



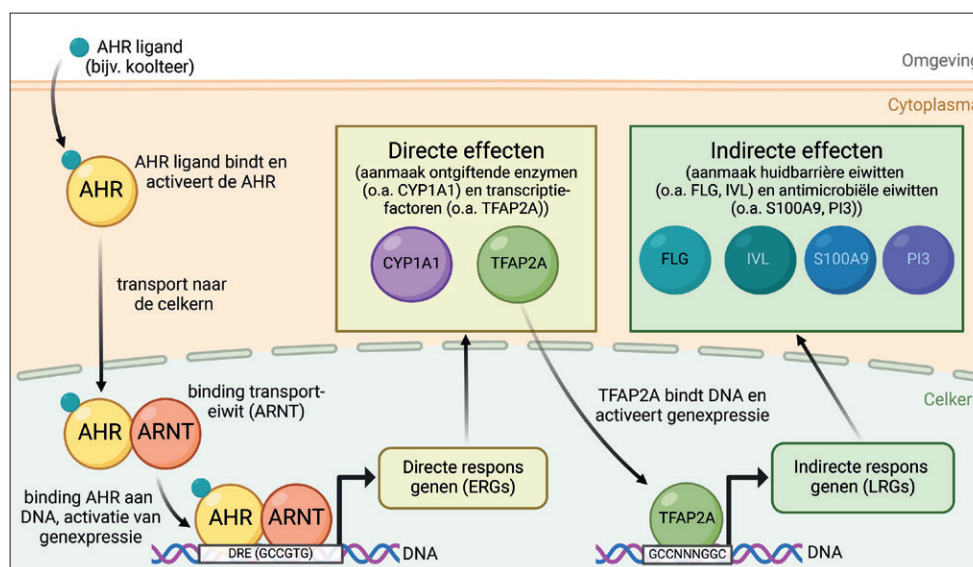
Regulatie van huidcellen via de aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs

J.P.H. Smits

Sinds jaar en dag weten we dat het smeren van koolteerzalf zorgt voor verlichting bij atopisch eczeem patiënten. De onstilbare jeuk wordt onderdrukt, de ontsteking gedempt, de disbalans in het microbioom herstelt zich, en de huid verbetert zichtbaar. Sinds enkele jaren weten we steeds beter hoe deze effecten bereikt worden, waarbij de arylkoolwaterstofreceptor (AHR) een onmiskenbare rol speelt. Activatie van de AHR onderdrukt Th2-gemedieerde ontsteking en vergroot de productie van eiwitten die belangrijk zijn voor de barrière van de huid (bijvoorbeeld filaggrine) [1,2] en antimicrobiële eiwitten (AMPs). [3] Alhoewel koolteerzalf goedkoop, veilig en effectief is, wordt deze begrijpelijkerwijs niet vaak meer voorgeschreven vanwege de kleur- en geurcombinatie. Nieuwe therapieën die de AHR activeren, zoals Tapinarof, zijn inmiddels in gebruik genomen naast uiteraard de conventionele zalven en biologics.

Onze studie [4], aangewezen als 'beste experimentele dermatologie artikel van 2024' door de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie (NVED), duikt dieper in de moleculair biologische gebeurtenissen die optreden na activatie van de AHR. We ontdekten dat we de gebeurtenissen kunnen

opdelen in directe en indirecte effecten. De AHR wordt gezien als omgevingssensor, een molecuul dat (schadelijke) stoffen snel moet opmerken en het ontgiften in gang moet zetten. De directe effecten van AHR zijn dus het produceren van zogenaamde cytochroom P450 enzymen (o.a. CYP1A1) om schadelijke stoffen onschadelijk te maken. Naast de productie van CYP1A1 zagen we dat ook uitzonderlijk veel transcriptiefactoren werden geactiveerd, waaronder Transcriptiefactor AP2alpha (TFAP2A). Transcriptiefactoren zijn moleculen die kunnen zorgen voor de activatie van andere biologische systemen, zoals de versterking van de huidbarrière en productie van AMPs. In het laboratorium maken we eczeem ziektemodellen, inclusief morfologisch relevante kenmerken, door toediening van pro-inflammatoire stoffen (o.a. Th2 cytokinen) aan onze gekweekte huid. Deze ziektemodellen kunnen we efficiënt herstellen door o.a. koolteer aan het ziektemodel toe te voegen om de AHR te activeren. Om te bewijzen dat de door ons gevonden effecten van AHR activatie op huidbarrière en AMP productie een indirect effect van AHR activatie waren, hebben we CRISPR/Cas9 gebruikt om huidcellen te produceren die geen TFAP2A eiwit kunnen maken. We verwachtten in



Regulatie van huidcellen via aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs

Wetenschappelijk onderzoeker dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

deze situatie dat het ziektemodel niet efficiënt zou kunnen herstellen en inderdaad: de gekweekte ziektemodellen waren niet goed in staat zich te herstellen. Het vinden van deze AHR-TFAP2A-as is enerzijds belangrijk om de biologie achter AHR activatie verder te ontrafelen, maar deze nieuwe inzichten openen mogelijk ook de weg voor alternatieve behandelingen gefocust op de productie van TFAP2A.

LITERATUUR

1. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
2. Rikken G, van den Brink NJM, van Vlijmen-Willems I, van Erp PEJ, Pettersson L, Smits JPH, et al. Carboxamide derivatives are potential

therapeutic AHR ligands for restoring IL-4 mediated repression of epidermal differentiation proteins. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).

3. Smits JPH, Ederveen THA, Rikken G, van den Brink NJM, van Vlijmen-Willems I, Boekhorst J, 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):415-24 e10.
4. Smits JPH, Qu J, Pardow F, van den Brink NJM, Rodijk-Olthuis D, van Vlijmen-Willems I, et al. The aryl hydrocarbon receptor regulates epidermal differentiation through transient activation of TFAP2A. *J Invest Dermatol.* 2024;144(9):2013-28 e2.

CORRESPONDENTIEADRES

Jos Smits

E-mail: Jos.PH.Smits@radboudumc.nl