

University of Groningen

Novel views on endotyping asthma, its remission, and COPD

Carpaij, Orestes

DOI:
[10.33612/diss.136744640](https://doi.org/10.33612/diss.136744640)

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):

Carpaij, O. (2020). *Novel views on endotyping asthma, its remission, and COPD*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.136744640>

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 14

Nederlandse samenvatting



14.1 Astma

Astma is een veel voorkomende, chronische longziekte. In Nederland zijn ruim 640.000 mensen die astma hebben. Van deze groep zijn ongeveer 100.000 kinderen. Astma kenmerkt zich door klachten van kortademigheid, hoesten en piepen, welke kunnen fluctueren in ernst en duur. Bij astmatici zijn de longen overgevoelig voor externe prikkels, zoals rook, parfum, koude lucht, huisstofmijt, huisdieren of iets anders. De gevoeligheid uit zich op verschillende manieren: de slijmvliezen kunnen meer vocht en slijm gaan produceren, de spieren rondom de luchtwegen kunnen meer verkrampen en samentrekken, en ontstekingsvocht kan in de luchtwegwand ophopen. Al deze factoren maken de luchtwegen nauwer, wat er voor zorgt dat een astmapatiënt minder lucht kan verplaatsen bij het ademen en benauwd wordt. Als dit plotseling zeer heftig opkomt, noemt men dat een astma-aanval.

Omdat de klachten van astma vaak wisselen van ernst, is het stellen van de diagnose niet altijd gemakkelijk. De arts redeneert op basis van het klachtenpatroon of de klachten bij astma kunnen passen, waarna een longfunctietest wordt gepland. Middels deze blaastest wordt bepaald of de desbetreffende persoon, ten opzichte van zijn of haar lengte-, geslacht-, en leeftijdgenoten, voldoende liters lucht uitblaast. De blaastest is in goede periodes (met weinig klachten) vaak normaal en dus niet altijd conclusief waardoor er vaak herhaalde metingen nodig zijn. Ook kunnen andere aanvullende onderzoeken helpen bij het stellen van de diagnose, zoals bloedonderzoeken, allergie- en provocatietests.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten astma, zoals allergisch astma, niet-allergisch astma, inspanningsastma, astma met obesitas, en ernstig astma. Onderzoekers en artsen hebben deze astmasoorten zo gelabeld zodat ze astmapatiënten beter kunnen behandelen; de ene soort astma reageert bijvoorbeeld makkelijker op een luchtwegverruimer, dan de andere.

De oorzaak van astma is niet altijd te achterhalen. Onderzoek heeft uitgewezen dat astma vaak erfelijk is, d.w.z. dat kinderen van astmatische ouders een grotere kans hebben op het ontwikkelen van astma. Daarnaast is er ook een grotere kans op het verkrijgen van de diagnose astma als iemand allergieën of eczeem heeft. Andere oorzaken voor het

ontwikkelen van astma zijn: het hebben gehad van een rokende moeder gedurende de zwangerschap, vroeg geboren zijn, of veel longontstekingen hebben gehad als kind, of het werken met bepaalde stoffen die schadelijk zijn voor de longen.

De ernst van astma wordt bepaald door hoe vaak iemand zijn of haar medicijnen moet nemen, hoe vaak iemand piept of 's nachts wakker wordt vanwege de astmaklachten, in welke mate men beperkt wordt door de ziekte in zijn of haar dagelijkse activiteiten, en hoe vaak iemand vanwege astma naar de spoedeisende hulp moet of zelfs in het ziekenhuis opgenomen moet worden. De longfunctietest wordt meegenomen bij het inschatten van de ernst, maar een goede of slechte longfunctie betekent niet per se dat een astmaticus respectievelijk weinig of veel klachten hoeft te hebben.

Er is een breed scala aan behandelingen voor astma. De belangrijkste medicijnen zijn inhalatiecorticosteroiden. Deze puffers - ook wel inhalatoren genoemd - remmen de voor astma karakteristieke ontsteking van de luchtwegen, wat leidt tot een afname van kortademigheid, astma-aanvallen, en gevoeligheid voor externe prikkels, en tot een verbeterde kwaliteit van leven. Daarnaast bestaan er ook luchtwegverwijders die de spieren rondom de luchtwegen tijdelijk verslappen, waardoor de luchtwegen weer wijder worden. Vaak worden de genoemde inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijders gecombineerd in één puffer. Naast puffers bestaan er ook allergiepillen, ontstekingsremmers in tabletvorm, en verschillende ingrepen die de astmaklachten kunnen verminderen, afhankelijk van welk type astma de patiënt heeft.

14.2 Astma remissie

Astma is tot op heden niet te genezen; de huidige behandelingen verminderen de ernst van symptomen of verlagen de kans op een astma-aanval. Er bestaat echter wel een kleine kans dat men "over astma heen groeit". Dit fenomeen heet astma remissie. Patiënten met astma remissie hebben geen luchtwegklachten meer, en hoeven ook geen inhalatiemedicijnen meer te gebruiken. Astma remissie kan worden opgedeeld in twee groepen: ten eerste is er klinische astma remissie, waarbij het individu geen astmaklachten, geen astmamedicijnen, maar nog wel longfunctieafwijkingen heeft. Daarnaast is er een groep ex-patiënten met complete astma remissie, waarbij zij ook geen longfunctieafwijkingen meer hebben. Simpel gezegd is in de laatste groep de

diagnose astma niet meer te stellen met de gebruikelijke testen, terwijl deze in het verleden wel is gesteld. Het is interessant om te onderzoeken welke biologische factoren leiden tot het ontstaan van astma remissie, omdat dit in de toekomst kan leiden tot betere voorspelling van het beloop van de ziekte en tot het ontwikkelen van nieuwe astmamedicijnen.

Hoofdstuk 2 is een overzicht van wat er bekend is over klinische en complete astma remissie. Vele studies hebben onderzoek gedaan naar factoren die geassocieerd zijn met astma remissie. Er worden in de diverse studies echter verschillende definities gebruikt, en er doen maar weinig instituten onderzoek naar complete astma remissie. Ondanks de variatie aan definities, zijn de kenmerken van de patiënten die geassocieerd zijn met astma remissie vrij consistent. Verschillende onderzoeken wijzen uit dat astmapatiënten een grotere kans op astma remissie hebben wanneer zij op jongere leeftijd astma hebben gekregen, milde klachten of minder gevoelige longen hadden rond het ontstaan van de ziekte, wanneer zij man zijn, geen ernstige longontstekingen hebben gehad, en geen vader en moeder hebben met astma of allergie. De studies die ook nog een onderscheid maakten tussen klinische en complete astma remissie zagen dat patiënten met complete astma remissie lagere ontstekingswaarden hadden (op het moment dat de diagnose astma werd gesteld) ten opzichte van personen met klinische astma remissie of met astma. Ook wijzen sommige studies erop dat aanleg een rol speelt bij complete astma remissie.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzoek gedaan naar patiënten die op kinderleeftijd astma kregen. Op hun 25^e en 49^e hebben we gekeken of er sprake was van klinische of complete astma remissie. Daarnaast hebben we onderzocht of verschillende kenmerken op kinderleeftijd voorspellend waren voor klinische of complete remissie op latere leeftijd. Uit deze studie bleek dat slechts 11% van de toenmalige kinderen in astma remissie was op 49-jarige leeftijd. De grootste groep van deze personen had reeds complete astma remissie op 25-jarige leeftijd. Verschillende factoren op kinderleeftijd waren voorspellend voor astma remissie in de volwassen jaren: het krijgen van meer dan zes maanden borstvoeding van de moeder, het hebben van een niet-astmatische of niet-allergische moeder, en intrigerend genoeg, het hebben van een familielid die gediagnosticeerd was met leukemie. De link tussen leukemie en astma is eerder beschreven in de literatuur. Maar wat de precieze relatie is, is tot op heden onbekend.

In **hoofdstuk 6** gebruiken we een astma remissie voorspellingsalgoritme dat gepubliceerd was door een andere onderzoeksgroep in november 2018. Dit algoritme of model hebben we toegepast op twee Nederlandse studies bestaande uit kinderen met astma die gevolgd zijn tot jongvolwassen leeftijd, om te achterhalen wie wel of niet over het astma heen zijn gegroeid. Ondanks het feit dat het model enige voorspellende waarde in onze resultaten bleek te hebben (40% juist inschatten van astma remissie op latere leeftijd), laat dit hoofdstuk zien dat het gebruik van enkel klinische kenmerken tekortschiet voor het opstellen van zo'n voorspellend model. Derhalve illustreert dit hoofdstuk een tekortkoming van de kennis over het ontstaan van astma remissie. In toekomstig onderzoek willen we op zoek gaan naar een biomarker voor astma remissie. Een bio(-logische) marker is een meetbare indicator van een biologische toestand of conditie. Als voorbeeld; prostaatspecifiek antigeen (PSA) is een biomarker voor de prostaatgrootte en snelle veranderingen in deze biomarker kunnen wijzen op prostaatkanker. Zo hopen we in de toekomst de klinische kenmerken en biomarkers van het astmatische kind te integreren in één model, waarmee we met (meer) zekerheid uitspraken kunnen doen over het verloop van de ziekte en het hebben van astmaklachten in de toekomst.

Samenvattend, complete astma remissie is op prognostisch en wetenschappelijk vlak relevanter dan klinische astma remissie, en iemand met complete remissie lijkt wat betreft de klinische beschrijving erg op iemand die nooit astma heeft gehad. Om te achterhalen waardoor mensen over astma heen kunnen groeien, moet men fundamenteel onderzoek doen naar personen met complete astma remissie. Zulk onderzoek is het meest waardevol wanneer het de beschrijving van de klinische kenmerken ontstijgt, zoals in studies naar genetische en moleculaire kenmerken van complete astma remissie. Wellicht leidt het daaruit voortvloeiende biologisch inzicht tot een nieuwe behandeling van astma gericht op genezing van de ziekte.

14.3 Remodeling van de luchtwegen

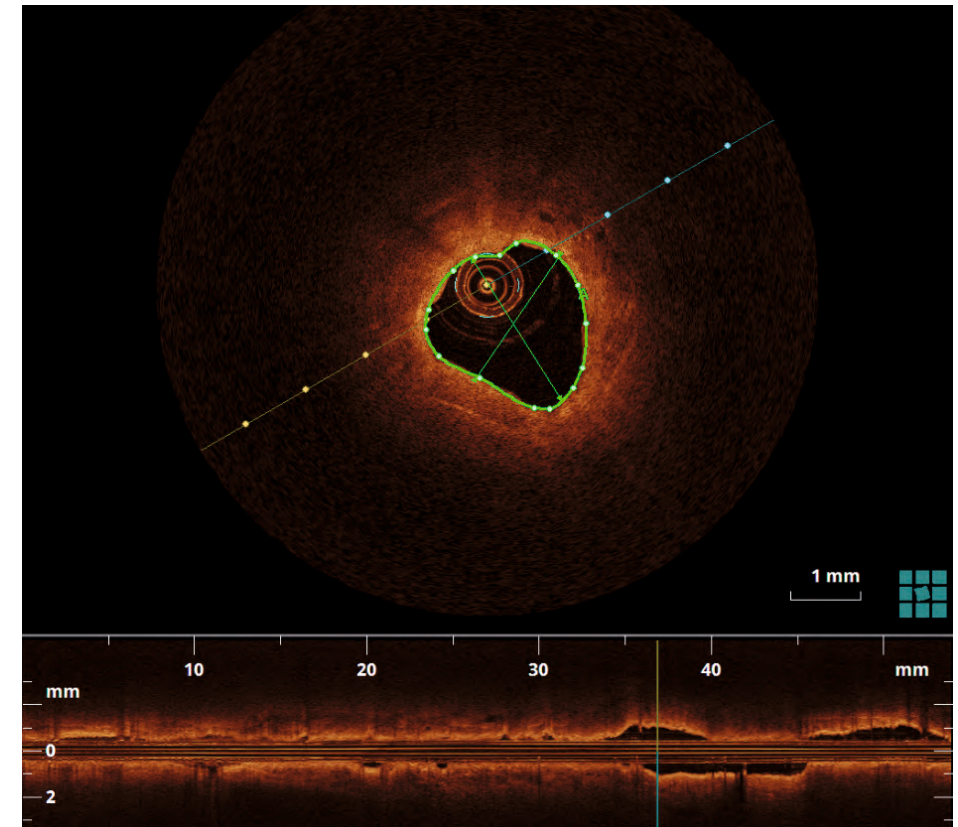
Bij mensen met astma of COPD kan de chronische ontsteking blijvende, structurele veranderingen in de longen veroorzaken. Deze ontstekingen hebben de nodige gevolgen voor de luchtwegen; chronische invasie van witte bloedcellen in de luchtwegwand, verdikking van de luchtwegwand, al of niet met bindweefselvorming, nieuwe

