

De rol van het complement- en contact-systeem bij allergisch astma

The role of the complement and contact systems in allergic asthma

dr. J. Yang

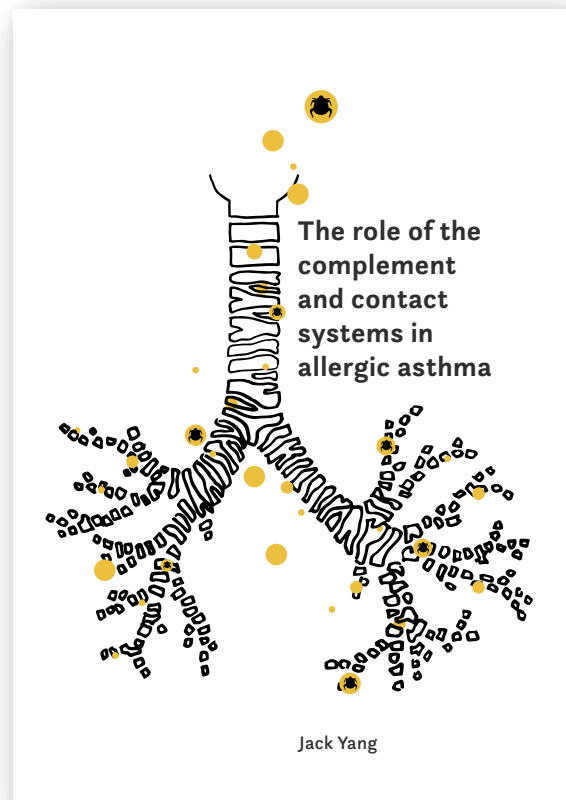
SAMENVATTING

Op 27 mei 2020 promoveerde Jack Yang aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: 'The role of the complement and contact systems in allergic asthma'. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotoren prof. dr. T. van der Poll en prof. dr. E.H. Bel, en copromotor dr. C. van 't Veer. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20(4);158-60)

SUMMARY

On May 27th, 2020, Jack Yang defended his PhD thesis entitled: 'The role of the complement and contact systems in allergic asthma' at the University of Amsterdam, supervised by prof. dr. T. van der Poll, prof. dr. E.H. Bel and dr. C. van 't Veer. This article summarizes the most important findings of this thesis.



INLEIDING

Astma is een ziekte van de luchtwegen, waarbij meestal sprake is van een chronische ontsteking. De ziekte wordt verder gekenmerkt door reversibele bronchoconstrictie, luchtweghyperreactiviteit en overmatige slijmproductie. Wereldwijd hebben naar schatting meer dan 300 miljoen

mensen van alle leeftijden de diagnose astma. Voor de incidentie en prevalentie bestaat een stijgende trend. Inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijders vormen tegenwoordig nog steeds de hoeksteen voor de behandeling van astma. Hoewel deze inhalatiemedicatie, bij therapietrouw en de juiste inhalatietechniek, effectief is, blijkt

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. J. Yang, anios longziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, afdeling Longziekten, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar, tel.: 072 548 74 34, e-mailadres: j.yang@nwz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek in dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door ZonMw en het Longfonds. Sanquin heeft de klinische studie ondersteund door C1-esteraseremmer te verstrekken.

Trefwoorden: astma, C1-esteraseremmer, complementsysteem, contactsysteem, huisstofmijt.

Keywords: asthma, C1-inhibitor, complement system, contact system, house dust mite.

ONTVANGEN 27 JULI 2020, GEACCEPTEERD 12 OKTOBER 2020.

het voor een substantieel deel van de astmapatiënten onvoldoende om ziektecontrole te bewerkstelligen. Dankzij recente inzichten in de verschillende inflammatieprofielen bij astmapatiënten met ogenschijnlijk dezelfde symptomen, wordt het fenotype van deze patiënten beter bepaald. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van gerichte behandeling, waarbij de introductie van biologicals, antistoffen tegen de met type 2-inflammatie geassocieerde cytokinen, symbool staat voor een hoopgevende benadering. De succesvolle resultaten van de biologicals moedigen aan om nieuwe ontstekingsmechanismen te identificeren die relevant zijn voor de pathofysiologie van astma. Activatie van het complement- en contactstelsel vindt plaats in de luchtwegen van astmapatiënten en lijkt betrokken te zijn bij de luchtweginflammatie en luchtweghyperreactiviteit.

HET EFFECT VAN COMPLEMENT- EN CONTACTSYSTEEMACTIVATIE IN EEN ASTMA-MUISMODEL

Met behulp van een astma-muismodel is onderzocht of en hoe activatie van het complement- en contactstelsel leidt tot veranderingen in de belangrijke kenmerken van astma, zoals luchtweginflammatie en luchtweghyperreactiviteit. De remming van complement-C5-activatie resulteerde in een verminderde hoeveelheid allergeengemedieerde Th-2-cellen in de longen.¹

Naast Th-2-cellen spelen ook 'innate lymphoid cells' (ILC's) een belangrijke rol bij de initiatie en propagatie van de type 2-inflammatie. C5-remming had geen effect op de hoeveelheid en differentiatie van de ILC's. Een directe signalering lijkt onmogelijk, omdat ILC's geen C5a-receptoren tot expressie brengen. C5-remming verminderde interleukine(IL)-4- en IgE-productie, maar had geen effect op de productie van IL-5 en IL-13. Dit is in overeenstemming met de gelijke eosinofielaantallen en onveranderde slijmproductie in de luchtwegen van C5-geremde en C5-competente muizen. Daarnaast verlichtte C5-remming de luchtweghyperreactiviteit. Het onderliggende mechanisme lijkt af te hangen van meerdere factoren en is niet geheel opgehelderd.

