



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Modulation of leukocyte homeostasis in atherosclerosis

Medina Rodriguez, I.A.

Citation

Medina Rodriguez, I. A. (2014, May 13). *Modulation of leukocyte homeostasis in atherosclerosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25765>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25765>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25765> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Medina Rodriguez, Indira A.

Title: Modulation of leukocyte homeostasis in atherosclerosis

Issue Date: 2014-05-13

Samenvatting

Het afweersysteem is bekend om zijn krachtige reactie op lichaamsvreemde prikkels waaraan het lichaam blootgesteld wordt tijdens infectie. Een belangrijk deel van deze reactie berust op de direct binding aan en activatie van bepaalde herkenningseiwitten, zoals receptoren. Deze receptoren herkennen echter ook lichaamseigen prikkels die bijvoorbeeld vrijkomen na weefselschade ("steriele infectie"). Het afweersysteem draagt dan niet alleen bij aan het opruimen van de door weefselschade veroorzaakte afval (o.a. dood celmateriaal) maar ook aan het herstellen van de schade (via littekenvorming, inkapseling van de schade, of reconstructie van het beschadigde weefsel) .

Zowel na bacteriële of virale infectie als bij "steriele infectie" weet het afweersysteem een balans te vinden tussen deze twee processen en een onevenwichtige afstemming van deze functies kan leiden tot chronische ontsteking en escalatie van het ziekteproces, waarbij het middel schadelijker is dan de kwaal. Er zijn duidelijk aanwijzingen dat een dergelijke onevenwichtige afweerreactie en dan vooral een tekoortschietende demping van de ontstekingsreactie bijdraagt aan de ontwikkeling van chronische aandoeningen zoals aderverkalking, een van de belangrijkste doodsoorzaken in de wereld.

Mijn onderzoek had tot doel de effecten van een veranderde ontstekingsreactie op het ontstaan en voortschrijden van de aderverkalking in kaart te brengen, dit met de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor behandeling van aderverkalking als uiteindelijk eindpunt. Ik heb hierbij twee deelprocessen bestudeerd: de celdood en de mobiliteit van bepaalde ontstekingscellen (opruimercellen of macrofagen) in de ontstekingshaard van de slagaderwand. Hierbij heb ik gebruik gemaakt van muizenmodellen voor aderverkalking waarin de functie van sleutelmoleculen in deze processen uitgeschakeld of juist geactiveerd werd.

Via deze aanpak heb ik weten aan te tonen dat het versneld afsterven van opruimcellen in de plaque het ziekteproces onaangedaan laat en soms zelfs mogelijk verergerd, afhankelijk van de aanpak (lokaal, in de ontstoken vaatwand dan wel over het hele lichaam) en de aangedane deelpopulatie van dit veelzijdige celtype. Een verhoogde weerstand van opruimcellen tegen celdood, door stimulatie van een bepaald enzym, NAMPT, sorteerde daarentegen een gunstig effect op de omvang als de samenstelling (stabiliteit) van de aderverkalking. Ten slotte heb ik aan weten te tonen dat afremming van de mobiliteit van opruimcellen door uitschakeling van twee leden van de familie van receptor-onafhankelijk tyrosine kinase enzymen, HCK and FGR, de ontwikkeling van de aderverkalking weliswaar sterk vertraagde maar uiteindelijk leidde, maar dat dit gepaard ging met een vermindering van de stabiliteit van de plaque,

(mogelijk door ongewenste opstapeling van de ontstekingscellen in het beschermende kapsel van de aderverkalking).

Samenvattend heb ik in dit proefschrift aan weten te tonen dat het ontstekingsproces dat verantwoordelijk is voor de ontwikkeling en vordering van aderverkalking complex en dynamisch is, en dat zij zodanig kan worden bijgesteld of afgestemd dat de ontwikkeling van de aderverkalking wordt afgeremd en de bestaande aderverkalking kan worden gestabiliseerd, wat de kans op een hartinfarct aanzienlijk zou kunnen verminderen. Deze resultaten stellen de hypothese aan de orde dat de ontwikkeling van aderverkalking een vooraf bepaalde vaste koers volgt, en voeden de hoop op nieuwe behandelingswijzen die gericht zijn op het ontstekingsproces zelf, en niet zozeer op bestrijding van risicofactoren voor hart en vaatziekten