

DISTRUCȚIA MELANOCITARĂ MEDIATĂ IMUNOLOGIC – AUTOIMUNITATE, AUTOINFLAMAȚIE, IMUNITATE ANTITUMORALĂ. PARTEA II – RĂSPUNSURI IMUNE ÎNDREPTATE ÎMPOTRIVA MELANOCITELOR

*Immune-mediated melanocyte destruction – autoimmunity,
autoinflammation, antitumor immune response. Part II – immune
mediated reactions against melanocytes*

Dr. R.I. Nedelcu¹, Asist. Univ. Dr. G. Turcu¹, Prof. Dr. D. Forsea²

¹Clinica I Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina,

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Înțelegerea mecanismelor imunologice implicate în patogeniza leziunilor melanocitare poate conduce la elaborarea unor strategii terapeutice noi care să inducă un status imun cutanat adecvat. În acest review, am discutat reacțiile imune îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne în: vitiligo, regresia în melanom, depigmentările vitiliginose asociate cu melanomul, nevil cu halou (Sutton). Cunoașterea acestor fenomene este considerată în prezent punctul de plecare pentru optimizarea terapiei imunologice în melanom.

Cuvinte cheie: mecanism imun, melanocit, vitiligo, melanom, regresie, depigmentări vitiliginose asociate cu melanomul, nev cu halou (Sutton)

ABSTRACT

Understanding of the immune mechanisms in melanocytic lesions may help the development of new therapeutic strategies in order to achieve adequate skin immunity. In this review, we discuss immune reactions against benign and malignant melanocytes in: vitiligo, regression in melanoma, vitiliginous depigmentations related to melanoma, halo nevus (Sutton). Insights into these phenomena represent a promise for a more efficient immunotherapy in melanoma.

Key words: immune reaction, melanocyte, vitiligo, melanoma, regression, vitiliginous depigmentation related to melanoma, halo (Sutton) nevus

INTRODUCERE

Înțelegerea mecanismelor imune umorale și celulare îndreptate împotriva melanocitelor normale și a celor tumorale constituie un subiect extrem de important și de interesant pentru cercetare, elucidarea acestor mecanisme creând premisa elaborării

în final a unor strategii terapeutice deosebit de valoroase atât pentru vitiligo, cât și pentru melanom. În continuare vor fi prezentate reacțiile imunologice implicate în distrucția melanocitară mediată imunologic în vitiligo, nevi Sutton și melanom, în privința cărora s-au făcut numeroase progrese în ultimii ani.

Adresa de corespondență:

Dr. Gabriela Turcu, Spitalul Clinic Colentina, București

e-mail: dr.gabriela.turcu@gmail.com

VITILIGO – FENOMENE DEPIGMENTANTE AUTOIMUNE ȘI AUTOINFLAMATORII

Vitiligo este o afecțiune dobândită a pielii și mucoaselor caracterizată prin apariția unor macule și/sau placarde depigmentate, ca urmare a distrucției selective a melanocitelor. Au fost propuse numeroase teorii privind etiologia acestei afecțiuni, cel mai bine susținută fiind ipoteza mecanismului autoimun (1). Tendința actuală este de a considera vitiligo un grup de afecțiuni fiziopatologice heterogene cu un fenotip asemănător. Teoria convergenței susține că autoimunitatea, mediul celular alterat, mutațiile genetice, infecțiile, stresul, acumularea componentelor toxice, afectarea migrării melanocitelor, toate pot avea un rol în patogeneza bolii (2). Câteva dintre aspectele care sprijină ipoteza autoimună sunt: pacienții cu melanom care dezvoltă depigmentări vitiliginoase au un prognostic mai bun, sugerând mecanisme imunologice comune responsabile pentru depigmentări și răspunsul antitumoral (1); debutul vitiligo în urma transplantului de măduvă osoasă sau infuziei cu limfocite pentru tratamentul leucemiei sau al limfomului (3,4,5); severitatea vitiligo prezent la modele animale (găini Smyth) este scăzută prin realizarea supresiei sistemului imun (6,7); asocierea vitiligo cu afecțiuni autoimune (8).

Distrucția melanocitelor mediată imunologic în vitiligo este bine documentată, fiind implicate atât mecanisme ale imunității umorale, cât și ale imunității celulare (9).

