatie is ook aangetoond voor vitiligo en de klinische respons (melanoom- recidief en overleving) na immunotherapie.
6. Depletie of remming van de regulatoire T-lymfocyten voorafgaand aan vaccinatie, verhoogt het succes van zowel de immunotherapie als het optreden van vitiligo.

Referenties

1. Van den Eynde BJ, Van der Bruggen P. T cell defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 1997;9:684-93.
2. Parmiani G, Castelli C, Rivoltini L, Casati C, Tully GA, Novellino L, et al. Immunotherapy of melanoma. *Semin Cancer Biol* 2003;13:391-400.
3. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15.
4. Gattoni-Celli S, Cole DJ. Melanoma-associated tumor antigens and their clinical relevance to immunotherapy. *Semin Oncol* 1996;23:754-8.
5. Melief CJ, Van der Burg SH, Toes RE, Ossendorp F, Offringa R. Effective therapeutic anticancer vaccines based on precision guiding of cytolytic T lymphocytes. *Immunol Rev* 2002;188:177-82.
6. Disis ML, Bernhard H, Shiota FM, Hand SL, Galow JR, Huseby ES, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: an effective adjuvant for protein and peptide-based vaccines. *Blood* 1996;88:202-10.
7. Luiten RM, Kueter EW, Mooi W, Gallee MP, Rankin EM, Gerritsen WR, et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2005;23:8978-91.
8. Soiffer R, Lynch T, Mihm M, Jung K, Rhuda C, Schmollinger JC, et al. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13141-6.
9. Figdor CG, De Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med* 2004;10:475-80.
10. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:666-75.
11. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
12. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8372-7.
13. Le Poole IC, Das PK, Van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993;2:145-53.
14. Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* 2003;83:683-95.
15. Le Gal FA, Avril MF, Bosq J, Lefebvre P, Deschemin JC, Andrieu M, et al. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:1464-70.
16. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide

- tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:326-32.
17. Van den Wijngaard RM, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000;80:1299-309.
 18. Ogg GS, Rod DP, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188:1203-8.
 19. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001;116:891-7.
 20. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001;34:65-77.
 21. Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987;123:1053-5.
 22. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:689-96.
 23. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 2001;61:6451-8.
 24. Slingluff CL, Petroni GR, Yamshchikov GV, Barnd DL, Eastham S, Galavotti H, et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol* 2003;21:4016-26.
 25. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8372-7.
 26. Schreiber S, Kampgen E, Wagner E, Pirkhammer D, Trcka J, Korschan H, et al. Immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a vaccine consisting of autologous interleukin 2-transfected cancer cells: outcome of a phase I study. *Hum Gene Ther* 1999;10:983-93.
 27. Yee C, Thompson JA, Roche P, Byrd DR, Lee PP, Piepkorn M, et al. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J Exp Med* 2000;192:1637-44.
 28. Richards JM, Gale D, Mehta N, Lestingi T. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:651-7.
 29. Chianese-Bullock KA, Woodson EM, Tao H, Boerner SA, Smolkin M, Grosh WW, et al. Autoimmune toxicities associated with the administration of antitumor vaccines and low-dose interleukin-2. *J Immunother* 2005;28:412-9.
 30. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-18.
 31. Overwijk WW, Theoret MR, Finkelstein SE, Surman DR, De Jong LA, Vyth-Dreese FA, et al. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8+ T cells. *J Exp Med* 2003;198:569-80.
 32. Suttmuller RP, Van Duivenvoorde LM, Van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25(+) regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* 2001;194:823-32.
 33. Palermo B, Garbelli S, Mantovani S, Scoccia E, Da Prada GA, Bernabei P, et al. Qualitative difference between the cytotoxic T lymphocyte responses to melanocyte antigens in melanoma and vitiligo. *Eur J Immunol* 2005;35:3153-62.

Ontvangen 12 juni 2006, geaccepteerd 2 augustus 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. R.M. Luiten, immunoloog

Academisch Medisch Centrum
 Universiteit van Amsterdam
 Afdeling Huidziekten, kamer L3-119
 Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
 Meibergdreef 9
 1105 AZ Amsterdam
 Tel.: 020 566 20 25
 E-mailadres: r.m.luiten@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek wordt financieel ondersteund door een subsidie van NWO (NWO-VIDI) en KWF Kankerbestrijding.