

University of Groningen

Cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in

Toorn, Marco van der

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:

2009

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

Citation for published version (APA):

Toorn, M. V. D. (2009). *Cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in*. 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).

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.

SAMENVATTING IN HET NEDERLANDS*Inleiding*

Het beschreven onderzoek gaat over de mechanismen van sigarettenrook gerelateerde aandoeningen waaronder Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), ook bekend als longemfyseem en chronische bronchitis. Bij longemfyseem is sprake van rek uit de longen en verlies van longweefsel. Chronische bronchitis is een chronische ontsteking van het slijmvlies door langdurige blootstelling aan prikkelende deeltjes en/of gassen. Geschat wordt dat bij 75% van de patiënten met COPD de klachten zijn veroorzaakt door sigarettenrook. Uiteraard spelen huishoudelijke en stedelijke verontreiniging ook een rol. In de beginfase is er vooral sprake van een toename van slijmvorming en hoesten. In de loop van de tijd neemt de luchtwegvernauwing langzaam toe. De structuur van de longen raakt beschadigd en de inhoud van de longen neemt af. Het aantal patiënten met COPD is de afgelopen jaren sterk toegenomen en deze stijging gaat nog door. In Nederland is deze longziekte doodsoorzaak nummer 3. Helaas is COPD tot op heden nog niet te genezen.

Wat is de oorzaak van COPD

Veruit de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van COPD is het roken van sigaretten. Eén trekje van een sigaret bevat meer dan 4000 verschillende chemische stoffen en $1 \cdot 10^{14}$ vrije radicalen. Naast de bekende componenten zoals teer, koolmonoxide, radicalen en nicotine zijn er vele andere componenten in sigarettenrook die schade kunnen toebrengen aan het lichaam. Tot nu toe is niet bekend welke componenten verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van COPD. In het beschreven onderzoek zijn epitheelcellen van de luchtwegen bestudeerd. Uit recent onderzoek is gebleken dat epitheelcellen die de luchtwegwand bekleden en zo het longweefsel afschermen van het externe milieu, bijzonder gevoelig reageren op sigarettenrook. Net als bij de huid en de darmen spelen de epitheelcellen ook in de luchtwegen een belangrijke rol in de afweer. Bij patiënten met COPD zijn de luchtwegen chronisch ontstoken. In gezonde luchtwegen is een ontsteking in principe een snelle en kortdurende reactie om gevaarlijke, lichaamsvreemde deeltjes die het lichaam binnendringen onschadelijk te maken. Zodra het gevaar is bezworen zal de ontstekingsreactie stoppen. Bij patiënten met COPD is deze afweerreactie verstoord. Waarom epitheelcellen van COPD patiënten anders reageren dan die van gezonde personen is niet bekend. Uit recente studies is gebleken dat genetische factoren mogelijk hierin een rol spelen. Naast genetische factoren blijkt COPD een multifactoriële aandoening te zijn waarbij vele (nog onbekende) factoren een rol spelen.

Belangrijke factoren in de pathogenese van COPD zijn:

- 1) onbalans tussen reactieve zuurstofradicalen en anti-oxidanten
Zuurstofradicalen of vrije radicalen zijn kortlevende, reactieve deeltjes in de gasfase van sigarettenrook. Ook kunnen deze zuurstofradicalen gevormd worden tijdens het metabolisme van de cel. Tevens is bekend dat ontstekingscellen (macrofagen, neutrofielen) zuurstofradicalen uitscheiden om ziekteverwekkers te doden tijdens

ontstekingsreacties. Zuurstofradicalen zijn erg reactief en kunnen schade aanrichten aan eiwitten, membraanlipiden en DNA, wat kan leiden tot celdood. Epitheelcellen zijn beschermt tegen de schadelijke effecten van zuurstofradicalen met behulp van anti-oxidanten. Deze anti-oxidanten reageren met zuurstofradicalen en zetten deze om in niet-reactieve stoffen. Bij gezonde personen beschikken de epitheelcellen over voldoende bescherming. Echter wanneer een onbalans ontstaat tussen de hoeveelheid zuurstofradicalen en anti-oxidanten, bijvoorbeeld door het roken van sigaretten of wanneer de productie van zuurstofradicalen sterk toeneemt tijdens ontstekingsreacties, ontstaat oxidatieve stress. Onderzoek heeft aangetoond dat oxidatieve stress een rol speelt bij COPD.