Implicarea mecanismelor imunității umorale în fiziopatologia vitiligo a fost evidențiată în numeroase studii care au demonstrat prezența anticorpilor circulanți îndreptați împotriva antigenelor de suprafață și intracelulare ale melanocitelor normale și împotriva antigenelor celulelor nemelanocitare în serul pacienților afectați de boală (10). A fost chiar demonstrată o corelație directă între titrurile anticorpilor și activitatea bolii (11). Au fost evidențiați anticorpi îndreptați împotriva antigenelor cu greutatea moleculară de 35, 40-45, 65, 68, 70, 75, 88, 110, 150 și 165 kDa, corespunzători antigenelor celulelor nepigmentare, antigenelor de suprafață ale melanocitelor, antigenelor citoplasmice ale melanocitelor și antigenelor celulelor din melanom. Melanocitele sunt mai sensibile la atacul mediat imunologic sau toxic decât keratinocitele și fibroblastele (12), astfel încât sunt mai susceptibile de a fi distruse de către anticorpii nespecifici. Printre antigenele specifice identificate se numără tirozinaza, proteinele asociate tirozinazei TRP1/gp75 și TRP2 (tyrosinase-related proteins 1 și 2), proteina

matricială a melanosomului gp100 (Pmel17), Melan A/MART 1 (13). Există studii discordante cu privire la procentul pacienților cu vitiligo care prezintă anticorpi împotriva tirozinazei și a proteinelor asociate tirozinazei (TRP1 și TRP2), enzime cu rol important în sinteza melaninei la nivel melanozomal (14,15). Au fost detectați la pacienții cu vitiligo anticorpi îndreptați împotriva SOX9 și SOX10, factori implicați în diferențierea celulelor derivate din creasta neurală (16).

A fost demonstrat că serul pacienților cu vitiligo poate distruge melanocitele *in vivo* și *in vitro* prin activarea complementului, citotoxicitate celulară și anticorpii asociați (17,18,19). Receptorul 1 al hormonului de concentrare a melaninei (melanin-concentrating hormone receptor 1) poate reprezenta ținta producției anticorpilor înalt specifici pentru vitiligo (20). Aceștia se leagă de receptorul hormonului de concentrare a melaninei și antagonizează funcția melanocortinei. Melanocortina este un hormon care stimulează pigmentarea. Nu se știe dacă acest mecanism joacă un rol și în depigmentările vitiliginoase asociate cu melanomul. În plus, anticorpii antimelanocitari de tip IgG pot juca un rol în stimularea și expresia inadecvată a HLA-DR și inducția ICAM-1 la nivelul melanocitelor, crescând sinteza de IL-8 (21). Astfel, moleculele complexului de histocompatibilitate de tip II (MHC II) de la nivelul melanocitelor pot prezenta antigene limfocitelor CD4+, elicitând un răspuns imunologic. ICAM-1 poate juca un rol în melanotoxicitate, prin modularea reacțiilor imunologice și inflamatorii (8).

A fost clar demonstrat, de asemenea, rolul imunității celulare alterate în patogeneza vitiligo (22). Acesta a fost inițial susținut prin prezența la nivelul marginilor active ale leziunilor de vitiligo a celulelor inflamatorii și infiltrarea cu limfocite T CD4+ și CD8+, în general cu creșterea raportului CD8+/CD4+ (23). Limfocitele T localizate la nivelul tegumentului perilezional exprimă și CD25, complexul major de histocompatibilitate de tip II, în special HLA-DR (1) și secretă TNF α și IFN γ , crescând migrarea limfocitelor T spre piele (8). Limfocitele T CD8+ pot exprima CLA (cutaneous lymphocyte-association antigen) care are capacitatea de a recruta alte limfocite T din circulația periferică la nivelul tegumentului afectat (24). Au fost identificate limfocite T CD8+ specifice MelanA/MART1, cu frecvență crescută atât la nivel circulator, cât și al pielii afectate, cu activitate citotoxică antimelanocitară *in vitro* și capacitate chemoattractantă la nivelul pielii (25). Numărul limfocitelor T CD8+ pare să se coreleze cu activitatea bolii (26). Reactivitatea limfocitelor CD8+ față de melanocite, demonstrată în

numeroase studii, in vitro, in situ pe explanturi cutanate, pe modele animale, poate constitui o strategie terapeutică importantă în lupta împotriva melanomului (27).

Limfocitele T CD4⁺ pot avea o funcție importantă în patogeneza vitiligo, existând numeroase boli autoimune care se asociază cu defecte la nivelul limfocitelor T CD4⁺ periferice (8). A fost raportată o corelație între limfocitopenia idiopatică a limfocitelor CD4⁺ și vitiligo (28). De asemenea, s-a arătat că îndepărtarea antigenului 4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) conduce la activarea funcțiilor efectorii ale limfocitelor CD8⁺ doar în prezența unui defect al limfocitelor CD4⁺ (29). CTLA-4 are funcție imunomodulatoare asupra toleranței limfocitelor T, iar după îndepărtarea sa genetică s-au raportat cazuri severe de vitiligo (8). S-au descris procese anormale privind prezentarea antigenelor și activarea limfocitelor CD4⁺, cum ar fi expresia crescută a moleculei de adeziune intercelulară ICAM-1 și expresia anormală a moleculelor complexului de histocompatibilitate de tip II (MHC II) la nivelul melanocitelor perilezionale (30).

Dacă este bine stabilit că depigmentarea din vitiligo este consecința pierderii toleranței față de structurile proprii și a distrugerii melanocitelor de către limfocitele T activate, rămân încă multe lucruri de lămurit în privința proceselor care permit acestor limfocite T să se susragă mecanismelor toleranței centrale și periferice (13).

Toleranța periferică a limfocitelor CD8⁺ față de antigenele proprii melanocitare presupune o fază de inducție și o fază de execuție. În faza de inducție, stimularea și expansiunea limfocitelor T CD8⁺ autoreactive sunt dependente de limfocitele CD4⁺ la nivelul sistemului limfoid. În cea de a doua fază, efectoare, distrucția autoimună a melanocitelor depinde de inflamația locală (31). A fost propus un număr de mecanisme care pot sta la baza pierderii toleranței periferice față de antigenele proprii, un model fiind reprezentat de reactivitatea încrucișată a limfocitelor T activate între o secvență proteică patogenetică (de exemplu, infecțioasă) și o secvență antigenică proprie organismului. S-a propus această teorie și pentru a explica distrugerea melanocitelor de către limfocitele T activate în urma contactului cu agenți infecțioși după ce s-a demonstrat reactivitatea încrucișată importantă a limfocitelor T între fragmente peptidice ale MART1 prezentate de HLA-A2 și anumite fragmente bacteriene și virale prezentate tot prin intermediul HLA-A2 (32).

Mecanismele toleranței centrale acționează prin îndepărtarea la nivelul timusului a limfocitelor T

specifice pentru antigenele proprii. Limfocitele T se pot sustrage totuși eliminării dacă autoantigenele sunt exprimate la nivelul timusului într-o formă puțin diferită comparativ cu țesuturile periferice. Acest fenomen se consideră că poate fi întâlnit și în patogeneza vitiligo după ce s-au efectuat studii folosind modelul găinilor Smyth la care s-a raportat depigmentarea penelor asociată cu infiltrarea limfocitelor T (33).

Există studii care au descris și implicarea altor celule imunologice în patogeneza vitiligo, în afara celor descrise anterior. Astfel, macrofagele, celulele Langerhans și celulele dendritice contribuie la fenomenele depigmentante, însă noi studii sunt necesare pentru a clarifica rolul acestora.

Diferite citokine inflamatorii cu rol în procesul de depigmentare din vitiligo au fost identificate și studiate. Printre moleculele al căror nivel seric crescut sau a căror prezență în tegumentul afectat se crede că se asociază cu prezența și extensia vitiligo, se numără IL-2R solubil, IL-6, IL-17, TNF α (8). Polimorfismul TNF α -308G/A este frecvent la pacienții cu vitiligo și este asociat cu producția de citokine (34). Au fost de asemenea stabilite corelații între activitatea bolii și niveluri scăzute serice ale TGF β precum și expresia scăzută a unor mediator ai melanogenezei la nivelul tegumentului lezional și perilezional, ca factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-monocite (GM-CSF, granulocyte-monocyte colony stimulating factor), factorul bazic de creștere fibroblastică (bFGF, basic fibroblastic growth factor), factorul celulelor stem (SCF, stem cell factor) și endotelina-1 (ET-1) (8).

Un alt factor implicat în răspunsurile inflamatorii ce au loc în vitiligo, precum și în alte afecțiuni cutanate inflamatorii frecvent întâlnite, este inflamazomul (35). Acesta reprezintă un complex multi-proteic intracelular exprimat la nivelul celulelor imunologice și epiteliale, care modulează eliberarea mediatorilor proinflamatorii IL-1 β și IL-18 (36). Inflamazomii sunt responsabili pentru activarea mecanismelor inflamatorii ce conduc la piropitoza celulară, un proces de moarte celulară programată, diferit de apoptoză (37). Inflamazomii reprezintă de fapt un subset al receptorilor intracitoplasmatici Nod-like receptors (NLR), care au capacitatea de a se asambla și oligomeriza într-o structură ce activează cascada caspazei 1, conducând la producția citokinelor proinflamatorii menționate, ca răspuns la anumiți factori patogeni (36). De-a lungul timpului au fost descriși mai mulți inflamazomi, printre care și inflamazomul criopirinei. Inflamazomul criopirinei a fost descoperit în încercarea de a elucida bazele moleculare ale sindroamelor periodice

asociate criopirinei (CASP, cryopyrin associated periodic syndromes). Acestea reprezintă un grup de afecțiuni autoinflamatorii moștenite, datorate unei mutații ale genei NLRP3 care codează criopirina (35). Studiul ulterioare ce examinează efectul deleției genelor NLRP1, NLRP3 și caspazei 1 în cazul unor modele murine recent descrise pentru studiul vitiligo vor conduce la o mai bună înțelegere a rolului inflamazomilor în patogeneza vitiligo (38).

