



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cellular communication in cardiac regeneration

Maring, J.A.

Citation

Maring, J. A. (2019, June 12). *Cellular communication in cardiac regeneration*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/73912>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/73912>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/73912> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Maring, J.A.

Title: Cellular communication in cardiac regeneration

Issue Date: 2019-06-12

Nederlandse samenvatting

Een myocard infarct (MI) resulteert in permanent verlies van hartfunctie en heeft daarom invloed op de patiënten voor de rest van hun leven. Ook al is de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeterd door snelle interventies en medicatie om herhaling te voorkomen, er is geen therapie beschikbaar die zich richt op het centrale probleem: het verlies van cardiomyocyten. De endogene regeneratieve capaciteit van het hart is niet voldoende om om te gaan met de schade na een hartinfarct. Ondanks de formatie van nieuwe bloedvaten en de gelimiteerde proliferatie van cardiale voorlopercellen en cardiomyocyten, uiteindelijk wordt het aangetaste weefsel niet voldoende doorbloed en de verloren cardiomyocyten worden vervangen door littekenweefsel. Om het hart volledig te regenereren is een interventie nodig direct na het ontstaan van het infarct, om de schade aan het myocard te verminderen. Bovendien zijn er nieuwe cardiomyocyten nodig, door het stimuleren van proliferatie in endogene cellen of transplantatie van cellen. Andere processen die nodig zijn voor regeneratie zoals angiogenese moeten ook worden gestimuleerd. Een centraal punt in het stimuleren van regeneratie is communicatie tussen cellen: hoe induceren (exogene) cellen overleving en hoe kunnen we de communicatie signalen veranderen om de regeneratie te vermeerderen?

Cel transplantatie is lang de focus geweest in regeneratief onderzoek omdat het de mogelijkheid heeft om de verloren cardiomyocyten volledig te vervangen. In hoofdstuk 2 verkennen we verschillende aanpakken die genomen zijn in cel transplantatie studies. Een aantal verschillende cel typen zijn gebruikt in (pre-)klinische studies, zoals beenmerg mononucleaire cellen (BM-MNCs), mesenchymale stroma cellen (MSCs) en cardiale voorloper cellen (CPCs). Van deze cellen hebben alleen de CPCs het vermogen om te differentiëren naar cardiomyocyten, maar alle drie hebben een positief effect op de hartfunctie in preklinische studies. Interessant is dat de resultaten van deze transplantatie studies hebben laten zien dat een effect op hartfunctie en bloedvat formatie aanwezig is ondanks de minimale retentie en differentiatie van de cellen in het hart, wat suggereert dat het paracrine effect van de cellen een grote rol speelt.

Naast het vervangen van cardiomyocyten is het ook het herstellen van de bloedtoevoer naar het infarct gebied van groot belang. Daarom kan het bestuderen van de mechanismes van angiogenese *in vitro* belangrijke inzichten geven om dit proces *in vivo* te stimuleren. Het is belangrijk om de juiste analyse te gebruiken om angiogenese gerelateerde vragen te beantwoorden. De methoden van een metatarsal assay, sferoid assay en embryo body assay zijn beschreven in hoofdstuk 3. Omdat angiogenese een proces is dat door vele signaleringsroutes wordt beïnvloedt, o.a. TGF- β , wilden we identificeren welke rol de TGF- β coreceptor endoglin speelt in hoofdstuk 4. Met verschillende methoden, zoals het gebruik van embryonale stamcellen van endoglin knock-out muizen en knockdown van endoglin met behulp van shRNA, hebben we laten zien dat vasculogenese niet wordt verminderd door de afwezigheid van endoglin. Verschillende aspecten van angiogenese, zoals netwerk formatie, zijn echter aangetast wanneer de expressie van endoglin is verminderd, wat laat zien dat endoglin en TGF- β signalering noodzakelijk zijn voor angiogenese.

Omdat het effect van MSC en CPC transplantatie na MI deels te danken is aan de paracrine factoren die ze uitscheiden, en extracellulaire vesicles (EVs) een groot onderdeel zijn van de paracrine factoren, hebben wij onderzocht of de EVs van MSCs en CPCs angiogenese kunnen beïnvloeden in hoofdstuk 5. Zowel *in vitro* als *in vivo* angiogenese was significant verbeterd in de aanwezigheid van deze EVs. Gedetailleerde analyse heeft laten zien dat verschillende pro-angiogene factoren present zijn op de EVs, waaronder ook EMMPRIN. Knockdown van EMMPRIN resulteerde in een opvallende vermindering van angiogenese en cel migratie.

Het effect van door CPCs uitgescheiden EVs na MI is bestudeerd in hoofdstuk 6. Hier hebben we het effect op de korte termijn, 48 uur na MI, onderzocht, om te zien of EVs de aanvankelijke schade kan verminderen en overlevingssignalen kan overbrengen aan het hartweefsel. Een vergelijking van CPC transplantatie en EV injectie liet zien dat hun effect op de vermindering van infarct grootte vergelijkbaar is, dus de EVs kunnen het effecten van hun donor cel nabootsen. Verder was de totale proliferatie in de grenszone en het infarct gebied vermeerderd, wat te zien was door een stijging in Ki67 en Yap. Diepere analyse liet interessant genoeg zien dat voornamelijk de endotheel cellen en cardiomyocyten meer prolifererden.

Samengevat, dit proefschrift bestudeert de verschillende middelen waarmee cellulaire communicatie, door cytokine signalering en EV secretie, een rol speelt in de regeneratieve processen na een MI. Het laat het belang zien van de gepaste angiogenese en hoe de EVs van verscheidene cel types dit kan stimuleren. Bovendien hebben deze EVs vergelijkbare effecten als hun donor cellen na een MI en ze kunnen proliferatie stimuleren in het hart. Het gebruik van EVs als een therapie om de hartfunctie te verbeteren is een haalbaar alternatief voor cel transplantatie.