2) onbalans tussen proteases en anti-proteases

Proteasen zoals elastine, proteïnase 3, cathepsines en metalloproteïnases zijn enzymen die worden geproduceerd door ontstekingscellen. Sommige proteases zijn in staat om chemotactische peptides te genereren die ontstekingscellen naar de long doen aantrekken. Andere proteases kunnen bindweefsel van het longparenchym afbreken, met name elastine, waardoor uiteindelijk emfyseem ontstaat. Bij gezonde personen worden bovengenoemde proteolytische enzymen tegengewerkt door anti-proteases. Sigarettenrook kan een ontsteking en een toename van proteases induceren. Gezonde mensen hebben voldoende hoge concentraties anti-proteases om de schadelijke effecten van de proteases op het longparenchym te voorkomen. Bij patiënten met COPD echter kan de productie van anti-proteases ontoereikend zijn om al de schadelijke effecten van proteases te neutraliseren.

3) verhoogde weefselschade en celdood

Hoewel bij gezonde personen weefselschade en celdood in de luchtwegen niet of nauwelijks wordt waargenomen, is dit wel het geval bij patiënten met COPD. Weefselschade als gevolg van bovengenoemde factoren gaat altijd gepaard met celdood, wat ontsteking tot gevolg heeft. Bij gezonde personen is de long prima in staat om zich te herstellen. Bij patiënten met COPD worden waarschijnlijk wel de normale herstelprocessen in gang gezet maar raken deze vervolgens verstoord. Tot op heden is er onvoldoende kennis waarom deze herstelprocessen zijn verstoord.

4) verstoring van mitochondriale functies in luchtweg epitheelcellen

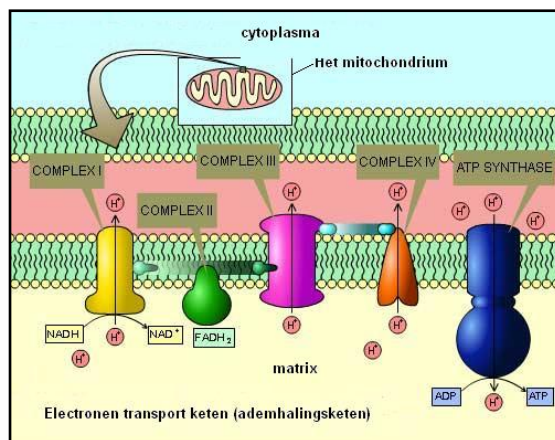
In dit proefschrift beschrijven we dat verstoring van mitochondriale functies in luchtweg epitheelcellen door sigarettenrook mogelijk een geheel nieuw mechanisme is dat een belangrijke rol speelt in het ontstaan van longschade en luchtwegontsteking.

De rol van het mitochondrium in de pathogenese van COPD

Een mitochondrion of mitochondrium (meervoud mitochondriën of mitochondria) is een celorganel dat een dubbel membraan bevat en in het cytoplasma van de cel ligt. Mitochondriën zijn de energiecentrales van elke cel in ons lichaam. Het aantal mitochondriën per cel staat dan ook in relatie tot de energiebehoefte van de cel. Deze energie wordt beschikbaar in de chemische energievorm adenosine-tri-fosfaat (ATP) die aangemaakt wordt bij het omzetten van suikers en vetzuren in water en CO₂. Dit proces kan enkel plaatsvinden in aanwezigheid van zuurstof (dit is de enige

reden waarom wij inademen) en gebeurt in een proces dat citroenzuurcyclus (of Krebs cyclus) wordt genoemd. Het mitochondrion is de enige plaats in de cel waar oxidatie met zuurstof (aerobe stofwisseling) kan plaatsvinden. Bij de ademhaling wordt zuurstof opgenomen dat via de longen en de bloedbaan getransporteerd wordt naar de mitochondriën in de cel. Een beperking van zuurstofopname als gevolg van een luchtwegaandoening zal directe gevolgen hebben op het functioneren van de energiecentrales. Uit het beschreven onderzoek blijkt dat sigarettenuitademing de functies van mitochondriën kan beïnvloeden. Mitochondriën komen in al onze cellen voor. Wanneer in deze cellen een energiecrisis ontstaat zal dit directe gevolgen hebben op het functioneren van deze cellen en dus van de weefsels. Klachten zullen voornamelijk plaatsvinden in weefsels waarin veel mitochondriën in de cellen voorkomen. Ook zullen luchtweg epitheelcellen, door gebrek aan energie, niet goed in staat zijn de long te beschermen tegen het externe milieu.

Mitochondriën zijn in staat om energie te genereren uit suikers en vetzuren. Hierbij is zuurstof nodig en ontstaat er water en CO_2 . Dit proces wordt de mitochondriale ademhalingsketen genoemd. Om te begrijpen hoe deze mitochondriale ademhalingsketen werkt volgt hier een korte beschrijving. In de cel wordt suiker eerst in een aantal stappen omgezet in een andere stof, pyruvaat, waarbij een klein beetje energie in de vorm van ATP vrijkomt. Maar om echt alle energie heel efficiënt vrij te maken, moet het pyruvaat eerst via een transportsysteem het mitochondrion ingebracht worden. Daarna wordt het pyruvaat omgezet in Acetyl-CoA. De citroenzuurcyclus is een opeenvolging van enzymreacties waarbij het Acetyl-CoA wordt omgezet in de volgende scheikundige stoffen: NADH, FADH_2 en CO_2 . In dit stofwisselingsproces wordt de rest van de energie dat opgeslagen zat in suiker en vet omgezet in de stoffen NADH en FADH_2 , waarbij CO_2 vrijkomt als afvalstof. Dit koolzuurgas ademen wij uit (dit is de enige reden waarom wij uitademen). Het NADH en FADH_2 wordt vervolgens verder verwerkt in de ademhalingsketen.



Figuur 1. De elektronen transport keten (ademhalingsketen).

De ademhalingsketen bestaat uit 5 verschillende enzymcomplexen. Het feit dat er over complexen gesproken wordt wil zeggen dat deze enzymcomplexen bestaan uit meerdere enzymen. De complexen 1, 2, 3 en 4 vormen de eigenlijke ademhalingsketen (zie figuur 1). Complex 5 (aangegeven als ATP synthase) is het enzymcomplex waar ATP wordt gevormd. De mitochondriale ademhalingsketen zit vast in de binnenmembraan van het mitochondrion. Het NADH wordt bij complex 1 omgezet tot NAD⁺, het FADH₂ wordt bij complex 2 omgezet in FADH. Hierna vindt een ingewikkelde serie van reacties plaats, waarbij elektronen door de verschillende complexen stromen, waarna uiteindelijk bij complex 4 zuurstof wordt omgezet in water. Bij het stromen van de elektronen door de verschillende complexen worden waterstofprotonen (H⁺) vanuit de mitochondriale matrix naar de tussenmembraanruimte gepompt. Deze waterstofprotonen kunnen via complex 5 vanuit de tussenmembraanruimte terugstromen naar de mitochondriale matrix. Dit terugstromen is de drijvende kracht achter de ATP synthese. In hoofdstuk 1 en 2 van dit proefschrift hebben wij de invloed van sigarettenrook op de ademhalingsketen bestudeerd. Het blijkt dat sigarettenrook de elektronen die door de keten heen stromen kan beïnvloeden. Elektronen die normaal door de keten heen stromen en worden geneutraliseerd door zuurstof in water, bereiken complex 4 niet maar lekken eerder uit de ademhalingsketen. Deze vrije elektronen kunnen zich dan direct aan zuurstof binden, waardoor er zuurstofradicalen worden gevormd. Zoals eerder besproken zijn deze zuurstofradicalen zeer reactief en slecht voor de cel. Tevens ontstaat er een onbalans tussen reactieve zuurstofradicalen en anti-oxidanten wat leidt tot oxidatieve stress.

Mitochondriën spelen een belangrijke rol in de regulatie van celdood. Ze kunnen cellen aanzetten tot een apoptotische en necrotische celdood. Apoptose is een georganiseerde en geprogrammeerde manier van doodgaan. Vervolgens treedt er een gecontroleerde reeks van activiteiten in de cel op die er voor zorgt dat alle celonderdelen gerecycled worden. Necrose daarentegen is een proces waarbij een cel op een abrupte manier doodgaat. Hierbij wordt de inhoud van de cel in het omringende weefsel vrijgelaten. Dit zorgt meestal voor een ontstekingsreactie. Mitochondriën spelen een unieke rol in de controle van geprogrammeerde celdood. Dit doen ze door het cytochroom c vanuit de ademhalingsketen via een speciale mitochondriale poort het cytoplasma in te pompen. Het in het plasma vrijgekomen cytochroom c zal de inactieve vorm van het pro-apoptotische eiwit Apaf-1 omzetten in de actieve vorm. Dit heeft tot gevolg dat er een energie afhankelijke cascade in gang wordt gezet die cellulaire bestanddelen doen afbreken. Wanneer bij deze cascade geen energie voorhanden is zal de cel een switch maken van een apoptotische naar een necrotische celdood.

Deze drie functies; 1) energieproductie, 2) productie van zuurstofradicalen, 3) regulering van celdood, maken mitochondriën het theoretische middelpunt van deze studie.

SAMENVATTING VAN DE HOOFDSTUKKEN

Hoofdstuk 1: Sigarettenrook geïnduceerde blokkade van de mitochondriale ademhalingsketen switcht luchtweg epitheelcellen van een apoptotische naar een necrotische celdood.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift staat beschreven dat componenten uit sigarettenrook mitochondriale verstoringen kunnen veroorzaken in luchtweg epitheelcellen. Sigarettenrook blijkt een dosisafhankelijke afname te geven van de mitochondriale membraanpotentiaal en de ATP productie in deze cellen *in vitro*. Verder onderzoek aan geïsoleerde mitochondriën leert dat sigarettenrookextract aanleiding geeft tot een dosisafhankelijke remming van complex 1 en complex 2 van de mitochondriale ademhalingsketen. Deze veranderingen leiden ertoe dat epitheelcellen een switch maken van een apoptotische naar een necrotische celdood. In tegenstelling tot apoptotische cellen stimuleren necrotische cellen ontstekingsreacties. Hiermee hebben wij een nieuw mechanisme geïdentificeerd dat mogelijk een belangrijke rol speelt in het ontstaan van longschade en luchtwegontsteking door het roken van sigaretten.

Hoofdstuk 2: Mitochondriën zijn essentieel in sigarettenrook geïnduceerde zuurstofradicaal producties.

In de literatuur staat beschreven dat zuurstofradicalen aanwezig in sigarettenrook, bijdragen aan de ontwikkeling van COPD. Hoewel deze reactieve deeltjes niet of nauwelijks de luchtweg epitheelcellen kunnen passeren en zeker niet in de circulatie terecht kunnen komen, worden er toch verhoogde systemische niveaus van deze reactieve deeltjes gevonden in patiënten met COPD. In **hoofdstuk 2** beschrijven we dat lipofiele componenten in tegenstelling tot zuurstofradicalen aanwezig in sigarettenrook wel gemakkelijk de epitheelcelmembranen kunnen passeren. Deze componenten blijken een dosisafhankelijke afname te geven van de mitochondriale membraanpotentiaal en de ATP synthese. Verstoring van de mitochondriale electronentransportketen leidt tot generatie van intracellulaire zuurstofradicalen. Echter wanneer dezelfde experimenten worden uitgevoerd met epitheelcellen zonder functionele mitochondriën blijken de negatieve effecten te zijn verdwenen. Samenvattend, lipofiele componenten die aanwezig zijn in sigarettenrook verstoren mitochondriale functies. Deze verstoringen leiden tot afname van ATP synthese en toename van intracellulaire zuurstofradicalen. Deze resultaten zijn van belang voor het begrijpen van de systemische effecten van roken die worden waargenomen bij patiënten met COPD.

Hoofdstuk 3: Mitochondriale lokalisatie en functie van heem oxygenase-1 in sigarettenrook geïnduceerde celdood.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we hoe heem oxygenase-1 (HO-1) bijdraagt tot de bescherming van luchtweg epitheelcellen tegen schadelijke componenten uit sigarettenrook. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat ex-rokers met COPD een lagere expressie van HO-1 hebben in vergelijking met ex-rokers zonder COPD. We hebben daarom onderzocht of HO-1 mogelijk een regulerende en beschermende functie biedt bij patiënten met COPD door het behoud van de mitochondriale functie

en remming van celdood na sigarettenrook blootstelling. De belangrijkste uitkomsten van dit onderzoek zijn:

- sigarettenrook induceert de expressie van HO-1 zowel *in vitro* als *in vivo*,
- sigarettenrook geïnduceerde expressie van HO-1 veroorzaakt verhoogde eiwit spiegels van actief HO-1 in het cytosol en in de mitochondriën van epitheelcellen,
- overexpressie van HO-1 remt sigarettenrook geïnduceerde celdood mogelijk door preservatie van intracellulaire ATP.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat HO-1 een beschermende rol kan bieden in het voorkomen van COPD. Om een beter begrip te krijgen van de beschermende rol van HO-1 op mitochondriaal niveau moet uiteraard meer basaal onderzoek worden verricht. Vervolgonderzoek zal moeten aantonen of opregulatie van HO-1 een gunstig effect heeft op het ziektebeloop van COPD patiënten.

Hoofdstuk 4: Sigarettenrook geïnduceerde modificatie van glutathion in luchtweg epitheelcellen

Zoals al eerder genoemd lijden COPD patiënten aan verhoogde oxidatieve stress. Hierbij wordt gesuggereerd dat deze patiënten een verstoring van de anti-oxidante capaciteit hebben. Om te zorgen voor een adequate verdediging tegen longschade, zijn de luchtwegen bekleed met epitheelcellen. Tevens zijn deze cellen afgesloten van de buitenlucht door een epitheliale vloeistof. Zowel de epitheelcellen als de epitheliale vloeistof bevatten hoge concentraties glutathion. Dit molecuul speelt een sleutelrol in het cellulaire redox evenwicht en wordt geacht één van de meest belangrijke anti-oxidante verdedigingen te zijn in de luchtwegen. Uit recente patiëntenstudies blijkt dat sigarettenrook glutathion in de luchtwegen depleteert. In **hoofdstuk 4** beschrijven we dat zeer reactieve verbindingen in de gasfase van sigarettenrook onomkeerbaar kunnen reageren met glutathion. Enzymatische bepalingen in combinatie met massa-spectrometrie worden gebruikt voor het kwantificeren en identificeren van glutathion. Sigarettenrook blijkt ook *in vivo* glutathion te depletieren. Identificatie met massa-spectrometrie toont aan dat de vrije thiolgroep (-SH) van GSH irreversibel reageert met zeer reactieve aldehyde groepen in de gasfase van sigarettenrook. Hierbij ontstaan onomkeerbare GS-aldehyde moleculen. Deze resultaten verklaren mogelijk het chronisch gebrek aan bescherming tegen oxidatieve stress dat wordt gevonden bij patiënten met COPD.

Hoofdstuk 5: Schade en herstel van luchtweg epitheelcellen na waterstofperoxide expositie.

Zuurstofradicalen kunnen schade aanrichten aan onze luchtwegen. Rokers worden door het inhaleren van sigarettenrook blootgesteld aan zeer hoge concentraties zuurstofradicalen. De gangbare hypothese, die het ontstaan van longemfyseem verklaart gaat uit van een disbalans tussen oxidanten (zuurstofradicalen) en anti-oxidanten. In **hoofdstuk 5** hebben we prolifererende (delende) en niet-prolifererende (rustende) luchtweg epitheelcellen *in vitro* bestudeerd na blootstelling aan waterstofperoxide (oxidant aanwezig in sigarettenrook en ontstekingscellen). Vervolgens zijn vrije thiolgroepen (anti-oxidanten) in deze cellen gemeten als schade marker voor oxidatieve stress. Tevens is met behulp van flowcytometrie de

individuele epitheelcel geanalyseerd. De belangrijkste uitkomsten van dit onderzoek zijn:

- waterstofperoxide oxideert vrije thiolgroepen,
- oxidatieve stress leidt tot een necrotische celdood,
- niet-prolifererende cellen zijn gevoeliger voor waterstofperoxide dan prolifererende cellen.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat vrije thiolgroepen een belangrijke rol spelen in de bescherming tegen oxidatieve stress. Niet-prolifererende cellen zijn gevoeliger voor oxidatieve stress dan prolifererende cellen. Hierbij spelen intracellulaire vrije thiol concentraties een belangrijke rol. Vervolgonderzoek zal moeten aantonen of inter-individuele verschillen en gevoeligheid voor oxidatieve stress een mogelijke rol speelt in het ontstaan van COPD en longemfyseem.

Hoofdstuk 6: Cyclosporine A geïnduceerde oxidatieve stress wordt niet veroorzaakt door een verhoogde mitochondriale membraan potentiaal

Er bestaan in toenemende mate sterke aanwijzingen over de rol die vrije radicalen spelen in de pathogenese van ziekte en veroudering. Vrije radicalen kunnen in het systeem worden geïntroduceerd door middel van blootstelling aan sigarettenrook. Daarnaast kunnen deze ook worden gegenereerd door het gebruik van medicijnen. Een voorbeeld hiervan is cyclosporine A (CsA). Dit geneesmiddel is ondanks duidelijke nefrotxische en pro-atherogene effecten een veelgebruikt immunosuppressivum. Het feit dat CsA bindt aan cyclophiline A ligt ten grondslag aan de calcineurineremming en het immunosuppressieve effect van CsA. Deze verbinding verhindert opening van de zogenaamde 'permeability transition pore' (PTP) van het mitochondrion. Het doel van deze studie was de hypothese te toetsen dat blokkering van de mitochondriale PTP leidt tot mitochondriale disfunctie en een chronisch verhoogde mitochondriale membraan potentiaal. Dit zou kunnen leiden tot oxidatieve stress en metabole veranderingen. Uit de resultaten beschreven in **hoofdstuk 6** blijkt dat expositie van tubulus epitheelcellen aan CsA weliswaar gepaard gaat met oxidatieve stress, maar dat het zeer onwaarschijnlijk is dat dit het gevolg is van het ontstaan van een hoge mitochondriale membraan potentiaal onder invloed van CsA. In geïsoleerde mitochondriën vonden wij onder bepaalde omstandigheden zelfs het tegenovergestelde: stimulatie van de productie van zuurstofradicalen door mitochondriën onder invloed van calcium kon worden tegengegaan door toevoeging van CsA. Calcium induceert onder die omstandigheden zwelling van mitochondriën door inductie van opening van de PTP. Mitochondriale zwelling leidt tot zuurstofradicaal productie, wat door CsA wordt tegengegaan. Naast dat wij onwaarschijnlijk hebben gemaakt dat mitochondriën de bron zijn van verhoogde zuurstofradicaal producties in cellen onder invloed van CsA, hebben wij het onwaarschijnlijk gemaakt dat andere bekende eigenschappen van CsA, zoals remming van calcineurine en blokkering van P-glycoproteïne pompen, hierbij een rol spelen. Hierdoor worden andere potentiële bronnen, zoals cytochroom P450, veel waarschijnlijker, en kan toekomstig onderzoek zich meer hierop richten.

CONCLUSIES

Uit het in dit proefschrift beschreven onderzoek blijkt dat sigarettenrook dodelijk is voor epitheelcellen van de luchtwegen. Deze schadelijke werking van sigarettenrook blijkt veroorzaakt te worden door: 1) toxische zuurstof- en stikstofradicalen; 2) agressieve aldehyden die essentiële functies van peptiden blokkeren; 3) lipofiele componenten die in celmembranen kunnen oplossen en vooral de functies van mitochondriën, de energiecentrales van de cel, blokkeren. Deze derde groep van stoffen blijkt vooral remmend te werken op de ademhalingsketen in geïsoleerde mitochondriën. Hierdoor worden de zuurstofconsumptie en energievoorziening van de cel geremd. In gekweekte longepitheelcellen leiden deze veranderingen tot een sterke toename van zuurstofradicalen en een verstoring van de anti-oxidante capaciteit. De epitheelcellen switchen hierdoor van een apoptotische naar een necrotische celdood. In tegenstelling tot apoptotische cellen veroorzaken necrotische cellen ontstekingsreacties die de schadelijke werking van roken door een chronische ontstekingsreactie gaan versterken. Hiermee hebben wij een nieuw mechanisme geïdentificeerd dat mogelijk een belangrijke rol speelt in het ontstaan van longschade en luchtwegontsteking door het roken van sigaretten.

Ziekten op afstand

Bij het roken worden veel verschijnselen/ziekten waargenomen die niet direct in de longen plaatsvinden maar schadelijk werken elders in het lichaam zoals; het ontstaan van hart en vaatziekten, invloed op foetale ontwikkelingen die zich later uiten in een verhoogde kans op bijvoorbeeld allergieën en astma, invloed op hersenfuncties, afstotingsreacties na orgaantransplantaties etc. Om dit te verklaren moeten we denken aan stoffen die vanuit de longen, waar de rook binnenkomt, door het lichaam getransporteerd kunnen worden. Veel van deze stoffen worden reeds door de longen weggevangen. Hierbij horen o.a. de radicalen (zuurstof-, stikstofradicalen) en agressieve aldehyden. Om in de bloedbaan te kunnen komen moeten rookdeeltjes de barrière van de longepitheelcellen en andere weefselcellen van de long kunnen passeren. Deze stoffen moeten tevens membranen kunnen passeren, dus zgn. vetoplosbare (lipofiele) eigenschappen hebben. Er zijn honderden stoffen in rook die membranen kunnen passeren en op cellen kunnen inwerken. De studies in dit proefschrift hebben aangetoond dat deze stoffen een belangrijke remmende werking hebben op de mitochondriën van de cel en aanleiding zijn tot de vorming van schadelijke radicalen. Door gebrek aan energie is de cel niet in staat om deze aanval van radicalen op te vangen. Het resultaat is dat overal in het lichaam waar veel energie gevraagd/vereist is (bij infecties, herstel van beschadigde cellen, hersenfuncties in het algemeen, etc.), cellen zullen zijn die aan deze eisen van hoge ATP aanmaak niet meer kunnen voldoen en dood gaan.

Dat er functies van belangrijke weefsels verminderd of beschadigd zullen raken is niet verwonderlijk. De recente onderzoeksresultaten in dit proefschrift geven nieuwe mechanismen en verklaringen voor de effecten van roken op weefsel op grote afstand van de longen. In het onderzoek naar de effecten van roken op het lichaam is het van groot belang ons te realiseren dat er een totaal nieuw veld van onderzoek is ontstaan dat vele kansen biedt voor het begrijpen van deze “ziekten op afstand”. Veel moet er in dit nieuwe gebied nog aan onderzoek gebeuren. Er ligt een

lange lijst van nieuwe stoffen te wachten op onderzoek die, in samenwerking met elkaar, verklaringen kunnen bieden voor veel ziektebeelden die door roken op andere plaatsen veroorzaakt worden. Ook kan het verklaringen bieden voor de schadelijke werking van roken op andere mensen die deze rook inhaleren.