Un rol important în patogeneza vitiligo îl joacă prezența triggerilor, ce induc injurie la nivel melanocitar și în continuare declanșarea bolii la indivizii susceptibili. Factorii declanșatori nu sunt cunoscuți în majoritatea cazurilor, însă unul dintre efectele traumei provocate este inducerea stresului oxidativ (39). Rolul stresului oxidativ în vitiligo a fost sugerat în numeroase studii. S-a demonstrat că stresul oxidativ la nivelul melanocitelor poate conduce în final la producția de citokine responsabile pentru reacțiile autoimune implicate în progresia vitiligo (40). O altă dovadă că trauma joacă un rol important în distrucția melanocitară este reprezentată de existența fenomenului Koebner în vitiligo.

MELANOMUL – DEPIGMENTĂRI VITILIGINOASE ASOCIATE ȘI REGRESIA TUMORALĂ

Asocierea dintre diferite forme clinice de depigmentări vitiliginose și melanom a fost observată și descrisă în literatură, atât la oameni, cât și la animale. Asocierea poate fi privită ca un paradox deoarece melanomul reprezintă o proliferare necontrolată de melanocite maligne în timp ce vitiligo este rezultatul distrucției celulelor pigmentare normale (41). Datorită faptului că epidemiologia, aspectul clinic și distribuția corporală, caracteristicile histopatologice și fiziopatologice ale vitiligo clasic nu sunt identice în anumite privințe cu formele de vitiligo descrise în asociere cu melanomul, numeroși autori folosesc recent expresii ca „depigmentări asociate cu melanomul“ sau „hipopigmentări asociate cu melanomul“ pentru situația din urma (42,43). Rata relativă a acestei asocieri variază între 1,4% și 20% (44,45).

Diferite forme clinice de depigmentare cu substrat fiziopatologic imunologic au fost raportate în asociere cu melanomul: depigmentare localizată la nivelul melanomului și/sau al metastazelor acestuia; depigmentări sub formă de halou în jurul melanomului și/sau al metastazelor; depigmentări sub formă de halou localizate la nivelul nevilor melanocitari benigni; depigmentări vitiliginose localizate la distanță față de melanom, izolate sau asociate cu

afectare oculară (sindromul Vogt-Koyanagi-Harada) (46).

Înțelegerea semnificației depigmentărilor autoimune asociate cu melanomul și cu terapia imunologică utilizată în tratamentul melanomului reprezintă un subiect de interes pentru cercetare încă de câteva decenii, rezultatele fiind încă insuficient de clarificatoare. Au fost propuse diferite ipoteze care să explice semnificația depigmentărilor autoimune în cadrul răspunsului imunologic al organismului împotriva melanomului (13). Mecanismele imunologice ce au loc la nivelul melanocitelor, normale și al celulelor canceroase la pacienții cu melanom și depigmentări prezintă anumite caracteristici: în tegumentul depigmentat există limfocite citotoxice capabile să distrugă melanocitele dar și să secrete TNF α și IFN γ ; melanocitele distruse eliberează antigene preluate de celulele prezentatoare de antigen, iar concentrațiile ridicate de TNF α și IFN γ vor contribui la maturarea celulelor prezentatoare de antigen (celule dendritice de tip 1); ajunse în sistemul limfoganglionar, celulele prezentatoare de antigen vor conduce la amplificarea răspunsului celular îndreptat împotriva antigenelor de diferențiere melanocitară, exprimate atât de melanocitele normale cât și de celulele melanomului; astfel, se obține un răspuns îndreptat împotriva tumorii. Importanța acestor fenomene poate fi esențială, deoarece răspunsurile imune produse la nivelul sistemului limfoganglionar ce drenează tegumentul afectat de melanom se găsește sub influența unor factori imunosupresivi eliberați de tumoră (13). Aceste mecanisme sunt posibile dacă răspunsurile imune dominante nu sunt îndreptate împotriva antigenelor tumorale, neexprimate la nivelul melanocitelor normale. De aceea, rolul adjuvant al depigmentărilor autoimune poate fi cu atât mai important cu cât acestea apar mai devreme în evoluția melanomului, atunci când supresia indusă de tumoră nu domină încă întregul tablou imunologic al gazdei. Eventuale depigmentări microscopice ce debutează foarte devreme în evoluția melanomului pot scăpa diagnosticului clinic, studii imunohistochimice relevând arii microscopice de distrucție melanocitară (47).