vaatvorming, veranderingen van bedekkend en onderliggend steunweefsel, en toename en groei van het gladde spierweefsel. Een term die al deze structurele veranderingen omvat is “remodelering van de luchtwegen”. Het afweersysteem speelt een belangrijke rol in het ontstaan en instandhouding van deze remodelering, maar het is nog grotendeels onduidelijk hoe dat precies in zijn werk gaat, en of en hoe dit is terug te draaien. Puffers met ontstekingsremmers hebben enig effect op de remodeling, maar hebben geen curerend effect.

Er is momenteel maar één zekere manier om remodelering vast te stellen: middels het beoordelen van een biopt uit de luchtwegen, welke verkregen wordt via een bronchoscopie. Een bronchoscopie is een kijkonderzoek in de longen, waarmee kleine hapjes van het longweefsel (van 1 à 2 mm) kunnen worden afgenomen. Om de mate van remodelering te bepalen, moeten deze biopten vervolgens verwerkt, gekleurd en beoordeeld worden door een patholoog. De nadelen van biopten zijn de volgende: het is een invasief onderzoek, het beoordelingsproces kost veel tijd, en de uitslag van een klein biopt wordt gegeneraliseerd als geldend voor de hele long. Er is dus behoefte aan betere manieren om remodelering van de luchtwegen te meten. Een techniek die gebruikt wordt om aderverkalking in het hart vast te stellen, kan een oplossing bieden: OCT (Optical Coherence Tomography) maakt gebruik van een kleine infrarood sensor, die ingebracht kan worden in de luchtwegen via de bronchoscoop, om vervolgens beelden te maken van de luchtwegen. Het grote voordeel van OCT is dat dwars- en lengtedoorsnede (tot 5cm) van de luchtwegen kunnen worden gemaakt, die bovendien binnen 10 seconden na het verwerven van de beelden al kunnen worden geanalyseerd.

De interpretatie van OCT-beelden van de luchtwegen is op dit moment nog niet goed ontwikkeld, waardoor men nog niet met zekerheid kan stellen welke structurele veranderingen in de luchtwegwand gevisualiseerd wordt door de infraroodbeelden. Eerder onderzoek met OCT op de huid toonde aan dat een toename van structuurweefsel zorgde voor een toename van infrarood signaal. Onze hypothese is dat dit ook voor de longen zal gelden. In **hoofdstuk 9** legden we ons toe op het testen van bovenstaande hypothese. Hier hebben wij samengewerkt aan een project van het Amsterdam UMC waar OCT beelden op precies dezelfde plek zijn gemaakt als de plaats waar vervolgens weefsel is afgenomen voor het verkrijgen van een dwarsdoorsnede van de luchtwegwand.

De afgenomen weefselblokjes zijn vervolgens gekleurd om verschillende structuren in de luchtwegwand te kunnen onderscheiden, zoals het bindweefseiwit collageen.



Figuur 1: voorbeeld van een dwars- (boven) en lengtedoorsnede (onder) OCT beeld. Gele kleur staat gelijk aan infrarood intensiteit. Doorsnee beeld is een coupe van een luchtwegwand in de rechter onderkwab.

In zo'n kleuring wordt collageen rood, waardoor dit luchtwegwandbestandsdeel te kwantificeren is in oppervlakte en intensiteit. Met een computerprogramma werden ook de waarden bepaald voor de wandoppervlakte en -intensiteit van de OCT beelden. Door deze getallen te koppelen, zagen we dat een toename van weefseloppervlakte en -intensiteit van het collageen eiwit, overeenkwam met een toename van de wandoppervlakte en -intensiteit op de OCT. Met andere woorden, de OCT beelden leken inderdaad collageen te meten, wat een van de eiwitten is betrokken bij remodelering van de luchtwegwand. In de toekomst willen wij de OCT beelden van astmapatiënten,

astmapatienten in remissie, en gezonde deelnemers analyseren, om zo te achterhalen of er enige remodelering plaatsvindt bij personen die over astma heen zijn gegroeid.

14.4 Kleine luchtwegziekte

Lucht die mensen inademen gaat via de luchtpijp naar de longen, en via de grote luchtwegen die steeds verder vertakken, naar de kleinere luchtwegen, en komt zo uiteindelijk in de longblaasjes terecht. In de longblaasjes vindt gaswisseling van zuurstof en afvalstoffen plaats via een netwerk van kleine bloedvaatjes die om de longblaasjes heen liggen. Als je alle longblaasjes in de longen van een gezond persoon zou uitklappen en naast elkaar zou leggen, zou de totale oppervlakte zo'n 70 tot 100 m² beslaan. Zoals in de vorige paragraaf is besproken kan bij astma en COPD remodelering van de luchtwegen plaatsvinden, waardoor het transport van de ingeademde lucht in de luchtweg afneemt. Dit heeft in het bijzonder consequenties voor de kleine luchtwegen (met een diameter van minder dan 2mm), omdat deze dan geblokkeerd raken en worden afgesloten voor verdere gaswisseling. Dit wordt kleine luchtwegziekte of -dysfunctie genoemd, en komt voor bij alle stadia van astma en COPD. Er wordt zelfs gesuggereerd dat kleine luchtwegziekte de belangrijkste oorzaak is van kortademigheidsklachten, omdat het de effectieve oppervlakte van longblaasjes drastisch verlaagt. Het is echter zeer moeilijk om kleine luchtwegziekte te onderzoeken; de conventionele longfunctietests zeggen iets over de algehele longfunctie en kunnen onvoldoende onderscheid maken tussen het functioneren van de grote en kleine luchtwegen. Op dit moment zijn er verschillende gespecialiseerde longfunctietests die de mate van kleine luchtwegziekte wel kunnen meten, maar er is nog geen gouden standaard (diagnostische methode die de grootste zekerheid heeft over het al dan niet aanwezig zijn van een aandoening). Derhalve wordt er veel onderzoek gedaan naar verschillende tests die de kleine luchtwegen in kaart zouden kunnen brengen. In **hoofdstuk 4** stellen we een nieuwe methode voor, en in **hoofdstuk 5** passen we reeds bestaande kleine luchtwegdiagnostiek toe op een groep patiënten met astma, gezonde vrijwilligers, en deelnemers met klinische- of complete astma remissie.

In **hoofdstuk 4** maken wij gebruik van een nieuw experimenteel apparaat, de PExA (Particles of Exhaled Air). Dit instrument meet de hoeveelheid uitgedemde partikels (deeltjes) en kan deze ook opvangen voor analyses. Wij waren geïnteresseerd of

de hoeveelheid van uitgedemde partikels een maat zou kunnen zijn voor kleine luchtwegziekte. De theorie is dat als de kleine luchtwegen zijn afgesloten vanwege luchtweg remodelering, de desbetreffende persoon ook minder partikels uitademt. Onze resultaten toonde aan dat een lagere hoeveelheid van uitgedemde partikels overeenkwam met een slechtere functie van zowel de grote als de kleine luchtwegen. Een beperking van het PExA apparaat is dat het bij een afname van de uitgedemde partikels niet duidelijk is, wáár de blokkade de luchtwegen heeft plaatsgevonden. Verder onderzoek zal zich moeten toeleggen op analyse van de verschillende soorten uitgedemde partikels en hun precieze relatie tot astma en astma remissie.

In **hoofdstuk 5** zetten we de klinische kenmerken, waaronder kleine luchtwegfuncties van astmapatiënten, gezonde proefpersonen en deelnemers met klinisch-, en complete astma remissie uiteen. De belangrijkste uitkomst van deze studie was dat personen met complete astma remissie een vergelijkbare kleine luchtwegfunctie (bepaald door middel van stifstofuitwas-, stikstofoxide-, luchtwegweerstand- en CT-scantests) hadden als gezonde deelnemers.

14.5 De astma-obesitas relatie

In **hoofdstuk 7** wordt aandacht geschonken aan de relatie tussen astma en obesitas (overgewicht). Astma met obesitas onderscheidt zich van andere types astma door specifieke veranderingen in de longfunctie, een ander ontstekingsbeeld en een moeilijker te behandelen ziekteprofiel. Het gaat vaak gepaard met andere obesitas-gerelateerde aandoeningen die ook weer effect op astma kunnen hebben. Tot op heden bestaat er nog geen goede behandeling die specifiek ingrijpt op astma met obesitas. Vaak krijgt deze patiëntengroep een hogere dosering (inhalatie) ontstekingsremmers voorgeschreven, hetgeen veel bijwerkingen geeft. Wat echter wel goed helpt tegen obesitas (en indirect tegen astma), is een maagverkleining. Maar deze ingreep heeft een grote impact en geeft een kans op complicaties. Toekomstig onderzoek gericht op astma met obesitas zal zich moeten focussen op het verder ontwikkelen van maagverkleiningen, maar ook op het vinden van factoren die beide chronische aandoeningen in stand houden.

14.6 De cel-atlas van de mens

The Human Cell Atlas is een groot internationaal onderzoeksproject dat is opgezet om alle cellen van het menselijke lichaam in kaart te brengen. Dit moet leiden tot een soort referentiekaart waarop per orgaan alle aanwezige celtypes – en hun onderlinge verhoudingen – zijn afgebeeld. Dit project is ontstaan toen onderzoekers in staat waren om met nieuwe, geavanceerde moleculaire technieken, weefsels cel voor cel te bestuderen aan de hand van hun genexpressie. Genexpressie is het proces waarbij de genetische informatie die besloten ligt in een gen ‘tot uiting (expressie) komt’, doordat het DNA afgelezen wordt en er een RNA kopie van wordt gemaakt. Dit RNA molecuul wordt vervolgens vertaald tot een eiwit, wat vervolgens een specifieke functie in een cel gaat uitvoeren. De samenstelling van het RNA van een weefselmonster bevat dus informatie over de functies die in dat weefsel worden aangezet. Deze weefsels kunnen bloed, sputum, en andere lichaamsvloeistoffen zijn of kleine stukjes van een orgaan zoals de long. In **hoofdstuk 8** maken we gebruik van deze zogenoemde *single-cell RNA sequencing* (scRNA-seq) techniek om het genexpressieprofiel van elke cel in het longweefsel in kaart te brengen. Zo vergeleken we de cellen uit de longen van gezonde proefpersonen met die van patiënten met astma. Met behulp van scRNA-seq hebben we nieuwe celtypes ontdekt, en unieke veranderingen in bepaalde celtypes die alleen in astma optreden, zoals slijmproducerende trilhaarcellen, T-cellen in de transitie van weefsel-residente naar een migrerend celtype, maar ook de recent beschreven ionocyten.

