

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21025> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Louwe, Maria Cornelia (Mieke)

Title: Inflammatory mediators in diet-induced cardiac dysfunction

Issue Date: 2013-06-25

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden

Nederlandse samenvatting

Introductie

Hart- en vaatziekten en de risicofactoren

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn de meest voorkomende doodsoorzaak in de westerse maatschappij. Ondanks nieuwe en succesvolle behandelmethodes, blijft het aantal patiënten met HVZ nog steeds stijgen. Er zijn verschillende factoren die het risico op het ontstaan van HVZ verhogen. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen factoren waar je zelf invloed op kunt uitoefenen (roken, overgewicht en vetrijke en eenzijdige voeding) en factoren die je zelf niet kunt beïnvloeden (genetische factoren, geslacht en leeftijd). Een gezonde levensstijl kan veel van de sterfgevallen als gevolg van HVZ voorkomen. Het blijkt echter dat het aanpassen van de levensstijl voor veel personen moeilijk haalbaar is. Ondanks de reeds bestaande therapieën voor de behandeling van HVZ is de verwachting dan ook dat HVZ de komende jaren wereldwijd doodsoorzaak nummer één zal blijven. Het is daarom noodzakelijk om inzicht te krijgen in de mechanismes die ten grondslag liggen aan het ontstaan van HVZ, waarmee nieuwe en effectievere behandelmethodes ontwikkeld kunnen worden.

Atherosclerose en hartinfarcten

De belangrijkste oorzaak van HVZ is atherosclerose (slagaderverkalking). Atherosclerose kenmerkt zich door vernauwingen in de bloedvaten als gevolg van de ophoping van vetten (waaronder cholesterol) en cellen van het immuunsysteem in de bloedvatwand. Dit kan uiteindelijk leiden tot een volledige afsluiting van het bloedvat. Als deze afsluiting in de kransslagaderen van het hart plaatsvindt, ontstaat een hartinfarct. Als gevolg hiervan worden delen van de hartspier niet langer van zuurstofrijk bloed voorzien. Aangezien het hart zuurstof nodig heeft om adequaat te kunnen functioneren, heeft een afsluiting als gevolg dat een deel van de hartspier afsterft en dat de kracht waarmee het hart het bloed door het lichaam pompt afneemt.

Vetstofwisseling

De belangrijkste vetten in ons dieet zijn cholesterol en triglyceriden (TG), die beiden essentieel voor het menselijk lichaam zijn. Cholesterol wordt onder andere gebruikt voor de aanmaak van sommige hormonen en TG zijn een belangrijke energiebron voor het lichaam. Omdat vetten slecht oplosbaar zijn in bloed worden ze voor transport door het lichaam opgenomen in zogeheten lipoproteïnen, die wel oplosbaar zijn in bloed. In het bloed circuleren vier klassen lipoproteïnen die variëren in samenstelling en dichtheid.

Tezamen zijn deze lipoproteïnen verantwoordelijk voor het transport van cholesterol en TG van en naar organen.

Vetten die na een maaltijd worden opgenomen in de darmen worden in chylomicronen verpakt en getransporteerd naar organen als vet, (hart)spier en de lever. Wanneer er enige tijd niet gegeten is worden TG in het vetweefsel afgebroken tot vetzuren (lipolyse), die via het bloed in de lever terecht komen. De lever is op dat moment de belangrijkste distributeur van lipoproteïnen. Om het lichaam van vetten te blijven voorzien, verhoogt de lever daarom de productie van lipoproteïnen met zeer lage dichtheid (Engels: VLDL). Chylomicronen en VLDL bevatten voornamelijk TG en daarom worden deze deeltjes ook wel TG-rijke lipoproteïnen genoemd. De vetzuren die onderdeel uitmaken van TG worden door de organen vervolgens uit het bloed opgenomen en verbrand waarbij energie vrijkomt. Daarnaast zijn er lipoproteïnen die relatief rijk zijn aan cholesterol: lipoproteïnen met lage dichtheid (LDL) en lipoproteïnen met hoge dichtheid (HDL). Cholesterol dat zich in de 'slechte' LDL-lipoproteïnen bevindt kan zich ophopen in de vaatwand, wat kan leiden tot de ontwikkeling van atherosclerose. Daarnaast zijn er de 'goede' HDL-lipoproteïnen, deze bevatten cholesterol dat vanuit de vaatwand naar de lever wordt getransporteerd. Daar wordt het hergebruikt of afgebroken om vervolgens via de darm het lichaam te verlaten. Waar hoge niveaus van het HDL-cholesterol het lichaam beschermen tegen HVZ, zijn hoge niveaus van het LDL-cholesterol juist een risicofactor voor HVZ.