Concluzionând, s-a considerat posibilitatea ca depigmentările vitiliginose să reprezinte un „amplificator“ al răspunsului imunologic antitumoral, melanocitele afectate la nivelul pielii aparent sănătoase fiind o sursă de antigene exprimate, de asemenea, și la nivelul celulelor tumorale (48). Alte ipoteze au sugerat că distrucția melanocitelor normale la pacienții cu melanom reprezintă doar un efect secundar al pierderii toleranței față de antigenele proprii (13).

Fenomenul de regresie în melanom reflectă interacțiunea dintre sistemul imun al gazdei și tumora în evoluție F în prezența mediului imunosupresiv peritumoral, ce împiedică distrucția celulelor tumorale, însă nu și pe cea a melanocitelor de la nivelul tegumentului sănătos (56).

NEVUL SUTTON – PARTICULARITĂȚILE MECANISMELOR IMUNOLOGICE DE DISTRUCȚIE MELANOCITARĂ

Fenomenul Sutton sau leukoderma acquisitum centrifugum a fost descris pentru prima dată în 1916 și este cel mai frecvent asociat cu nevi dobândiți, dar și cu melanomul, metastazele acestuia, nevi congenitali și alte formațiuni tumorale cutanate. Nevul Sutton sau nevil cu halou reprezintă un nevil care regresează spontan, înconjurat inițial de un halou depigmentat. Evoluția sa, ce cuprinde câteva stadii clinice, se îndreaptă spre resorbția totală a formațiunii tumorale și posibilitatea repigmentării tegumentului afectat (57). Nevii Sutton au o prevalență de aproximativ 1% în populația generală, fiind mai frecvent întâlniți la copii și adulții tineri de ambele sexe (58). Afecțiunea cel mai frecvent asociată cu nevi Sutton este vitiligo, descrisă la 18-26% dintre pacienții diagnosticați cu nevi cu halou. Un procent și mai ridicat, cuprins între 20 și 50% dintre pacienții cu vitiligo asociază nevi Sutton (59). De asemenea, la unii pacienți, a fost descrisă asocierea nevilor cu halou cu leziuni depigmentate la distanță diferite de vitiligo clasic. A fost propusă folosirea terminologiei de „depigmentări asociate cu nevi cu halou”, reprezentând un fenomen similar depigmentărilor vitiliginose asociate cu melanomul (60). Prezența unuia sau mai multor nevi cu halou, singuri sau asociați cu alte tipuri de depigmentări vitiliginose, a fost raportată la pacienții cu melanom (61,62,63,64).

Patogeneza nevilui cu halou nu este complet elucidată, fiind considerat de-a lungul timpului un fenomen imunologic, postinflamator sau neurotrop. Există însă dovezi importante că mecanisme imunologice sunt la baza distrucției melanocitare: prezența unui infiltrat inflamator limfocitar ce conduce la distrucția progresivă a celulelor nevice; prezența de anticorpi îndreptați împotriva celulelor nevice (59). Studii recente subliniază chiar asemănările și deosebirile dintre evenimentele ce au loc în resorbția melanomului, în vitiligo și în fenomenul Sutton (65,66). La nivelul nevilor Sutton a fost descris un infiltrat inflamator celular ce înconjoară simetric nevil în formă de bandă, alcătuit preponderent din limfocite T. Limfocitele

B, celulele Langerhans și macrofagele sunt absente sau rar observate (67). A fost descrisă prezența semnificativă a limfocitelor CD8+ ce exprimă CD69 (68). Dispariția celulelor nevice ce caracterizează evoluția biologică a nevilor cu halou nu are ca rezultat dezvoltarea de fibroză, spre deosebire de distrucția celulelor tumorale din cadrul fenomenului de regresie a melanomului, unde fibroza dermului papilar caracterizează stadiul final al resorbției (53). Lipsa fibrozei la nivelul tegumentului afectat în nevi Sutton poate fi explicată și prin profilul diferit al citokinelor comparativ cu cel din fenomenul de resorbție a melanomului. Un exemplu este expresia mai crescută a citokinei antifibrinogenice TNF α la nivelul infiltratului inflamator din nevi cu halou față de cel din melanom (65).

Caracterizarea ultrastructurală a melanocitelor din nevi Sutton sugerează celule slab stimulate imunologic la nivelul dermului superior, ce prezintă încă melanozomi aflați la același nivel de diferențiere și organite celulare slab reprezentate la nivelul citoplasmei. În schimb, celulele melanocitare analizate în cadrul regresiei în melanom sunt activate puternic în cadrul unui mediu bogat în citokine. Prezintă melanozomi în diferite etape de diferențiere și numeroase organite citoplasmice (65).

CONCLUZII

Înțelegerea mecanismelor imunologice îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne reprezintă un subiect extrem de relevant pentru cercetare în momentul actual deoarece creează premisa dezvoltării de noi terapii imunologice atât în melanom, cât și în vitiligo, cu rezultate promițătoare. În practică, reacțiile imunologice antimelanocitare pot fi studiate în trei situații clinice: în vitiligo, unde procesele imunologice sunt supraexprimate; în nevi Sutton, unde mecanismele imune sunt adecvate; în melanom, în care imunosupresia locală împiedică de cele mai multe ori fenomenele anti-tumorale să acționeze eficient.

În acest review, am discutat reacțiile imune îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne în: vitiligo, regresia în melanom, depigmentările vitiliginose asociate cu melanomul, nevil cu halou (Sutton).

În ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în dezvoltarea unor metode terapeutice de activare a răspunsului limfocitar antitumoral sau de producere a unor limfocite îndreptate împotriva antigenelor tumorale. Au fost descrise însă numeroase mecanisme de evadare tumorală, printre care expresia unor markeri de imunosupresie ca CTLA-4

(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), PD-L1 (programmed cell death 1-ligand 1) (69). Deși metodele de potențare a răspunsurilor imunologice sistemice sunt foarte atractive, supresia inflamației indusă de tumoră poate limita activitatea limfocitelor antitumorale la nivelul melanomului. Un studiu recent propune utilizarea agenților imunomodulatori topici (imi-quimod) ce potențează inflamația la nivelul melanomului crescând eficacitatea vaccinurilor (70). Anti-PD-L1 și anti-IDO reprezintă opțiuni terapeutice promițătoare în tratamentul melanomului, cu privire la care studii viitoare vor aduce noi informații utile. Stresul oxidativ, al cărui rol a fost demonstrat în distrucția melanocitară din vitiligo, reprezintă,

de asemenea, un fenomen ce ar putea juca un rol și în tratamentul imunologic al melanomului (60). În prezent, un interes deosebit îl ocupă încercarea de a acționa asupra imunosupresiei peritumorale, creând un mediu care să permită mecanismelor imunologice anticanceroase să inducă inflamația și să acționeze adecvat (60).

Mențiuni

Această lucrare a fost efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/107/1.5/S/82839

BIBLIOGRAFIE

- Alikhan A., et al.** – Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. 2011, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 65, pp. 473-491.
- Le Poole I., et al.** – Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. 1993, *Exp Dermatol*, Vol. 2, pp. 145-153.
- Alajlan A., Alfadley A. and Pedersen, K.T.** – Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. 2002, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 46, pp. 606-610.
- Au W.Y., et al.** – Generalized vitiligo after lymphocyte infusion for relapsed leukaemia. 2001, *Br J Dermatol*, Vol. 145, pp. 1015-1017.
- Neumeister P., et al.** – Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. 2000, *Lancet*, Vol. 355, pp. 1334-1335.
- Pardue S.L., et al.** – Enhanced integumental and ocular amelanosis following the termination of cyclosporine administration. 1987, *J Invest Dermatol*, Vol. 88, pp. 758-761.
- Lamont S.J. and J.R., Smyth** – Effect of bursectomy on development of a spontaneous postnatal amelanosis. 1981, *Clin Immunol Immunopathol*, Vol. 21, pp. 407-411.
- Sandoval-Cruz M., et al.** – Immunopathogenesis of vitiligo. 2011, Vol. 10, pp. 762-765.
- Michelsen D.** – The double strike hypothesis of the vitiligo pathomechanism: new approaches to vitiligo and melanoma. 2010, *Med Hypotheses*, Vol. 74, pp. 67-70.
- Bystryń J.C.** – Serum antibodies in vitiligo patients. 1989, *Clin Dermatol*, Vol. 7, pp. 136-145.
- Abu Tahir M., et al.** – Current remedies for vitiligo. 2010, *Autoimmun Rev*, Vol. 9, pp. 516-520.
- Norris D.A., et al.** – Enhanced susceptibility of melanocytes to different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for postinflammatory hypopigmentation and vitiligo. 1988, *Pigment Cell Melanoma Res*, Vol. 1, pp. 113-123.
- Wankowicz-Kalinska A., et al.** – Melanocyte-specific immune response in melanoma and vitiligo: two faces of the same coin? 2003, *Pigment Cell Res*, Vol. 16, pp. 254-260.
- Xie Z., et al.** – Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. 1999, *Arch Dermatol*, Vol. 135, pp. 417-422.
- Kemp E.H., et al.** – Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using quantitative radiobinding assay. 1998, *Br J Dermatol*, Vol. 139, pp. 798-805.
- Hedstrand H., et al.** – The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. 2001, *J Biol Chem*, Vol. 276, pp. 35390-35395.
- Cui J., Arita Y. and Bystryń J.C.** – Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. 1993, *J Invest Dermatol*, Vol. 100, pp. 812-815.
- Norris D.A., et al.** – Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. 1988, *J Invest Dermatol*, Vol. 90, pp. 783-789.
- Gilhar A., et al.** – In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. 1995, *J Invest Dermatol*, Vol. 105, pp. 683-686.
- Kemp E.H., et al.** – The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. 2002, *J Clin Invest*, Vol. 109, pp. 923-930.
- Li Y.L., Yu C.L. and Yu H.S.** – IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. 2000, *J Invest Dermatol*, Vol. 115, pp. 969-973.
- Ongenaes K., Van Geel N. and Naeyaert J.M.** – Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. 2003, *Pigment Cell Res*, Vol. 16, pp. 90-100.
- Le Poole I.C., et al.** – Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. 2004, *J Invest Dermatol Symp Proc*, Vol. 9, pp. 68-72.
- Ogg G.S., et al.** – High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T Lymphocytes in autoimmune vitiligo. 1998, *J Exp Med*, Vol. 188, pp. 1203-1208.
- Palermo B. and 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. 2001, *J Invest Dermatol*, Vol. 117, pp. 326-332.
- Lang K.S., 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. 2001, *J Invest Dermatol*, Vol. 116, pp. 891-897.
- Oyarbide-Valencia K., et al.** – Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells. 2006, *Autoimmun Rev*, Vol. 5, pp. 486-492.
- Yamauchi, P.S., Nguyen, N.Q. and Grimes, P.E.** Idiopathic CD4+T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo. 2002, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 46, pp. 779-782.
- Gattinoni L., et al.** – CTLA-4 dysregulation of self/tumor-reactive CD8+ T-cell function is CD4+ T-cell dependent. 2006, *Blood*, Vol. 108, pp. 3818-3823.
- al Badri A.M., et al.** – Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. 1993, *J Pathol*, Vol. 169, pp. 203-206.
- Steitz J., et al.** – Peripheral CD8+ T cell tolerance against melanocytic self-antigens in the skin is regulated in two steps by CD4+ T cells and local inflammation: implications for the pathophysiology of vitiligo. 2005, *J Invest Dermatol*, Vol. 124, pp. 144-150.

