



Naar nieuw inzicht in de meest voorkomende huidziekte

Acne vulgaris en genetica

M.A.M van Steensel

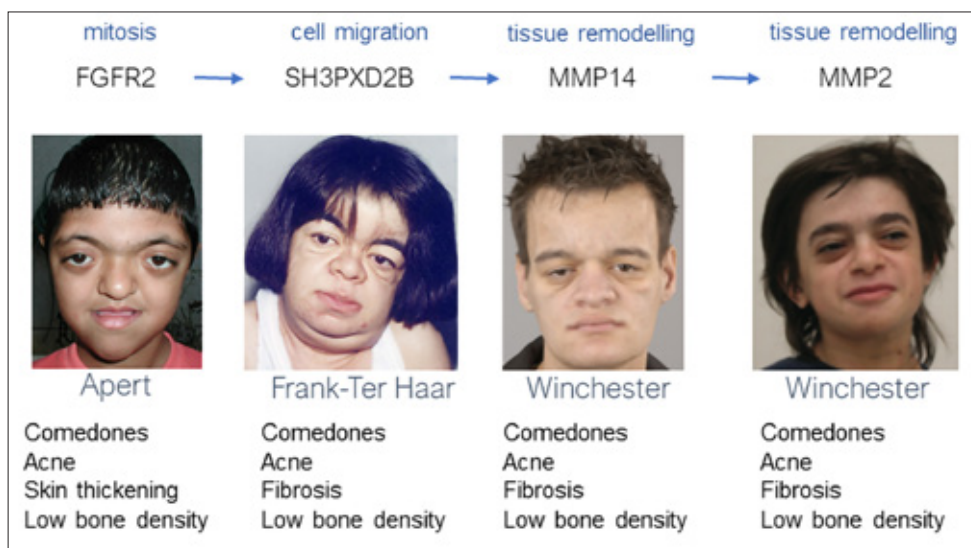
In mijn presentatie bepleet ik de genetica van acne vulgaris (acne), de meest voorkomende huidziekte. Acne blijkt voor een groot deel genetisch bepaald. Daarenboven verschaft de erfelijke basis van de aandoening een diepgaand inzicht in de onderliggende pathobiologie.

DE GENETICA VAN ACNE

Meerdere studies in het verleden hebben duidelijk gemaakt dat erfelijkheid het risico om acne te ontwikkelen in grote mate beïnvloedt. Hoe ernstiger de kwaal, hoe groter de kans dat een of beide ouders ook ermee te maken hadden. Onderzoekingen aan tweelingen suggereren dat de overerfbaarheid +/- 80% bedraagt¹. [1] Het gaat hier om sporadische acne, dat wil zeggen zonder een eenduidig overervingspatroon. Ondanks meerdere pogingen hebben studies in families met acne geen extra helderheid verschaft over de onderliggende ziektemechanismen. Er zijn echter ook monogeen overervende vormen van ziekte, waarbij ze een onderdeel is van een meer omvattend symptoomcomplex (syndroom). De betrokken genen zijn nu allemaal bekend. [2] Deze syndromale aandoeningen wijzen duidelijk op de betrokkenheid van één onderliggend proces. Het betreft Apert syndroom (OMIM #101200), Frank-Ter Haar syndroom (OMIM #249420) en Winchester syndroom (OMIM #277950). [2] Figuur 1 illustreert hoe deze ziekten passen in één samenhangend geheel.

We weten nu dat de centrale thema's in acne zijn: cellulaire proliferatie, differentiatie en migratie alsook remodellering van bindweefsel. Ik moeg erop wijzen dat ontsteking en immuniteit schitteren door afwezigheid. Dit verbaast de lezer wellicht, want werd acne niet uitgelokt door de bacterie *Cutibacterium acnes*? En is ontsteking niet een cruciale component van het ziekteproces? Zoals duidelijk zal worden, zegt de genetica niets over ontsteking omdat dit een gevolg is, en niet een oorzaak. En dat geldt ook voor kolonisatie van laesies door *C. acnes*. [3]

Wat de monogene ziekten ons vertellen over de pathogenese van acne wordt bevestigd door de meest recente GWAS (Genome-Wide Association Studies). Deze laten allemaal hetzelfde zien. De meest prominente signalen wijzen – net als de monogene ziekten – in de richting van differentiatie (*WNT10A*, *LGR6*, *OVOL1*), proliferatie (*FGF2*) en migratie/remodellering (*LAMC2*, *TGFB2*). [4]



Figuur 1. De genetica van monogene ziekten met acne laat zien dat remodellering van bindweefsel centraal staat in het ziekteproces. Zoals te verwachten van een goeddeels lineair systeem lijken de aandoeningen in kwestie sterk op elkaar. De symptomen overlappen in grote mate. In alle gevallen reageert de acne op isotretinoïne.

¹ Dit betekent dat van alle gevallen van acne 80% kan worden verklaard door aangeboren (genetische) factoren.

Hoogleraar Dermatologie en Biologie van de Huid, Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore; Research Director, Skin Research Institute of Singapore, Singapore

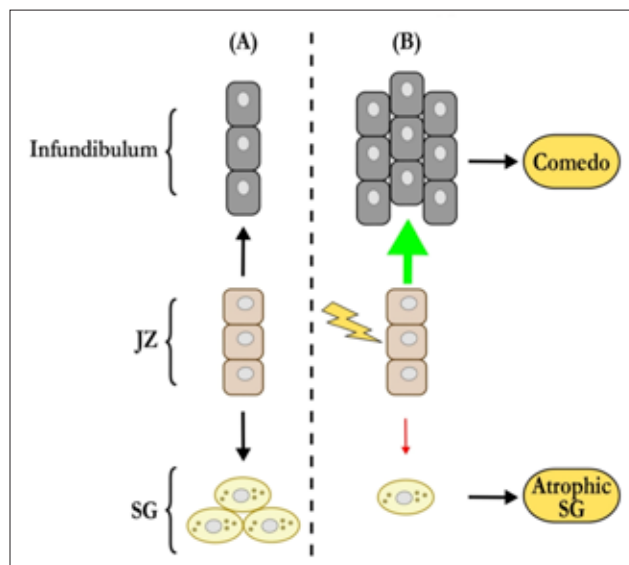
ZIEKTEPROCES: ACNE IS NIET EEN PROBLEEM VAN DE TALGKLIER

Een essentieel inzicht is dat het ziekteproces zich niet in de talgklier afspeelt. Comedonen, een essentieel kenmerk van acne, ontstaan in de zogeheten *junctional zone* (JZ). Deze bevindt zich waar de talgklier uitmondt in de haarfollikel. De JZ bevat de voorlopercellen van de talgklier. Dit is een holocriene klier die constant moet worden bijgevoerd, daar het mechanisme van secretie tot celdood leidt. Groei van de talgklier, zoals optreedt in de puberteit, is geheel afhankelijk van de voorlopercellen. Zoals in figuur 2 geïllustreerd, delen deze cellen zich (onder indirecte invloed van mannelijke hormonen), waarna ze naar de talgklier migreren en differentiëren. In het licht van het voorafgaande zal het duidelijk zijn dat, als dit proces op enigerlei wijze wordt verstoord, de voorlopercellen vastlopen in de JZ. Aldaar blijven ze wel delen. Maar omdat ze nergens heen kunnen, vormen ze gaandeweg een cysteuze verwijding van de JZ. Wat zich uitwendig manifesteert als een comedo.



Figuur 2 (eerder gepubliceerd [6] en gebaseerd op werk van dr. Ivo de Vos, UMCG). Voorlopercellen van de talgklier bevinden zich in de junctional zone (JZ). Om bij te dragen aan de groei en homeostase van de talgklier moeten ze, na deling, differentiëren en migreren. De rode pijl geeft dit aan. Het zal duidelijk zijn hoe een comedo kan ontstaan wanneer deze migratie niet plaatsvindt terwijl celdeling onverminderd doorgaat.

Dit eenvoudige scenario is al in 2015 door Saurat voorgesteld als de 'comedo switch hypothesis'. [5] Het verklaart ook waarom talgklieren die geassocieerd zijn met een comedo te klein zijn. Dit sinds lang bekende feit kon niet worden begrepen uit de voorgaande hypothesen. Verder wordt met dit nieuwe inzicht in acne duidelijk hoe retinoiden werken. Het is al langer bekend dat hun toepassing talgklieren kan doen



Figuur 3 (eerder gepubliceerd [6]: de 'comedo switch' hypothese.

A) Normaal gesproken dragen voorlopercellen in de JZ bij aan zowel infundibulum als talgklier. B) in een comedogene situatie (bijvoorbeeld, verminderde celmigratie) blijven de voorlopers in de JZ en differentiëren ze niet langer tot talgklier. Dit leidt tot vorming van een comedo.

verdwijnen. Eerder werd gedacht dat de daaruit volgende vermindering van talgproductie verantwoordelijk was voor het therapeutisch effect. Niets is minder waar. We weten nu dat retinoiden werken omdat ze de groei en ontwikkeling van de voorlopercellen verhinderen (eigen data, niet gepubliceerd). Daarom zijn ze effectief in de behandeling maar ook in de preventie van acne.

