

University of Groningen

Modulation of human T-lymphocytes by nitric oxide

Roozendaal, Ramon

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Roozendaal, R. (2001). Modulation of human T-lymphocytes by nitric oxide: implications for asthma. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



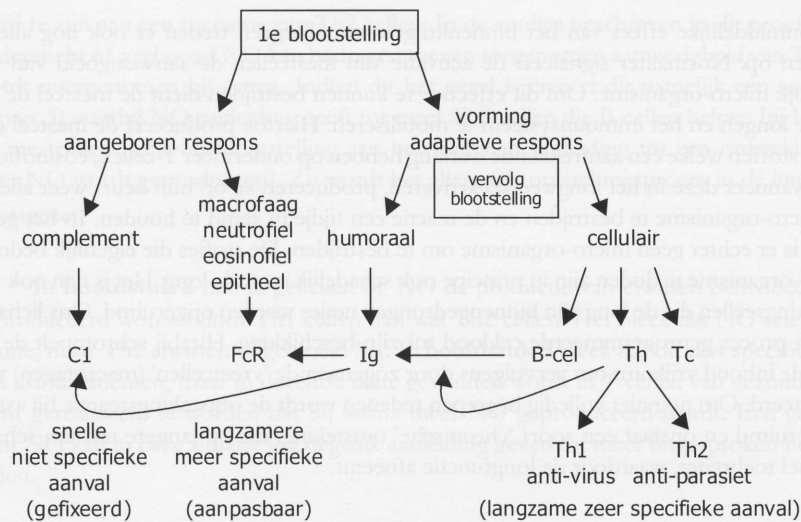
SAMENVATTING VOOR NIET VAKGENOTEN

Astma is een ontstekingsziekte van de luchtwegen. Astmapatiënten hebben aanvallen van benauwdheid in reactie op stoffen waar gezonde mensen niet op reageren. De aanvallen van benauwdheid worden dan ook mede veroorzaakt door een verhoogde prikkelbaarheid (reactiviteit) van de luchtwegen. De prikkels kunnen allergisch van aard zijn, of niet allergisch, zoals bijvoorbeeld rook en mist. Het grootste deel van de astmapatiënten (50-80%) heeft een verhoogde reactiviteit van de luchtwegen voor allergenen in de lucht, zoals huisstofmijt, boompollen en huidschilfers van huisdieren. We spreken dan van allergisch astma.

Hoewel de meeste mensen inmiddels een goed beeld hebben van de uitingsvorm van astma en wat er met medicijnen aan te doen is, worden veel van de onderliggende mechanismen nog slechts gedeeltelijk begrepen. Opvallend is wel dat er de laatste 20 jaar een sterke toename is van het aantal patiënten met astma. Momenteel is er nog geen sluitende verklaring gevonden voor deze toename. Het is duidelijk dat erfelijke factoren een rol spelen bij het ontwikkelen van astma. Kinderen waarvan één van de ouders astma heeft, hebben een grotere kans zelf ook astma te krijgen. Dit risico is verder verhoogd wanneer beide ouders astma hebben. Gezien de snelle toename van astma in de laatste jaren is het onwaarschijnlijk dat erfelijke factoren de voornaamste reden vormen voor deze toename. Er lijkt een belangrijke rol te zijn weggelegd voor factoren uit de leefomgeving.

Er is veel onderzoek gedaan naar bijvoorbeeld het effect van de blootstelling aan allergenen op het krijgen van astma. Hoewel er in de laatste 20 jaar veel veranderd is in onze woonomgeving, onder andere waar het isolatie betreft, is het onwaarschijnlijk dat dit de volledige toename in het aantal astma gevallen verklaart. Een toename van vochtigheid binnenshuis, als een gevolg van verbeterde isolatie, kan wel zorgen voor een toename van huisstofmijt, en dus bijdragen aan de ontwikkeling van allergie. Een andere omgevingsfactor die in de afgelopen 20 jaar sterk is veranderd is luchtverontreiniging. Oorspronkelijk werd gedacht dat een toename van luchtverontreiniging gerelateerd zou zijn aan een toegenomen incidentie van astma. Door het gebruik van bruinkool als brandstof heeft voormalig Oost-Duitsland te kampen met zeer sterke luchtverontreiniging. Toen echter na 'de val van de Muur' onderzoeksgegevens uit Oost-Duitsland beschikbaar kwamen, bleek astma daar slechts in geringe mate voor te komen. Dit sluit nog niet uit dat toegenomen luchtverontreiniging in West-Europa bijdraagt aan de waargenomen toename in voorkomen van astma, aangezien in voormalig Oost-Duitsland ook een groot aantal andere omgevingsfactoren verschillen t.o.v. West-Duitsland. Zo bleek bijvoorbeeld dat allerlei infectieziekten, welke in West-Europa door vaccinatieprogramma's vrijwel volledig zijn onderdrukt, in voormalig Oost-Duitsland nog veelvuldig voor te komen. Mede door deze waarnemingen is recent belangstelling ontstaan voor het effect dat het doormaken van specifieke kinderziekten heeft op het later ontwikkelen van astma, hetgeen bekendheid heeft gekregen onder de naam *'hygiëne hypothese'*.