Ontstekingen en het immuunsysteem

Een ontsteking is een proces dat het lichaam normaal gesproken beschermt tegen schadelijke stoffen, inclusief virussen en bacteriën. De ontsteking zorgt er op dat moment voor dat ziekteverwekkers netjes opgeruimd worden. Sinds een aantal jaar is bekend dat mensen met overgewicht een lichte mate van ontsteking hebben, onder andere in het vetweefsel. Dit wordt echter niet veroorzaakt door ziekteverwekkers, maar door de aanwezigheid van overtollig vet. Overgewicht ontstaat door een verstoorde balans, waarbij er in het lichaam meer energie binnenkomt dan verbruikt wordt. De overtollige energie kan in het vetweefsel worden opgeslagen, maar de opslagcapaciteit van het vetweefsel is beperkt. Bij te grote hoeveelheden wordt vet daarom ook opgeslagen in vitale organen zoals de lever en het hart, wat kan leiden tot een lokaal ontstekingsproces. Het gaat hier om een chronische ontsteking die de orgaanfunctie kan aantasten.

Er wordt gedacht dat de ontsteking in vetweefsel en vitale organen, als gevolg van overgewicht, ontstaat doordat vetzuren bepaalde receptoren van het aangeboren immuunsysteem activeren. Receptoren kunnen signalen van binnen of buiten de cel doorgeven nadat een signaalmolecuul zich aan de receptor gebonden heeft. Activatie van een receptor van het immuunsysteem, bijvoorbeeld door binding van een deel van een bacterie, leidt bijvoorbeeld tot een immuunreactie die de ziekteverwekker onschadelijk maakt. Recent is gebleken dat delen van vetzuren kunnen binden aan een aantal specifieke receptoren van het immuunsysteem, de zogeheten Toll-like receptoren (TLR), waardoor er een ontstekingsreactie op gang komt. Er zijn momenteel onderzoeken gaande naar de schadelijke gevolgen van het activeren van deze TLR door vetzuren voor het lichaam.

Wetenschappelijke studies

Doel van dit onderzoek en muismodellen

De studies die beschreven zijn in dit proefschrift hebben betrekking op twee specifieke processen, de vetstofwisseling en ontsteking, die zowel individueel als gezamenlijk invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van atherosclerose en hartinfarcten. Om deze effecten te bestuderen werden onder andere gespecialiseerde hartfunctie-metingen uitgevoerd door middel van echocardiografie en druk-volume metingen (Engels: PV-loops). Dit is gedaan in de harten van gewone muizen en muizen waarbij belangrijke genen voor de vetstofwisseling of ontsteking waren uitgeschakeld. Door genen uit te schakelen kunnen de effecten van deze genen op het lichaam nauwkeurig bestudeerd worden. Het is zeer lastig om deze effecten met behulp van celkweken te onderzoeken, gezien de complexiteit en betrokkenheid van meerdere organen bij het ontstaan van HVZ. Ook de mogelijkheden rondom het gebruik van humaan weefselmateriaal zijn beperkt omdat de weefsels vaak alleen beschikbaar zijn na een chirurgische ingreep of als een patiënt overleden is, waarbij het ziekteproces zich vaak al in een eindstadium bevindt. Voor het ontwikkelen van nieuwe behandelmethodes is het juist noodzakelijk om meer te weten te komen over het ontstaan van HVZ. Diermodellen bieden hiervoor een belangrijke mogelijkheid.

