



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of inflammation in cardiac and vascular remodelling

Jong, R.C.M. de

Citation

Jong, R. C. M. de. (2019, January 31). *The role of inflammation in cardiac and vascular remodelling*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68468>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68468>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68468> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Jong, R.C.M. de

Title: The role of inflammation in cardiac and vascular remodelling

Issue Date: 2019-01-31

Nederlandse samenvatting

Cardiovasculaire ziekten zijn alle aandoeningen met betrekking tot het hart en de bloedvaten, zoals hartinfarct, beroerte, hartfalen en restenose. Atherosclerose, een door vet gedreven chronische ontsteking aan de vaatwand die leidt tot de ontwikkeling van een atherosclerotische plaque, is de belangrijkste achterliggende oorzaak van cardiovasculaire ziekten. Klinische symptomen als gevolg van atherosclerose ontstaan op het moment dat de atherosclerotische plaque scheurt en er een bloedprop ontstaat die de bloedtoevoer voor achterliggend weefsel blokkeert. Daarnaast kunnen er ook klinische symptomen ontstaan zonder dat de atherosclerotische plaque scheurt. In dat geval kan de plaque zo groot worden dat het de bloedtoevoer tot achterliggend weefsel ernstig verminderd. Cardiovasculaire ziekten zijn niet alleen een van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit, maar het is daarnaast ook een enorme economische last. Meer inzicht in de achterliggende mechanismen van cardiovasculaire ziekten kunnen leiden tot nieuwe therapieën, die vervolgens niet alleen kunnen leiden tot minder mortaliteit en morbiditeit, maar ook tot minder economische last.

Het doel van dit proefschrift was om de rol van ontsteking in cardiale en vasculaire remodellering verder te ontrafelen. Er wordt in dit proefschrift onderzoek gedaan naar verschillende typen schadelijke remodellering namelijk: hartinfarct, ischemie-reperfusie schade van het hart, restenose en versnelde atherosclerose.

Potentiele immuun modulerende therapieën tegen schadelijke cardiale remodellering

Phosphorylcholine (PC) is de polaire kop van fosfatidylcholine, een belangrijk cel membraan phospholipide. PC is een endogeen ligand van het aangeboren immuun systeem en het wordt gepresenteerd op apoptotische cellen en geoxideerd LDL. In hoofdstuk 2 hebben we onderzoek gedaan naar het effect van een antilichaam gericht tegen PC tegen schadelijke remodellering als gevolg van een hartinfarct. In een eerder onderzoek hebben wij een gehumaniseerd IgG antilichaam ontwikkeld gericht tegen PC (PC-mAb). Dit antilichaam hebben wij getest in een muismodel waarin we een hartinfarct hebben geïnduceerd. Uit dit onderzoek bleek dat behandeling met PC-mAb ervoor zorgde dat infarctgrootte en linker ventrikel (LV) dilatatie verminderd waren. Om achter het mechanisme van dit beschermende effect van PC-mAb te komen hebben we gekeken naar (C-C motif) ligand 2 (CCL2) waarden in het serum, lokale leukocyten infiltratie en hebben we de leukocyten in het bloed geanalyseerd met FACS. Hieruit bleek dat CCL2 waarden in het serum twee dagen na infarct waren afgenomen als gevolg van behandeling met PC-mAb, drie weken na het infarct konden wij geen verschil in CCL2 waarden aantonen. Wat betreft leukocyten infiltratie in het hartweefsel zagen wij het tegenovergestelde effect namelijk, een sterk verminderd aantal leukocyten drie weken na infarct terwijl er geen verschil aanwezig was twee dagen na het infarct in de met PC-mAb behandelde muizen. Als laatste bleek ook het percentage circulerende monocyten verminderd twee dagen na infarct.

Samenvattend concluderen wij dat behandeling met PC-mAb de schadelijke cardiale remodelering als gevolg van een hartinfarct verminderd doordat het aangrijpt op zowel de vroege als de late ontstekingsreactie.