32. **Loftus D.J., et al.** – Identification of epitope mimics recognized by CTL reactive to the melanoma/melanocyte-derived peptide MART-1 (27-35). 1996, *J Exp Med*, Vol. 184, pp. 647-657.
33. **Shresta S., Smyth J.R.Jr. and Erf G.F.** – Profiles of pulp infiltrating lymphocytes at various times throughout feather regeneration in Smyth line chickens with vitiligo. 1997, *Autoimmunity*, Vol. 25, pp. 193-201.
34. **Namian A.M., et al.** – Association of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Iranian patients. 2009, *Arch Dermatol Res*, Vol. 301, pp. 21-25.
35. **Fukumi F. și Kanazawa N.** – Autoimmunity versus autoinflammation. 2011, *J Dermatol Sci*, pp. 132-137.
36. **Martinon F., Burns K. and Tschopp J.** – The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. 2002, *Mol Cell*, Vol. 10, pp. 417-426.
37. **Fink S.L. and Cookson B.T.** – Apoptosis, Pyroptosis and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. 2005, *Infection and Immunity*, Vol. 73, pp. 1907-1916.
38. **Shaw P.J., McDermott M.F. and Kanneganti T.D.** – Inflammasomes and autoimmunity. 2011, *Trends Mol Med*, Vol. 17, pp. 57-64.
39. **Boissy R.E. and Manga P.** – On the etiology of contact/occupational vitiligo. 2004, *Pigment Cell Res*, Vol. 17, pp. 208-214.
40. **Toosi S., Orlow S. and Manga P.** – Vitiligo-Inducing Phenols Activate the Unfolded Protein Response in Melanocytes Resulting in Upregulation of IL6 and IL8. 2012, *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 132, pp. 2601-2609.
41. **Nordlund J.J., et al.** – Vitiligo in patients with metastatic melanoma: A good prognostic sign? 1983, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 9, pp. 689-696.
42. **Speeckaert R., et al.** – Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: lessons for immunotherapy. 2011, *Pigment Cell Melanoma Res*, Vol. 24, pp. 334-4.
43. **Hartmann A., et al.** – Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features. 2008, *J Dtsch Dermatol Ges*, Vol. 6, pp. 1053-1059.
44. **Milton G.W., McCarthy W.H. and Carlton A.** – Malignant melanoma and vitiligo. 1971, *Australas J Dermatol*, Vol. 12, pp. 131-142.
45. **Klaus S.N., Lerner A.B. and Bystryn J.C.** – 1971, *J Invest Dermatol*, Vol. 73, pp. 491-494.
46. **Arpaia N., Cassano N. and Vena G.A.** – Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation. 2006, *Int J Dermatol*, Vol. 45, pp. 952-956.
47. **Wankowicz-Kalinska A., et al.** – Immunopolarization of CD4+ and CD8+ cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. 2003, *Lab Invest*, Vol. 83, pp. 683-695.
48. **Parmiani G.** – Tumor immunity as autoimmunity: tumor antigens include normal self proteins which stimulate anergic peripheral T cells. 1993, *Immunol Today*, Vol. 11, pp. 536-538.
49. **Olah J., et al.** – Tumor regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. 2003, *Br J Dermatol*, Vol. 149, pp. 655-680.
50. **McGovern V.J., Shaw H.M. and Milton G.W.** – Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. 1983, *Histopathology*, Vol. 7, pp. 673-680.
51. **Pique-Duran E., et al.** – Complete regression of melanoma associated with vitiligo. 2011, *Dermatol Online J*, Vol. 17, p. 4.
52. **Rubegni P., et al.** – Melanoma with halo. 2009, *Clin Exp Dermatol*, Vol. 34, pp. 749-750.
