



Het effect van koolteerbehandeling op het microbioom van de eczeemhuid

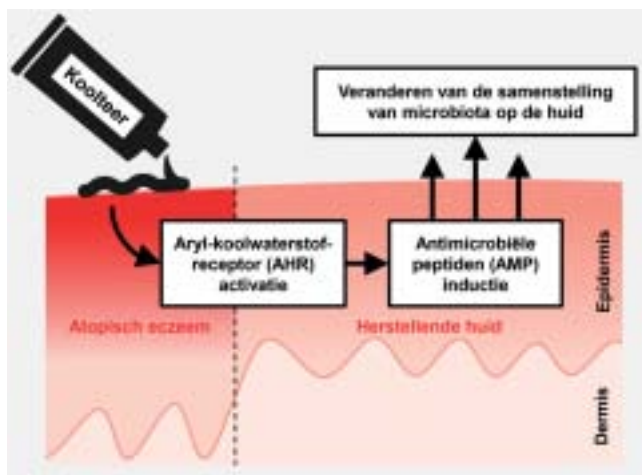
J.P.H. Smits

SAMENVATTING

Kolonisatie en infectie van de huid door *Staphylococcus aureus* is geassocieerd met de ziekte-ernst van atopisch eczeem en respons op medicatie. Kenmerkend voor de huid van eczeempatiënten is een lage hoeveelheid antimicrobiële peptiden (AMP's). Modulatie van het microbioom en stimulatie van de productie van AMP's kan belangrijk zijn bij het herstel van de homeostase van de huid en het behandelen van atopisch eczeem. In deze studie hebben we de microbiota van zeven atopisch-eczeempatiënten en tien gezonde vrijwilligers tijdens de behandeling met koolteerzalf of vehiclezalf vergeleken. Hiervoor hebben we een analysemethode opgezet die specifiek *Staphylococcus*-bacteriën kan onderscheiden, die we in combinatie met de klassieke 16S rRNA-marker gen sequencing-methode hebben gebruikt. We zagen dat tijdens behandeling met koolteerzalf de relatieve hoeveelheid *Staphylococcus*-bacteriën afnam, terwijl de relatieve hoeveelheid *Propionibacterium*-bacteriën toenam. Dit duidt op een verschuiving van de microbiotasamenstelling in de richting van dat van 'gezonde huid'. Daarnaast hebben we ontdekt dat de geactiveerde aryl-koolwaterstofreceptor (AHR) zorg draagt voor een toegenomen productie van AMP's door de huidcellen zelf. Het herstellen van de AMP-productie in atopisch-eczeemhuid kan gunstig zijn doordat het een (anti-)microbieel milieu creëert waarin infectie en ontsteking minder snel voorkomen. Dit onderstreept het belang van koolteer als therapeutisch middel in de behandeling van atopisch eczeem en accentueert het belang van de AHR als belangrijk moleculair target voor toekomstige medicatie.

SUMMARY

Skin colonization and infection by *Staphylococcus aureus* is associated with atopic dermatitis disease severity and treatment response. Low levels of antimicrobial peptides (AMPs) in atopic dermatitis skin may be related to the microbial dysbiosis. Therapeutic modulation of the skin microbiome and stimulation of AMP expression might be an approach to restore skin homeostasis and combat atopic dermatitis. In this study, we analyzed the cutaneous microbiome composition in 7 atopic dermatitis patients and 10 healthy volunteers during topical coal tar or vehicle treatment. We implemented and validated a novel *Staphylococcus* specific single-locus sequence typing approach combined with classic 16S rRNA marker gene sequencing to study the bacterial composition. During coal tar treatment, *Staphylococcus* load decreased and *Propionibacterium* load increased, suggesting a shift of the microbiota composition towards that of healthy controls. We furthermore identified a hitherto unknown therapeutic mode of action of coal tar, namely the induction of keratinocyte-derived AMPs via activation of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). Restoring AMP levels in atopic dermatitis skin via AHR-dependent transcription regulation can be beneficial by creating an (anti-)microbial milieu that is less prone to infection and inflammation. This underscores the importance of coal tar in the therapeutic atopic dermatitis armamentarium and highlights the AHR as a target for drug development.



*Figuur. Behandeling van de atopisch-eczeempatiënt met koolteerzalf leidt tot activatie van de aryl-koolwaterstofreceptor (AHR). Naast demping van de ontstekingsreactie en herstel van de barrière van de huid zorgt AHR-activatie voor de inductie van antimicrobiële peptiden (AMP). Hierdoor kan de samenstelling van microbiota op de huid veranderen. Een voorbeeld hiervan is de afname van de hoeveelheid aan atopisch eczeem geassocieerde *Staphylococcus aureus* bacteriën. Het beïnvloeden van het huidmicrobiom door activatie van de AHR is een tot op heden onbekend therapeutisch effect van koolteerbehandeling.*

CORRESPONDENTIEADRES

Jos P.H. Smits

E-mail: jos.ph.smits@radboudumc.nl

Postdoc, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen