



# Lasertherapie en genexpressie bij huidverjonging

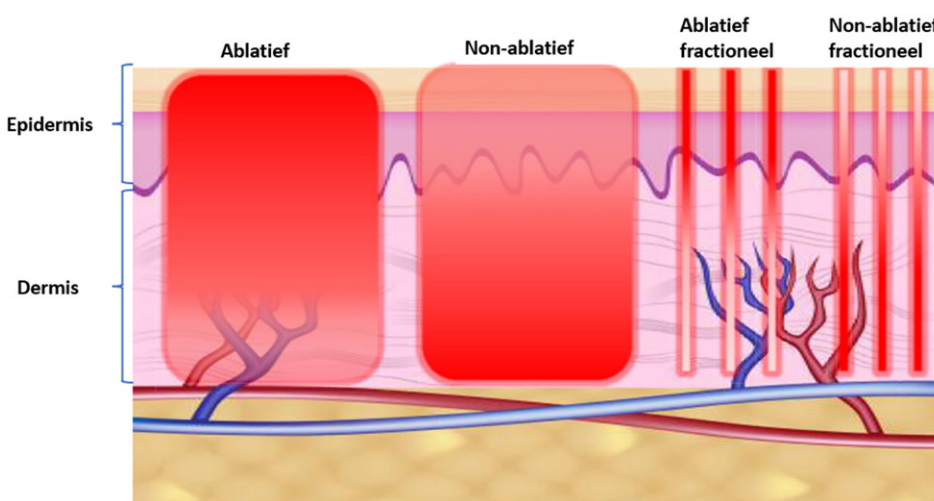
M. Rauwenhoff<sup>1</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>2</sup>

Huidveroudering is een natuurlijk proces dat kan versnellen door factoren zoals zonbloomstelling, stress en chemicaliën. Dit uit zich in rimpels, abnormale pigmentatie, huidzwakte en teleangiëctasieën. Onderzoekers zoeken naar manieren om de jeugdige uitstraling van de huid te herstellen, liefst op een natuurlijke en een zo min mogelijk invasieve manier. Chirurgische technieken zoals een facelift werden vroeger vaak gebruikt, maar niet-invasieve behandelingen met sneller herstel en minder bijwerkingen worden steeds populairder. Minimaal invasieve lasertherapieën zijn in opkomst. Hierbij wordt verouderde huid verwijderd middels thermische energie, wat een natuurlijke wondhelingsreactie in gang zet en een verjongend effect heeft op de huid. Er wordt onderscheid gemaakt tussen lasers die de epidermis verwijderen (ablatief) en lasers die dit niet doen (niet-ablatief). Bovendien zijn er lasers die gericht delen van een gebied behandelen (gefractioneerde) en lasers die het gehele gebied behandelen (niet-gefractioneerde) (figuur 1). Bij niet-gefractioneerde ablatieve lasertherapie worden de meest positieve effecten gezien, maar de genezingsduur is langer en bijwerkingen zijn een frequent voorkomend probleem. Aan de andere kant, laat niet-ablatieve lasertherapie maar een beperkt verjongend effect zien. Fractionele ablatieve lasertherapie lijkt de voordelen van beide te combineren en de bijwerkingen te minimaliseren.

Het moleculaire mechanisme waarop lasertherapie de huid verjongt, is nog niet volledig begrepen. Er is echter al heel wat onderzoek gedaan naar veranderingen in genexpressie na verdampende laserbehandelingen (CO<sub>2</sub> 10600 nm en Erbium:YAG 2940 nm). Dit overzicht geeft een beknopt inzicht in de effecten van ablatieve lasertherapie op genexpressie. [1-3]

## VERSCHILLENDE TYPEN VERDAMPENDE LASERS

Dit overzicht is verdeeld in 3 groepen lasers: gefractioneerde ablatieve laser, volledig ablatieve laser en gefractioneerde niet-ablatieve laser (figuur 1). Ablatieve lasers verbeteren het uiterlijk door de epidermis (en eventueel papillaire dermis) te verwijderen en de dermis te verhitten. Niet-ablatieve lasers verwijderen de epidermis niet, maar verhitten en veranderen structuren in de dermis. Niet-ablatieve lasers hebben een kortere hersteltijd en minder risico op complicaties waaronder littekens, ongelijkmatige huidskleur en infecties, in vergelijking met ablatieve lasers, doch zijn minder effectief naar huidverjonging toe. Fractionele lasers creëren microthermische zones van thermische schade met onbeschadigde huid rondom (figuur 1). Dit leidt tot een kortere genezingsstijd en lager risico op complicaties, wat fractionele lasers populair maakt voor huidverjonging. [3]



Figuur 1. Voor huidverjonging worden verschillende soorten lasers toegepast, waaronder zowel ablatieve als niet-ablatieve lasers, in gefractioneerde en niet-gefractioneerde modi. Ablatieve lasers hebben een vernietigend effect op de epidermis en verwarmen de onderliggende dermis, terwijl niet-ablatieve lasers de epidermale laag onaangestast laten en in plaats daarvan thermische schade in diepere huidlagen veroorzaken. Fractionele lasers, zowel ablatief als niet-ablatief, creëren cilindrische zones van thermische weefselbeschadiging, afgewisseld met onbeschadigde gebieden. Figuur aangepast vanuit: Houeuld NN. The use of lasers and light sources in skin rejuvenation. Clin Dermatol. 2019 Jul-Aug;37(4):358-364. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.008. [3]

<sup>1</sup> Co-assistent, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, Nederland en Dermadok Huidkliniek, Antwerpen, België

Tabel 1: Het effect van ablatief fractionele [4, 6] en niet-ablatief fractionele [15] lasertherapie op verschillende genen op dag 1, 7, 14, 21 en 28 na behandeling.

Gen	Eiwit	Dag 1	Dag 7	Dag 14	Dag 21	Dag 28	Bron
KRT16, KRT6A/B/C	Keratine	↑	↑	→	→	→	[4]
COL1A1, COL5A1, COL14A1, COL1A2, COL3A1	Collageen	↓	↑	↑	↑	→	[4]
ELN	Elastine	↓	↑	↑	↑	→	[15]
MMP1	Interstitieel collagenase	↑	↑	→	→	→	[4,15]
MMP2	Gelatinase A	↓	↑	↑	↑	↑	[6,15]
MMP3	Stromelysine 1, progelatinase	↑	↑	→	→	→	[4,15]
MMP9	Gelatinase B	↑	↑	↑	↑	↑	[4,6]
MMP10	Stromelysine 2		↑	↑	↑		[6]
MMP11	Stromelysine 3	→	↑	↑	↑	↑	[4]
MMP13	Collagenase 3		↑	↑	↑		[6]
FBN1, FBN2	Fibrilline	↑	↑	↑	↑	↑	[15]
FN1	Fibronectine	→	↑	↑	↑	↑	[15]
TGFB1, TGFB1, TGFB2	Transforming growth factor beta 1 en receptoren	↑	↑	↑	↑	↑	[15]
ALDH1A3	Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A3	↑	→	→	→	→	[15]

### I: Gefractioneerde ablatieve laser

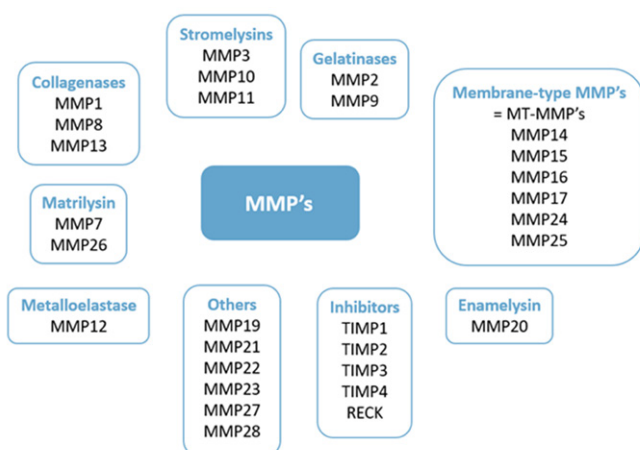
Sherrill et al. vergeleken genexpressie van met Fraxel® gefractioneerd ablatief gelaserde huid en niet gelaserde huid met behulp van microarray RNA-expressie studies. [4] Na laserbehandeling werd op dag 1 een verandering in genexpressie waargenomen passend bij epidermaal en dermaal herstel met activatie van keratinocyten, fibroblasten en immuuncellen. Specifieke genen zoals KRT16 en KRT6A/B/C, behorende tot de keratinefamilie, vertoonden vroege activatie (tabel 1). De auteurs beschrijven twee genexpressieroutes die belangrijk zijn voor re-epithelialisatie van de wond na gefractioneerde ablatieve lasertherapie, zijnde (1) de 'ephrin receptor signaling pathway' en (2) de 'HOTAIR' pathway. Genen in de ephrine receptor signalisatieroute hebben een rol bij het sluiten en genezen van wonden. De expressie van deze genen waren sterk verhoogd op dag 1 en namen geleidelijk af gedurende de 4 daaropvolgende weken. De 'HOTAIR' route is betrokken bij proliferatie, apoptose en migratie. Deze genexpressieroute bleef gedurende de hele follow-up periode (4 weken) actief. Op dag 1 vertoonden collageengenen (COL1A1, COL5A1, COL14A1, COL1A2, COL3A1) een hogere expressie in de 'oude' gelaserde huid (vrouw, 50 jaar oud) in vergelijking met de 'jonge' gelaserde huid (vrouw, 20 jaar oud). Op dag 28 was er echter een scherpere afname van deze collageengenen in de 'oude' huid vergeleken met de 'jonge' huid. Fractionele ablatieve lasertherapie herstelt de extracellulaire matrix in verouderde huid. [4]

De extracellulaire matrix (ECM) van normale huid bestaat uit verschillende componenten, zoals collageenen, elastine en

proteoglycanen. [5] Reilly et al. onderzochten het effect van fractionele ablatieve CO<sub>2</sub> laser op de expressie van matrix metalloproteinasen (MMP's), die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van de ECM. [6] Op dag 7 na behandeling werd een significante toename in expressie waargenomen voor MMP1, MMP9, MMP10, MMP11 en MMP13 (tabel 1). Op dag 14 was de expressie van MMP9, MMP10, MMP11 en MMP13 nog steeds verhoogd. Daarentegen nam de expressie van MMP12 af na de therapie en bleef deze verlaagd op dag 21, het laatste follow-up moment. [6] De verhoogde expressie van verschillende MMP's, zoals collagenasen en gelatinasen (figuur 2), draagt bij aan de afbraak van door zonlicht beschadigd collageen, waarna nieuwe, goed georganiseerde collageenbundels worden gevormd. [6]

### II: Volledig ablatieve laser

Ook in het onderzoek van Orringer et al. wordt gezien dat MMP13 opwaarts gereguleerd wordt en een piek bereikt op dag 14 na CO<sub>2</sub> laserbehandeling. [6,7] Van MMP13 is aangevoerd dat het een rol speelt bij het remodeleren van collageen in latere stadia van wondgenezing en dus niet/minder bij de initiële afbraak van het oudere, door zonlicht beschadigde collageen. [7] MMP13 wordt niet verhoogd tot expressie gebracht tijdens het normale beloop van wondheling bij volwassenen. [6] Een genexpressiestudie die 'wondheling na laserablatie' vergelijkt met 'wondheling na incisie met scalpel' toont een toegenomen expressie van MMP13 na 2 en 6 weken, met een significant hogere expressie in de laser groep. [6,8] Een vergelijkbaar patroon van MMP13 expressie kan worden



Figuur 2. De verschillende klassen/functies van matrix metalloproteinasen (MMP's)

gezien na behandeling met radiofrequentie. [6,9] Dit suggereert een temperatuurafhankelijke route voor het aanzetten tot MMP13-expressie. [6]

El-Domyati et al. vergeleken de p53-expressie voor en na ablatieve lasertherapie bij zonlicht beschadigde huid. [10] P53 speelt als tumor suppressor gen een cruciale rol bij het reguleren van DNA herstel en celdood (apoptose) in de huid. Een verhoogde p53-expressie wordt gezien in zonlicht beschadigde huid. [10] Drie maanden na ablatieve lasertherapie wordt een significante verlaging van de p53-expressie gezien. Een jaar na de behandeling wordt terug een bescheiden (niet statistisch significante) toename gezien, doch de totale p53-expressie blijft significant lager dan het niveau voor behandeling. [10] Een latere studie van Orringer et al. toont vergelijkbare resultaten [11], wat pleit voor ablatieve resurfacing van zonlicht beschadigde huidarealen.