14.7 Van astma naar COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is net zoals astma, een obstructieve longziekte. De aandoening kenmerkt zich door progressieve kortademigheid en verslechterende inspanningstolerantie. Op dit moment is COPD de derde doodsoorzaak ter wereld. De belangrijkste oorzaak van COPD is roken, maar deze longziekte kan ook veroorzaakt worden door het inademen van andere schadelijke stoffen zoals rook van open (haard)vuur of luchtverontreiniging. Dit leidt tot ontsteking van de luchtwegen, vernauwing van de kleine luchtwegen, en verlies van longblaasjes, ook wel emfyseem genoemd. Ook COPD kent geen genezing. De huidige therapie van COPD is met name gericht op stoppen met roken, luchtwegverwijding middels puffers, conditieverbetering en ontstekingsremming. Patiënten met ernstig COPD kunnen in aanmerking

komen voor longvolume-reductie therapie, waarbij bv met ventielen de meest zwaar beschadigde, emfysemateuze longkwabben worden afgesloten, waardoor de resterende longkwabben meer ruimte krijgen voor het ademen. In de uiterste gevallen kan een longtransplantatie uitkomst bieden.

Klassieke verschillen tussen patiënten met COPD en astma zijn dat de eerste vaak ouder zijn dan 40 jaar, vele jaren gerookt hebben, minder vaak ergens allergisch voor zijn, een stabiele of langzaam verslechterende longfunctie hebben, en een gedeeltelijk andere ontstekingsreactie in hun longweefsel hebben. Echter, in de praktijk is het onderscheid tussen COPD en astma moeilijker te maken, want er bestaan ook astmatici die roken, patiënten met COPD die allergisch zijn, patiënten met astma waarbij de longfunctie langzaam achteruitgaat. Dit idee is niet nieuw in Nederland, want vroeger vielen astma en COPD nog onder de paraplueterm CARA, wat chronisch aspecifieke respiratoire aandoening betekent. Het gedachtegoed dat astma en COPD vele kenmerken delen, wordt ook wel ‘de Nederlandse hypothese’ genoemd, hetgeen professor Orië en collegae uit Groningen in 1961 hebben opgeschreven. Vanwege de nodige overeenkomsten is het gebruikelijk dat technieken en tests die gebruikt worden voor astma, ook worden toegepast op COPD-onderzoek. **Hoofdstuk 10 & 11** geven daar voorbeelden van.

In **hoofdstuk 10** staat de klinische relevantie van periostin, gemeten in het bloed van COPD patiënten centraal. Periostin is in astmaonderzoek als biomarker voor eosinofiele ontsteking genoemd. Eosinofielen zijn een bepaald type witte bloedcellen, die vele afweerstoffen aanmaken en een rol spelen bij de afweer tegen bepaalde infecties zoals bij parasieten. Eosinofielen kunnen in aantal toenemen bij zulke infecties, maar ook bij allergische ziekten zoals astma, hooikoorts en eczeem. Om deze eosinofiele ontsteking in astma te onderdrukken worden inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven. In COPD is het gebruik van inhalatiecorticosteroiden niet zo effectief in het onderdrukken van de luchtwegontsteking als in astma, behalve wanneer er veel eosinofielen aanwezig zijn, bijvoorbeeld in het bloed of in opgehoest slijm (sputum). Het dilemma is dat het voorspellen van een goede respons op inhalatiecorticosteroiden in COPD door het meten van eosinofielen niet waterdicht is. Daarom is men op zoek naar betere biomarkers voor de respons op inhalatiesteroiden in COPD, zoals de reeds genoemde periostin. Helaas blijkt uit ons onderzoek dat periostin in het bloed niet geassocieerd is met

klinische kenmerken van COPD, of met de respons op inhalatiecorticosteroiden bij COPD patiënten.

In **hoofdstuk 11** onderzoeken we de mogelijkheid om COPD types te scheiden op basis van automatisch gegenereerde genexpressieprofielen uit longbiopten. In dit geval is er geen genexpressieprofiel gemaakt per cel zoals in **hoofdstuk 8**, maar van het gehele longbiopt. Deze techniek bestaat al wat langer, is veel goedkoper, maar ook minder specifiek dan de single-cell RNA-seq. Op basis van een COPD genexpressieprofiel uit een studie uit Amerika, hebben wij, zonder gebruik van klinische gegevens van de patiënten, COPD patiënten geclusterd in twee groepen. Eén van deze twee clusters was geassocieerd met een hoger aantal witte bloedcellen (CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen) in het weefsel, een slechtere respons op inhalatiecorticosteroiden en een snellere longfunctieachteruitgang. Dit onderzoek toont aan dat automatisch onderscheidende genexpressieprofielen als biomarker kunnen dienen voor het typeren van longfunctieachteruitgang in COPD patiënten.

14.8 Conclusie

De verschillende hoofdstukken in dit proefschrift beslaan verschillende onderwerpen, zoals astma remissie, biomarkers voor patiënten met COPD, luchtweg remodelering en kleine luchtwegziekten. Hoewel dit als een relatief onsamenhangend palet van studies kan aanvoelen, hebben alle hoofdstukken ook een overeenkomst: het zijn allemaal onderwerpen die proberen mensen met astma of COPD nader te typeren, om beter de oorzaak van ontstaan, remissie of verergering te begrijpen, en om uit al die zaken te streven naar preciezer gerichte of nieuwe therapieën.

Verskillende conclusies zijn te trekken uit dit proefschrift. Eén, complete astma remissie is een fenomeen dat de meeste prognostische en wetenschappelijke interesse verdient als het gaat om het ontrafelen waarom mensen “over astma groeien”. En astma remissie onderzoeken is boeiend, omdat daaruit voortvloeiende biologisch inzichten kunnen leiden tot een nieuwe behandeling van astma, welke mogelijk gericht is op genezing van de ziekte. Twee, we weten welke factoren op kinderleeftijd geassocieerd zijn met astma remissie op latere leeftijd, maar met de meest recente modellen kunnen we astma remissie nog niet echt goed voorspellen. Drie, metingen van uitgeademde

luchtwegpartikels correleren met kleine en grote luchtwegparameters in individuen met astma en astma remissie. Vier, de OCT lijkt een bruikbare techniek om luchtweg remodeling in luchtwegziekten aan te tonen. Vijf, periostin gemeten in het bloed is niet geassocieerd met klinische kenmerken of respons op ontstekingsremmende puffen bij COPD patiënten. Zes, met genexpressieprofiel is het mogelijk om COPD patiënten in te delen. En zeven, nieuwe methoden die genexpressieprofiel van cel per cel mogelijk maken, stellen ons in staat om verschillende soorten en subsoorten van celtypen te ontdekken, maar ook fundamentele verschillen tussen astma en gezond te vinden.

