



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Novel pharmaceutical interventions in experimental atherosclerosis and myocardial infarction

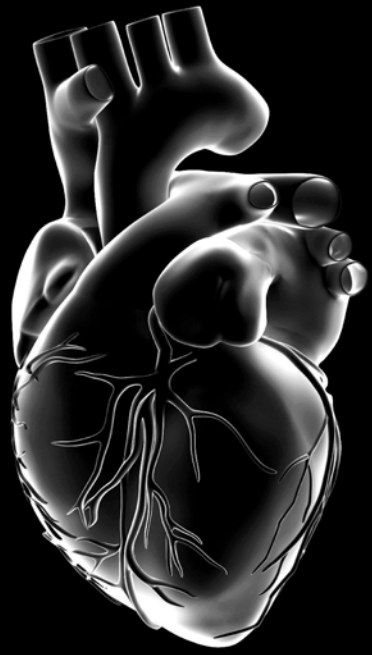
Hoorn, Johanna Wijnanda Anthonia van der

### Citation

Hoorn, J. W. A. van der. (2008, October 30). *Novel pharmaceutical interventions in experimental atherosclerosis and myocardial infarction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13213>

Version: Not Applicable (or Unknown)  
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)  
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13213>

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



## **Samenvatting**



Cijfers van de Wereld Gezondheid Organisatie (World Health Organization) laten zien dat hart- en vaatziekten wereldwijd doodsoorzaak nummer één zijn en waarschijnlijk zullen blijven in de toekomst. De belangrijkste veroorzaker van hart- en vaatproblemen is atherosclerose (ook wel ‘aderverkalking’ genoemd), een progressieve ziekte gekarakteriseerd door stapeling van vetten (lipiden) en fibreus weefsel in de grote arteriën. Nieuwe farmaceutische therapieën ter voorkoming van hart- en vaatziekten richten zich op de verschillende risicofactoren. Een aantal van deze therapieën is geëvalueerd in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** hebben we het effect van de huidige ‘standaard’ therapieën voor de behandeling van twee risico factoren voor hart- en vaatziekten bekeken: cholesterolverlaging met een cholesterolsynthese remmer (statine) en bloeddrukverlaging met een calciumkanaal blokker. Behandeling met een calciumkanaal blokker alleen heeft in klinische studies een vermindering van progressie van atherosclerose laten zien. De lesies die reeds aanwezig waren bij de start van de therapie vertoonden noch progressie noch regressie na angiografische analyse. In een groot aantal klinische studies is inmiddels aangetoond dat statines hart- en vaatziekten al dan niet met sterfte tot gevolg, verminderen. Omdat beide medicijnen beschermen tegen hart- en vaatziekten via verschillende onderliggende mechanismen, is het mogelijk dat de combinatie van deze geneesmiddelen synergistisch werken. In **hoofdstuk 2** hebben wij wetenschappelijke data verzameld om zo de mogelijke voordelen van deze combinatietherapie in kaart te brengen. Uit recent *in vitro*, dierexperimenteel en klinisch onderzoek blijkt een synergistische werking van bloeddrukverlagende therapieën en behandeling met statines inderdaad te bestaan. Deze studies hadden vooral betrekking op de combinatie amlodipine/ atorvastatine.

Hoewel van sommige medicijnen de effectiviteit al is bewezen in de kliniek, is het werkingsmechanisme niet altijd even duidelijk. Niacine (vitamine B3) is een van die stoffen. Al in de jaren ’50 was bekend dat deze stof een sterke triglyceride en (V)LDL-cholesterol verlagende werking heeft en tegelijkertijd het HDL-cholesterol verhoogt. Tezamen resulteert dit in een aanzienlijke verlaging van het risico op hart- en vaatziekten door dit medicijn. Ondanks het feit dat niacine de meest potente HDL-cholesterolverhoger is in de kliniek, is het werkingsmechanisme van deze stof is nog steeds onbekend.

In **hoofdstuk 3** hebben we geprobeerd het mechanisme van deze HDL-verhogende capaciteit op te helderen. Daartoe hebben we APOE\*3Leiden.CETP transgene muizen behandeld met oplopende doseringen van niacine. We zagen een zeer significante stijging van het HDL-cholesterol, die werd veroorzaakt door een verlaging van het CETP-afhankelijke cholesterol transport van HDL naar (V)LDL. Dit

werd deels veroorzaakt door een verlaagde CETP expressie in de lever en deels door een daling in het plasma (V)LDL niveau. In deze studie kwam duidelijk naar voren dat CETP een sleutelrol speelt in het HDL-verhogende effect van niacine.

Verlaging van het plasma cholesterol kan ook verkregen worden door de absorptie van cholesterol in de darm te remmen. In **hoofdstuk 4** hebben we in APOE\*3Leiden transgene muizen de cholesterolverlagende en anti-atherosclerotische werking van een nieuw ontwikkelde remmer van de cholesterol absorptie (AVE5530) bestudeerd en vergeleken met de absorptieremmer ezetimibe, wat een al geregistreerd geneesmiddel is. In tegenstelling tot AVE5530 wordt ezetimibe bijna volledig geabsorbeerd in de darm en kan het daarom ook werkzaam zijn op het cholesterol homeostase in de macrofagen in de circulatie en in de lesie. Wij hebben laten zien dat AVE5530 effectiever het (V)LDL-cholesterol verlaagt dan ezetimibe. Daarnaast had het ook een sterker anti-inflammatoir effect. AVE5530 was ook aanzienlijk meer potent in het remmen van de atherosclerose-ontwikkeling in de APOE\*3Leiden transgene muizen dan ezetimibe. Of deze verbeterde anti-atherosclerotische werking van AVE5530 ten opzichte van ezetimibe een gevolg is van de niet-systemische beschikbaarheid van AVE5530 is nog niet duidelijk en zal verder onderzocht moeten worden.