Ik zal in mijn presentatie laten zien hoe dit scenario wordt bevestigd door genetische muismodellen. Deze maken duidelijk hoe de differentiatie en groei van de talgklier worden gereguleerd. Ze suggereren ook dat signaalroutes zoals WNT en SHH betrokken zouden kunnen zijn bij het ontstaan van comedonen (Wei Shang et al, in press; comedonen. [7] En ze verklaren misschien het werkingsmechanisme van isotretinoïne.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN EN OPEN VRAGEN

Nieuwe inzichten kunnen leiden tot nieuwe behandelingen, of een herevaluatie van bestaande interventies. In mijn lab in Singapore zijn we erin geslaagd primaire menselijke sebocyten te isoleren en functioneel te immortaliseren. [2] Dit werd mogelijk gemaakt door de inzichten die we vanuit de genetica (in mens zowel als muis) hebben ontwikkeld. Wanneer blootgesteld aan een specifieke combinatie van groeifactoren gedragen de sebocyten zich als een voorlopercel. In deze toestand kunnen ze in de juiste omstandigheden een talgklier-organoïd vormen.

² Dat wil zeggen, zonder gebruik te maken van virale promotors of telomerase-expressie

Organoiden zijn structuren die worden gevormd door voorlopercellen van een specifiek orgaan. Ze recapituleren de architectuur alsook de functie van dat orgaan op micro- of mesoscopische schaal. Zo bestaan er tegenwoordig hart-organoiden die samentrekken, en hersen-organoiden die elektrische activiteit vertonen. Op gelijkaardige wijze produceren onze talgklier-organoiden talg, en hebben ze een structuur die overeenkomt met die van het orgaan van oorsprong. Inmiddels kunnen we ze in grote hoeveelheden bio-printen met gebruikmaking van volledig synthetische biologische inkt. Dit maakt *high-throughput screening* mogelijk, bijvoorbeeld om nieuwe geneesmiddelen voor acne te ontwikkelen. Het stelt ons ook in staat om complexe in vitro modellen van de huid te ontwikkelen (*skin equivalents/reconstituted human epidermis*), die meer celtypen dan alleen keratinocyten en fibroblasten bevatten. Zulke modellen kunnen worden toegepast in het testen van cosmetica, maar hebben mogelijk ook een plaats in regeneratieve geneeskunde.

Ze hebben nog een ander voordeel: het is mogelijk om er bacteriën op te kweken. Op die manier kan de interactie tussen de huid en haar microbiom worden onderzocht. De nog altijd open vraag betreffende het al dan niet pathogeen zijn van *Cutibacterium acnes* kan dan misschien eindelijk worden beantwoord. En als een bacterie pathogeen blijkt, dan kan een nieuw antibioticum – of een alternatief, zoals een bacteriofaag – meteen worden getest op de combinatie van huid-model met het micro-organisme. De weg naar de kliniek kan op deze manier worden verkort.

DANKWOORD

Ik ben volgende instellingen en bedrijven erkentelijk voor het financieren van mijn onderzoek in Singapore: Lee Kong Chian

School of Medicine, A*STAR Biomedical Research Council, National Medical Research Council, Singapore-MIT Alliance for Research and Technology, National Health Innovation Center, Johnson & Johnson, Walgreen Boots Alliance en SiSaf.

LITERATUUR

1. Mina-Vargas A, Colodro-Conde L, Grasby K, Zhu G, Gordon S, Medland SE, et al. Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins. *Twin Res Hum Genet.* 2017;20(6):541–9
2. Common JEA, Barker JN, Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Brit J Dermatol.* 2019; 181(4):665–676
3. Steensel MAM van, Goh BC. *Cutibacterium acnes*: much ado about maybe nothing much. *Exp Dermatol.* 2021; May 19. doi: 10.1111/exd.14394. Online ahead of print.
4. Petridis C, Navarini AA, Dand N, Saklatvala J, Baudry D, Duckworth M, et al. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nature communications.* 2018;9(1):5075–8.
5. Saurat J-H. Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2015;231(2):105–11
6. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Brit J Dermatol.* 2019; 181(4):677–690.
7. Wei S, Alvin Yong Quan Tan, van Steensel MAM, Lim X. Aberrant Wnt signaling induces comedo-like changes in the murine upper hair follicle. *J Invest Dermatol* 201 [in press].

CORRESPONDENTIEADRES

Maurice van Steensel

E-mail: maurice_vansteensel@ntu.edu.sg