

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20769>

Please be advised that this information was generated on 2019-12-06 and may be subject to change.

# ONTSTEKINGSPROCESSSEN VAN DE HUID MET AANDACHT VOOR THERAPEUTISCHE TOEPASSING VAN LIGANDEN VAN DE STEROÏDRECEPTOR- SUPERFAMILY

**Prof.dr. P.C.M. van de Kerkhof,**

Afd. Dermatologie, Academisch Ziekenhuis  
Nijmegen.

## Ontstekingsmechanismen

Men kan ontsteking definiëren als veranderingen in levende weefsels na een subletale prikkel. Indien een letale prikkel is toegediend, spreken we van necrose.

De klinische definitie van ontsteking is het verschijnsel gekenmerkt door 'rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa' of in het Nederlands roodheid, warmte, pijn, zwelling en functieverlies. Vaak komen deze klinische kenmerken incompleet naar voren.

Het regulerend netwerk dat prikkel (input) en ontstekingsrespons (output) met elkaar verbindt is complex. Tabel 1 geeft een kort overzicht van ontstekingsmediatoren en tabel 2 van verschillende celtypen die betrokken kunnen zijn in het ontstekingsproces.

## Ontstekingen

Bij bestudering van ontstekingsprocessen van de huid valt enerzijds het principe van unificatie en anderzijds van diversificatie op.

Dezelfde cellulaire processen en een netwerk van ontstekingsmediatoren blijken betrokken te zijn bij geheel verschillende ontstekingsziekten. Anderzijds blijken ontstekingsprocessen sterk te verschillen ten aan-

### Samenvatting

Ontsteking kan men definiëren als een verandering in levende weefsels na een subletale prikkel. Enerzijds bestaat er diversiteit van ontstekingsprocessen, afhankelijk van de prikkel en kenmerken van het organisme. Anderzijds bestaan knooppunten van organisatie met een celtype overschrijdende hiërarchie. De steroïdreceptor-superfamily is zo'n organisatiesysteem van hogere orde. In dit overzicht wordt dit principe nader besproken in het perspectief van therapeutische interventie.

## ontstekingsprocessen in de huid - steroïdreceptor-superfamily

zien van betrokken celtypen en dynamiek van verschijnselen.

Bij eenzelfde ontstekingsziekte kunnen de betrokken celtypen en ontstekingsmediatoren erg verschillen, afhankelijk van de ontwikkelingsfase van het ontstekingsproces. Zo ziet men bij een acute ontsteking vaak een sterke participatie van de polymorfkernige granulocyt (PMN), terwijl in een chronische fase van het ontstekingsproces de PMN een bescheidener aandeel heeft.

Bij de functionele benadering van ontstekingsmechanismen dient men enerzijds aandacht te hebben voor ontstekingsprikkelers die een ontstekingsproces induceren en anderzijds voor factoren die anti-inflammatoir werken.<sup>1</sup> Deze anti-inflammatoire mechanismen zijn van essentieel belang voor het organisme om te kunnen overleven. Immers, de diverse ontstekingsprocessen hebben amplificerende kenmerken. Zo bevat de PMN een rijk scala aan ontstekingsmediatoren zoals proteasen, arachidonzuurmetabolieten en vrije radicalen. In dit kader is het relevant dat de epidermis een 'Skin Associated Antileukoprotease' (SKALP) kan

synthetiseren bij ontsteking van de huid.<sup>2,3</sup> SKALP, maar ook 15-hydroxyeicosatetraenoïe acid, cytochroom P450 en prostaglandine E<sub>2</sub> hebben in zekere zin een anti-inflammatoire werking.<sup>1</sup>

## Knooppunten van ontstekingsregulatie

De complexiteit van ontstekingsprocessen doet de vraag naar voren komen of er bepaalde knooppunten van ontstekingsregulatie bestaan die als een 'greenpoint' voor netwerk-interventie kunnen dienen.

## De steroïdreceptor-superfamily als knooppunt in ontstekingsregulatie en ontstekingsinterventie

### Het principe van de steroïdreceptor-superfamily<sup>4</sup>

In de celkern bevindt zich een aantal verschillende eiwitten die binden aan steroïdhormonen met hoge affiniteit

en specificiteit. Dit receptor-hormooncomplex bindt vervolgens aan het DNA met een modificatie van de transcriptie van eiwitten die een rol spelen bij ontstekingsprocessen als gevolg. De beschikbaarheid van het hormoon voor de celkern kan gereguleerd worden door bindende eiwitten die een soort 'shuttle-dienst' onderhouden tussen het extracellulaire compartiment en de celkern. Zo kennen we voor vitamine-A-zuur het cellular retinoic acid binding protein (CRABP).

De receptoren van deze familie zijn aanwezig in alle celtypen in de huid. Aldus is signaalverwerking via de steroïdreceptor-superfamily in wezen een niet-celspecifiek systeem.

#### Leden van de steroïdreceptor-superfamily

Corticosteroiden, retinoïden, vitamine D<sub>3</sub>, geslachtshormonen en thyroxine werken als liganden voor de steroïdreceptor-superfamily.

De signaalverwerking is in belangrijke mate specifiek. Immers met hoge mate van affiniteit en selectiviteit binden de genoemde liganden aan een specifieke receptor. Wel kan versterking van signaalverwerking optreden doordat de receptor van een ligand wordt opgereguleerd door een ander hormoon of door heterodimeer-vorming.

#### Corticosteroiden

Eenzijds inhiberen corticosteroiden groei van epidermale cellen, anderzijds onderdrukken zij in menig opzicht ontstekingsprocessen. Enerzijds wordt de interactie van adhesie-moleculen geremd, waardoor de extravasatie van ontstekingscellen wordt geremd, anderzijds treedt er een verminderde transcriptie van vele ontstekingsmoleculen op. De opregulatie van de transcriptie van lipocortine (de remmende substantie van phospholipidase A2 en daarmee van release van arachidonzuur-derivaten) is in dit opzicht relevant.

#### Retinoïden

Vitamine-A-zuur-afgeleiden zijn sinds vele jaren een belangrijk behandelingsprincipe voor pathologische veranderingen van het keratinisatieproces, en van inflammatoire dermatosen.

Vitamine-A-zuur-derivaten remmen epidermale groei en remmen het keratinisatieproces. Vitamine A-zuur-derivaten remmen de beweging van PMN.

TABEL 1. Klassen van ontstekingsmediatoren

bron	klasse	mediatoren	
niet-cellulair	kininen	bradykinine	
		kallikreïne	
		plasminogeen-activator	
	complement	C <sub>3</sub> a C <sub>3</sub> b	
		C <sub>5</sub> a C <sub>5</sub> b	
		C kinine	
	clotting	fibrinepeptiden	
		fibrine-afbraakprodukten	
	cellulair	vasoactieve aminen	histamine
			5-hydroxytryptamine
zure lipiden		arachidonzuur-metabolieten	
		leukotrienen en prostaglandinen	
		platelet activating factor (PAF)	
lysosomale produkten		zure proteasen (Cathepsinen)	
		neutrale proteasen	
interleukinen		Interleukine 1-13	
		interferonen	interferon-α
interferon-β			
interferon-γ			
tumor necrosis factor α			
groeifactoren	transforming growth factor α		
	en epidermal growth factor		
chemokines	transforming growth factor β		
	platelet derived growth factor		

#### Vitamine-D-derivaten

Calcipotriol, calcitriol en tacalcitol zijn effectief bij de behandeling van psoriasis en verhoorningsstoornissen.

Deze derivaten remmen epidermale groei en bevorderen het normale differentiatieproces. In tegenstelling tot retinoïden wordt de cornified envelope formation gestimuleerd door vitamine D<sub>3</sub>-derivaten. Vitamine-D<sub>3</sub>-derivaten remmen door de beweging van PMN, remmen interleukine-1-gestimuleerde T-cel-activatie.

#### Conclusie

Verschillende liganden van de steroïdreceptor-superfamily hebben zelfstandige effecten op ontstekingscontrole van de huid. Hierbij worden epidermale groei en differentiatie enerzijds en ontsteking anderzijds als een geïntegreerd proces gereguleerd.

TABEL 2. Celtypen betrokken bij ontsteking

keratinocyten	polymorfkernige granulocyt
Langerhanscel	monocyt/macrofaag
fibroblast	lymfocyt
endothelcel	mestcel

#### LITERATUUR

1. Kerkhof van de PCM, Chang A. Migration of polymorphonuclear leukocytes in psoriasis. *Skin Pharmacology* 1989; 2: 138-54.
2. Schalkwijk J, Chang A, Janssen P, Jongh GJ de, Mier PD. Skin derived antileukoproteinases (SKALPs): characterization of two new elastase inhibitors from psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 631-41.
3. Alkemade JAC. Skin derived antileukoproteinase. Thesis, Nijmegen, 1994.
4. Freedman LP, Towers LT. DNA binding properties of the vitamin D<sub>3</sub> receptor zinc finger region. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1815-26.
5. Ruissen F, Kerkhof PCM van de, Schalkwijk J. Signal transduction pathways in epidermal proliferation and cutaneous inflammation. In: Kerkhof PCM van de, Bos JD, red. *Clin Dermatol* 1995; 13: 161-90