Alle hoofdstukken roepen logischerwijs om een vervolg: verder onderzoek is hard nodig om weer de volgende stap te kunnen zetten. Toekomstig onderzoek zal zich focussen op het integreren van onderzoeksmethodes, bijvoorbeeld door klinische kenmerken (waaronder kleine luchtwegtests), bloedsuitslagen, luchtweg remodeling parameters, genetisch onderzoek, CT-scansuitslagen, en nog meer te combineren. Het doel moet zijn dat dit zal leiden tot een betere, individuele behandeling. Deze onderzoeksmethoden zijn nog niet uitgediept in astma en COPD, laat staan in het fenomeen dat astma remissie heet. De reeds lopende Astma Remissie Studie zal hier verandering in brengen.



Curriculum Vitae

Orestes Alexander Carpaij was born on November 22nd 1988 in Nijmegen, the Netherlands. The majority of his youth, he lived on the Oosterhoutsedijk in Lent with his mother Christina van Lokven, father Marcel Carpaij, stepmother Tilly Spakman, and half-brother Solon Carpaij. After graduating from the Nijmeegse Scholengemeenschap Groenewoud, Orestes moved to Utrecht to study Medicine at the University of Utrecht. In his first year of college, he joined the Utrecht Rowing Club Triton, where he met the predominance of his friends and boosted his interest in endurance sports. Orestes started working as an internal medicine intern at the Diaconessenhuis in Utrecht, where he discovered his excitement for pulmonology. Subsequently, chest physician dr. F. Brijker helped Orestes to get in touch with prof. dr. D.S. Postma. This led him to PhD trajectory in the University Medical Center Groningen (UMCG), under supervision of dr. M.C Nawijn, dr. M. van den Berge, and prof. dr. H.A.M. Kerstjens. During his research, Orestes became a member of the GVAV Triathlon Club and completed a full Ironman. After finishing his PhD thesis, Orestes started his internal medicine residency in the Onze Lieve Vrouwen Gasthuis in Amsterdam, and will finish his pulmonology residency in University Medical Center Groningen.

Dankwoord

Zoals Wouter P. Kluijfhout ooit in zijn proefschrift heeft geschreven, “welkom bij het meest gelezen onderdeel van mijn proefschrift” [1], het dankwoord. Logischerwijs wil ik ten eerste alle proefpersonen bedanken die mee hebben gedaan aan de Astma Remissie Studie. Ik ben hen zeer dankbaar dat zij viermaal wilden langskomen voor verschillende tests, waaronder een bronchoscopie. Ondanks het feit dat deze onder een roes plaatsvond, was dit niet altijd een pretje.

Huib, mijn promotor, ik kijk enorm tegen je op. De manier hoe jij betrokken bent met de afdeling, met GRIAC, met mijn onderzoek, is buitengewoon en inspirerend. Dit beseft ik verschillende keren gedurende het jaar: tijdens de kerstborreltoespraak, wanneer ik jou opbelde voor overleg tijdens mijn dienst in de revalidatiekliniek, en tijdens de internationale congressen. Je had het net zo goed niet hoeven doen, maar jij loopt wel even langs ieders poster en praatje, en ik heb wel jou aan de telefoon tijdens de diensten. Verder zag ik ons maandelijks overleg vaak als een verademing; dan kwam ik gedurende dit uurtje er weer achter dat het traject best prima verliep, en ik onnodig aan het piekeren was. Huib, ik spreek vol lof over jou.

Maarten, UHD van den Berge, ik heb een aantal maanden na het beginnen aan promotietraject gevraagd of ik niet te amicaal met je omging. Toen je vervolgens zei dat je het ervoer als een prettige omgang, was het hek van de dam. Onno Akkerman sprak zelfs van decorumverlies, en misschien heeft hij daar ook wel een beetje gelijk in; met alle (sportieve) activiteiten buiten het werk om vind ik het moeilijk om een lijn te trekken tussen baas en vriend. Je bent echt een fantastische pragmaticus, en ik heb daar enorm veel van geleerd. Jij rijdt met jouw BMW over de beren heen. Misschien verklaren die beren de deuken in jouw oude wagen. Als ik ergens twijfels over had, haalde jij jouw schouders op en je keek me aan alsof mijn aarzelingen compleet overbodig waren. Dat heeft mij veel vertrouwen gegeven in mijzelf. Maarten, ik hoop dat wij, als de twee overgebleven leden van het *Broncho Dream Team*, nog veel zullen koersen, honderd meters zwemmen, en wetenschap (lees: meer studienamen verzinnen zoals ARMSTRONG, INDURAIN, PANTANI, CIPOLLINI) bedrijven.

Martijn, *Mar-10X*, *the Big Easy*, jij ademt wetenschap; ik hoef er maar een muntje in te gooien en een scala aan wetenschappelijke mogelijkheden en ideeën worden voorgelegd. Lesgeven

en presenteren doe je met verve. Al is het voor mij geen nieuws meer, ik blijf genieten van jouw *ik-weet-niet-wat-groen-of-rood-is-op-deze-PowerPoint-slide-want-ik-ben-kleurenblind* catchphrase. Ik had eigenlijk een video-opname willen hebben van jouw praatje tijdens *Human Lung Cell Atlas: beyond single cell RNA-sequencing* in Dallas. Jij bent ook kritisch; ik heb nog nooit zo'n levendig en direct commentaar gekregen als van jou. Mijn narratieve review wordt als narrige review teruggestuurd. De paragraaf waarin ik probeer de immunologische link tussen astma remissie en leukemie te verklaren, werd door jou becommentarieerd met het volgende: “Serieus? Is acute leukemie een auto-immuunziekte? Waar heb jij jouw coschappen gelopen? Begrijp ik goed dat jij redeneert dat als familieleden dendritische cellen in elkaars gezicht spugen ze dan wel leukemie dan wel astma remissie kunnen ontwikkelen?” Ik heb een ogenblik sip naar het manuscript gekeken, maar heb dit commentaar zeer weten te waarderen. Ik hoop dat wij in de toekomst nog vaak onnodig verhitte, doch plezante discussies zullen voeren. Misschien leer ik er iets van.

