



Secretoire immunoglobulines A en chronische ademhalingsziekten

Charlotte de Fays¹, François M. Carlier^{1,2,3}, Sophie Gohy^{1,4,5}, Charles Pilette^{1,4}

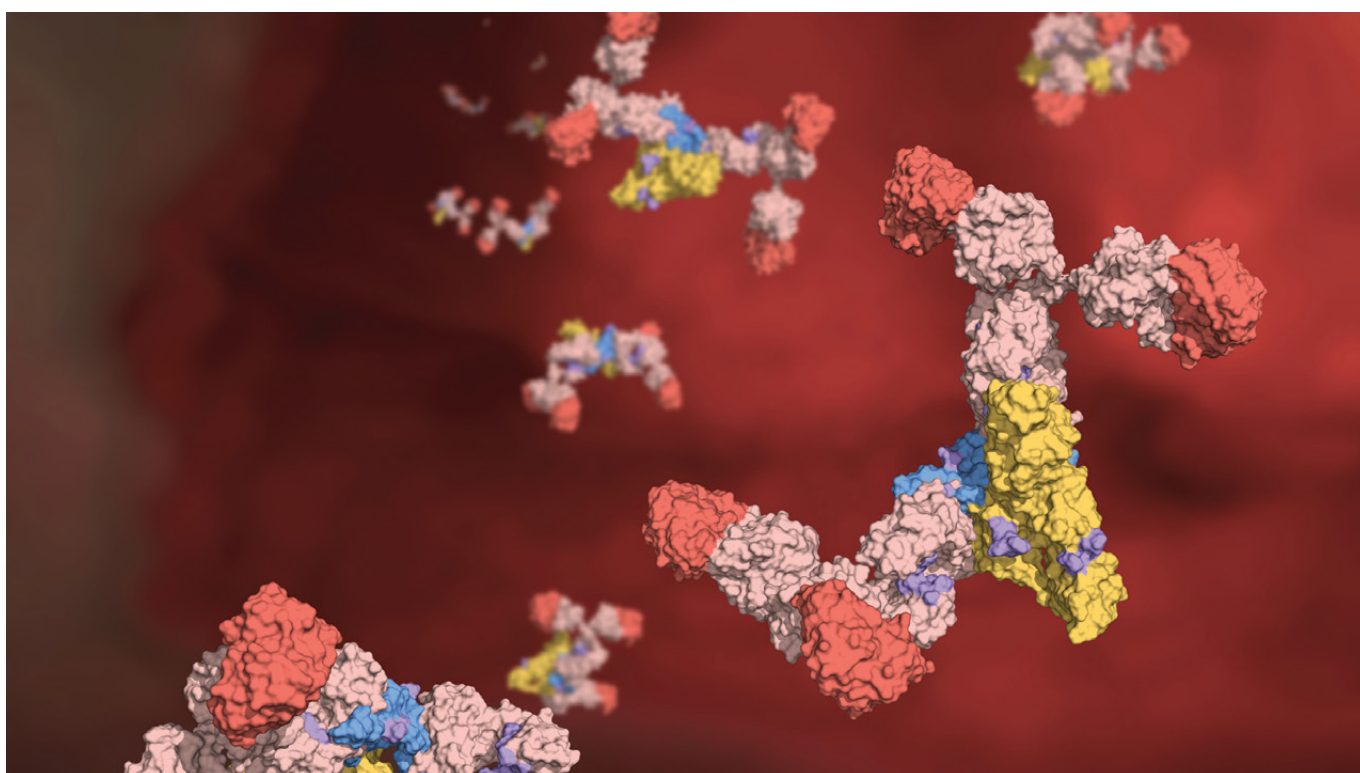
1. Pneumologie, nko en dermatologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Brussel

2. Pneumologie, CHU Mont-Godinne UCL Namur, Yvoir

3. Centrum voor longtransplantatie, CHU Mont-Godinne UCL Namur, Yvoir

4. Pneumologie, Cliniques universitaires St-Luc, Brussel

5. Referentiecentrum voor mucoviscidose, Cliniques universitaires St-Luc, Brussel



Charlotte de Fays

Chronische obstructieve longziekte (COPD), astma en mucoviscidose zijn chronische ademhalingsziekten die gekenmerkt worden door obstructie van de (kleine) luchtwegen en die klinisch gekenmerkt worden door exacerbaties, vaak veroorzaakt door infecties. De productie van immunoglobuline (Ig) A in het slijmvlies, die in de vorm van dimere wordt afgegeven in de secreties via de epitheliale polymere immunoglobulinereceptor (plgR), is een cruciaal verdedigingsmechanisme dat pathogenen in de luchtwegen uitschakelt. Dit overzichtsartikel vat de afwijkingen van het plgR/IgA-systeem bij chronische ademhalingsziekten samen en evalueert de mogelijke rol van die afwijkingen bij de klinische expressie ervan.