Meestal wordt een patiënt met een hartinfarct zo snel mogelijk geopereerd met als doel de bloedtoevoer naar het ischemische gebied te herstellen, dit wordt ook wel reperfusie genoemd. Reperfusie zorgt er dan voor dat een deel van de hartspiercellen in het ischemische gebied worden gered. Een nadeel van reperfusie is dat het ook de lokale ontstekingsreactie verhoogd, met als gevolg myocardiaal ischemie-reperfusie (MI-R) schade. Omdat de ontstekingsreactie verhoogd is bij MI-R schade en PC-mAb aangrijpt op de ontstekingsreactie, verwachtten wij dat PC-mAb behandeling schadelijke cardiale remodelering als gevolg van MI-R schade kan verminderen. Dit onderzoek is beschreven in hoofdstuk 3. Om dit te onderzoeken hebben wij gebruik gemaakt van een muismodel voor MI-R schade, waarin we een kransslagader 45 minuten blokkeren gevolgd door permanente reperfusie. Daarnaast hebben we de post MI-R ontstekingsreactie onderzocht door de CCL2 waarden, leukocyten infiltratie en de circulerende leukocyten te analyseren. Uit dit onderzoek bleek dat drie weken na MI-R, PC-mAb behandeling de infarctgrootte verminderd, terwijl de dikte van de LV wand behouden blijft. Daarnaast, werd LV dilatatie verminderd, terwijl de hartfunctie behouden bleef. Wat betreft de post MI-R ontstekingsreactie bleek ook deze verlaagd na behandeling met PC-mAb. Dit kwam tot uiting in verlaagde CCL2 concentraties in het serum twee dagen na MI-R schade als gevolg van PC-mAb behandeling, drie weken na MI-R schade, daarentegen, was de concentratie CCL2 niet verlaagd. Lokale leukocyten infiltratie bleek alleen verlaagd drie weken na MI-R schade als gevolg van PC-mAb behandeling, maar niet twee dagen na MI-R schade. Als laatste hebben we gekeken naar het percentage circulerende monoccyten. Behandeling met PC-mAb resulteerde in een lager percentage circulerende monoccyten. Nog interessanter was deze vermindering in circulerende monoccyten veroorzaakt is door een vermindering van pro-inflammatoire Ly6C^{high} monoccyten, terwijl het percentage anti-inflammatoire Ly6C^{low} gelijk bleef na behandeling met PC-mAb.

Deze studie laat zien dat PC-mAb behandeling schadelijke cardiale remodelering als gevolg van MI-R schade vermindert, doordat het zowel de vroege systemische als late lokale inflammatoire reactie verlaagd.

Cardiale remodelering is een zorgvuldig georganiseerd proces, dat onderverdeeld kan worden in verschillende fases, namelijk de inflammatoire fase en de reparatie fase. In de inflammatoire fase worden dode cellen en ander afvalmateriaal verwijderd door verschillende immuun cellen, wat het helingsproces ten goede komt. In de reparatie fase vermindert de pro-inflammatoire reactie en verschijnen er anti-inflammatoire immuun cellen die de ontwikkeling van littekenweefsel bevorderen. Daarom stellen wij dat, om schadelijke cardiale remodelering te reduceren, het beter is om de ontsteking op het juiste moment te verminderen, dan een onmiddellijke totale stopzetting van de ontstekingsreactie. In hoofdstuk 2 en 3 laten wij zien dat PC-mAb behandeling

de lokale ontstekingsreactie drie weken na MI vermindert, terwijl die na twee dagen niet is verminderd. Wij suggereren dat PC-mAb de nadelige langdurige ontstekingsreactie vermindert, terwijl de noodzakelijke acute ontsteking niet wordt aangedaan, waardoor schadelijke cardiale remodellering wordt gereduceerd.

