



Het huidimmuunsysteem (SIS) nader onderzocht

T. R. Matos¹, D.J. Hijnen²

Anno 2021 beschouwt men de huid niet meer als slechts een fysieke barrière maar ook als een geavanceerd immunologisch orgaan. De succesvolle bestrijding van pathogenen door *immune surveillance* van de huid en de effectorfuncties ervan worden gemedieerd door een verscheidenheid aan migrerende en 'residente' cellen, waaronder keratinocyten, dendritische cellen, macrofagen, Langerhans-cellen en T-cellen. Momenteel richt veel onderzoek in de experimentele dermatologie zich op huid-T-cellen en om die reden is het belangrijk het werk van onze Nederlandse collega prof. dr. Jan D. Bos en collega's te bespreken.

Jan Bos (1951-2020) was van 1990 tot 2011 hoofd van de afdeling Dermatologie in het Amsterdam Medisch Centrum (AMC). Hij en collega's lokaliseerden, kwantificeerden, en karakteriseerden de immunofenotypes van lymfocyt subpopulaties in de gezonde menselijke huid. [1] Hoewel de aanwezigheid van intra-epidermale lymfocyten al werd beschreven in 1922 door de Japanse onderzoeker Kondo [2], werd dit in latere publicaties niet teruggevonden en ontstond er twijfel over de relevantie van deze cellen in de gezonde humane huid. Het artikel van Bos et al. uit 1987 *The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal skin* maakte duidelijk dat er ook in de gezonde huid te allen tijde T-cellen aanwezig zijn. [1] Het daagde het eerdere paradigma uit, dat T-cellen alleen werden gerekruteerd in weefsels in geval van infectie of ontsteking. Bos et al. toonden aan dat alle lymfocyten die aanwezig zijn in een gezonde huid, CD4⁺ of CD8⁺ T-cellen zijn die meestal rond de appendices clusteren. Bos stelde het concept van een huidimmuunsysteem (SIS) voor, dat hij uitwerkte in het boek *Skin Immune System: Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*. [3] Deze conceptuele doorbraak droeg bij aan een nieuwe generatie lymfocyt-gericht dermatologisch onderzoek, en heeft ons beiden gemotiveerd om ons te verdiepen in de huidimmunologie.

Professor Rachael Clark (Harvard Medical School, Boston), onze mentor, toonde aan dat een gezonde menselijke huid ongeveer 20 miljard T-cellen bevat. Dat betekent dat er bijna twee keer zoveel T-cellen in de huid aanwezig zijn dan in het bloed. [4,5] Die verhouding benadrukt hoe belangrijk de huidcomponent van het immuunsysteem is. Doordat de huid continu in contact staat met de buitenwereld is een goed werkend, actief immuunsysteem ter plaatse essentieel. Dat verklaart ook waarom de huid betrokken is bij vrijwel alle aandoeningen van het immuunsysteem.

In het laboratorium van Rachael Clark werd een methode ontwikkeld om T-cellen uit de huid te isoleren. [4] Door gebruik te maken van deze methode toonden we onder andere aan dat zowel de CD4⁺ als de CD8⁺ T-celpopulaties in de huid van patiënten met eczeem en psoriasis een belangrijke bijdrage leveren aan de productie van inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-13, IL-17 en IL-22. Eerder werd aan CD8⁺ T-cellen vooral een cytotoxische functie toebedeeld. Ook werden de verschillende subtypes van T-cellen in de normale huid beter gekarakteriseerd. Huid T-cellen zijn meestal CD45RO⁺ geheugen T-cellen die de huid addressinen CLA en CCR4 op hun oppervlak presenteren. [4] Afhankelijk van de lokalisatie en functionele activiteit zijn er vier typen huid T-cellen: (1) dermale residente geheugen (resident memory) T-cellen (T_{RM}), die meestal CD4 zijn, met co-expressie van CD69 en CD103. [2] epidermale T_{RM}-cellen, die CD103 zijn, en ofwel CD4 of CD8. Deze epidermale cellen hebben een beperkt proliferatief vermogen in vergelijking met dermale cellen, maar een hogere effectorcapaciteit. Niettemin zijn T_{RM} betere effectorcellen dan recirculerende T-cellen. [3] Recirculerende centrale geheugen (central memory) T-cellen (T_{CM}) zijn CCR7/L-selectine positief. [4] recirculerende migrerende geheugen (migratory memory) T-cellen (T_{MM}) die CCR7 positief en L-selectine negatief zijn. T_{CM} produceert meer cytokinen en circuleert sneller dan T_{MM}. [6] Slechts 2% van de dermale geheugen T-cellen zijn terug te vinden in de bloedcirculatie; de overige 98% blijft aanwezig in de huid. [4]