Interessant te vermelden dat epidermale schade leidt tot dermale veranderingen. [12, 13] Studies tonen aan dat superficiële ablatie van de epidermis leidt tot MMP-activatie en collageen productie in de dermis. [14] Deze bevindingen ondersteunen de klinisch waargenomen verbeterde huidtextuur na oppervlakkige ablatie van het epiderm.

### III: Niet-ablatieve gefractioneerde laser

In het onderzoek van Garza et al. wordt genexpressie na twee opeenvolgende niet-ablatieve fractionele 1550 nm Er:Glass laserbehandelingen met 4 weken interval onderzocht. [15] Gelijkaardige veranderingen worden waargenomen met betrekking tot dermale matrix degradatie en ECM-synthese in vergelijking met de andere type lasers. MMP1, MMP3 en MMP9 stijgen significant op dag 1 na de eerste lasersessie, dalen naar basisniveau op dag 7 tot 14, en nemen weer toe op dag 29 (1 dag na de tweede lasersessie) (tabel 1). Dit is van belang aangezien MMP1 de splitsing van collageen kan initiëren, gevolgd door verdere afbraak door MMP3 en MMP9. [15] De expressie van genen verantwoordelijk voor de synthese van extracellulaire matrix, zoals COL1A1, COL1A2, COL3A1 en

ELN laten eerst een vermindering van expressie zien, waarna een toename plaatsvindt, zodat nieuw collageen gevormd wordt en er elastine wordt aangemaakt, wat zorgt voor elasticiteit van de huid. Bescheiden verhoging in de expressie van fibrilline 1 en 2 (FBN1, FBN2) wordt gezien. Dit is belangrijk voor het vormen van elastine vezels in het bindweefsel. Daarnaast een toename van fibronectine, een glycoproteïne dat een belangrijke rol speelt bij celadhesie, groei, migratie en differentiatie. De expressie van de betrokken genen is na 4 weken nog steeds verhoogd. [15]

De expressie van transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) en zijn receptoren TGFβR1 en TGFβR2 zijn vanaf 1 dag na de eerste en tweede lasersessie significant verhoogd. Dit suggereert een verhoging van TGF-β-signalering, welke van belang is voor neocollagenese. [15]

Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A3 (ALDH1A3) laat een verhoogde expressie zien na de eerste laserbehandeling, wat verder toeneemt na de tweede laserbehandeling. De auteurs geven aan dat dit kan wijzen op een verhoogde retinoïnezuursynthese. Retinoiden (vitamine A-derivaten) zijn een bekende en goed onderzochte behandeling voor huidveroudering. [15]

## CONCLUSIE

Verdampende lasersystemen, zowel ablatieve als niet-ablatieve, veroorzaken in eerste instantie afbraak van de bestaande extracellulaire matrix en initiëren vervolgens de opbouw van een beter gestructureerde matrix. Het stimulerende effect op collageen blijft enkele maanden na de laserbehandeling behouden. Ablatieve lasers verwijderen de epidermis, inclusief aanwezige epidermale afwijkingen zoals actinische keratose, lentigines en verrucae seborrhoeicae, wat bijdraagt aan huidverjonging. Tevens zijn ze de meest effectieve methode om de aanmaak van dermaal collageen en elastine te stimuleren. Niet-ablatieve en gefractioneerde lasersystemen hebben een kortere hersteltijd en een lager risico op complicaties, zoals littekens, ongelijkmatige huidskleur en infecties.

## SAMENVATTING

Verdampende lasersystemen, zowel ablatieve als niet-ablatieve, leiden tot afbraak van de extracellulaire matrix, gevolgd door de opbouw van een beter gestructureerde matrix, met een langdurig stimulerend effect op collageen. Ablatieve lasers laten het grootste huidverjongend effect zien, onder andere door de effectieve stimulatie van dermaal collageen en elastine. Niet-ablatieve en gefractioneerde lasersystemen hebben kortere hersteltijden en een lager risico op complicaties, zoals littekens, ongelijkmatige huidskleur en infecties.