Annexines zijn een groep eiwitten die bekend staan om hun phospholipide-bindende eigenschappen. Van deze annexines, staat annexine A5 (anxA5) bekend om zijn binding met phosphatidylserine (PS). PS komt tot expressie op apoptotische cellen, waar het functioneert als een “eet me op” signaal voor phagocytotische cellen. Door het “eet me op” signaal af te schermen heeft anxA5 een anti-apoptotische en anti-inflammatoire werking. In hoofdstuk 4 onderzoeken we het potentiële therapeutische vermogen van anxA5 tegen schadelijke cardiale remodellering na MI-R schade. Door gebruik te maken van het zelfde muismodel als in hoofdstuk 3, hebben wij uitgezocht dat AnxA5 behandeling infarctgrootte vermindert, terwijl de dikte van de LV wand behouden blijft. Verder was LV dilatatie vermindert, terwijl de hartfunctie behouden bleef. Erg interessant was ook de observatie van ophoping van AnxA5 in het infarct van de met AnxA5 behandelde muizen, waaruit dus blijkt dat AnxA5 daadwerkelijk op de gewenste plek terecht komt. Om meer te weten te komen over het mechanisme achter dit beschermende effect van AnxA5 hebben we de lokale macrofaag infiltratie geanalyseerd. Hieruit bleek dat zowel twee dagen en drie weken na MI-R schade het aantal macrofagen in het hartweefsel was vermindert als gevolg van AnxA5 behandeling. Daarnaast bleek ook het aantal prolifererende macrofagen vermindert in de AnxA5 groep. Dit effect was echter alleen aanwezig twee dagen na MI-R schade en niet na drie weken en bleek het percentage prolifererende macrofagen niet veranderd door AnxA5 behandeling. De populatie van macrofagen in het hart wordt in stand gehouden door infiltratie van monocytten (deels gestuurd door CCL2) en proliferatie van lokale macrofagen. Aangezien wij geen verschil zien in CCL2 concentraties en het percentage prolifererende macrofagen ook niet veranderd was, moet toekomstig onderzoek uitwijzen wat het mechanisme achter de reductie van het aantal macrofagen in het hart door AnxA5 behandeling is. Ondanks dat het mechanisme niet helemaal bekend is, kunnen we concluderen dat AnxA5 een potentieel therapeutisch middel is tegen schadelijke cardiale remodellering door de ontstekingsreactie te onderdrukken.

De potentiële therapeutische effecten van PC-mAb en AnxA5 tegen schadelijke cardiale remodellering beschreven in hoofdstuk 2 tot en met 4 zijn onderzocht in een klinisch relevante setting, namelijk door de behandeling te starten na reperfusie en in een model waarbij verhoogde cholesterolwaardes (ook wel hypercholesterolemie genoemd) geïnduceerd worden. Hypercholesterolemie is een belangrijke risico factor voor MI bij mensen en het blijkt het proces van cardiale remodellering te beïnvloeden. Om de klinische situatie van de meeste hartpatiënten zo goed mogelijk na te bootsen, hebben we gebruik gemaakt van zogenaamde ApoE*3-Leiden muizen, die alleen hypercholesterolemie ontwikkelen op het moment dat ze op een hoog vet dieet gezet worden. De plasma cholesterol waardes zijn weliswaar hoger in deze muizen dan de plasma cholesterol waardes in de meeste hartpatiënten, maar ondanks dat denken wij dat dit model de

klinische situatie wat betreft hypercholesterolemie het beste benaderd.

Veel studies naar potentiële therapeutische middelen tegen schadelijke cardiale remodelling maken gebruik van een behandelingsstrategie waarbij de behandeling gestart wordt voordat reperfusie gerealiseerd wordt. In onze ogen is dit niet vergelijkbaar met de klinische situatie van patiënten die een hartinfarct hebben gehad. Daarom hebben wij, in de studies waarin we het MI-R muismodel gebruiken, een behandelingsstrategie gekozen waarbij de behandeling gestart wordt direct na reperfusie.

Doordat wij onze studies hebben verricht in een, wat betreft hypercholesterolemie en behandelingsstrategie, zo realistisch mogelijke klinische situatie, kan er nog meer waarde gehecht worden aan de toch al indrukwekkende beschermende effecten van PC-mAb en AnxA5.

Epigenetische manipulatie tegen vaatwand remodelling

Epigenetische factoren kunnen worden omschreven als factoren die genexpressie kunnen beïnvloeden, en dus het fenotype van een organisme, zonder de DNA sequentie te veranderen. In dit proefschrift belichten we twee epigenetische systemen, namelijk acetylatie en microRNAs. Bij acetylatie wordt een acetylgroep verbonden aan een chemische stof of eiwit, terwijl bij de-acetylatie het omgekeerde gebeurt, namelijk de afsplitsing van een acetylgroep. Genexpressie kan beïnvloed worden door de balans van acetylatie en de-acetylatie van bepaalde eiwitten, zoals histonen, de eiwitten waar het DNA omheen is gewikkeld. Ook andere eiwitten kunnen geacetylerd en gedeacetylerd worden, wat kan leiden tot verandering in genexpressie. Acetylatie van histonen zorgt ervoor dat het DNA minder strak om de histonen is gewikkeld waardoor het DNA beter bereikbaar is voor transcriptie, wat leidt tot een verhoging van genexpressie. In het geval van de niet-histon eiwitten kan acetylatie leiden tot zowel verhoging als verlaging van genexpressie. Dit is afhankelijk van de precieze plek in het eiwit waar de acetylering plaatsvindt en het directe gevolg voor dat eiwit. Acetylering van niet-histon eiwitten heeft namelijk invloed op verschillende eiwit eigenschappen, zoals eiwitstabiliteit en eiwit locatie binnen de cel. Verder is bekend dat eiwitten worden geacetylerd en ge-deacetylerd op specifieke lysines binnen een eiwit, door specifieke enzymen, namelijk de lysine acetyltransferases en lysine deacetylases.

