

The NADPH oxidase DUOX1 in chronic lung diseases

Citation for published version (APA):

Schiffers, C. (2021). *The NADPH oxidase DUOX1 in chronic lung diseases: Oxidative stress paradox during aging*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210511cs>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210511cs](https://doi.org/10.26481/dis.20210511cs)

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
Samenvatting

Summary

The results described in this thesis highlight that during aging, loss of airway epithelial dual oxidase 1, or DUOX1, is associated with impaired reparative capacity of the lungs and accelerates senile emphysema development, and additionally highlight that DUOX1 loss may increase susceptibility to age-related chronic lung disease development, importantly COPD. **The general aim of this thesis was to explore whether DUOX1 function is altered during aging, and whether such alterations may contribute to age-related lung diseases.** The thesis introduction and overall aim of this thesis are described in **Chapter 1**. **Chapter 2** examined the importance of the Ca²⁺ channel TRPV1 in DUOX1-mediated innate airway responses to allergen proteases or other injurious triggers that are crucial for airway epithelial repair. Our findings implicate that TRPV1 is critically involved in DUOX1-mediated responses, and may lead to new avenues for future therapeutic interventions in e.g. asthma. In **Chapter 3**, we established that in COPD, there is a loss of airway epithelial DUOX1, which is associated with worsened lung function, emphysema, and airway remodeling, each of which are critical features in COPD pathology. In **Chapter 4** we determined the impact of aging on the various NADPH oxidases in the lung. We observed that DUOX1 is the NOX isoform that is dramatically lost with increasing age. We furthermore show that in mice and in isolated mouse tracheal epithelial cells, age-related DUOX1 loss is responsible for diminished innate epithelial injury responses, and that these responses could be rescued by DNA demethylation. Lastly, we provide evidence that the loss of DUOX1 accelerates age-related senile emphysema development. While the studies in **Chapter 5** are preliminary, they explored the effect of aging, and DUOX1-deficiency during aging, on the pathogenesis of chronic lung diseases, including asthma (in the elderly), COPD, and IPF. While aging did not impact on overall COPD or IPF pathogenesis, it was associated with impaired inflammation, airway remodeling, and mucous metaplasia in a model of allergic airways disease. While DUOX1 did not further impact on elastase-induced experimental emphysema during aging, it did contribute to type 2 and type 17 immune responses in allergic airways disease. Moreover, DUOX1 during aging contributed to fibrosis, based on bleomycin-induced hydroxyproline levels. In **Chapter 6**, the main findings are summarized and elaborately discussed including the implications and limitations of our findings. In conclusion, this thesis contributes to a better understanding of how the redox environment, with a specific focus on the NADPH oxidase DUOX1, is involved in aging and age-related lung diseases.

The results herein demonstrate the importance of DUOX1 during aging, as the loss of airway epithelial DUOX1 during aging is associated with senile emphysema development and airway epithelial loss of reparative capacity. Furthermore, in the age-related chronic lung disease COPD, observed loss of small airway DUOX1 is associated with loss of lung function, emphysema, and airway remodeling. Furthermore, this thesis increases the knowledge on how the redox environment is altered during aging, and in age-related chronic lung diseases, through these novel findings indicating the importance of airway epithelial DUOX1. Our results moreover indicate the need for research to acknowledge the importance of aging in age-related lung disease development, and should encourage futures studies to incorporate age in studies that may address such questions. Furthermore, our results also indicate that lung DUOX1 levels could be targeted through e.g. inhalation strategies in the aging population, to achieve more tailored and personalized treatment.

Samenvatting

De resultaten die in dit proefschrift zijn beschreven, benadrukken dat het verlies van dual oxidase 1, of DUOX1, in het luchtwegepitheel tijdens veroudering geassocieerd is met een verminderde herstelcapaciteit van de longen en een versnelling in de ontwikkeling van seniel emfyseem. Daarnaast benadrukken deze resultaten dat verlies van DUOX1 de gevoeligheid voor leeftijdsgerelateerde ontwikkeling van chronische longziekten, met name COPD, kan verhogen. **Het algemene doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of DUOX1-functie tijdens veroudering verandert, en of dergelijke veranderingen kunnen bijdragen aan leeftijdsgebonden longziekten.** De introductie van dit proefschrift en het algemene doel van dit proefschrift worden verder toegelicht in **Hoofdstuk 1**. **Hoofdstuk 2** onderzocht het belang van het calcium kanaal TRPV1 in DUOX1-gemedieerde aangeboren luchtwegreacties op allergeenproteasen of andere schadelijke triggers die cruciaal zijn voor het herstel van het epitheel van de luchtwegen. Onze bevindingen impliceren dat TRPV1 kritisch betrokken is in door DUOX1 gemedieerde reacties, en deze bevindingen kunnen mogelijk leiden tot nieuwe wegen voor toekomstige therapeutische interventies in bijvoorbeeld astma. In **Hoofdstuk 3** hebben we vastgesteld dat er bij COPD sprake is van verlies van DUOX1 in het luchtwegepitheel, wat geassocieerd is met een verslechterde longfunctie, emfyseem en luchtwegremodellering, dat stuk voor stuk cruciale kenmerken zijn in COPD-pathologie. In **Hoofdstuk 4** hebben we de impact van veroudering op de verschillende NADPH-oxidases in de long bepaald. We hebben vastgesteld dat DUOX1 de

NOX-isovorm is die dramatisch verloren gaat in de long tijdens veroudering. We laten verder zien dat bij muizen en in geïsoleerde muis tracheale epitheelcellen het leeftijdsgebonden DUOX1-verlies verantwoordelijk is voor verminderde aangeboren epitheliale reacties, en dat deze reacties kunnen worden gered door DNA-demethylering. Ten slotte leveren we bewijs dat het verlies van DUOX1 de ontwikkeling van leeftijdsgebonden seniel emfyseem versnelt. Hoewel de studies in **Hoofdstuk 5** preliminair zijn, was het doel van deze studies om het effect van veroudering en DUOX1-deficiëntie tijdens veroudering op de pathogenese van chronische longziekten, waaronder astma (bij ouderen), COPD en IPF, te bestuderen. Hoewel veroudering geen invloed had op de algehele pathogenese van COPD of IPF in muizen, was veroudering wel geassocieerd met verminderde ontsteking, en remodelering van de luchtwegen en mucus metaplasie in een model van allergische luchtwegaandoeningen. Hoewel DUOX1 geen verdere invloed had op door elastase geïnduceerd experimenteel emfyseem tijdens veroudering, droeg het wel bij aan type 2 en type 17 immuunresponsen bij allergische luchtwegaandoeningen. Bovendien droeg DUOX1 tijdens veroudering bij aan fibrose, gebaseerd op bleomycine-geïnduceerde hydroxyproline levels. In **Hoofdstuk 6** worden de belangrijkste bevindingen samengevat en uitvoerig besproken, inclusief de implicaties en beperkingen van onze bevindingen. Concluderend draagt dit proefschrift bij aan een beter begrip van hoe de redoxomgeving, met een specifieke focus op de NADPH oxidase DUOX1, betrokken is bij veroudering en leeftijdsgebonden longziekten. De resultaten hierin tonen het belang van DUOX1 tijdens veroudering aan, aangezien het verlies van luchtwegepitheel DUOX1 tijdens veroudering geassocieerd is met de ontwikkeling van seniel emfyseem en het verlies van herstellend vermogen van het luchtwegepitheel. Bovendien wordt bij de leeftijdsgebonden chronische longziekte COPD het waargenomen verlies van DUOX1 in de kleine luchtwegen geassocieerd met verlies van longfunctie, emfyseem en remodelering van de luchtwegen. Bovendien vergroot dit proefschrift de kennis over hoe de redox-omgeving verandert tijdens veroudering en bij leeftijdsgerelateerde chronische longziekten. Onze resultaten geven bovendien aan dat er drang is naar onderzoek die het belang van veroudering bij de ontwikkeling van leeftijdsgerelateerde longziekten erkent, en toekomstige studies moeten dan ook worden aanmoedigd om leeftijd te includeren in studies die dergelijke vragen willen beantwoorden. Bovendien geven onze resultaten ook aan dat DUOX1-niveaus in de long kunnen worden gescreend alsook getarget (bijvoorbeeld door inhalatiestrategieën) bij de vergrijzende bevolking, om zo tot een meer op maat gemaakte en gepersonaliseerde behandeling te bereiken.