

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33232> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kühnast, Susan,

Title: Innovative pharmaceutical interventions in experimental atherosclerosis : focusing on the contribution of non-HDL-C versus HDL-C

Issue Date: 2015-06-11

Samenvatting

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd doodsoorzaak nummer één ondanks succesvolle ontwikkeling van verschillende medicijnen, waarvan statines gelden als gouden standaard voor lipidenverlagende therapie. Atherosclerose is een chronische ontstekingsziekte, van multifactoriële origine, welke een grote bijdrage levert aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek bekeek de effecten van innovatieve farmaceutische interventies op experimentele atherosclerose. Deze interventies waren gericht tegen hypertensie of hyperlipidemie en, meer specifiek, tegen een hoog lage dichtheid lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) niveau en laag hoge dichtheid lipoproteïne-cholesterol (HDL-C) niveau, wat risico's zijn voor hart- en vaatziekten.

Gezien het feit dat hypertensie een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten is en geassocieerd is met de ontwikkeling van atherosclerose, werden de anti-atherosclerotische effecten van aliskiren onderzocht in **hoofdstuk 2**. Aliskiren is de eerste directe renineremmer op de markt voor de behandeling van hypertensie en is geschikt voor orale toediening. In deze studie werden in APOE*3Leiden.CETP transgene muizen positieve effecten gezien van aliskiren op de ontwikkeling van atherosclerose en de stabiliteit van atherosclerotische lesies. Dit was het geval in monotherapie, wanneer aliskiren alleen werd gegeven, en in combinatietherapie met atorvastatine, mogelijk via een mechanisme waarin T-cellen betrokken zijn. Deze resultaten suggereren een voordeel van het gebruik van aliskiren in de kliniek, met name in combinatie met een statinebehandeling.

Cholesterol verpakt in LDL deeltjes is erkend als een primaire en causale risicofactor voor coronaire hartziekten, bewezen door experimentele, epidemiologische en genetische data en interventie studies. Ondanks het feit dat epidemiologische studies consistent een omgekeerde associatie rapporteren voor HDL-C en coronaire hartziekten, blijven de voordelen van HDL-C verhoging onduidelijk. In **hoofdstuk 3 t/m 6** werden de effecten onderzocht van nieuwe lipidenmodulerende behandelingsstrategieën, zoals LDL-C verlagende en/of HDL-C verhogende stoffen, op de ontwikkeling van atherosclerose in APOE*3Leiden.CETP transgene muizen. Deze muizen zijn responsief voor zowel LDL-C verlagende als HDL-C verhogende stoffen op een manier die lijkt op die van de mens.

De voordelen van niacine op plasmalipiden werden voor het eerst beschreven in 1955 en leidden tot de ontwikkeling van niacine voor therapeutisch gebruik. In **hoofdstuk 3** is getracht de discrepantie uit te leggen tussen de positieve effecten van niacine, gevonden in de eerste klinische studies, en de afwezigheid van een effect van niacine op hart- en vaatziekten wanneer het in combinatie met een statine werd gebruikt in de grote AIM-HIGH en HPS2-THRIVE klinische studies. Hiervoor werden de effecten van niacinebehandeling alleen of in combinatie met simvastatine op atherosclerose ontwikkeling onderzocht. Deze studie liet zien dat niacine de ontwikkeling van atherosclerose vermindert, hoofdzakelijk

door non-HDL-C te verlagen, met milde HDL-C verhogende en additionele anti-inflammatoire effecten. Het additive effect van niacine bovenop simvastatinebehandeling was voornamelijk toe te schrijven aan de non-HDL-C verlaging. Deze data suggereren dat positieve effecten van niacine in de kliniek voor een groot deel afhankelijk zijn van de LDL-C verlagende effecten bovenop de toegepaste lipidenverlagende therapie. Daarmee kunnen deze data het falen van niacine in de AIM-HIGH en HPS2-THRIVE studies verklaren, waarin patiënten een agressieve LDL-C verlagende behandeling ondergingen.

In 1989 leidde een overduidelijk verhoogd HDL-C in twee Japanners tot de ontdekking van de eerste mutatie in het cholesteryl ester transfer proteïne (CETP) gen. CETP faciliteert de overdracht van cholesterylester van het atheroprotectieve HDL naar het atherogene V(LDL) en is daardoor een doelwit geworden om HDL-C te verhogen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende klein molecuul CETP remmers. In **hoofdstuk 4**, werden de effecten onderzocht van een grote doseringsreeks van de nieuwe CETP remmer anacetrapib op atheroscleroseontwikkeling. Tevens werden mogelijk additieve/synergistische effecten van anacetrapib in combinatie met statinetherapie beoordeeld. In deze studie verlaagde anacetrapib de CETP activiteit dosisafhankelijk en verlaagde daarbij het non-HDL-C en verhoogde het HDL-C. Anacetrapib remde de atheroscleroseontwikkeling dosisafhankelijk. Dit effect werd voornamelijk toegeschreven aan de verlaging in non-HDL-C ondanks een opmerkelijke verhoging van HDL-C, zonder daarbij de functionaliteit van HDL te veranderen. Anacetrapib verbeterde ook de stabiliteit van lesies en had een toegevoegde waarde voor de anti-atherogene effecten van atorvastatine. Vervolgens werd het (V)LDL-C verlagende werkingsmechanisme van anacetrapib onderzocht in **hoofdstuk 5** en werd bekeken of dit effect afhankelijk is van de remming op CETP activiteit. De studie liet zien dat anacetrapib (V)LDL-C verlaagt door het verhogen van de hepatische opname van restpartikels via twee mechanismen: (i) remming van de CETP activiteit, wat resulteert in geremodelleerde VLDL deeltjes, die makkelijker op te nemen zijn door de lever; en (ii) een CETP-onafhankelijke afname in plasma proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) niveau wat de LDL receptor (LDLR)- gemedieerde hepatische restdeeltjes klaring kan verhogen.