Het effect van het doormaken van sommige virale dan wel bacteriële infecties op de kindertijd is zeker niet eenduidig. Er is gevonden dat sommige virusinfecties de kans op het krijgen van astma verhogen, terwijl andere infecties deze kans juist verlagen. Hoewel de relatie tussen het doormaken van infecties en het krijgen van astma dus allerminst systematisch wordt begrepen is een deel ervan waarschijnlijk terug te voeren op de beïnvloeding van het zich ontwikkelende immuunsysteem. Het immuunsysteem maakt onderscheid tussen wat eigen en niet eigen is. Er zijn verschillende manieren om een bepaalde afweerreactie te classificeren. Zo wordt onderscheid gemaakt tussen aangeboren en adaptieve immuniteit. Waar aangeboren immuniteit in principe al functioneert bij een eerste blootstelling aan lichaamsvreemde stoffen, zoals bijvoorbeeld eiwitten van micro-organismen, is een eer-

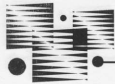


Figuur 1: Schematische weergave de ontwikkeling van de afweerreactie

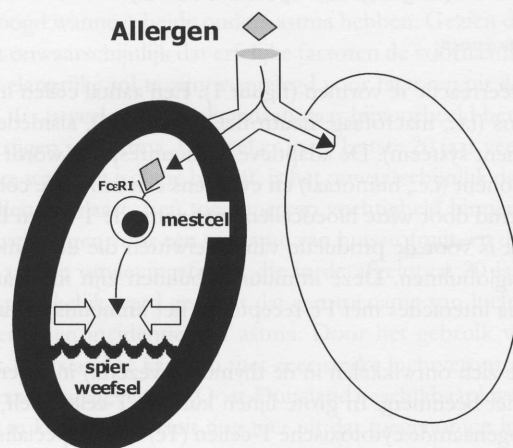
dere blootstelling nodig om de adaptieve afweerreactie te vormen (figuur 1). Een aantal cellen in ons lichaam draagt bij aan de aangeboren respons (i.e., macrofaag, neutrofiel, epitheelcel), alsmede een complexe cascade van eiwitten (i.e., complement systeem). De adaptieve immuunrespons wordt vaak verder onderverdeeld in een oplosbare component (i.e., humoraal) en eveneens een cellulair component. Deze cellulair component wordt gevormd door witte bloedcellen, met name de T-cel en B-cel, waarvan de laatste specifiek verantwoordelijk is voor de productie van de eiwitten die de humorale respons mediëren, de zogenaamde immuunglobulinen. Deze immuunglobulinen zijn in staat om lichaamsvreemde eiwitten te herkennen en via interacties met Fc-receptoren het immuunapparaat in actie te laten komen.

T-cellen worden zo genoemd omdat ze zich ontwikkelen in de thymus (zwezerik) in tegenstelling tot B-cellen welke zich ontwikkelen in het beenmerg. In grote lijnen kunnen T-cellen zelf, ook weer in twee groepen worden verdeeld. De zogenaamde cytotoxische T-cellen (Tc) zijn gespecialiseerd in het afbreken van geïnfecteerde cellen. De helper T-cellen hebben een ondersteunende functie bij de afweer tegen micro-organismen. Hoewel in helper T-cellen een breed scala aan verschillende subtypen geïdentificeerd kan worden zijn hier voor de duidelijkheid slechts de uitersten van het spectrum weergegeven. Type-1 helper T-cellen (Th1) assisteren via cel-cel contacten en de eiwitten die ze produceren in de munitieit tegen intracellulaire micro-organismen zoals virussen. Type 2 helper T-cellen (Th2) assisteren daarentegen van origine bij afweerreacties tegen parasitaire infecties zoals wormpjes, maar zijn ook betrokken bij allergische reacties.