Inleiding

Immunoglobuline (Ig) A is het belangrijkste Ig-isotype in de slijmvliessecreties bij zoogdieren. Het bevindt zich hoofdzakelijk in secretoire vorm (S-IgA) in die secreties (1). S-IgA wordt door zijn epitheliale transporter, de polymere immunoglobulinereceptor (pIgR), naar het lumen gevoerd en speelt een **cruciale rol bij de immunologische uitschakeling van ingeademde pathogenen. De IgA in de submucosa regelt** (via zijn Fc-fragment) **de immuuncellen die in het slijmvlies van de luchtwegen zitten of tijdens de ontstekingsreactie op penetratie van antigenen naar het slijmvlies worden gerekruteerd** (2).

Net zoals andere elementen die het slijmvlies verdedigen, zoals de epitheelbarrière, de mucociliaire klaring en antimicrobiële stoffen, is het pIgR/IgA-systeem verstoord bij meerdere chronische ademhalingsziekten zoals chronische obstructieve longziekte (COPD), astma en mucoviscidose. Astma en COPD zijn de frequentste chronische ademhalingsziekten. Wereldwijd lijden 262 miljoen mensen aan astma en 212 miljoen aan COPD. Mucoviscidose is de frequentste autosomaal recessieve ziekte bij de Kaukasische bevolking (wereldwijd 100.000 patiënten) (4). Die drie ziekten worden gekenmerkt door een chronische obstructie van de kleine luchtwegen en

episoden van acute verergering van de respiratoire symptomen, exacerbaties genoemd. Die exacerbaties worden meestal veroorzaakt door een infectie (5).

Kolonisatie en penetratie van pathogene kiemen door de slijmvliesbarrière spelen mee bij de pathogenese van en de morbiditeit en de mortaliteit als gevolg van die ziekten (6). We vatten hier onze huidige kennis samen over de afwijkingen van het pIgR/IgA-systeem in de luchtwegen en de mechanismen via dewelke die afwijkingen kunnen meespelen bij de pathogenese en de klinische evolutie van COPD, astma en mucoviscidose.

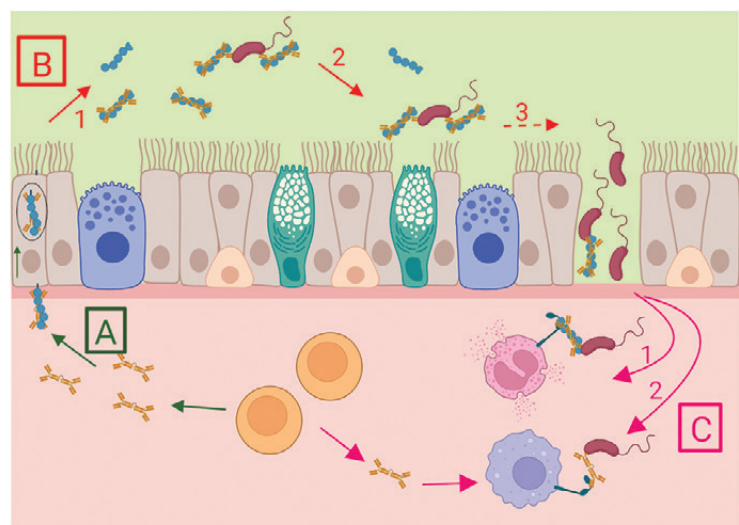
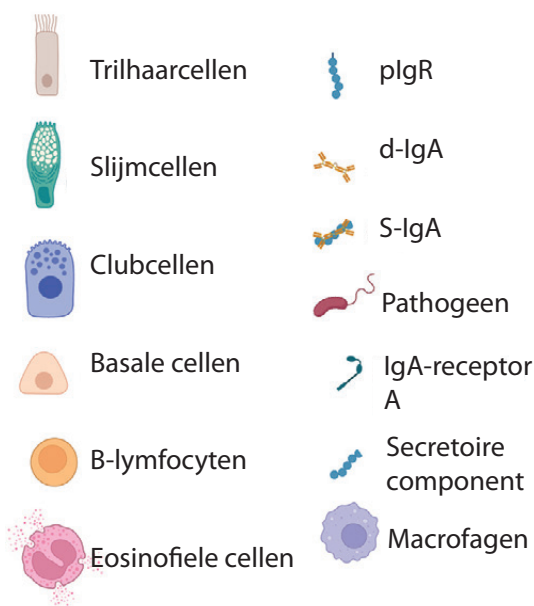
Figuur 1:

