



Van oude zalf tot nieuwe inzichten

Koolteer aan de basis van nieuwe geneesmiddelen voor eczeem en psoriasis

E.H. van den Bogaard

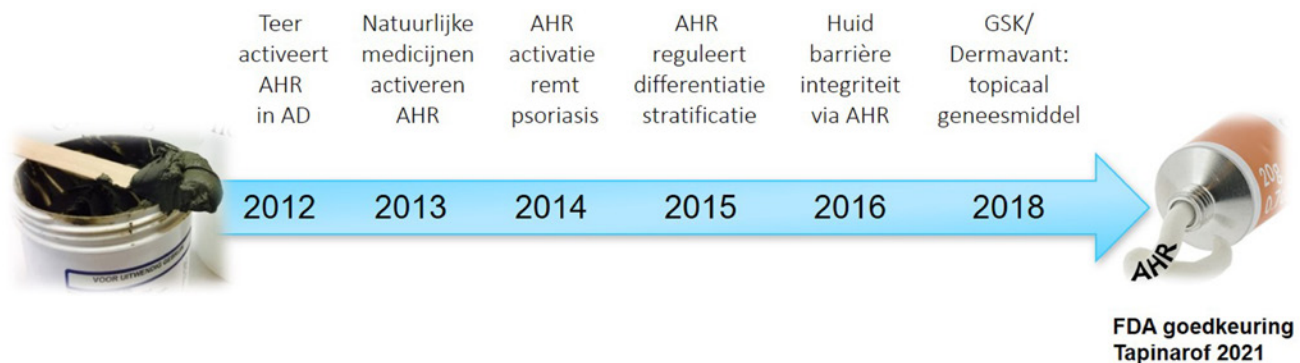
TEERBEMIND

In 2013 ontdekten wij het moleculaire werkingsmechanisme van de aloude teerzalf en identificeerden het molecuul dat verantwoordelijk is voor het therapeutisch effect op de huid. Dit molecuul, een receptor, wordt geactiveerd door specifieke bestanddelen in teerzalf. [1] Deze *arylkoolwaterstofreceptor* (AHR) is aanwezig in vele cellen van de huid, zo ook in epidermale keratinocyten. Tien jaar geleden was de AHR, een ligand-geactiveerde transcriptiefactor, vooral bekend om zijn rol in toxiciteit en carcinogenese. Dit met name door de giftige effecten van dioxines die via de AHR op het lichaam inwerken, en via UV-straling geïnduceerde metabolieten die via AHR activatie de aanmaak van fase 1 cytochroom p450 enzymen stimuleren. [2] Recent heeft deze ambivalente omgevingssensor enorme aandacht gekregen als zijnde een weefsel-specifieke modulator van de ontwikkeling van immuuncellen en immuuntolerantie. [3] Op het gebied van huidbiologie en dermatologie is het onderzoek naar AHR-signalering ook *booming business*. De AHR speelt een belangrijke rol in terminale differentiatie van keratinocyten door de aanmaak van eiwitten die belangrijk zijn voor de huidbarrière en antimicrobiële afweer te reguleren. [4-6] AHR activatie in de epidermis draagt bij aan de huidbarrière-functie [7] en remt daarnaast cytokine-geïnduceerde of T-cel-

gedieerde inflammatoire signaalroutes, zoals de JAK/STAT cascade die in psoriasis en atopisch eczeem centraal staan. [8] Daarbij wordt in dit inflammatoire milieu de epidermale hyperproliferatie geremd (eigen ongepubliceerde data). Deze gunstige effecten op de huid in experimentele modellen van psoriasis en atopische dermatitis (zowel *in vivo* diersystemen als *in vitro* huid organoïden), zien we niet alleen terug in de dagelijkse praktijk tijdens de behandeling met teerzalf, maar ook in de ontstekingsremmende effecten van UV-therapie. Door UV-straling wordt in de huid de zeer potente AHR ligand, 6-Formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) gevormd. Zowel therapeutische maar ook schadelijke effecten van UV-straling kunnen worden toegeschreven aan AHR activatie en daaropvolgende cellulaire processen. [9]

ARYLKOOLOWATERSTOFRECEPTOR: EEN SLOT MET VELE SLEUTELS

Bovengenoemde studies naar de rol van AHR signalering in de huid hebben geleid tot de screening van potentiële therapeutische anti-inflammatoire AHR-liganden. In ons laboratorium hebben we getracht teer te fractioneren om tot een geurloos, kleurloos alternatief te komen waarbij de AHR-activerende moleculen geïsoleerd toegepast kunnen worden. Vele jaren van onderzoeken met teer-extracten in diverse



Figuur 1. Een tijdslijn van wetenschappelijk onderzoek naar de rol van AHR signalering in de huid tot de ontwikkeling van een nieuwe topicale therapie voor atopische eczeem (AD) en psoriasis.

Hoogleraar, Hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie. Afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Nijmegen, Nederland

screeningsmodellen hebben helaas niet geleid tot een nieuw teer-zasje. Wel zijn we tot fundamentele kennis omtrent de rol van de AHR in de huid gekomen, en zijn we nog lang niet uitgeleerd. Inmiddels is de eerste AHR-ligand voor topicale behandeling van psoriasis en atopisch eczeem ontwikkeld [10] en door de FDA goedgekeurd. Resultaten van fase 3 studies met Tapinarof (GSK2894512, Dermavant), een natuurlijke AHR ligand, in volwassen psoriasis vulgaris patiënten [11] zijn veelvuldig besproken in recente edities van de JAAD.