Eerder werd al gememoreerd dat er een relatie bestaat tussen astma en allergie. Via de eiwitten die ze produceren zorgen Th2 cellen ervoor dat B-cellen overgaan tot de productie van een bepaalde klasse immuunglobuline, te weten IgE. De Fc-receptor die in staat is IgE binden bevindt zich met name op mestcellen die zich bevinden in het weefsel van de long (figuur 2). Wanneer een astmapatiënt die allergisch is geworden voor huisstofmijt opnieuw wordt blootgesteld aan huisstofmijt, dan zullen eiwitten van de huisstofmijt binden aan IgE op mestcellen in de long. De mestcellen raken hierdoor geactiveerd en produceren stoffen die er voor zorgen dat gladde spiercellen in de long samentrekken en het slijmvlies van de luchtwegwand verdikken, hetgeen de patiënt ervaart als benauwdheid.



Naast dit onmiddellijke effect van het binnenkrijgen van allergeen treden er ook nog allerlei secundaire effecten op. Normaliter signaleert de activatie van mestcellen de aanwezigheid van een potentieel gevaarlijk micro-organisme. Om dit effectief te kunnen bestrijden dient de mestcel de andere cellen van de longen en het immuunsysteem te mobiliseren. Hiertoe produceert de mestcel dan ook onder andere stoffen welke een aantrekkende werking hebben op ondermeer T-cellen, eosinofielen en neutrofielen. Wanneer deze in het longweefsel arriveren, produceren ze op hun beurt weer allerlei stofjes om het micro-organisme te bestrijden en de reactie een tijdje in stand te houden. In het geval van een allergeen is er echter geen micro-organisme om te bestrijden. De stofjes die eigenlijk bedoeld zijn om het micro-organisme te doden zijn in principe ook schadelijk voor de long. Het is dan ook van belang dat ontstekingscellen die de long zijn binnengedrongen netjes worden opgeruimd. Ons lichaam geeft hiervoor het proces geprogrammeerde celdood tot zijn beschikking. Hierbij schrompelt de cel ineens zonder dat de inhoud vrijkomt om vervolgens door zogenaamde 'vreetcellen' (macrofagen) verder te worden verteerd. Om nog niet volledig begrepen redenen wordt de ontstekingsreactie bij astma niet volledig opgeruimd en ontstaat een soort 'chronische' ontsteking, die op langere termijn schade aan het longweefsel toebrengt, waardoor de longfunctie afneemt.



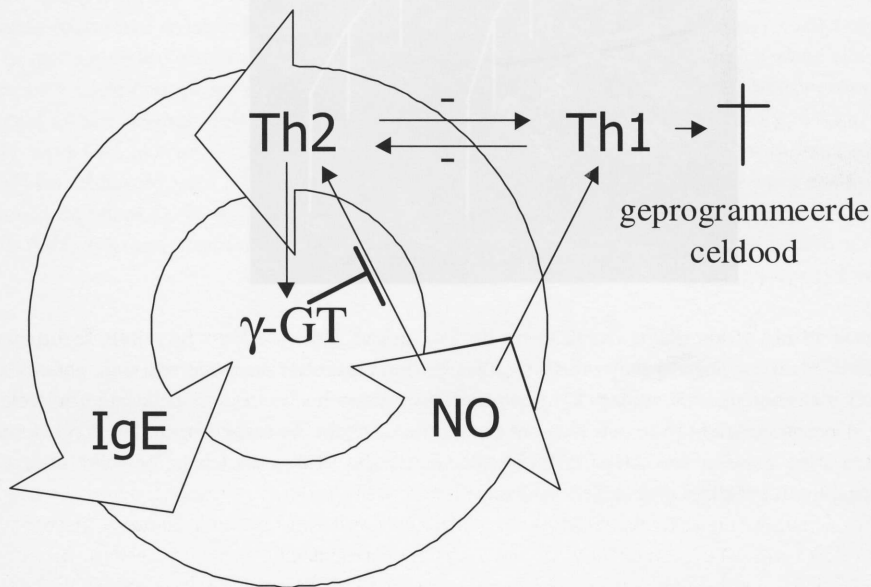
Figuur 2: Schematische weergave van samentrekking van spierweefsel in de luchtwegen onder invloed van allergeen, resulterend in benauwdheid