Schematische beschrijving van de belangrijkste functies van IgA en het pIgR/IgA-systeem in de slijmvliezen.
(Created with BioRender.com)

(A) Transcytose van d-IgA gesynthetiseerd door B-lymfocyten na binding aan pIgR.

(B) Immunologische exclusie van een pathogeen door S-IgA door agglutinatie (1), binding van immuuncomplexen (2) en evacuatie ervan door de bewegingen van de trilharen (3).

(C) (1) Degranulatie van eosinofiele cellen onder invloed van S-IgA na binding van S-IgA aan de receptor. (2) Vorming van fagocyten onder invloed van IgA, wat de klaring van de pathogenen door de immuuncellen versterkt.





Door S-IgA gemedieerde slijmvliesimmunititeit in een toestand van homeostase

Productie en structuur van S-IgA en plgR

Er is weinig onderzoek verricht naar de rol ervan in het serum, maar **IgA is de belangrijkste factor in de adaptieve humorale verdediging van de slijmvliezen** (7). IgA wordt er geproduceerd door de **B-lymfocyten** van het *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), zijnde het lymfoïde weefsel en de immuuncellen in de *lamina propria* (8).

Monomere IgA bestaat uit twee lichte κ - en λ -ketens, die alle immunoglobulines gemeen hebben en die covalent gebonden zijn aan twee zware α -ketens, die wel specifiek zijn voor IgA. In het serum komt IgA vooral voor in de vorm van monomeren, maar in het slijmvlies wordt IgA hoofdzakelijk gesynthetiseerd in de vorm van dimeren (d-IgA), die bestaan uit twee IgA-monomeren verbonden door een J-keten (7). d-IgA bindt zich aan de plgR aan de basolaterale pool van de epitheelcellen. Die plgR zorgt voor transcytose van het plgR/IgA-systeem-complex door het epitheel (7). In een tweede fase wordt het ectodomein van de plgR, de secretoire component (SC), afgekliefd, waarbij het d-IgA/SC-complex (bestanddeel van S-IgA) vrijkomt aan de apicale pool van het epitheel (7).

Functies van S-IgA

S-IgA oefent vooral een **neutraliserende werking** uit aan het slijmvliesoppervlak. Als bepaalde antigenen zich aan S-IgA binden, kan de Ig zich niet meer aan het epitheel binden (immunologische exclusie) en vormen er zich aggregaten van pathogenen die verstrikt zitten in het slijm en door de mucociliaire roltrap worden geëvacueerd (9).

Verder regelen IgA en S-IgA de **immuunrespons** door zich te binden aan Fc α RI (CD89), een receptor die op veel myeloïde leukocyten zit en fagocytose van geopsoniseerde partikels of een cytotoxische respons activeert (8). Activering van eosinofiele cellen door S-IgA leidt tot degranulatie van die cellen (8) (**Figuur 1**).

Regeling van de productie van S-IgA

De productie van S-IgA hangt af van een complexe interactie tussen tal van factoren die tot nog toe vooral zijn onderzocht in het spijsverteringsstelsel. Zo verandert de expressie van het plgR-gen na binding van tal van cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-1 en TGF- β) aan de promotor van dat gen (10, 11). Bovendien regelen ook omgevingsfactoren de expressie van het plgR-gen zoals sigaretten roken (10) en de microbiota via de afgifte van moleculaire motieven die samenhangen met pathogene kiemen (11).