Eosinofielen zijn vanwege de hoge expressie van C3a-receptoren op hun membraanoppervlak in staat om direct te interacteren met C3a, een complementactivatieproduct. Na blootstelling aan C3a vertoonden muizen-eosinofielen geen chemotaxis in vitro of rekrutering in vivo.²

Kininogeen is een belangrijk substraat in het contactstelsel, waaruit na activatie bradykinine vrijkomt. De remming van het contactstelsel door kininogeen-deficiëntie of -depletie resulteerde in een verlaagde luchtweghyperreactiviteit, terwijl de pulmonale type 2-inflammatierespons

onveranderd bleef.³ De eliminatie van FXII, een activator van het contactstelsel, toonde eveneens een onveranderde luchtweginflammatie. Deze resultaten suggereren dat er geen evidente interactie bestaat tussen het contactstelsel en de type 2-inflammatie in dit astmamodel. Daarnaast geven deze bevindingen weer dat de luchtweghyperreactiviteit niet louter bepaald wordt door de mate van (type 2-)luchtwegontsteking, maar dat ook andere mechanismen van invloed kunnen zijn.

C1-ESTERASEREMMER BIJ ASTMAPATIËNTEN

C1-esteraseremmer is een endogeen eiwit dat een regulerend effect heeft op de verschillende plasmacascadesystemen, waaronder het complement- en het contactstelsel. Dit middel is reeds geregistreerd voor de behandeling van hereditair angio-oedeem. In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie is het effect van C1-esteraseremmer op de luchtwegontsteking onderzocht in een provocatiemodel bij 24 astmapatiënten.⁴ Ze werden in gelijke groepen gerandomiseerd voor een behandeling met een placebo of C1-esteraseremmer. Hierna werd door middel van bronchoscope een ontstekingsreactie geïnduceerd met huisstofmijtextract ('house dust mite': HDM) en lipopolysaccharide (LPS). Als controle werd in het contralaterale longsegment een fysiologische zoutoplossing gedeponneerd. De acute ontstekingsreactie in de luchtwegen werd bestudeerd door 7 uur postprovocatie een bilaterale bronchoalveolaire lavage (BAL) te verrichten.

Dit provocatiemodel toonde verhoogde aantallen leukocyten en complementactivatie aan in de BAL-vloeistof van de met HDM/LPS geprovoceerde luchtwegen. De primaire uitkomstmaat van deze studie was de hoeveelheid eosinofielen en neutrofielen in BAL-vloeistof als mate van luchtwegontsteking in de acute fase. De toediening van C1-esteraseremmer had geen significant effect op de hoeveelheid leukocyten in de luchtwegen na provocatie. De concentraties cytokinen en chemokinen die geassocieerd zijn met de type 2-inflammatie was eveneens niet verschillend tussen beide groepen of onmeetbaar laag in de BAL-vloeistof. Deze observatie komt overeen met de bevindingen in experimenten met de toediening van C1-esteraseremmer bij een astma-muismodel.⁵ Astmapatiënten bleken niet intrinsiek deficiënt te zijn voor C1-esteraseremmer, zowel voor en na allergeenprovocatie. De intraveneuze toediening van dit middel verhoogde echter de concentratie C1-esteraseremmer in de BAL-vloeistof. Dit resulteerde in een verzwakte complementactivatie door provocatie met HDM/LPS. Daarnaast was de toediening van C1-esteraseremmer geassocieerd met een verminderde door

HDM/LPS geïnduceerde vasculaire permeabiliteit. Er zijn aanwijzingen dat vasculaire lekkage zorgt voor fibrosering van longweefsel, wat uiteindelijk resulteert in luchtweg-‘remodeling’. De klinische relevantie hiervan is echter nog onvoldoende onderzocht.

CONCLUSIE

Dit proefschrift beschrijft een complexe interactie tussen het complementsysteem en de type 2-inflammatie bij astma. Complementactivatie lijkt deze ontstekingsreactie slechts deels te beïnvloeden door de aanwezigheid van immunologische factoren met een compensatoire werking. De activatie van het contactstelsel draagt mogelijk bij aan een door allergeen gemedieerde luchtweghyperreactiviteit die onafhankelijk is van de luchtweginflammatie. Beide systemen zijn hierdoor potentieel interessante kandidaten voor toekomstig onderzoek naar gerichte therapie in de behandeling van astma.

REFERENTIES

1. Yang J, Ramirez Moral I, Van 't Veer C, et al. Complement factor C5 inhibition reduces type 2 responses without affecting group 2 innate lymphoid cells in a house dust mite induced murine asthma model. *Respir Res* 2019;20:165.
2. Yang J, Van 't Veer C, Ten Brink MS, et al. C3a signaling is not involved in eosinophil migration during experimental allergic lung inflammation in mice. *Allergy* 2020;75:934-6.
3. Yang J, Van 't Veer C, Roelofs J, et al. Kininogen deficiency or depletion reduces enhanced pause independent of pulmonary inflammation in a house dust mite-induced murine asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019;316:L187-96.
4. Yang J, Van Engelen TS, Haak BW, et al. Effect of C1-inhibitor in adults with mild asthma: a randomized controlled trial. *Allergy* 2020;75:953-5.
5. Stroo I, Yang J, Anas AA, et al. Human plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate has limited effect on house dust mite-induced allergic lung inflammation in mice. *PLoS One* 2017;12:e0186652.