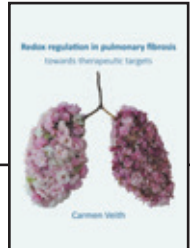

PROMOTIE

Redox regulation in pulmonary fibrosis: towards therapeutic targets



Carmen Veith is sinds april 2019 werkzaam als PostDoc in het Duitse kanker instituut in Heidelberg. Ze is in 2014 begonnen met haar promotieonderzoek onder supervisie van prof. dr. Frederik-Jan van Schooten, prof. dr. Albert van der Vliet en dr. Agnes Boots aan de Universiteit van Maastricht in samenwerking met de Universiteit van Vermont. Ze heeft haar onderzoeksresultaten tijdens verschillende congressen gepresenteerd en heeft meerdere prijzen en onderzoeksbeursen van o.a. het Longfonds en de European Respiratory Society ontvangen. email: c.veith@dkfz-heidelberg.de.



Op 24 mei 2019 heeft Dr. Carmen Veith haar proefschrift succesvol verdedigd aan de Universiteit Maastricht.

Longfibrose is een chronische longziekte die wordt gekarakteriseerd door de vorming van littekenweefsel in de longen wat tot zogeheten longfalen kan leiden. Als de oorzaak onbekend is spreekt men van idiopathische pulmonaire fibrose (IPF). Deze vorm van longfibrose heeft een gemiddelde levensverwachting van slechts drie jaar na diagnose. Op dit moment zijn er helaas nog geen volledig effectieve behandelmogelijkheden voor IPF. Er zijn wel twee medicijnen die de achteruitgang van de ziekte kunnen remmen, te weten pirfenidon en nintedanib, maar deze werken niet bij alle patiënten. De ziekte wordt gekenmerkt door een overproductie van schadelijke reactieve zuurstof radicalen (RZS). Verhoogde markers van oxidatieve schade zijn aangetoond in de longen van IPF-patiënten. Desondanks zijn antioxidant-therapieën niet bewezen effectief bij de behandeling van IPF en is de rol van oxidatieve stress in de ontwikkeling van de ziekte nog steeds niet helemaal duidelijk.

Proefschrift

In het proefschrift getiteld: "Redox regulation in pulmonary fibrosis - towards therapeutic targets" hebben we mogelijke beschermde effecten van RZS regulerende medicijnen getest. Een belangrijke bron van RZS in de longen is het enzym NADPH-oxidase (NOX) 4. De eiwitten die door NOX4-geproduceerde RZS worden gemodificeerd zijn grotendeels nog onbekend, evenals het effect hiervan. Studies in bronchiale epitheelcellen laten

zien dat NOX4 SRC-kinasen oxideert en daardoor ook activeert. Deze activatie leidt tot een verhoogde RZS productie en inductie van fibrotische mechanismen. Om de effecten van SRC-kinase-inhibitie te bestuderen en te vergelijken met de effecten van pirfenidon en nintedanib, hebben we gebruik gemaakt van bronchiale epitheelcellen van IPF-patiënten. Cellen van IPF-patiënten blijken een verhoogde activatie van SRC-kinasen te hebben, die door de SRC remmer saracatinib verlaagd kan worden. Bovendien verlaagt saracatinib de expressie van NOX4 wat tot verlaagde RZS-productie en uitscheiding van de pro-inflammatoire cytokine IL-8 leidt. Een intrigerende bevinding is dat bij patiënten die een hogere NOX4-expressie hebben in hun epitheelcellen, pirfenidon een verhoogde expressie van antioxidant genen induceert. Onze bevindingen geven aan dat modulatie van redox-gevoelige eiwitten, zoals de SRC-kinasen nieuwe richting kan geven voor de behandeling van patiënten met IPF. Bovendien geven onze resultaten aan dat er veel meer aandacht moet worden besteed aan gepersonaliseerde behandeling, ofwel behandeling op maat, aangezien het effect van een behandeling aflijkt te hangen van veranderde mechanismen die per patiënt kunnen verschillen.

Meer informatie

Het volledige proefschrift is te vinden op [https://cris.maastrichtuniversity.nl/portal/en/publications/redox-regulation-in-pulmonary-fibrosis\(35d56830-c32c-4e8e-a24b-80110187b759\).html](https://cris.maastrichtuniversity.nl/portal/en/publications/redox-regulation-in-pulmonary-fibrosis(35d56830-c32c-4e8e-a24b-80110187b759).html)