Volgens recent onderzoek is de door S-IgA gemedieerde slijmvliesimmunititeit bij chronische ademhalingsziekten verstoord met enerzijds een hogere productie van IgA door de B-lymfocyten in de submucosa en anderzijds een geringere expressie van plgR.

De door S-IgA gemedieerde immunititeit van het slijmvlies bij ademhalingsziekten

Chronische obstructieve longziekte

COPD is de op twee na belangrijkste doods-oorzaak ter wereld. Meerdere factoren kunnen COPD veroorzaken: inhalatie van toxische stoffen (sigarettenrook, luchtvervuiling, verbranding van biomassa, toxische stoffen op de werkvloer), een ongunstig genetisch terrein en afwijkingen van de groei van de longen. COPD wordt gekenmerkt door een progressieve en irreversibele obstructie van de kleine luchtwegen en vernietiging van de wand van de longblaasjes (emfyseem) (12).

In 2001 heeft ons team aangetoond dat de **expressie van plgR in het bronchiale epitheel zwakker is bij COPD-patiënten** dan bij niet-rokers of bij rokers zonder COPD (10, 13). Dat is te wijten aan activering van de TGF- β -weg (10). De expressie van plgR is vooral verminderd in **zones van remodelering** van het bronchiale epitheel, dus in zones van hyper- en metaplasie van de slijmbekercellen of onvolledig gedifferentieerde zones. De B-lymfocyten in de longen van COPD-patiënten en de lymfoïde follikels produceren meer IgA1 (14) en toch bevat het **oppervlakte-epitheel minder S-IgA**. Dat komt door een verminderde transcytose van d-IgA enerzijds en afbraak van S-IgA door de proteasen van de pathogene kiemen anderzijds. Die mechanismen **verminderen** plaatselijk de **immunititeit van het slijmvlies**, wat invasie door microben en infiltratie van leukocyten in de hand werkt (15).

plgR-deficiënte muizen vertonen bij het verouderen meer emfyseem, remodelering van de bronchioli en ontsteking dan wilde muizen. Dat wijst erop dat plgR-tekort meespeelt bij de pathogenese van de ziekte (16).

Enkele kleinere studies hebben het S-IgA-gehalte gemeten in respiratoire secreties (sputum, bronchoalveolaire lavage), maar die studies hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd (17-20). Tot nog toe is geen correlatie aangetoond tussen het IgA-gehalte in de bronchiale secreties/mucosa en de frequentie van exacerbaties. Een lager IgA-gehalte in het serum correleert echter wel met frequentere en ernstigere exacerbaties (21).

Astma

Astma wordt gekenmerkt door een reversibele obstructie van de luchtwegen. Het is een heterogene ziekte, waarvan er twee belangrijke fenotypes bestaan: type 2-astma (T2), dat verschillende subtypes omvat volgens de leeftijd waarop het astma is begonnen, het bestaan van een allergisch terrein en comorbiditeit zoals polyposis nasi, en non-T2-astma met o.a. met obesitas samenhangend astma (22).

Allergisch astma dat ontstaat op jonge leeftijd, en bepaalde vormen van niet-allergisch astma die op latere leeftijd ontstaan, worden gekenmerkt door een eosinofiele ontsteking als gevolg van activering van het epitheel door virussen, allergenen of luchtvervuiling (22). Die ontsteking neemt nog toe in zones van epitheelverlies (22). De ontsteking van de bronchi leidt tot remodelering van de luchtwegen met de vorming van zones van dedifferentiatie van het epitheel en metaplasie van de slijmcellen (23), hypertrofie van het gladde spierweefsel en bronchiale hyperreactiviteit. Parallel daarmee leidt een type 2-ontsteking van de bronchi (met productie van IL-4 en IL-13) tot isotypische commutatie van de B-lymfocyten in de submucosa hoofdzakelijk naar IgE en in mindere mate (waarschijnlijk via TGF- β) naar IgA (24).

Bij patiënten met een symptomatisch astma blijkt het S-IgA-gehalte in bronchoalveolaire-lavagevocht gedaald te zijn (25). Anderzijds heeft ons team een geringere expressie van de plgR in het bronchiale epitheel van astmalijders aangetoond in vergelijking met gezonde longen, mogelijk als gevolg van activering van de receptor voor IL-4 en IL-13 (26). Dat wijst erop dat type 2-ontsteking meespeelt bij de afwijkingen van het plgR/IgA-systeem.

