



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Therapeutic and imaging potential of peptide agents in cardiovascular disease

Yu, H.

Citation

Yu, H. (2007, June 21). *Therapeutic and imaging potential of peptide agents in cardiovascular disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12090>

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/1887/12090>

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

8 Samenvatting

Hart- en vaatziekten vormen nog steeds de voornaamste doodsoorzaak in de Westerse wereld en zijn voor een belangrijk deel op te vatten als klinische manifestaties van atherosclerose. Ofschoon angioplastie (het zogenaamde “dotteren”) zich bewezen heeft als een effectieve interventie voor behandeling van symptomatische atherosclerose, wordt de therapeutische doeltreffendheid van deze behandeling aanzienlijk gereduceerd als gevolg van hernieuwde vernauwing van de arterie, een proces dat ook bekend staat als restenose. Met onze toenemende kennis omtrent de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan zowel atherosclerose als restenose wordt ook het inflammatoire karakter van deze ziekten steeds beter onderkent. Het is dan ook niet verwonderlijk dat ter verbreding van het therapeutische arsenaal nu ook het potentieel van ontstekingsremmende therapie verkend wordt.

Dit proefschrift draagt hier aan bij en beschrijft de ontwikkeling van anti-inflammatoire peptide-liganden door middel van een nieuwe strategie die berust op combinatorische faag display en bio-organische chemie en evaluatie van hun therapeutisch perspectief voor de behandeling van hart- en vaatziekten. Het proefschrift is opgebouwd uit twee gedeelten. Het eerste deel spitst zich toe op de ontwikkeling van nieuwe peptiden met behulp van gecombineerde faag display en organische synthese, die gebruikt kunnen worden voor therapeutische en visualisatie doeleinden bij hart- en vaatziekten. In het tweede gedeelte van het proefschrift richten we ons op een nieuwe peptide remmer van NFAT (Nuclear Factor of Activated T-Cells) ter behandeling van restenose. Hierbij werd een reeds eerder ontwikkeld peptide, het zogenaamde VIVIT, via rationele optimalisatie verbeterd wat betreft farmaceutische eigenschappen en met name potentie, farmacokinetiek en stabiliteit.

Als doel voor vroege diagnose van en therapeutische interventie hebben we Scavenger Receptor AI (SR-AI) en CD40 geselecteerd, aangezien deze als celmembraan geassocieerde receptor een cruciale rol spelen in het ontstaan van verschillende ontstekingsziekten waaronder atherosclerose. SR-AI komt met name tot expressie op opruimcellen, de macrofagen. Hij participeert in de aangeboren immuniteit en is daarnaast medeverantwoordelijk voor de schuimcelvorming, die optreedt tijdens atherosclerose. Dit maakt SR-AI tot een valide marker om de voortgang van atherosclerotische plaquevorming in kaart te brengen. Het substraat van deze receptor, geoxideerd LDL (oxLDL), zal, nadat het door de cel geïnternaliseerd is, de progressie van de atherosclerotische plaque bevorderen,

deels doordat in dit oxLDL opgeslagen bioactieve lipiden ontstekingsbevorderend en pro-oxidatief zijn en deels doordat componenten als antigen gepresenteerd kunnen worden op het MHC-II dat door deze cellen geëxprimeerd wordt. Dit kan een immuunreactie opwekken tegen het oxLDL, wat de ontstekingsreactie verder aanzwengelt.

In hoofdstuk 3 hebben we met succes een nieuwe SR-AI bindend peptide geïdentificeerd door middel van een geavanceerde moleculair biologische techniek, peptide faagdisplay, en hebben we aan kunnen tonen dat dit peptide niet alleen bindt maar tevens functioneert als een specifieke SR-AI antagonist. In dit hoofdstuk is ook de toepassing van de SR-AI specifieke peptiden ten behoeve van de visualisatie van atherosclerotische plaques onderzocht.

CD40/CD40L speelt als co-stimulator molecuul in immuunreacties een belangrijke rol tijdens alle stadia van atherosclerotische plaquevorming. In hoofdstuk 4 laten we zien dat screening van een uitgebreide bibliotheek van faagpeptiden met behulp van faag display resulteerde in de identificatie van een CD40 specifiek bindingspeptide. De geselecteerde fagen bleken in staat selectief op te stapelen in ontstekingshaarden zoals het ontstoken gewricht in een muizenmodel voor reumatoïde artritis, wat een CD40 gemedieerd ziekteproces is. Het CD40 peptide is daarom een veelbelovend merkstof voor ontsteking en kan gebruikt vinden in de diagnose van en ter sturing van geneesmiddelen naar de atherosclerotische plaque.

Restenose kan opgevat worden als een inflammatoir en hyperplastische helingsproces van de door angioplastie beschadigde vaatwand. Dit helingsproces wordt deels gereguleerd door het fosfatase calcineurin en zijn substraat, de transcriptiefactor NFAT. In hoofdstuk 5 beschrijven we een nieuwe peptide remmer van NFAT, genaamd VIVIT, dat al eerder via faag display ontwikkeld was. In vergelijking tot de conventionele calcineurin remmers zoals Cyclosporine A (CsA) en FK506, blijkt VIVIT selectiever en minder toxisch te zijn. VIVIT zal daardoor naar alle waarschijnlijkheid minder bijwerkingen sorteren dan de bovengenoemde conventionele NFAT remmers en dit peptide lijkt dus een veelbelovende nieuwe aanzet te vormen tot de ontwikkeling van verbeterde therapiën ter behandeling van bijvoorbeeld restenose. In hoofdstuk 6 wordt de optimalisatie van het VIVIT peptide ter hand genomen, die geresulteerd heeft in een verbeterd tweeledig peptide (MCV) dat een hoge potentie ($IC_{50}=2$ nM) paart aan een hoge selectiviteit.

Concluderend kunnen we stellen dat faag display dus een krachtig hulpmiddel blijkt te zijn bij de geneesmiddelontwikkeling en dat de in dit proefschrift ontworpen liganden voor SR-AI en CD40, van grote waarde kunnen zijn voor de diagnostiek en de karakterisatie van atherosclerotische plaquevorming. We hebben daarnaast een synthetisch VIVIT derivaat gesynthetiseerd dat selectiever is en een minder toxisch profiel bezit dan klassieke immunosuppressiva als CsA. VIVIT zou daardoor een geschiktere kandidaat kunnen zijn als therapeuticum ter voorkoming van vasculaire hyperplasie en restenose. Een bipartiet remmer van NFAT, dat

opgebouwd is uit VIVIT en een NFAT bindend maleimide zou wat dit betreft over betere papieren kunnen beschikken. Deze remmer, MCV, bezit een sterk verbeterde potentie en haar gunstiger chemische eigenschappen en superieure selectiviteit maken hem tot een zeer veelbelovende kandidaat voor immuunsuppressieve therapie en interventie in cardiovasculaire aandoeningen waarbij NFAT activatie betrokken is, zoals myocardisch hypertrofie, hartfalen en restenose.

