

University of Groningen

## Mechanisms of glucocorticoid insensitivity in asthma

Zijlstra, Jan

DOI:  
[10.33612/diss.136678943](https://doi.org/10.33612/diss.136678943)

**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:*  
2020

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

*Citation for published version (APA):*  
Zijlstra, J. (2020). *Mechanisms of glucocorticoid insensitivity in asthma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.136678943>

### 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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### 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.

Chapter 8

# Nederlandse Samenvatting

In dit proefschrift zijn we de mechanismen gaan onderzoeken van moeilijk te controleren, glucocorticoïd (GC) ongevoelige obstructieve longziekten op zowel inflammatoir als moleculair niveau.

In **hoofdstuk 2** was het doel om luchtwegontsteking te karakteriseren in relatie tot de reactiviteit op een kuur orale GCs en de karakteristieken die een verminderde gevoeligheid op GCs in astma voorspellen vaststellen. We verwachten dat een verminderde gevoeligheid op GCs geassocieerd zou zijn met roken, minder eosinofiele ontsteking en meer neutrofiele ontsteking, omdat roken geassocieerd is met meer neutrofiele ontsteking en neutrofielen beschreven zijn als minder gevoelig voor GCs.

We laten zien dat GC-ongevoeligheid op een 2-weekse kuur met orale GCs in mild-tot-matig astma geassocieerd is met een lager hoeveelheid stikstofoxide in uitgedemde lucht, lagere aantallen eosinofielen in sputum, een hogere neutrofiel/eosinofiel ratio in bloed, een hoger aantal lymfocyten in bloed en een hogere leeftijd. Tot onze verrassing, was roken niet onafhankelijk geassocieerd met GC-ongevoeligheid, maar onze data suggereren dat roken GC-ongevoeligheid induceert door het type ontsteking te veranderen naar een meer neutrofiel fenotype.

In **hoofdstuk 3**, onderzochten we de expressie van het molecuul HDAC2 in bronchusbiopten van astmapatiënten, om vast te stellen of roken en het gebruik van geïnhaleerde GCs de expressie beïnvloed van dit eiwit, dat een mediator van anti-inflammatoire effecten in astma is. Tegen onze verwachting in zagen we dat roken geassocieerd was met een hogere expressie van HDAC2 in bronchiaal epitheel. Gebruik van geïnhaleerde GCs was in niet-rokende astmatici geassocieerd met een hogere HDAC2 expressie in bronchiaal epitheel in vergelijking met astmatici die deze niet gebruikten. Dit laatste was in lijn met eerdere bevindingen, maar dit potentieel voordelige effect van het gebruik van geïnhaleerde GCs op HDAC2 expressie werd niet gezien in rokende astmatici. Mogelijk volgt hieruit dat roken de gevoeligheid voor GCs vermindert op het gebied van de inductie van HDAC2 expressie.

In **hoofdstuk 4** bestudeerden we of de Th17 cytokine IL-17A het vermogen van GCs om pro-inflammatoire transcriptie in bronchiaal epitheel te remmen kan verminderen. We laten zien dat IL-17A voorbehandeling GC-ongevoeligheid kan induceren doordat de productie van neutrofiel chemo-attractant minder geremd wordt in bronchiale epitheelcellen via de activatie van de PI3K intracellulaire route, waarbij waarschijnlijk een vermindering van HDAC2 activiteit betrokken is. We concludeerden dat de PI3K-HDAC2 route een mogelijk mechanisme is waarlangs Th17 cellen GC-ongevoeligheid kunnen induceren.

Daarom stellen we voor dat therapeutische strategieën om PI3K te remmen, naast therapieën gericht op het verminderen van Th7 activiteit en de secretie van IL-17A kunnen leiden tot nieuwe manieren om de doelmatigheid van GCs te verbeteren.

Om verder inzicht te krijgen in de mechanismes van Th17 geassocieerde GC-ongevoeligheid hebben we in **hoofdstuk 5** vastgesteld of the productie van de neutrofiel en Th17 aantrekkende cytokine CCL20 werd beïnvloed door GCs. Vergelijkbaar met CXCL8 is CCL20 een chemoattractant voor neutrofielen. Daarnaast trekt het T-lymfocyten, met name Th17 cellen, aan, omdat receptor CCR6 als receptor voor CCL20 met name op Th17 cellen zit. We laten zien dat GCs de productie van CCL20 versterken in bronchiaal epitheel, wat een nieuw mechanisme in Th17 gemedieerde GC-ongevoelige ontsteking in astma kan zijn. Daarbij werden er inderdaad verhoogde spiegels van CCL20 gevonden in het sputum van astmatici die geïnhalerde GCs gebruikten.

Roken en neutrofiele ontsteking van de luchtwegen zijn geassocieerd met GC-ongevoeligheid in astma. In **hoofdstuk 6** streefden we ernaar om vast te stellen of sigarettenrook neutrofiele inflammatie kan induceren door de inductie van immunogene celdood.

We laten zien dat sigarettenrookextract necroptotische dood van epitheelcellen induceert en daaruit volgende vrijkomen van “Damage-associated Molecular patterns” (DAMP) en de signaaltransductie door “Pattern recognition receptor” leidt tot pro-inflammatoire cytokineproductie. In muizen zagen we dat blootstelling aan sigarettenrook leidde tot vrijkomen van DAMPs en een neutrofiele inflammatie die gevoelig is voor de inhibitie van necroptose. Zo kan sigarettenrook geïnduceerde dood van eptiheelcellen leiden tot neutrofiele ontsteking van de luchtwegen door het vrijkomen van DAMPs.