De aanwezigheid van T_{RM} in epitheelweefsel is antigeen-onafhankelijk, zij kunnen beschermen tegen herinfecties. Zelfs bij afwezigheid van circulerende T-cellen en antilichamen zijn ze zeer functioneel en blijven ze lang in de huid aanwezig, ook als de huidinfecties al zijn verdwenen. Bovendien migreert een deel van de T-cellen die door huidinfecties worden gerecicleerd naar de lymfeklieren en naar andere epitheelweef-

¹ Dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

sels zoals naar de darm en de longen, wat ook deze weefsels beschermt. We hebben een nieuwe beeldvormende techniek ontwikkeld die voor het eerst laat zien hoe dynamisch T_{RM} zijn. Hoewel T_{RM} -cellen het weefsel niet kunnen verlaten en dus niet in de bloedsomloop terecht kunnen komen, zijn ze constant in beweging en patrouilleren ze door de huid en stoppen ze alleen wanneer ze antigeen tegenkomen. [7]

Ontregeling van huid T-cellen kan leiden tot auto-immuunziekten en ontstekingsziekten. Een klassieke T_{RM} -ziekte presenteert zich als een terugkerende ontsteking op dezelfde anatomische locaties, met goed afgebakende grenzen. De ontsteking begint meestal snel (24 tot 48 uur) en kan verdwijnen met een ontstekingsremmende therapie; maar bij onderbreking van de behandeling komen de laesies vaak op dezelfde plaatsen terug. We hebben de pathogene T_{RM} -cellen in psoriasis geïdentificeerd [8] en T_{RM} onderzocht als een potentieel therapeutisch doelwit bij vitiligo en melanoom. [9] Mycosis fungoides en fixed drug eruption zijn ook geassocieerd met pathologische T_{RM} . De klinische kenmerken van veel andere ontstekingsziekten suggereren ook een pathogenetische rol voor T_{RM} . We hebben bijvoorbeeld recent laten zien bij patiënten, die een hematopoëtische stamceltransplantatie krijgen, dat T_{RM} -cellen van de gastheer ook bijdragen aan de acute afstoting van het transplantaat. Dit is wederom een paradigmaverschuiving; het zijn dus niet alleen de getransplanteerde bloed-circulerende T-cellen van het transplantaat die de gastheer aanvallen (graft-versus-host-ziekte), maar eigenlijk ook een host-versus-graft-ziekte. [10]

Circulerende T_{CM} spelen ook een rol in de 'immunosurveillance'. [11] Maar wanneer deze cellen pathologisch zijn zoals bij het Sezary syndroom, kunnen circulerende T_{CM} -cellen leiden tot een diffuus erytheem van de huid. Dit gebeurt omdat deze cellen – in tegenstelling tot de T_{RM} – kunnen circuleren tussen het bloed, de lymfe en de weefsels.

Bos et al. beschreven dat van de CD4-cellen in een gezonde huid, minder dan 5% aan te merken zijn als regulatorische T-cellen (Tregs). [1] Vanwege hun belangrijke rol bij het voorkomen van auto-immuniteit zijn Tregs momenteel een van de best onderzochte suppressorcellen. [12] Bos et al. hebben de expressie van FoxP3 – momenteel de belangrijkste marker voor Tregs – niet onderzocht, want het FoxP3-gen werd pas later ontdekt. Clark en Kupper, toonden in 2007 aan dat 5 tot 10% van de T_{RM} in een gezonde menselijke huid FoxP3 Tregs zijn. [13] De aanwezigheid van Tregs in de huid en niet alleen in de afvoerende lymfeklieren van de huid ziet men nu als essentieel voor het beheersen van ontsteking, zelfs onder normale omstandigheden. Tregs-disfunctie is gecorreleerd met verschillende (auto-)immuunziekten zoals psoriasis, systemische lupus erythematoses en multiple sclerose. Ultraviolette bestraling is een effectieve behandeling voor veel inflammatoire huidziekten, deels omdat het FoxP3 Tregs activeert [14-17] Tregs worden ook 'gebruikt' door verschillende vormen van huidkanker zoals het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom, om aan 'immune surveillance' – het opruimen van (pre)maligne cellen - te ontsnappen. [18]