S-IgA lijkt te beschermen tegen het ontstaan van astma, met name via immunologische exclusie (27), maar anderzijds veroorzaakt het een degranulatie van eosinofiele cellen en zou het dus negatieve invloed kunnen hebben bij het ontstaan en de exacerbaties van de ziekte (2).

Mucoviscidose

Mucoviscidose is een algemene ziekte en tast het ademhalingsapparaat, het spijsverteringsstelsel en het voortplantingsapparaat aan. Chronische luchtweginfecties, met name door *Pseudomonas aeruginosa*, zijn echter doorslaggevend wat de levensverwachting betreft. Onlangs heeft ons team een **hogere productie van IgA door B-lymfocyten in het bronchiale slijmvlies en een verhoogde expressie van plgR in het bronchiale epitheel, het serum en opgewekte sputa van patiënten met mucoviscidose**

Figuur 2:

Overzicht van de belangrijkste afwijkingen van het plgR/IgA-systeem en de daarmee samenhangende mechanismen bij chronische ademhalingsziekten. (Created with BioRender.com)

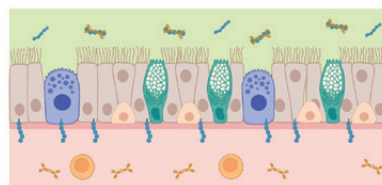
(A) Het plgR/IgA-systeem in de luchtwegen in een toestand van homeostase.

(B) Bij COPD leidt TGF- β tot een geringere expressie van plgR aan het epitheeloppervlak en een plaatselijk tekort aan S-IgA als gevolg van een verminderde transcytose en proteolyse van S-IgA door de proteasen van de pathogene kiemen.

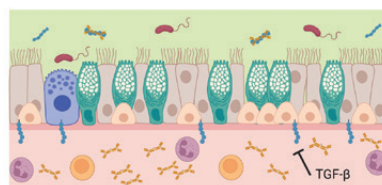
(C) Bij astma verminderen IL-4 en IL-13 de expressie van plgR met een plaatselijk tekort aan S-IgA als gevolg.

(D) Bij mucoviscidose nemen de expressie van plgR en de productie van IgA en S-IgA in de weefsels en het lumen van de bronchi toe, mogelijk als gevolg van een chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie die de expressie van plgR via IL-17 verhoogt.

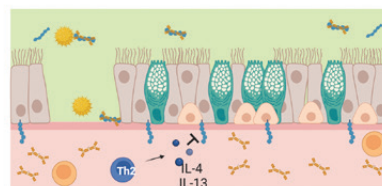
A. Normale luchtwegen



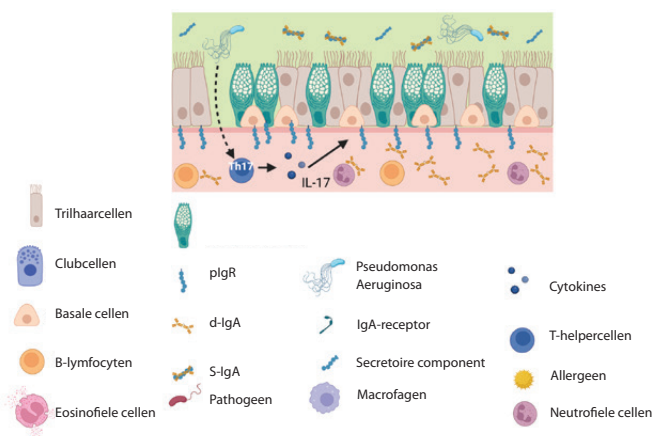
B. COPD



C. Astma



D. Mucoviscidose





aangetoond [28]. De expressie van plgR is verstoord bij mucoviscidose als gevolg van complexe, uiteenlopende mechanismen, die wijzen op een intrinsiek negatief effect van de CFTR-mutatie (vastgesteld in primaire cultuur van cellen met mutaties van dat gen) en van stress van het endoplasmatisch reticulum, alsook van de chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie, die de expressie van het plgR-eiwit en het transepitheliale transport van IgA zou kunnen herstellen via IL-17 [28] (**Figuur 2**).