The reading committee, professor Ian Pavord, professor Peter Sterk, and professor Reinoud Gosens, thank you for accepting to be a member of the reading committee and reading my thesis critically.

Dear sponsors, thank you financially supporting the printing costs for this thesis.

Mijn cyclonimfen Karin & Dirk-Jan, jullie zijn een *Strava*-begrip. Ik kwam tijdens het feest in 't Feithhuis, dat jullie gaven ter ere van de *New England Journal of Medicine* publicatie, erachter dat jullie fietsfanaat waren. Vervolgens zijn we nooit gestopt met praten over wielrennen, onderzoek, maar ook persoonlijke kwesties. Ik wil jullie danken voor alle ritten, maar met name voor de onvoorwaardelijke steun. En aan iedereen die met ons mee heeft gefietst; Dirk-Jan dan wel Karin begon met harder fietsen. Ik zweer het!

The Long Distance Team Onno, Maarten, Tji, Maaïke, Bram, Alen, Mathieu, Anne-Greet, Rob, Wim en Birgitta, I'm very grateful that Alen taught me how to swim freestyle. Otherwise, I would not have had the experience to enter the Groningen Swim Challenge, three times already. It feels like you are swimming faster every year, while I'm not. Whatever the training intensity, in the next years, I would have a swim-buddy for every speed level, ranging from Onno for the Michael Phelps-like, to Maarten for the nearly drowning. It has been a privilege.

Het EXPIRE-lab, Irene, Marissa, Leonie en Marnix, dank voor het werkelijk uitvoeren van de projecten, waaronder de Astma Remissie Studie. Ik begrijp nog steeds de helft niet van hoe jullie de samples opwerken. En dat is misschien goed ook. Anders stond ik met een pipet in het lab en waren jullie de rust kwijt.

Sharon, (hé) buddy, ik kijk met veel plezier terug naar de eerste jaren van ons Astma Remissie Studie-avontuur. Ik moet nog steeds glimlachen als ik me herinner hoe “leuk” jij het vond als Maarten en ik langskwamen om te vragen hoeveel CD4⁺ T-cellen er door de FACS waren getrokken. De sfeer tijdens de bronchoscopieën waren altijd feestelijk, zeker als we opereerden met het “Dream Team”.

Laura Hesselhoff, de Hessias, Martina Nawijn, ik krijg enorm veel energie van jouw aanwezigheid. Misschien komt het door al het snoep in jouw omgeving, misschien omdat we allebei vrij druk zijn. Ik wens jou veel geluk en succes toe met het afronden van jouw proefschrift.

Medewerkers van het endoscopiecentrum, ik ga die bronchoscopieën wel echt missen! Ik denk dat velen zullen beamen dat de atmosfeer in kamer #4 energiek en enthousiasmerend was. Hulde voor jullie hulp; het waren veel brushes.

Tji, Jellie en Nick, ik hoop dat jullie de research bronchoscopieën net zo fantastisch vonden als ik. In het begin vond ik het vrij onwennig om jullie tijdens de ingreep te dirigeren. Ik heb geleerd dat elke bronchoscopist de ingreep anders uitvoert, wat in mijn ogen dit vak nog mooier maakt.

Medewerkers van de longfunctieafdeling, de basis van alle wetenschappelijke cohorten. Ik weet dat de visites van de Astma Remissie Studie – met name visite 2 - logistieke en arbeidsintensieve exercities waren. Maar dankzij jullie hebben wij een groot deel van de klinische karakteristieken van de deelnemers. Als blijk van erkentelijkheid zal ik in de toekomst de oude, koude koffie uit de kan drinken, als een soort gifbeker.

Monique en Marian, al staan er geen resultaten van de SHERLOCK studie in dit proefschrift, ik wil graag benadrukken dat samenwerken met jullie vrijwel vlekkeloos verliep, zeker

vanwege jullie toewijding. Ik heb veel respect voor jullie. En, die data van Sherlock worden nog gepubliceerd hoor!

Professor Janette Burgess, our paths crossed later during my PhD years. This is unfortunate, since I really see you as a mentor, but also because I like your unique field of expertise. I am very grateful for what you thought me, and for believing in my capabilities. Your students are very lucky.

Professor Wim Timens, vader GRIAC, dank voor het secuur lezen en becommentariëren van een aantal van deze manuscripten. Jij ziet de addertjes onder het gras en verbeterde een scala aan foutjes.

Annika, Peter, Julia, Martijn en professor Jouke Annema, ik heb de samenwerking met het Amsterdam UMC als zeer verfrissend ervaren. Ik had vernomen dat multicenter projecten veelal wat stroever verliepen, maar ik heb het gevoel dat wij elkaars wetenschappelijke evenknie waren, Annika. Ook als klinische evenknie, omdat jij ook de opleiding tot longarts gaat volgen. Goede keuze!

Felipe, Gozde, and Sarah, thank you for helping us with the single-cell RNA-sequencing and subsequent analyses, which were also performed by our own Marijn. Then again, you are mainly responsible for my imposter syndrome [2]; you, including Marijn, raise the bar of what I think is expected from a researcher.

Team GSK, Antoon and Karen, although our contact gradually reduced over the years, I appreciated your input, trust, and informal meetings during the international conferences. I am indebted to you for giving me this opportunity.

Alex, Aleksa, professor Salman Siddiqui and professor Craig Galban, thank you for the collaboration and rapid processing of the Parametric Response Mapping analyses. Your services were outstanding.

Members of the GRIAC, undoubtedly the most diverse and beautiful institute of the UMCG, keep it going! And whenever the clinical implication is unclear, please keep asking. Kudos to the current presidents and role models Gerard and Reinoud.

Folkert en Dirkje, dank voor het vertrouwen hebben in mijn wetenschappelijke bedrevenheid. Door jullie ben ik naar Groningen gegaan om deze kans aan te grijpen.

Judith, dank voor het op gang helpen van mijn statistiek vaardigheden. Als ik jou weer zie toveren met de verschillende syntaxes, begrijp ik dat epidemiologie een vak apart is.

Alice, Alicia Skies, jij bent onnavolgbaar in de positieve zin. Ik heb het altijd jammer gevonden dat wij kamer-technisch gescheiden zijn geraakt. Blijkbaar willen anderen ook een stukje Alice hebben.

Harde kern van pubquiz team “Lekker Long Lekker” Marieke en Jorrit, al hebben we verscheidene keren gewonnen in café Oblomov (éénmaal valsspel wegens samenwerking met Jan Zijlstra), wat mij het meeste bijblijft zijn de ontdekkingen van *Indian Pale Ales*, minutenlange tunnelvisies, extreme blunders, de 25% van Marieke, en de waardeloze muziekkennis van Jorrit. Moeten we zeker weer oppakken als ik terugkom!

Susan en Tessa, dank voor jullie hulp met de projecten. Ik stond niet echt bekend om het toevertrouwen van de taken rondom de studies, maar bij jullie is het wel gelukt. Jullie namen de verantwoordelijkheid voor de verdere inclusie en dat gaf mij de adem om dit proefschrift te schrijven. Ik wens jullie beiden een voorspoedige wetenschappelijke toekomst toe.

(Oud) research collega's Ben, Menno, Corneel, Ilse, Claire, Kai, Dianne, Nynke, Helma, Niels, Tim, Judith, Grietje en Floor, ik heb in vele formaties in verschillende kamers met jullie samengezeten. De ene kamer werd gesloopt terwijl we er nog in werkten, de andere was drie koprollen van het chique personeelsrestaurant vandaan. Deze herschikkingen hebben voor verscheidene groepsdynamieken gezorgd, iets wat ik achteraf ben gaan waarderen. Met z'n zessen in één hok gepropt te worden was stiekem best wel gezellig. Ik wil jullie bedanken voor alle hulp, en mijn excuses aanbieden voor mijn verscheidene monologen en tirades. Ilse, jouw proefschrift was een heerlijke template!

De heilige drie-eenheid Sietske, Trudy en Inez, ik hoop eigenlijk dat jullie samenstelling eeuwig is. Als de afdeling longziekten een hart zou hebben, dan waren jullie dat. Ik prijs jullie emotionele en bureaucratische steun.

Mijn paranympo's Mart & Jens, Smartie & Jenzel Smashington, No Emotions Marty & Jay Infinity, wat hebben wij de afgelopen jaren veel samen ondernomen. De vakanties, de uitdagingen, het aantal uren wielrennen, zwemmen, en hardlopen; Ik denk dat ik niet zo ver kan tellen. En wat heb ik misbruik gemaakt van het feit dat jullie een bed hadden in Utrecht. De reden dat ik jullie heb gevraagd heb naast me te staan moge duidelijk zijn; jullie zijn mijn sociale steun en toeverlaat geweest tijdens mijn promotietraject. Ik denk dat jullie het even logisch vinden als ik dat jullie mijn paranimmfen zijn.

Poly, Wouter en Rob, ik heb nog steeds de foto's van onze eerste keer gala en canyoning in mijn kamer hangen. Op een paar grijze haren na, is er weinig veranderd; even ijverig, even luidruchtig, en nog even onvolwassen. Ik hoop dat we zo blijven. Piem, spijtig dat wij de switcheroo Groningen - Amsterdam verkeerd gepland hebben. Laatste jaar opleiding samendoen?

ABS, als ergens aanvoelde als thuis (voorheen Oosterhoutsedijk), dan was het Abstederdijk. Dank voor jullie gastvrijheid de afgelopen jaren. Ik heb nu al zin in aankomende kerstdiner, hopelijk met “the original Six”.

Oud-Triton Pro-Continental & Endurance Hogan, met jullie heb ik op de mooiste en gekste plekken van Europa en eveneens ‘down in Africa’ gefietst. Mij blijven de adembenemende Gorge du Dades, 260km lange woestijnrit naar Tafraoute, en snoeiharde windetappe naar Zagora het meest bij, al was de in 2019 gereden Pico Veleta ook verschrikkelijk mooi. Laten we dit blijven doen, totdat we niet meer kunnen. And Alan, thanks for reminding me to stay slim.

Breaking Zürich & the Loveboat, 2018 was mede dankzij jullie een van de mooiste jaren van mijn leven. We blijven aanmoedigen, dineren en hurken.

Mijn familie, Pap, Eltje, Tilly, Solon, Heleen, Vova, Paul en Mam, ik zie jullie minder vaak dan ik zou willen. Solon, ondanks onze sibling rivalry ben ik heel trots op de muzikant in de familie. Pap, dank voor alle intellectuele en filosofische hulpverlening, al ben je decennialang uit het klinische vak. Mam, ondanks het feit dat je altijd zegt dat ik artistiek ben, laat ik de kunst toch liever aan jou over. Ik voel me vereerd om jouw schildering te

mogen gebruiken als kaft. Ook al kan je het nooit laten om hier en daar een meerkoet of gans in te verstoppen.

Referenties

- 1 Kluijfhout W.P. Thesis: Parathyroid Imaging. Dankwoord. 2017.
- 2 Kolligian J & Sternberg RJ. Perceived fraudulence in young adults: is there an “imposter syndrome”? *J Pers Assess.* 1991 Apr;56(2):308-26.