In dit proefschrift heb ik met collega's van het GRIAC (=Groningen Research Institute on Asthma and COPD) onderzocht of één van de verbindingen die geproduceerd wordt om mee te helpen met het vernietigen van micro organismen ook effecten heeft op de T-cellen die de longen binnenkomen na het binnenkrijgen van een allergeen. Het zogeheten stikstofmonoxide (NO) heeft een groot aantal functies in het lichaam. Naast het feit dat NO betrokken is bij pulsoverdracht in zenuwen, relaxatie van gladde spiercellen en erectie van de penis, moduleert het ook de productie van een groot aantal eiwitten en zo de functie van een groot aantal cellen. In de vakliteratuur is beschreven dat het blokkeren van NO productie leidt tot een verhoogde aanwezigheid van Th1 cellen. Bij astmapatiënten wordt in de uitademingslucht een grotere hoeveelheid NO gevonden dan bij gezonde personen. Daarnaast is er bij astma sprake van een toename van het aantal Th2 cellen. Waar het gremde NO productie leidt tot een toename van Th1 cellen, lijkt bij astma verhoogde NO productie gerela-

teerd te zijn aan een toename van Th2 cellen. In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we onderzocht of verhoogd NO kan bijdragen tot een toegenomen aanwezigheid van Th2 cellen zoals dit wordt waargenomen bij astma. Indien dit het geval is creëert dit namelijk een soort vicieuze cirkel (figuur 3) waarbij NO aanleiding geeft tot meer Th2 cellen die B-cellen helpen bij IgE productie. IgE op mestcellen geeft bij blootstelling aan het allergeen aanleiding tot een ontstekingsproces waarbij weer NO wordt geproduceerd. Zo wordt het allergisch ontstekingsproces in de luchtwegen bij astma voortgezet.

In **hoofdstuk 2** heb ik gekeken of NO de productie van eiwitten beïnvloedt, welke specifiek geproduceerd worden door Th1 cellen dan wel Th2 cellen. Het bleek dat NO selectief Th1 eiwitten remde, maar Th2 eiwitten ongemoeid liet. In **hoofdstuk 3** bleek dat dit niet specifiek is voor T-cellen van astmapatiënten, maar in dezelfde mate gevonden wordt in T-cellen van gezonde mensen. Hierbij dient gerealiseerd te worden dat bij astma meer NO geproduceerd wordt. Een gelijke gevoeligheid voor NO kan in deze situatie wel degelijk aanleiding geven tot meer uitgesproken beïnvloeding van T-cellen.

Geprogrammeerde celdood is een proces dat door het lichaam onder andere gebruikt wordt om een overschot aan ontstekingscellen op te ruimen. NO is in staat om dit proces te activeren. Het mechanisme achter de selectieve remming van Th1 eiwitten door NO werd verder onderzocht in **hoofdstuk 4 en 5** en bleek gerelateerd te zijn aan de preferentiële inductie van geprogrammeerde celdood in Th1 cellen door NO.



Figuur 3: Schematische weergave van de mogelijke bijdrage van NO aan de ontwikkeling van allergie



Voorts werd een eiwit in Th2 cellen geïdentificeerd (γ -GT) waarvan de expressie door Th2 cellen ze beschermt tegen de door NO geïnduceerde geprogrammeerde celdood. Dit bleek samen te hangen met een algemeen mechanisme dat Th2 cellen beschermt tegen schadelijke verbindingen die geproduceerd worden op plaatsen van ontsteking. In **hoofdstuk 6** beschrijven we dat T-cellen in het bloed ook onderverdeeld kunnen worden in een groep die gevoelig is voor NO en een NO-ongevoelige groep. Hierbij beargumenteren we dat de manier waarop de NO-ongevoelige groep beschermd wordt wijst op een mechanisme dat ook andere celtypen kan beschermen tegen NO.

Onze resultaten ondersteunen de gedachte dat NO kan bijdragen aan een toename van het aantal Th2-cellen. Indien dit zou gebeuren heeft het negatieve consequenties voor patiënten met allergisch astma. Aangezien NO ook een aantal essentiële functies vervult in de luchtwegen is het waarschijnlijk niet mogelijk om simpelweg de productie van NO te remmen. Recent is in de vakliteratuur beschreven dat er wellicht verschillende bronnen van NO zijn bij astma. Tijdens de ontsteking verzuren de luchtwegen enigszins, waardoor een chemische vormingsroute van NO mogelijk wordt. Als het door ons beschreven mechanisme waardoor cellen beschermd worden tegen NO een belangrijke rol speelt, suggereren deze resultaten een nieuwe richting voor de ontwikkeling van medicijnen. Momenteel worden vooral luchtwegverwijders en ontstekingsremmers toegepast. Wellicht zou in de toekomst een anti-verzuringsmedicatie een belangrijkere rol kunnen gaan spelen. Dit laat de natuurlijke NO productie ongemoeid, en neemt slechts het NO weg dat het resultaat is van de ontsteking. Wellicht worden daarmee de mogelijke schadelijke bijeffecten van NO, zoals het bevorderen van allergie, eveneens onderdrukt.