Zoals beschreven is in **hoofdstuk 2**, een combinatie therapie, welke zich richt op meerdere risico factoren voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten, kan synergistisch of additief werken in de preventie van atherosclerose. Dergelijk onderzoek is uitgevoerd in **hoofdstuk 5**, waarin het effect is beschreven van de behandeling van APOE\*3Leiden transgene muizen met de nieuwe bloeddrukverlager (een angiotensine II receptor blokker) olmesartan, de cholesterolverlager pravastatine, of met de combinatie van beide medicijnen. Behandeling met alleen olmesartan of alleen pravastatine remde de ontwikkeling van atherosclerose in vergelijking met de controle groep even effectief. Echter, deze remming werd veroorzaakt door een verschillend anti-inflammatoir en anti-atherosclerotisch werkingsmechanisme van beide medicijnen. Olmesartan remde vooral het ontstaan van de lesies in de beginfase van het atherosclerotisch proces, terwijl pravastatine juist de progressie van de ernst van de lesies remde. Door beide stoffen te combineren werden de krachten gebundeld, wat additief werkte en leidde tot nog meer reductie van de atherosclerose-ontwikkeling. In deze combinatie groep werd een nog kleiner aantal lesies en nog minder ernstige lesies gemeten in vergelijking met monotherapie.

In **hoofdstuk 6** werd ook een combinatie therapie toegepast, die gericht was tegen twee risicofactoren, namelijk hyperlipidemie en insuline resistentie of diabetes type 2. In deze studie werd het effect van de duale PPAR $\alpha$ / $\gamma$  agonist

tesaglitazar onderzocht in APOE\*3Leiden.CETP transgene muizen met reeds bestaande atherosclerotische lesies. De opzet van deze studie was klinisch relevanter dan de studie beschreven in **hoofdstuk 5**, omdat ook in de kliniek atherosclerose al ontwikkeld is vóóordat de patiënt behandeld wordt. In deze studie lieten we zien dat CETP een cruciale rol speelt in het HDL-verhogende effect van tesaglitazar, wat tegelijkertijd ook triglycerides en (V)LDL sterk verlaagt. Daarbij verlaagde tesaglitazar ook de cholesterol geïnduceerde vaatwandactivatie. Deze acties resulteerden in complete remming van atheroscleroseprogressie en leidde zelfs tot stabielere fenotype van de bestaande lesies. Cholesterolverlaging alleen remde de lesie voortgang niet.

Eenzelfde studieopzet gebruikten wij in de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 7**. APOE\*3Leiden muizen met reeds mild ontwikkelde atherosclerose ondergingen een cholesterolverlagende therapie door middel van cholesterolverlaging in het dieet, al dan niet gecombineerd met bloedplaatjesremmende therapie. We bestudeerden het effect van oplopende doseringen van de thromboxane-prostanoid receptor antagonist S18886 (terutroban). De adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist clopidogrel, een plaatjesremmer die vaak toegepast wordt in de kliniek, werd gebruikt als controle stof voor de plaatjesremming. Cholesterolverlaging alleen verlaagde de ontstekingsmarkers in het plasma, verminderde het aantal lesies en verbeterde de lesie-stabiliteit. Wanneer bovenop de cholesterolverlaging clopidogrel werd gegeven, vond er voor geen van de parameters een extra verandering plaats. Additieve therapie met S18886 daarentegen, verminderde dosisafhankelijk de lesie-oppervlakte, de lesie-ernst en het aantal monocytten dat aangehecht was aan het vaatwandendotheel. Deze resultaten duiden op anti-inflammatoire effecten van S18886.

De functies van thromboxaan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) en de thromboxane-prostanoid receptor op bloedplaatjes en in de perifere weefsels zijn nog niet helemaal duidelijk. Echter, er komen steeds meer aanwijzingen dat beide een interactie hebben met ontstekingsroutes en dat ze atherosclerose en het vóórkomen van hart- en vaatziekten beïnvloeden. Uit klinische studies is gebleken dat het gebruik van de selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) remmer rofecoxib, een ontstekingsremmer, geassocieerd is met een toegenomen risico op hart- en vaatziekten. In theorie zou dit het gevolg kunnen zijn van een verstoorde lokale TXA<sub>2</sub> - prostacycline (PGI<sub>2</sub>) balans. Indien dit het geval is, zouden de negatieve effecten van rofecoxib verholpen kunnen worden door tegelijkertijd een thromboxane-prostanoid receptor antagonist zoals S18886 toe te dienen. Deze hypothese werd onderzocht in **hoofdstuk 8**, waarin APOE\*3Leiden transgene muizen ischemie-reperfusie schade in het hart toegebracht kregen. Na dit myocardinfarct, werden de muizen dagelijks

behandeld met ofwel S18886, of rofecoxib, of met de combinatie van beide stoffen. Een controle groep bleef onbehandeld. Na een week werden de hartfunctie en het infarctoppervlak gemeten. Terwijl de infarctgrootte niet veranderde door welke van de drie behandelingen dan ook, was er wel een verschil in hartfunctie tussen de groepen. Zoals waargenomen in de humane studies verslechterde rofecoxib de hartfunctie ook in muizen. Dit werd veroorzaakt door een verminderde hartcapaciteit en ejectiefractie en een toegenomen eind-systolisch volume. Deze negatieve effecten van rofecoxib konden worden voorkomen door de muizen tegelijkertijd met rofecoxib S18886 te geven. Dit suggereert dat de lokale TXA<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub> balans inderdaad een rol speelt bij de nadelige effecten van rofecoxib behandeling.