Samenvattend: het werk van professor Bos en collega's is misschien niet bekend bij alle dermatologen (i.o.) en jonge arts-onderzoekers in de dermatologie. De ontdekkingen en ideeën van Jan Bos en medewerkers hebben bijgedragen aan de interesse van de wetenschappelijke gemeenschap voor lymfocyten in de huid en dragen bij aan de ontwikkeling van onze kennis van huidimmunologie. Ondanks alle wetenschappelijke doorbraken sinds 1987, blijft onderzoek over huidlymfocyten essentieel om de relatie tussen deze cellen en menselijke ziekten volledig te begrijpen en om therapieën te ontwikkelen die bruikbaar kunnen zijn om deze cellen selectief te mobiliseren, te activeren of te verwijderen.

LITERATUUR

1. Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 1987;88(5):569-573.
2. Kondo K. Studien über die Wanderzellen in der Haut. I. Mitt. über die Wanderzellen in der Epidermisschicht von Menschen und Kaninchen. *Jpn J Med Sciences.* 2:59-60 (abstract in German from the Japanese in *Kyoto Ig Z* 19:386-407, 1922)
3. Bos JD. Skin Immune System (SIS): Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology. 1990. CRC Press.
4. Clark RA, Chong BF, Mirchandani N, Yamanaka K, Murphy GF, Dowgiert RK, et al. A novel method for the isolation of skin resident T cells from normal and diseased human skin. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1059-1070.
5. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol.* 2006;176(7):4431-4439.
6. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlappbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra239.
7. Dijkgraaf FE, Matos TR, Hoogenboezem M, Toebes M, Vredevoogd DW, Mertz M, et al. Tissue patrol by resident memory CD8+ T cells in human skin. *Nat Immunol.* 2019 Jun;20(6):756-764.
8. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest.* 2017 Nov 1;127(11):4031-4041.
9. Willemsen M, Linkutė 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 Sep;32(5):612-622.
10. Divito SJ, Aasebø AT, Matos TR, Hsieh PC, Collin M, Elco CP, et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease. *J Clin Invest.* 2020 Sep 1;130(9):4624-4636.
11. Gehad A, Teague JE, Matos TR, Huang V, Yang C, Watanabe R, et al. A primary role for human central memory cells in tissue immunosurveillance. *Blood Adv.* 2018 Feb 13;2(3):292-298.
12. Matos TR, Hirakawa M, Alho AC, Neleman L, Graca L, Ritz J. Maturation and Phenotypic Heterogeneity of Human CD4+ Regulatory T Cells From Birth to Adulthood and After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2021 Jan 18;11:570550.
13. Clark RA, Kupper TS. IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood.* 2007;109(1):194-202.

14. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol.* 2016; Sep-Oct;34(5):538-47.
15. Matos TR, Ling TC, Sheth V. Ultraviolet B radiation therapy for psoriasis: Pursuing the optimal regime. *Clin Dermatol.* 2016; Sep-Oct;34(5):587-93.
16. Zhang D, Chen Y, Chen L, Yang R, Wang L, Liu W, et al. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2016; 25: 513–518.
17. Hegazy RA, Fawzy MM, Gawdat HI, Samir N, Rashed LA. T helper 17 and Tregs: a novel proposed mechanism for NB-UVB in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 283–286.
18. Dowlatshahi M, Huang V, Gehad AE, Jiang Y, Calarese A, Teague JE, et al. Tumor-specific T cells in human Merkel cell carcinomas: a possible role for Tregs and T-cell exhaustion in reducing T-cell responses. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1879-1889.

CORRESPONDENTIEADRES

Tiago Matos

E-mail: t.matos@amsterdamumc.nl

DirkJan Hijnen

E-mail: d.hijnen@erasmusmc.nl