

Redox regulation of metabolism in asthma

Citation for published version (APA):

van de Wetering, C. (2021). *Redox regulation of metabolism in asthma: new insights into the roles of Glutathione-S-transferase P*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20210510cw>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210510cw](https://doi.org/10.26481/dis.20210510cw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary
Nederlandse Samenvatting

The results described in this thesis highlight that asthma is a complex pulmonary disease characterized by glycolytic reprogramming accompanied by elevated lactate levels and increases in protein-S-glutathionylation. **The general aim of this thesis was to examine the importance of an altered cell metabolism during allergic airways disease and whether these metabolic changes may be regulated by redox perturbations.**

Following the introduction and overall aim of this thesis in **Chapter 1**, **Chapter 2** provides an overview of the specific functions of mammalian cytosolic GSTs that may impact the pathogenesis of chronic lung diseases. In particular, the contribution of GSTs and their genetic variants to normal lung growth and development as well as their implication in the susceptibility to and progression of asthma and COPD have been described. Moreover, the expression profile of the GSTs in the lung as well as in epithelial cells specifically in healthy subjects versus asthmatics are discussed.

Chapter 3 describes that increases in glycolysis are a critical feature of house dust mite-induced allergic airways disease, mediated by the Interleukin-1/IKK ϵ signaling axis. Moreover, the increases in glycolysis are required to augment the house dust mite-induced pro-inflammatory responses of airway epithelial cells. Furthermore, primary nasal epithelial cells from asthmatics intrinsically produce more lactate as compared to healthy controls, and sputum lactate levels positively correlated with IL-1 β , and negatively correlated with lung function in asthmatics. Lactate could therefore be a potential biomarker for increased glycolysis and IL-1-associated pro-inflammatory signals in airways of asthmatics.

Chapter 4 describes that PKM2 promotes the pathogenesis of house dust mite-induced allergic airways disease. Activation of the glycolysis function of PKM2, with TEPP46, resulted in a diminished phenotype of disease. Pyruvate Kinase M2 activation moreover decreases Interleukin-1 β -mediated expression of pro-inflammatory mediators in the lung and in epithelial cells, in part through nuclear phosphorylation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3).

We demonstrate in **Chapter 5** that GSTP, which catalyzes the forward protein S-glutathionylation reaction, promotes house dust mite-induced allergic airways disease. GSTP also promotes the Interleukin-1(β)-induced secretion of lactate and pro-inflammatory mediators in lungs and primary tracheal epithelial cells from mice. Redox proteomic screens in combination with computational simulating modelling as well as the use of recombinant protein assays identified PKM2 as target for protein S-glutathionylation, and confirm the interaction between GSTP and PKM2, as well as the impact of GSTP-controlled protein S-glutathionylation on the glycolytic activity of PKM2.

In **Chapter 6**, the main findings are summarized and elaborately discussed. In conclusion, this thesis contributes to a better understanding of the pathology of asthma. The results herein demonstrate the importance of an altered metabolism, in particular increases in glycolysis, and the role of the glycolytic enzyme PKM2, during the development of allergic airways disease. Furthermore, this thesis increases the knowledge on the contribution of redox regulation during allergic airways disease, in particular the importance of GSTP-controlled protein-S-glutathionylation chemistry in association with its regulation of the glycolysis pathway. Our results indicate and further confirm the need for personalized treatment. PKM2 could be a novel potential target for the development of anti-inflammatory therapies for the treatment of asthmatics with high Interleukin-1 levels and increased glycolysis.

De resultaten beschreven in dit proefschrift tonen aan dat astma een complexe longaandoening is dat wordt gekarakteriseerd door glycolytische reprogrammering, vergezeld door verhogingen in lactaat levels en totaal eiwit glutathionylatie. **Het doel van dit proefschrift was om het belang van een verstoord metabolisme bij allergische longziekte te onderzoeken en of deze metabolische veranderen worden gereguleerd door redox verstoringen.**

In navolging van de inleiding en algemene doelen van dit proefschrift in **hoofdstuk 1**, **hoofdstuk 2** omvat een literatuuroverzicht over de specifieke functies van cytosolische Glutathione-S-transferases (GST's) in zoogdieren en hun bijdrage aan de pathogenese van chronische longziekten. Met name de bijdrage van GST's en hun genetische varianten aan de normale groei en ontwikkeling van de longen wordt beschreven, evenals de implicatie van GST's voor de gevoeligheid voor en progressie van astma en COPD. Bovendien worden de expressieprofielen van de verschillende GST's in de longen en in epithelialcellen specifiek bij gezonde proefpersonen versus astmapatiënten behandeld.

Hoofdstuk 3 beschrijft dat een toename in glycolyse een cruciaal kenmerk is van door huisstofmijt veroorzaakte allergische luchtwegaandoeningen, dat wordt gemedieerd door Interleukine-1(β)/IKK ϵ signalering. Daarnaast is de verhoging in glycolyse vereist om de door huisstofmijt geïnitieerde pro-inflammatoire responsen te versterken in luchtweg epithelialcellen. Bovendien produceerden primaire nasale epithelialcellen van astmapatiënten intrinsiek meer lactaat in vergelijking met gezonde proefpersonen, en hebben we aangetoond dat in sputum lactaatlevels positief correleren met IL-1 β , en negatief correleren met longfunctie in astmapatiënten. Lactaat kan een potentiële biomarker zijn voor verhoogde glycolyse en IL-1 geassocieerde inflammatie signalen in luchtwegen van astmapatiënten.

Hoofdstuk 4 toont aan dat PKM2 de pathogenese van door huisstofmijt veroorzaakte allergische luchtwegaandoeningen bevordert. Activering van de glycolysefunctie van PKM2 met TEPP46, resulteerde in een verminderd fenotype van ziekte. PKM2 activatie vermindert bovendien de door Interleukin-1 β gemedieerde expressie van pro-

inflammatoire mediatoren in de longen en in epitheelcellen, gedeeltelijk door fosforylering van signaaltransducer en activator van transcriptie 3 (STAT3) in de nucleus.

We tonen in **hoofdstuk 5** aan dat GSTP, een katalyse van de eiwit glutathionylatie reactie, bijdraagt aan huisstofmijt veroorzaakte allergische luchtwegaandoeningen. GSTP bevordert ook de door IL-1(β)-geïnduceerde secretie van lactaat en pro-inflammatoire mediatoren in longen en tracheale epitheelcellen van de muis. Redox proteomic screens in combinatie met computationele simulatiemodellering en het gebruik van recombinante proteïne assays identificeerden PKM2 als doelwit voor eiwit S-glutathionylering, en bevestigen de interactie tussen GSTP en PKM2, evenals de impact van GSTP-gecontroleerde proteïne S-glutathionylering op de glycolytische activiteit van PKM2.

In **hoofdstuk 6** worden de belangrijkste bevindingen samengevat en besproken. Concluderend draagt dit proefschrift bij aan een beter begrip van de pathologie van astma. De resultaten hierin tonen het belang aan van een veranderd metabolisme, in het bijzonder toenames in glycolyse, en de rol van het glycolytische enzyme PKM2, tijdens de ontwikkeling van allergische luchtwegaandoeningen. Bovendien vergroot dit proefschrift de kennis over de bijdrage van redoxregulatie tijdens allergische luchtwegaandoeningen, in het bijzonder het belang van GSTP-gecontroleerde eiwit-S-glutathionylatiechemie in combinatie van de regulering van de glycolyse-pathway. Bovendien geven onze resultaten de behoefte aan een gepersonaliseerde behandeling aan. PKM2 kan mogelijk een nieuw potentieel doelwit zijn voor de ontwikkeling van ontstekingsremmende therapieën voor de behandeling van astmapatiënten met hoge Interleukin-1-spiegels en verhoogde glycolyse.