Resultaten van de studies

In **Hoofdstuk 2** is onderzocht welke effecten vetrijke maaltijden hebben op de werking van het hart. Om te zien wat de bijdrage is van geslacht of de tijdsduur van het dieet, is dit onderzoek uitgevoerd bij zowel mannelijke als vrouwelijke muizen die een laag-vet dieet (LVD) of een hoog-vet dieet (HVD) kregen gedurende 6 of 12 weken. Het bleek dat door een HVD bij beide geslachten het lichaamsgewicht toenam en ook dat de cholesterol en TG niveaus in het bloed verhoogd waren. Een 12 weken HVD leidde echter alleen bij mannelijke muizen tot een slechtere hartfunctie. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat vrouwelijke hormonen een beschermende werking op het hart hebben. Uit deze studie is ook duidelijk gebleken dat mannelijke muizen het voorkeursmodel zijn om de effecten van dieet-geïnduceerde obesitas en de invloed van geneesmiddelen op de hartfunctie te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 3** hebben we vervolgens onderzocht wat de effecten zijn van gezonde (LVD) of ongezonde voeding (HVD) op de hartfunctie na een hartinfarct in mannelijke muizen. Een HVD kan een chronische ontstekingsreactie tot gevolg hebben. Daarnaast treedt er na een hartinfarct een acute ontstekingsreactie op. Het is interessant om dit te bestuderen, omdat beide ontstekingsprocessen de hartfunctie kunnen beïnvloeden. De resultaten van deze studie laten zien dat het voor het herstel van het hart korte tijd na een hartinfarct niet veel uitmaakt of er gezonde (LVD) of ongezonde (HVD) voeding aan vooraf is gegaan. Het aantal ontstekingscellen in het geïnfarcteerd gebied van het hart was wel hoger in de HVD muizen, maar dit had voornamelijk geen invloed op de

hartfunctie. Deze resultaten, samen met die uit hoofdstuk 2, suggereren dat in muizen gezonde voeding een verslechterde werking van het hart kan voorkómen, maar dat een vetrijk dieet het herstel na een hartinfarct niet nadelig beïnvloedt.

Zoals al eerder genoemd kunnen HDL-deeltjes cholesterol vanuit de vaatwand naar de lever transporteren. Hierbij spelen ABC-transporters een belangrijke rol, omdat ze cholesterol vanuit de cellen in de vaatwand naar het HDL-deeltje kunnen transporteren. Eerdere studies hebben aangetoond dat de aanwezigheid van de ABC transporter A1 (ABCA1) beschermt tegen de ontwikkeling van atherosclerose. In **Hoofdstuk 4** hebben wij onderzocht of de aanwezigheid van ABCA1 ook beschermt tegen de schadelijke effecten van een hartinfarct. Echter, in tegenstelling tot de verwachting voortkomend uit de beschermende rol van ABCA1 tijdens de ontwikkeling van atherosclerose, bleek dat afwezigheid van ABCA1 in muizen juist zorgde voor minder schade aan de hartspeer na een hartinfarct. Omdat activatie van het immuunsysteem invloed kan hebben op de infarctgrootte, hebben we de concentratie van immuuncellen in het bloed onderzocht. Hierbij zagen we een opmerkelijke verhoging van de concentratie immuuncellen bij ABCA1-deficiënte muizen. Om te bestuderen of het effect op infarctgrootte veroorzaakt werd door ABCA1 op immuuncellen zelf, hebben we vervolgens het beenmerg van normale muizen vervangen door dat van ABCA1 deficiënte muizen. Het bleek dat de afwezigheid van ABCA1 op de immuuncellen inderdaad resulteerde in kleinere infarcten. Hoe dit fenomeen tot stand komt moet nog verder uitgezocht worden. Deze resultaten laten zien dat therapeutische strategieën gericht op het activeren van ABCA1 ter preventie of behandeling van HVZ met zorg moeten worden overwogen, in verband met mogelijke schadelijke effecten op het hart.

Daarnaast hebben we onderzocht of Toll-like receptoren en RP105 een belangrijke rol spelen bij het herstel van het hart na een hartinfarct. TLR en RP105 zijn eiwitten die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem. Van TLR4 is al bekend dat deze receptor een negatieve invloed heeft op de hartfunctie na een hartinfarct. RP105 is een molecuul dat qua structuur veel op TLR4 lijkt, alleen kan dit molecuul, in tegenstelling tot de TLR4 receptor, geen signalen doorgeven. Wel kunnen signaalmoleculen die zich normaal gesproken aan TLR4 binden ook binden aan RP105. Dit zorgt uiteindelijk voor een verminderde ontstekingsreactie omdat TLR4 minder geactiveerd wordt. In **Hoofdstuk 5** testten wij de hypothese dat de afwezigheid van RP105, via een versterkte signalering van TLR4, leidt tot een verslechtering van de hartfunctie na een hartinfarct. De hartfunctie in muizen met normale en afwezige expressie van RP105 was niet verschillend voorafgaande aan het induceren van het infarct. Na een infarct zagen wij inderdaad dat, ondanks gelijke infarctgroottes tussen beide groepen, de RP105 deficiënte muizen een slechtere hartfunctie hadden ten opzichte van de normale muizen. Hoe dit effect precies tot stand komt is nu nog onbekend. Wel onderstrepen onze bevindingen de rol van TLR4 in het hart na een hartinfarct. Tevens kan het moduleren van RP105 een interessante nieuwe therapeutische strategie zijn om de schade na een hartinfarct te beperken.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de effecten van TLR2 en TLR4 op de hartfunctie na blootstelling aan een HVD onderzocht. Hoewel bekend is dat TLR2 en TLR4 betrokken zijn bij ontsteking geassocieerd met HVZ, is er nog geen direct verband gevonden tussen

een HVD, de activering van TLR en een slechter werkend hart. In deze studie hebben we zowel normale muizen als muizen deficiënt voor TLR2 en TLR4 een HVD gegeven voor 12 weken. Na deze periode vonden we geen verschillen in lichaamsgewicht noch in cholesterol of TG niveaus in het bloed. Met behulp van de hartfunctiemetingen vonden we dat zowel TLR2- als TLR4-deficiënte muizen, zeer kleine verslechtingen in hartfunctie vertonen. Deze resultaten suggereren dat als TLR2 en/of TLR4 al een invloed heeft op de hartfunctie na HVD, dit een bescheiden rol zal zijn.

Als laatste hebben we in **Hoofdstuk 7** een medicijn bestudeerd waarvan bekend is dat het goede HDL-cholesterol verhoogt, genaamd niacine. Recente experimentele patiënten-studies lieten zien dat niacine geen verlaging gaf van het risico op HVZ als het gegeven werd in combinatie met statines, ten opzichte van patiënten die alleen statines kregen. Statines zijn de huidige LDL-cholesterol verlagende middelen. Het ontbreken van de gunstige effecten van niacine is tegenstrijdig met eerder gevonden resultaten in kleinere groepen patiënten, waarbij de niacine leidde tot een stagnatie of zelfs een afname van de ontwikkeling van atherosclerose. Wij hebben in experimentele studies met muizen bestudeerd wat de effecten zijn van niacine in vergelijking met simvastatine alsook de combinatie behandeling van niacine met simvastatine. In deze studie hebben we ten eerste aangetoond dat de werking van niacine voornamelijk te verklaren is door verlaging van het nonHDL-cholesterol (dus voornamelijk het VLDL en LDL). Tevens zorgde niacine voor een milde verhoging van het HDL-cholesterol. Daarnaast zagen wij dat de behandeling met een combinatie van niacine en simvastatine ten opzichte van simvastatine alleen, een gunstig effect had op de ontwikkeling van atherosclerose. Dit effect van niacine bovenop een statine bleek vooral te komen door een extra verlaging van het nonHDL-cholesterol. Deze resultaten wijzen er op dat de gunstige effecten van niacine in patiënten voor het grootste deel toe te schrijven zijn aan het verlagen van het LDL-cholesterol, in combinatie met reeds bestaande LDL verlagende medicijnen.

Conclusie

De in dit proefschrift gepresenteerde bevindingen beschrijven de gevolgen van zowel een verstoorde vetstofwisseling als ontsteking op verschillende aspecten van de hartfunctie. We hebben aangetoond dat een HVD de hartfunctie verslechtert, en dat dit effect vermoedelijk niet gemedieerd wordt door TLR2 en TLR4. Ook heeft een HVD geen extra schadelijke effecten op de hartfunctie na een infarct. Deficiëntie van RP105 verbetert de hartfunctie na een hartinfarct, terwijl de aanwezigheid van ABCA1 juist leidt tot een groter infarct. Als laatste hebben we gevonden dat de anti-atherosclerotische eigenschappen van niacine voornamelijk worden verklaard door het verlagen van LDL-cholesterol, en dat een combinatiebehandeling met statines tot betere effecten zou kunnen leiden. Tezamen bieden deze studies nieuwe strategieën en inzichten voor de preventie of behandeling van HVZ.