Figuur 2. Teerzalf: obsoleet of vernieuwend?

Naast exogene receptor stimulatie middels teerzalf of Tapinarof behandeling en endogene ligand vorming door UV-therapie is er een andere mogelijkheid voor modulatie van AHR signalering in de huid, namelijk via het huidmicrobioom. Specifieke microbiota, zowel schimmels als bacteriën, zijn in staat tot de productie van potente AHR activerende metabolieten. Zo produceren *Malassezia* species (de belangrijkste commensale huidschimmel) een verscheidenheid aan indol-metabolieten met AHR-activerend vermogen. [12] Daarnaast is het interessant te weten dat *Malassezia*-dysbiose geassocieerd wordt met huidziekten zoals seborrhoïsche en atopische dermatitis. Ook dragen bacteriële commensalen bij aan de epidermale huidbarrierefunctie via AHR activatie en dempen zij inflammatie in diermodellen [13], vergelijkbaar met teerzalf en Tapinarof. Ook voor hidradenitis suppurativa, een andere ernstige inflammatoire huid-aandoening, wordt behandeling met AHR-liganden geopperd. Microbioom dysbiose kenmerkend voor deze ziekte wijst op veranderingen in de afbraak van tryptofaan en daardoor mogelijk minder aanwezigheid van AHR activerende metabolieten. [14] Samenvattend lijkt de beschikbaarheid van natuurlijke huid-eigen AHR liganden en fysiologische AHR-signalering noodzakelijk voor de structurele integriteit en barrierefunctie van de epidermis, evenals voor de regulatie van het huid immuunsysteem.

TEERZALF: OUDERWETS OF INNOVATIEF

Naast het gebruik van exogene AHR-liganden, zoals Tapinarof of koolteer, kunnen probiotische bacteriën of schimmels (met bekend potentieel voor de vorming van AHR-metabolieten)

dus nuttig zijn in de toekomstige behandeling van chronische ontstekingsziekten van de huid. Het eeuwenoude gebruik van teerzalf in de dermatologie en het recente onderzoek naar de biologische grondslag van de teerbehandeling bij psoriasis en atopisch eczeem heeft een heel nieuw onderzoeksveld geopend naar de therapeutische toepassingen van modulatie van AHR signalering in de huid. In toekomstig onderzoek naar dergelijke vernieuwende therapeutische modaliteiten binnen de dermatologie is het van belang om de kenmerken van de ligand-geactiveerde AHR signalering in de huid kritisch te benaderen, ook rekening houdend met de nadelige effecten van ongecontroleerde AHR-activering in de huid.

LEERPUNTEN

- Teerzalf activeert de arylkoolwaterstofreceptor (AHR) in de cellen van de huid.
- Tapinarof is een door de FDA goedgekeurde AHR ligand voor topicale behandeling van adolescenten met psoriasis vulgaris.
- AHR activatie in de huid draagt bij aan:
 - epidermale differentiatie en barrière functie;
 - remming van hyperproliferatie en vermindering van acanthose;
 - stimulatie van de antimicrobiële afweer;
 - demping van inflammatoire reactie en vermindering van immuun cel infiltraat.

SAMENVATTING

Teerzalf was ooit een belangrijk middel in de behandeling van chronische ontstekingsziekten van de huid, met name psoriasis en atopisch eczeem. Tegenwoordig is teerzalf geen eerste keuze behandeling onder andere door de opmars van effectieve en patiëntvriendelijke biologics en small molecule inhibitors. Toch is er het afgelopen decennium veel nieuwe kennis omtrent de werking van teerzalf opgedaan, hetgeen zich in de komende jaren zal uitbetalen in vernieuwende topicale therapieën. In dit artikel wordt de biologische grondslag van de werking van teerzalf samengevat, de hieraan gerelateerde nieuwe kennis omtrent de biologie van de huid uitgelegd en mogelijke toekomstige op teer-gebaseerde therapieën besproken.

TREFWOORDEN

koolteer - aryl hydrocarbon receptor – AHR – microbiom – psoriasis - atopisch eczeem - tapinarof

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Van den Bogaard EH, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
2. Murray IA, Patterson AD, Perdeu GH. Aryl hydrocarbon receptor

- ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(12):801-14.
3. Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(3):184-197.
 4. Tsuji G, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via *OVOL1* in atopic dermatitis. *Cell Death Dis*. 2017;8(7):e2931.
 5. Van den Bogaard EH, et al. Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1320-1328.
 6. Smits JPH, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):415-424 e10.
 7. Haas K, et al. Aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes is essential for murine skin barrier integrity. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2260-2269.
 8. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
 9. Haarmann-Stemann T, Esser C, Krutmann J. The Janus-faced role of aryl hydrocarbon receptor signaling in the skin: Consequences for prevention and treatment of skin disorders. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2572-2576.
 10. Smith SH, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2110-2119.
 11. Lebwohl MG, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(24): 2219-2229.
 12. Magiatis P, et al. *Malassezia* yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2023-30.
 13. Uberoi A, et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1235-1248 e8.
 14. Guenin-Mace L, et al. Dysregulation of tryptophan catabolism at the host-skin microbiota interface in hidradenitis suppurativa. *JCI Insight*. 2020;5(20).

CORRESPONDENTIEADRES

Ellen H. van den Boogaard

E-mail: ellen.vandenbogaard@radboudumc.nl