## TREFWOORDEN

verjonging - matrix metalloproteinasen - extracellulaire matrix

## SUMMARY

Laser therapy, both ablative and non-ablative, plays an important role in skin rejuvenation, initiating extracellular matrix breakdown and promoting the formation of a structured matrix with sustained collagen stimulation. Ablative lasers, in particular, are the most effective for skin rejuvenation, thanks to their substantial ability to stimulate dermal collagen and elastin. On the other hand, non-ablative and fractional laser systems offer shorter recovery time and a reduced risk of complications, including scarring, uneven skin tone, and infections.

## KEYWORDS

Rejuvenation - matrix metalloproteinase - extracellular matrix

## LITERATUUR

1. Beigvand H, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, et al. Assessment of laser effects on skin rejuvenation. *J Lasers Med Sci*. 2020 Spring;11(2):212-219. doi: 10.34172/jlms.2020.35.
2. Preissig J, Hamilton K, Markus R. Current laser resurfacing technologies: a review that delves beneath the surface. *Semin Plast Surg*. 2012 Aug;26(3):109-16. doi: 10.1055/s-0032-1329413.
3. Houeild NN. The use of lasers and light sources in skin rejuvenation. *Clin Dermatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):358-364. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.008.
4. Sherrill JD, Finlay D, Binder RL, Robinson MK, et al. Transcriptomic analysis of human skin wound healing and rejuvenation following ablative fractional laser treatment. *PLoS One*. 2021 Nov 29;16(11):e0260095. doi: 10.1371/journal.pone.0260095
5. Oh J, Kim N, Seo S, Kim IH. Alteration of extracellular matrix modulators after nonablative laser therapy in skin rejuvenation. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):306-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08061.x.
6. Reilly MJ, Cohen M, Hokugo A, Keller GS. Molecular effects of fractional carbon dioxide laser resurfacing on photodamaged human skin. *Arch Facial Plast Surg*. 2010 Sep-Oct;12(5):321-5. doi: 10.1001/archfacial.2010.38.
7. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photo-damaged human skin. *Arch Dermatol*. 2004 Nov;140(11):1326-32. doi: 10.1001/archderm.140.11.1326.
8. Wu N, Jansen ED, Davidson JM. Comparison of mouse matrix metalloproteinase 13 expression in free-electron laser and scalpel incisions during wound healing. *J Invest Dermatol*. 2003 Oct;121(4):926-32. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12497.x.
9. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neolastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med*. 2009 Jan;41(1):1-9. doi: 10.1002/lsm.20731.
10. El-Domyati MM, Attia SK, Esmat AM, Ahmad HM, Abdel Wahab HM, Badr BM. Effect of laser resurfacing on p53 expression in photoaged facial skin. *Dermatol Surg*. 2007 Jun;33(6):668-75. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33141.x.
11. Orringer JS, Johnson TM, Kang S, Karimipour DJ, et al. Effect of carbon dioxide laser resurfacing on epidermal p53 immunostaining in photodamaged skin. *Arch Dermatol*. 2004 Sep;140(9):1073-7. doi: 10.1001/archderm.140.9.1073.
12. Karimipour DJ, Kang S, Johnson TM, Orringer JS, et al. Microdermabrasion: a molecular analysis following a single treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):215-23. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.008.
13. Karimipour DJ, Kang S, Johnson TM, Orringer JS, et al. Microdermabrasion with and without aluminum oxide crystal abrasion: a comparative molecular analysis of dermal remodeling. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3):405-10. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1084.
14. Orringer JS, Rittié L, Hamilton T, Karimipour DJ, Voorhees JJ, Fisher GJ. Intraepidermal erbium:YAG laser resurfacing: impact on the dermal matrix. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):119-28. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.058.
15. Garza LA, Sheu M, Kim N, Tsai J, et al. Association of early clinical response to laser rejuvenation of photoaged skin with increased lipid metabolism and restoration of skin barrier function. *J Invest Dermatol*. 2022 Aug 31;S0022-202X(22)01878-4. doi: 10.1016/j.jid.2022.07.024.

## CORRESPONDENTIEADRES

Valerie Verstraeten

E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl