

De rol van epitheel-fibroblast-communicatie in astma en COPD

The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD

Dr. E.T. Osei

SAMENVATTING

Op 6 september 2017 promoveerde Emmanuel T. Osei, MSc in het kader van een 'joint doctorate' aan de Rijksuniversiteit Groningen en de University of British Columbia op het proefschrift getiteld: 'The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD'. Het onderzoek werd deels verricht op de afdeling Pathologie en Medische Biologie van het UMCG onder begeleiding van mw. dr. C.A. Brandsma, mw. prof. dr. I.H. Heijink en prof. dr. W. Timens, en deels in het Centre for Heart Lung Innovation, St Paul's Hospital in Vancouver onder begeleiding van mw. prof. T.L. Hackett. De belangrijkste bevindingen van het proefschrift staan hieronder beschreven.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:91-93)

SUMMARY

Emmanuel T. Osei, MSc defended his thesis entitled: 'The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD' on September 6th, 2017 in the context of a joint doctorate at the University of Groningen and the University of British Columbia. The research of this thesis was carried out at the department of Pathology and Medical Biology of the University Medical Center Groningen under supervision of Ms. Dr. C.A. Brandsma, Ms. Prof. dr. I.H. Heijink and Prof. dr. W. Timens and in the Centre for Heart Lung Innovation, St Paul's Hospital, in Vancouver supervised by Ms. Prof. T.L. Hackett.

ACHTERGROND

Astma en COPD zijn chronische longziekten waarvan op dit moment geen genezing mogelijk is. Deze ziekten zijn verantwoordelijk voor vele ziekenhuisopnamen en toegenomen mortaliteit. Er is derhalve een dringende behoefte aan nieuwe behandelstrategieën die de ernst en progressie van deze ziekten kunnen beïnvloeden. Beide ziekten hebben ontsteking en fibrosering (toename van bindweefsel) van de luchtwegen als belangrijk kenmerk, wat leidt

tot luchtwegobstructie. Het is daarom van belang de processen die verantwoordelijk zijn voor deze structurele veranderingen in de luchtwegen bij astma en COPD nader te bestuderen om uiteindelijk in te kunnen grijpen. Het luchtwegepitheel en de fibroblasten in de luchtwegwand zijn belangrijke celtypen die hierbij betrokken zijn. Het luchtwegbekledende epitheel is de eerste barrière tegen schadelijke stoffen van buitenaf zoals rook, allergie-opwekkende stoffen en ziekteverwekkers, en is be-

Post-Doctoral Research Fellow, department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, Centre for Heart Lung Innovation, St Paul's Hospital, UBC, Vancouver, Canada.

Correspondentie graag richten aan: prof. dr. W. Timens, hoofd Pathologie en Medische Biologie, HPC EA10, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 050-361 0020, e-mailadres: emmanuel.osei@hli.ubc.ca, cc: w.timens@umcg.nl

Trefwoorden: astma, COPD, extracellulaire matrix, fibroblast, IL-1 α , luchtwegepitheel, microRNA.

Keywords: airway epithelium, asthma, COPD, extracellular matrix, fibroblast, IL-1 α , microRNA.

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** voor het onderzoek en het proefschrift werd ontvangen van de Rijksuniversiteit Groningen, de Graduate School of Medical Sciences Groningen (GSMS), Canadian Institutes of Health Research (CIHR), The Canadian Lung Association, Jan Kornelis de Cock Stichting, Stichting Astma Bestrijding and Boehringer Ingelheim.

langrijk bij de afweer. Het werkt nauw samen met de onderliggende cellen, met name de fibroblasten. De fibroblasten vormen een deel van het bindweefsel en zijn in belangrijke mate verantwoordelijk voor weefselherstel na schade. De communicatie tussen epitheelcellen en fibroblasten speelt mogelijk een belangrijke rol bij ontstekingsprocessen en herstelreacties in de luchtwegen. In dit proefschrift werd de hypothese onderzocht of een verstoorde samenwerking tussen luchtwegepitheel en fibroblasten in de luchtwegen verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de chronische ontsteking en bindweefselveranderingen die ten grondslag liggen aan de pathogenese van zowel astma als COPD.

ROL VAN INTERLEUKINE-1 α

Als eerste werd een celkweekmodel ontwikkeld om de communicatie tussen epitheelcellen en fibroblasten in de luchtwegen te bestuderen. Een belangrijke bevinding was dat fibroblasten meer ontstekingsmediatoren aanmaken en minder goed in staat zijn tot herstel (nieuwe aanmaak) van de matrix wanneer zij in contact komen met epitheel.¹ De productie van het ontstekingseiwit interleukine (IL)-1 α door epitheel speelt hierbij een cruciale rol. Na beschadiging van het luchtwegepitheel door sigarettenuitrook, de belangrijkste risicofactor voor COPD, werd meer IL-1 α geproduceerd. Dit leidde tot een toename in de productie van IL-6 en IL-8 door longfibroblasten. IL-6 en IL-8 zijn ontstekingseiwitten die een rol spelen bij de chronische ontstekingsreactie bij COPD. IL-8 bijvoorbeeld trekt neutrofiële granulocyten aan naar de longen, die voor schade aan longweefsel zorgen en op die manier bijdragen aan het ziekteproces van COPD. Daarnaast bleek IL-1 α verantwoordelijk voor een verminderde aanmaak van matrixeiwitten door fibroblasten in de aanwezigheid van luchtwegepitheel. In de longen van zowel astma- als COPD-patiënten wordt IL-1 α in verhoogde mate aangemaakt. Dit onderzoek laat zien dat dit belangrijke gevolgen kan hebben voor de chronische ontsteking en bindweefselveranderingen bij COPD. Verder werd gevonden dat het luchtwegepitheel van COPD-patiënten meer IL-1 α produceert dan dat van gezonde mensen na blootstelling aan sigarettenuitrook.