53. **Blessing K. and McClaren K.M.** – Histological regression in primary cutaneous melanoma recognition, prevalence and significance. 1992, *Histopathology*, Vol. 20, pp. 315-322.
54. **Tefany F.J., et al.** – Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma. 1991, *J Invest Dermatol*, Vol. 97, pp. 197-202.
55. **Boasberg P., et al.** – Enhanced Survival Associated with Vitiligo Expression during Maintenance Biotherapy for Metastatic Melanoma. 2006, *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 126, pp. 2658-2663.
56. **Fujita M., et al.** – Development of vitiligo during melanoma treatment with a novel survivin inhibitor: a case report and review of the literature. 2009, *International Journal of Dermatology*, Vol. 48, pp. 426-430.
57. **Ortonne J.P.** – Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. [book auth.] Bologna J.L. and Jorizzo J.L. *Bologna Dermatology*. 2007, pp. 947-974.
58. **Rhodes A.R.** – Neoplasms: benign neoplasias, hyperplasias and dysplasias of melanocytes. [book auth.] T.B. Fitzpatrick and al. *Dermatology in General Medicine*. 1993, p. 1037.
59. **Stierman S.C., Tierney E.P. and Shwayder T.A.** – Halo Congenital Nevocellular Nevi Associated with Extralesional Vitiligo: A Case Series with Review of the Literature. 2009, *Pediatric Dermatology*, Vol. 26, pp. 414-424.
60. **Speeckaert R., et al.** – Immune mediated mechanisms of melanocyte destruction. Paving the way for efficient immunotherapeutic strategies against melanoma. 2012, *Oncol Immunology*, pp. 526-528.
61. **Epstein W.L., et al.** – Halo nevi and melanoma. 1973, *JAMA*, Vol. 225, pp. 373-377.
62. **Barriere H., Litoux P. and al.** – Achromies cutanees et melanome malign. 1984, *Ann Dermatol Venerol*, Vol. 111, pp. 991-996.
63. **Albert D.M., et al.** – Vitiligo or halo nevi occurring in two patients with choroidal melanoma. 1982, *Arch Dermatol*, Vol. 118, pp. 34-36.
64. **Rodriguez-Cuevas S., Lopez-Chavira A. and al.** – Prognostic significance of cutaneous depigmentation in Mexican patients with malignant melanoma. 1998, *Arch Med Res*, Vol. 29, pp. 155-158.
65. **Moretti S., et al.** – Fibrosis in regressing melanoma versus nonfibrosis in halo nevus upon melanocyte disappearance: Could it be related to a different cytokine microenvironment? 2007, *J Cutan Pathol*, Vol. 34, pp. 301-308.
66. **de Vijlder H.C., et al.** – Difference in pathogenesis between vitiligo vulgaris and halo nevi associated with vitiligo is supported by HLA association study. 2004, *Pigment Cell Res*, Vol. 17, pp. 270-274.
67. **Zeff R.A.** – The immune response in halo nevi., et al. 1997, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 37, p. 620.
68. **Fernandez-Herrera J., et al.** – CD69 expression and tumor necrosis factor-alpha immunoreactivity in the inflammatory infiltrate of halo naevi. 1996, *Br J Dermatol*, Vol. 134, p. 388.
69. **Speeckaert R., et al.** – Indoleamine 2,3-dioxygenase, a new prognostic marker in sentinel lymph nodes of melanoma patients. 2011, *Eur J Cancer*, Vol. 48, pp. 2004-2011.
70. **Narayan R., et al.** – Immunomodulation by imiquimod in patients with high-risk primary melanoma. 2012, *J Invest Dermatol*, Vol. 132, pp. 163-169.