In hoofdstuk 5 onderzoeken we de rol van lysine acetyltransferase P300/CBP associated factor (PCAF) in schadelijke vaatwand remodelling. Door gebruik te maken van een muismodel voor intimale hyperplasie in PCAF deficiënte muizen hebben we gevonden dat PCAF deficiëntie leidt tot vermindering van intimale hyperplasie. Het is bekend dat PCAF betrokken is bij de acetylatie van histonen waar nuclear factor kappa-beta (NFκB) gereguleerde genen omheen gewikkeld zijn. NFκB is een belangrijke transcriptie factor die de genexpressie van veel pro-inflammatoire genen reguleert, zoals tumor necrosis factor α (TNF- α), wat weer gerelateerd is aan de ontwikkeling van intimale hyperplasie. In een aantal in vitro experimenten laten wij zien dat, in geval van PCAF deficiëntie, verschillende celtypen die betrokken zijn bij vaatwand remodelling, minder

pro-inflammatoire cytokines, zoals TNF- α , interleukine-6 (IL-6) en CCL2, produceren. Deze vermindering van ontstekingsreactie konden wij helaas niet in ons in vivo experiment met PCAF deficiënte muizen bevestigen, waarschijnlijk doordat dit werd geanalyseerd op een moment dat de ontstekingsreactie al grotendeels was uitgedoofd. Om dit toch te onderzoeken hebben we de in vivo ontstekingsreactie onderzocht in hypercholesterolemische ApoE*3-Leiden muizen, waarin de ontstekingsreactie prominenter aanwezig is. Daarnaast hebben we gebruik gemaakt van de farmacologische PCAF remmer garcinol en hebben we de ontstekingsreactie op een eerder tijdstip geanalyseerd. Hieruit bleek dat de CCL2 expressie was verminderd in de vaatwand na behandeling met garcinol. Daarnaast was zowel leukocyt infiltratie als macrofaag infiltratie in de vaat wand afgenomen na garcinol behandeling. Ook uit in vitro experimenten bleek dat garcinol de TNF- α en CCL2 productie reduceert.

Intimale hyperplasie ontstaat niet alleen onder invloed van ontsteking, ook de migratie en proliferatie van gladde spiercellen speelt een belangrijke rol. Uit ons onderzoek bleek dat PCAF deficiëntie leidt tot een vermindering van gladde spiercellen in de intima (binnenste cellaag) van de vaatwand. De toekomst moet uitwijzen of PCAF deficiëntie direct betrokken is bij de migratie en/of proliferatie van gladde spiercellen, of dat er sprake is van een indirect effect via de ontstekingsreactie.

Concluderend kunnen we stellen dat PCAF een rol speelt in intimale hyperplasie en vaatwandontsteking. Dit wordt veroorzaakt door een direct of indirect effect van PCAF op de ontstekingsreactie en gladde spiercel migratie en proliferatie.