In 2003 identificeerde Abifadel et al. twee Franse families met autosomaal dominante hypercholesterolemie, wat veroorzaakt werd door mutaties in het PCSK9 gen. PCSK9 is een serine protease welke LDLR degradatie promoot door recycling van de receptor na internalisatie terug naar het celmembraan te voorkomen. De verhoging van de LDLR expressie na statinebehandeling wordt vergezeld door een verhoging van PCSK9, wat daarop weer de LDLR degradatie bevordert. Remming van PCSK9 is daarom in potentie een nieuwe strategie in de behandeling tegen hart- en vaatziekten, vooral in combinatie met een statinebehandeling. De effecten van 2 verschillende doseringen alirocumab, een volledig humaan monoclonaal antilichaam tegen PCSK9, alleen en in combinatie met atorvastatine op atheroscleroseontwikkeling werden onderzocht in **hoofdstuk 6**. In deze studie verhoogde

alirocumab de hepatische LDLR eiwitexpressie dosisafhankelijk en daardoor verlaagde het de plasma cholesterolwaarden en de ontwikkeling van atherosclerose. Tevens verbeterde alirocumab de morfologie van lesies en versterkte het de positieve effecten van atorvastatine. Het anti-atherosclerotische effect was sterk gecorreleerd aan de verlaging van het plasma totaal cholesterol, wat suggereert dat het effect grotendeels werd veroorzaakt door cholesterolverlaging waarbij geen of weinig ruimte was voor andere mogelijke (pleiotrope) effecten. Dit is de eerste studie die laat zien dat een monoclonaal antilichaam tegen PCSK9 daadwerkelijk atheroscleroseontwikkeling kan remmen.

In **hoofdstuk 7** hebben we de effecten van reeds bestaande en nieuwe behandelingsstrategieën, specifiek gericht op HDL anders dan statines, op atheroscleroseontwikkeling in preklinische studies geëvalueerd. Voor dit systematische overzicht werden alleen studies bekeken waarin dieren werden gebruikt die CETP tot expressie brengen, omdat dit een cruciaal gen is voor het HDL metabolisme en veelal betrokken is in het werkingsmechanisme van de meeste HDL modulerende therapieën. Tevens werd een meta-analyse uitgevoerd om de potentiële effecten van deze behandelingen op de preventie van mortaliteit en morbiditeit in gerandomiseerde gecontroleerde studies te evalueren. Specifiek werd de bijdrage van de non-HDL-C/LDL-C verlaging ten opzichte van HDL-C verhoging op de remming van atherosclerose en de preventie van hart- en vaatziekten onderzocht. De resultaten van dit systematisch overzicht en deze meta-analyse bevestigen dat de beschermende rol van non-HDL-C/ LDL-C verlaging evident is. De bijdrage van HDL-C verhoging op de remming van atheroscleroseontwikkeling en de preventie van hart- en vaatziekten blijft echter onduidelijk en zou afhankelijk kunnen zijn van het werkingsmechanisme van HDL-C modificatie. Niettemin zouden behandelingen gericht op de verbetering van HDL functie en de verhoging van apolipoproteïne A-I zeer waardevol kunnen zijn.

In conclusie, het in dit proefschrift beschreven onderzoek levert bewijs voor anti-atherogene effecten van verschillende innovatieve farmaceutische interventies, die momenteel onderzocht worden in klinische studies, specifiek gericht tegen hypertensie en hypercholesterolemie wat risicofactoren zijn voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Deze resultaten onderschrijven de toegevoegde waarde van deze behandelingsstrategieën in combinatie met een statinebehandeling, wat momenteel de gouden standaard is voor de behandeling van hart- en vaatziekten. De meeste van deze lipidenmodulerende stoffen beïnvloeden zowel LDL-C als HDL-C. Onderzoek in dit proefschrift laat zien dat de positieve effecten van deze behandelingen voornamelijk toe te schrijven zijn aan de non-HDL-C/LDL-C verlagende effecten. Niettemin ondersteunen resultaten van preklinische en klinische studies de gedachte dat het verbeteren van HDL functie en het verhogen van apolipoproteïne A-I de ontwikkeling van atherosclerose kan remmen en de prevalentie van hart- en vaatziekten kan verminderen.