ROL VAN MICRORNA'S, IN HET BIJZONDER MIR146A

In het gezonde lichaam zijn er verschillende manieren waarop de ontstekingsbevorderende activiteiten van IL-1 α onder controle worden gehouden. Een van deze manieren is via een belangrijk type regulatiemoleculen, de zogenoemde microRNA's.² Een van de microRNA's die de ont-

stekingsbevorderende effecten van IL-1 α kan onderdrukken, is miR-146a. In dit onderzoek werd aangetoond dat stimulatie met IL-1 α tot een toename van de miR-146a-expressie in longfibroblasten leidt.³ Daarnaast hebben we laten zien dat inductie van miR-146a-expressie in longfibroblasten de door IL-1 α geïnduceerde IL-8-productie remt. In COPD-fibroblasten hebben we aangetoond dat de miR-146a-expressie minder toeneemt in aanwezigheid van luchtwegepitheel dan in gezonde fibroblasten. Deze verminderde inductie van miR-146a was geassocieerd met een genetische variatie bij COPD-patiënten die ook aanwezig was in de fibroblasten, namelijk met het 'single nucleotide polymorfism' (SNP) rs2910164 in het miR-146a-5p-gen. Deze bevinding laat zien dat er in COPD niet alleen een toegenomen productie is van IL-1 α door het luchtwegepitheel na blootstelling aan sigarettenuitrook, maar dat de hieruit voortkomende toegenomen ontstekingsbevorderende activiteit van fibroblasten ook niet adequaat onder controle wordt gehouden vanwege een genetisch defect in de aanmaak van miR-146a.

ROL VAN EXTRACELLULAIRE-MATRIX-VERANDERINGEN

In luchtwegepitheel van astmapatiënten werd ook een verhoogde aanmaak van IL-1 α gevonden, vergeleken met gezond epitheel. Verder bleek dat IL-1 α in luchtwegfibroblasten van astmapatiënten en controles naast IL-6 en IL-8 ook de aanmaak bevordert van ontstekingseiwitten die bijdragen aan de luchtwegontsteking bij astma, zoals 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP) en 'granulocyte-monocyte colony stimulating factor' (GM-CSF). Daarnaast bleek dat IL-1 α ervoor zorgde dat fibroblasten niet meer goed in staat waren om de collageenmatrix te herorganiseren, wat kan bijdragen aan de veranderingen in de luchtwegwand zoals die bij astmapatiënten worden gevonden. Dit effect werd veroorzaakt doordat IL-1 α de aanmaak van het enzym lysyl-oxidase (LOX) remt. Dit enzym is cruciaal voor een georganiseerde aaneenschakeling van collageenvezels. Wanneer longweefsel van astmapatiënten werd vergeleken met gezonde personen met behulp van innovatieve beeldvormende technieken werd een toename gezien in de depositie van ongestructureerde collageenvezels.⁴

CONCLUSIE

Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift heeft geleid tot meer inzicht in de samenwerking tussen het luchtwegepitheel en de fibroblast, met een cruciale rol voor IL-1 α en miRNA-146a als 'master-regulators' in het ontstaan en persisteren van de chronische ontsteking en fibro-

sering van de luchtwegen bij astma- en COPD-patiënten. Deze bevindingen bieden nieuwe aanknopingspunten voor het ontwikkelen van geneesmiddelen die de chronische ontsteking en fibrosering van de luchtwegen bij astma- en COPD-patiënten kunnen bestrijden.

REFERENTIES

1. Osei ET, Noordhoek JA, Hackett TL, et al. Interleukin-1 α is an important driver of the disturbed cross-talk between airway epithelial cells and lung fibroblasts in COPD. *Eur Resp J* 2016;48:359-69.
2. Osei ET, Florez-Sampedro L, Timens W, et al. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs; it's a small world after all. *Eur Resp J* 2015;46:807-18.
3. Osei ET, Florez-Sampedro L, Tasena H, et al. MimiR-146a-5p plays an essential role in the aberrant epithelial-fibroblast cross-talk in COPD. *Eur Respir J* 2017;49. pii: 1602538.
4. Osei ET, Mostaco-Guidolin L, Hajimohammadi S, et al. Defective collagen I remodeling and contraction is a feature of asthmatic airway fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A2833.

ONTVANGEN 12 DECEMBER 2017, GEACCEPTEERD 8 JANUARI 2018