MicroRNAs zijn korte endogene niet-coderende RNA moleculen, die genexpressie kunnen reguleren van specifieke genen (targetgenen), door te binden aan de zogenaamde 3' untranslated regio van die targetgenen. Omdat microRNAs meerdere targetgenen kunnen hebben, soms wel meer dan honderd voor één microRNA, zijn zij in staat om multifactoriële processen te beïnvloeden, zoals schadelijke vaatwand remodelering. In hoofdstuk 6 focussen we ons op de rol van een aantal microRNAs van het 14q32 microRNA cluster in schadelijke vaatwand remodelering. Door gebruik te maken van zogenaamde Gene Silencing Oligo's (GSOs), een relatief nieuwe microRNA-remmer met een hogere specificiteit en minder schadelijke bijwerkingen dan de nu veel gebruikte antagomirs, hebben we de expressie van microRNA-329, -494 en -495 geremd in ons muismodel voor intimale hyperplasie. Hieruit bleek dat remming van microRNA-495 resulteerde in minder intimale hyperplasie. Daarnaast bleek dat remming van microRNA-329, hoewel niet significant, ook resulteerde in een vermindering van intimale hyperplasie. Zowel de ontstekingsreactie als proliferatie van gladde spiercellen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van intimale hyperplasie. Daarom was het erg interessant dat remming van microRNA-495 zowel de macrofaag influx als gladde spiercel proliferatie in de vaatwand verminderde.

Omdat remming van microRNA-494 geen effect bleek te hebben op intimale hyperplasie,

besloten we ons verder te concentreren op het effect van microRNA-329 en -495 remming op versnelde atherosclerose. Remming van microRNA bleek collar-geïnduceerde plaque formatie te verminderen, terwijl remming van microRNA-329 wederom resulteerde in een niet-significante vermindering van plaque formatie. De stabiliteit van een atherosclerotische plaque wordt bepaald door een aantal eigenschappen. Dit zijn: de grootte van de necrotische kern, macrofaag influx, het percentage gladde spiercellen en het percentage collageen in de vaatwand. Wij observeerden dat remming van microRNA-495 leidde tot een kleinere necrotische kern, minder macrofaag influx en een verhoging van percentage collageen in de vaatwand. Dit betekent dat remming van microRNA-495 niet alleen de ontwikkeling van een atherosclerotische plaque remt, maar ook de stabiliteit van de plaque verhoogd.

Het effect van microRNA remming in versnelde atherosclerose is onderzocht in hypercholesterolemische ApoE^{-/-} muizen. Omdat microRNA-495 een aantal mogelijke targetgenen heeft die een rol spelen in cholesterolmetabolisme, hebben we gekeken of remming van microRNA-495 effect heeft op cholesterolwaarden. Ondanks dat remming van microRNA-495 geen effect heeft op de expressie van de mogelijke targetgenen gerelateerd aan cholesterolmetabolisme (Lrp6, Mtp, Ldlr en Abca1), bleek dat plasma cholesterolwaarden verlaagd waren. Bovendien bleek dat deze verlaging in cholesterol vooral bestaat uit een verlaging van very-low-density-lipoproteïne (VLDL), die, samen met LDL, bekend staat als pro-atherosclerotisch lipoproteïne. Wij denken dat de reductie van VLDL cholesterol, in ieder geval gedeeltelijk, de oorzaak is van de verlaagde plaqueontwikkeling en de verhoging van de plaquestabiliteit.

Naast de bovengenoemde cholesterol gerelateerde targetgenen, hebben we gekeken of microRNA-495 remming effect heeft op de expressie van andere mogelijke targetgenen die invloed kunnen hebben op vasculaire remodellering. Hieruit bleek dat de expressie van Tgfb2 en Il13ra1 significant verhoogd was, terwijl de expressie van Acvr1 en Il10 in beperkte mate verhoogd bleek. Door gebruik te maken van 'reverse target prediction' hebben we 37 mogelijke targetgenen van microRNA-495 gevonden. Hiervan konden we maar van twee aantonen dat de expressie daadwerkelijk was verhoogd. Het lijkt onwaarschijnlijk dat dit de waargenomen remming van schadelijk vasculaire remodellering kan verklaren. Maar wij denken dat, in plaats van upregulatie van twee targetgenen, de som van vele kleine expressieveranderingen van de targetgenen het effect van microRNA-495 remming op vasculaire remodellering kan verklaren.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat remming van microRNA-495 resulteert in therapeutische neovascularisatie na ischemie. Zowel therapeutische neovascularisatie als atherogenese worden beïnvloedt door dezelfde cellulaire mechanismen, zoals de expressie van cytokines en adhesie moleculen. Vaak is het zo dat factoren die therapeutische neovascularisatie verhogen ook de atherogenese verhogen, dit wordt ook wel het Janus fenomeen genoemd. Het feit dat remming van microRNA-495, zowel therapeutische neovascularisatie en atherogenese op een positieve manier beïnvloedt, en dus breekt met het Janus fenomeen, maakt het een extra interessant

therapeutisch middel.