Conclusies en perspectieven

Recent onderzoek leert dat de door S-IgA gemedieerde immuniteit van het slijmvlies globaal verstoord is bij chronische ademhalingsziekten met enerzijds een hogere productie van IgA door de B-lymfocyten in de submucosa en anderzijds een geringere expressie van plgR, waarschijnlijk als gevolg van een dedifferentiatie van het epitheel. Dit laatste is te wijten aan een aberrante reactivering van de TGF- β - of de WNT-weg bij COPD, type 2-ontsteking bij astma en stress van het endoplasmatisch reticulum bij mucoviscidose.

Een beter inzicht in de door IgA gemedieerde immuniteit van het slijmvlies van de luchtwegen zou ons op het spoor kunnen zetten van nieuwe geneesmiddelen zoals passieve immuuntherapie of een behandeling gericht op het epitheel.

Referenties

- Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185.
- Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clinical & Experimental Allergy.* 2016;46(11):1372-88.
- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
- Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2008;7(5):450-3.
- Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Current pharmaceutical design.* 2007;13(1):73-97.
- Guo M-Y, Chen H-K, Ying H-Z, Qiu F-S, Wu J-Q. The Role of Respiratory Flora in the Pathogenesis of Chronic Respiratory Diseases. *BioMed Research International.* 2021;2021:6431862.
- Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):590-7.
- Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed Research International.* 2020;2020:2032057.
- Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):603-11.
- Gohy ST, Detry BR, Lecocq M, Bouzin C, Weynand BA, Amatngalim GD, et al. Polymeric Immunoglobulin Receptor Down-regulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Persistence in the Cultured Epithelium and Role of Transforming Growth Factor- β . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014;190(5):509-21.
- Johansen FE, Kaetzel CS. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate plgR expression and its role in mucosal immunity. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):598-602.
- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *The Lancet Respiratory medicine.* 2022.
- Pilette C, Godding V, Kiss R, Delos M, Verbeken E, Decaestecker C, et al. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):185-94.
- Ladjeji MZ, Martin C, Lecocq M, Detry B, Nana FA, Moulin C, et al. Increased IgA Expression in Lung Lymphoid Follicles in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(5):592-602.
- Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1010-21.
- Richmond BW, Brucker RM, Han W, Du RH, Zhang Y, Cheng DS, et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat Commun.* 2016;7:11240.
- Ati? S, Tutluo?lu B, Salepci B, Ocal Z. Serum IgA and secretory IgA levels in bronchial lavages from patients with a variety of respiratory diseases. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.* 2001;11(2):112-7.
- Ohlmeier S, Mazur W, Linja-Aho A, Louhelainen N, Rönty M, Toljamo T, et al. Sputum proteomics identifies elevated PIGR levels in smokers and mild-to-moderate COPD. *Journal of proteome research.* 2012;11(2):599-608.
- Polosukhin VV, Cates JM, Lawson WE, Zaynagetdinov R, Milstone AP, Massion PP, et al. Bronchial secretory immunoglobulin A deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(3):317-27.
- Du RH, Richmond BW, Blackwell TS, Jr., Cates JM, Massion PP, Ware LB, et al. Secretory IgA from submucosal glands does not compensate for its airway surface deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* 2015;467(6):657-65.
- Putcha N, Paul GG, Azar A, Wise RA, O'Neal WK, Dransfield MT, et al. Lower serum IgA is associated with COPD exacerbation risk in SPIROMICS. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194924.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine.* 2012;18(5):716-25.
- Carlier FM, de Fays C, Pilette C. Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases. 2021;12.
- Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:761.
- Balzar S, Strand M, Nakano T, Wenzel SE. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *International archives of allergy and immunology.* 2006;140(2):96-102.
- Ladjeji MZ, Gras D, Dupasquier S, Detry B, Lecocq M, Garulli C, et al. Bronchial Epithelial IgA Secretion Is Impaired in Asthma. Role of IL-4/IL-13. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018;197(11):1396-409.
- Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012;13(5):440-7.
- Collin AM, Lecocq M, Noel S, Detry B, Carlier FM, Aboubakar Nana F, et al. Lung immunoglobulin A immunity dysregulation in cystic fibrosis. *EBioMedicine.* 2020;60:102974.