Toekomstperspectieven

Het doel van dit proefschrift was om de rol van ontsteking in vasculaire en cardiale remodelering verder te ontrafelen en daarbij nieuwe mogelijke therapeutische middelen en targets te vinden. Onderzoek naar potentiële immuun modulerende therapieën wordt al tientallen jaren gedaan, maar ondanks veelbelovende preklinische studies, zijn de resultaten in klinische trials vaak tegenvallend. Een van de redenen voor de tegenvallende resultaten is dat de immuun modulerende therapieën vaak gericht waren op één enkele factor uit het ontstekingsproces of op factoren die een rol spelen relatief laat in het ontstekingsproces. Om dit probleem te overwinnen hebben wij onderzoek gedaan naar potentiële targets die een rol spelen vroeg in het ontstekingsproces of factoren die meerdere processen kunnen beïnvloeden. In hoofdstuk 2, 3 en 4 hebben we PC-mAb en AnxA5 onderzocht als behandeling tegen schadelijke cardiale remodelering. Deze potentiële therapeutische middelen hebben beide het vermogen om te binden aan endogene liganden die het aangeboren immuunsysteem kunnen activeren. Doordat deze endogene liganden worden afgeschermd voor het aangeboren immuun systeem, wordt de ontstekingsreactie op het vroegst mogelijke tijdstip afgeremd. In hoofdstuk 5 en 6 beschrijven we de rol van PCAF en microRNA-495 in schadelijke vasculaire remodelering. Deze factoren zijn in staat om meerdere processen, die gerelateerd zijn aan vasculaire remodelering, te beïnvloeden. In de komende paragraaf zal de huidige status van deze potentiële therapeutische middelen besproken worden. Uit fase 1 klinische trials is gebleken dat PC-mAb veilig is bevonden na toediening bij gezonde vrijwilligers en patiënten die lijden aan perifeer vaatlijden. Daarom wordt PC-mAb nu getest in een fase 2 klinische trial om te effectiviteit te bepalen in een klinisch relevante populatie. Behandeling met AnxA5 heeft in meerdere muismodellen bewezen dat het zeer effectief is als behandeling tegen schadelijke vasculaire remodelering. AnxA5 is op dit moment nog niet getest in een fase 1 klinische trial, maar omdat er een aantal radioactief gelabelde AnxA5 complexen veilig worden gebruikt om de diagnose van verschillende aandoeningen vast te stellen, is het aannemelijk dat AnxA5 niet voor veel bijwerkingen zal zorgen. In hoofdstuk 5 hebben we de rol van PCAF in schadelijk vasculaire remodelering onderzocht, waarbij we gebruik hebben gemaakt van de PCAF remmer garcinol. Door zijn anti-inflammatoire en anti-prolifererende eigenschappen, is garcinol uitvoerig getest als behandeling tegen verschillende ziektes, zoals kanker, bacteriële infectie, maar ook tegen de ziekte van Alzheimer. Klinische data ontbreekt echter nog, en daarom zal er eerst nog meer bekend moeten worden over de farmacokinetiek van garcinol voordat het kan worden getest in een fase 1 klinische trial. Naast garcinol zijn er nog andere PCAF remmers ontwikkeld, wat de kans om een op PCAF gerelateerd medicijn te vinden vergroot. Miravirsin, een microRNA-122 remmer die replicatie van het Hepatitis C virus vermindert, is op dit moment het enige op een microRNA gebaseerd medicijn dat is getest in een klinische trial. Uit de fase 1 klinische trial bleek dat Miravirsin veilig kon worden toegediend bij vrijwilligers. Maar omdat Miravirsin anders is opgebouwd dan de door ons gebruikte GSOs, is meer kennis noodzakelijk

wat betreft de farmacokinetiek van GSOs voordat ze getest kunnen worden in klinische trials.

Conclusie

Dit proefschrift beschrijft nieuwe inzichten in de rol van het ontstekingsproces in cardiale en vasculaire remodelering. Daarnaast beschrijven de studies in dit proefschrift potentiële immuunmodulerende therapeutische middelen tegen schadelijke cardiale en vasculaire remodelering. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of deze potentiële medicijnen gebruikt kunnen worden in patiënten die lijden aan cardiovasculaire ziekten.