

University of Groningen

Stem cell-mediated regeneration of the infarcted heart

Velde, Susanne van der

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Velde, S. V. D. (2006). *Stem cell-mediated regeneration of the infarcted heart: inflammation rules?* s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

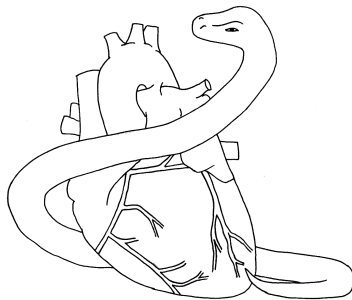
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting (voor niet-ingewijden)



In Nederland is 34% van de jaarlijkse sterfte te wijten aan hart- en vaatziekten, waarvan het myocardinfarct de belangrijkste oorzaak is. Tijdens een myocardinfarct, in de volksmond bekend als hartaanval, verstopen één of meerdere kransslagaders. Hierdoor blijft het gebied dat normaal door deze slagaders wordt voorzien van bloed verstoken van voedingsstoffen en zuurstof. De spiercellen van het hart (cardiomyocyten) sterven af en er komt een wondgenezingsproces op gang. Hierbij staat ontsteking centraal. Dit proces eindigt met de vorming van littekenweefsel. Dit littekenweefsel is stug en kan de spierfunctie van de cardiomyocyten niet vervangen. Hierdoor gaat de pompfunctie van het hart achteruit, waardoor het hart kan falen in het rondpompen van bloed door het lichaam. Dit kan leiden tot de dood.

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op het herstellen van de hartspierwand na myocardinfarct door middel van stamcellen. Stamcellen zijn cellen die én zichzelf kunnen delen om een identieke cel te vormen én kunnen uitrijpen tot allerlei celtypen van verschillende organen. Zo zouden in het hart stamcellen idealiter kunnen uitgroeien tot cardiomyocyten, maar ook tot bloedvatcellen. Hierdoor zou het mogelijk zijn met een paar stamcellen een nieuw stuk hartspierwand te maken om het afgestorven weefsel te vervangen (regeneratie), waardoor de hartfunctie behouden zou kunnen blijven. De stamcellen moeten hiervoor optimaal kunnen functioneren in het geïnfarceerde hart, alwaar na myocardinfarct een ontstekingsproces gaande is. Het onderzoek in dit proefschrift is met name gericht op rol van dit ontstekingsproces in de regeneratie van het hart met behulp van stamcellen (hoofdstuk 1).

In hoofdstuk 2 hebben we twee typen stamcellen, of liever gezegd voorlopercellen (iets verder uitgerijpte stamcellen), in het hart van een rat ingespoten nadat een week ervoor een myocardinfarct was geïnduceerd. We hebben onderzocht of stamcellen afkomstig uit het beenmerg (CD133+ cellen) de hartfunctie beter herstelden dan skeletspiervoorlopercellen. Er was geen verschil in functieherstel tussen beide voorloperceltypen. Echter, ondanks dat we grote hoeveelheden cellen hadden ingespoten konden we na één maand slechts enkele voorlopercellen terug vinden, terwijl twee dagen na myocardinfarct die cellen nog wel in het hart aanwezig waren. We veronderstelden dat het verdwijnen van de toegediende cellen mogelijk te maken had met de ontsteking die optreedt na myocardinfarct.

Om deze theorie te onderzoeken hebben we vervolgens de ontstekingsreactie na myocardinfarct nauwkeurig in kaart gebracht. Deze hebben we vergeleken in drie myocardinfarctmodellen in de eerste maand na infarct inductie (hoofdstuk 3 en 4). In hoofdstuk 3 hebben we het cryo model vergeleken met het ligatie model. In het cryomodel wordt een myocardinfarct geïnduceerd door een stikstof gekoelde staaf gedurende 30 seconden op het hart te plaatsen, terwijl in het ligatiemodel de linker kransslagader met een hechting permanent wordt afgesloten. In hoofdstuk 4 hebben we het ligatiemodel vergeleken met het reperfusiemodel, waarbij het linker kransslagvat slechts gedurende dertig minuten werd afgesloten. In alle drie modellen ontstond een heftige ontstekingsreactie na myocardinfarct. In de eerste dagen waren er veel ontstekingscellen aanwezig, met name neutrofielen, die door uitstoting van toxische stoffen stamcellen zouden kunnen beschadigen. Ook waren er in de eerste week nauwelijks nog kleine bloedvaten over, waardoor stamcellen geen zuurstof en voedingsstoffen zouden kunnen krijgen om te overleven. Een paar dagen later trad een ander type ontstekingscel, de macrofaag, in

grote aantallen het infarctgebied binnen. Macrofagen kunnen dode cellen en afval opruimen, waardoor ruimte ontstaat om nieuw weefsel te maken. Maar ze kunnen ook allerlei stoffen (cytokines en groeifactoren) uitscheiden, waardoor ze de uitrijping van stamcellen zouden kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld richting ontstekingscel. Verder bleek dat al een paar dagen na myocardinfarct de afzetting van littekenweefsel (collageen) begon, waardoor de ruimte die was ontstaan na het opruimen door macrofagen weer werd opgevuld, maar waardoor ook wandscheuring werd voorkomen. Na ongeveer één week waren er wel grote bloedvaten ontstaan, maar geen kleine bloedvaten die het weefsel van zuurstof en voedingsstoffen zouden kunnen voorzien.

Dit ontstekingsproces na myocardinfarct verloopt sneller en heviger in het cryo en reperfusie model dan in het ligatiemodel. Echter, in het ligatiemodel zagen we dat de linkerhartkamer groter en de hartwand dunner werd in vergelijking tot de andere twee modellen. Deze hermodellering van het hart is ongunstig voor de hartfunctie. Dit suggereert dus dat de hevigere ontstekingsreactie die optreedt na myocardinfarct in de andere modellen wellicht zorgt voor minder ongunstige hermodulering en derhalve suggereert dit dat ontsteking niet louter slecht is.

Vervolgens hebben we in kaart gebracht welke factoren (cytokinen en groeifactoren) een gunstig effect zouden kunnen hebben op stamcel-gemedieerde regeneratie van het hart. Voor stamcel-gemedieerde regeneratie moeten stamcellen eerst via de bloedbaan naar het hart migreren om daar tussen het hartweefsel plaats te nemen. In het hart moeten ze overleven. Vervolgens zullen stamcellen moeten delen om meer van dezelfde stamcellen te genereren en ze zullen moeten uitrijpen tot verschillende celtypes, onder andere vaatwandcellen en cardiomyocyten. Als laatste is het van essentieel belang dat deze uitgerijpte stamcellen integreren met het overgebleven hartweefsel om zo tot goed functionerend nieuw hartweefsel te komen. Deze processen dienen te worden gereguleerd door cytokinen en groeifactoren. In hoofdstuk 5 hebben we een overzicht gemaakt van de in de literatuur bekende factoren.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of er in het hart na myocardinfarct verandering optreedt van stamcel gerelateerde en bloedvatnieuwvorming gerelateerde cytokines en groeifactoren. Dit hebben we vergeleken met de aanwezigheid van ontstekingsgerelateerde factoren. In de eerste week na myocardinfarct waren met name de ontstekingsgerelateerde cytokines en groeifactoren sterk opgereguleerd, terwijl de hoeveelheid stamcel gerelateerde en bloedvatnieuwvorming gerelateerde groeifactoren nauwelijks was veranderd of in sommige gevallen zelfs was verminderd. Dus opregulatie of toediening van stamcel en bloedvatnieuwvormende factoren zullen mogelijk kunnen helpen in het dirigeren van de regeneratie van het afgestorven hart.

Na myocardinfarct is het infarctgebied bezaaid met inflammatoire cellen en overheersen de ontstekingsgerelateerde factoren. In dit licht leek het interessant om een type voorlopercel, de CD14+ monocyt, te bestuderen. Van deze cel is bekend dat het een macrofaag (een ontstekingscel) kan worden, maar wordt recentelijk ook gezegd dat het een bloedvatvoorlopercel (EPC) is. Hierdoor is deze cel mogelijk in staat om de lokale doorbloeding te verbeteren door een bloedvatcel te worden, maar zou hij ook kunnen bijdragen aan de ontstekingsreactie door een macrofaag te worden. We hebben het uiterlijk van deze CD14+ cellen uit het bloed van gezonde donoren vergeleken na 1 week

kweken in verschillende celgroeimedia die óf bloedvatcel óf macrofaag uitgroeï bevorderden. Opvallend was dat het uiterlijk van deze cellen na verschillende kweken bijna gelijk was. De cellen uit beide type celgroeimedia leken sterk op macrofagen en niet op EPCs. Echter, de macrofaagachtige cellen maakten wel veel eiwitten, met name bloedvatcel groeifactoren, waardoor ze mogelijk wel zouden kunnen bijdragen aan vaatnieuwvorming. Vervolgens hebben we bestudeerd of deze CD14+ cellen van patiënten met vernauwde coronairvaten door atherosclerose anders zouden uitgroeien. Bij atherosclerose zouden macrofagen kunnen bijdragen aan vergroting van de atherosclerotische plak en dus verdere vernauwing van de opening van het vat, terwijl EPCs nieuwe vaten kunnen vormen en dus zuurstoftekort van het hart kunnen voorkomen. We hebben in dit onderzoek CD14+ cellen van patiënten met pijn op de borst bij inspanning (stabiele angina pectoris, stabiele atherosclerotische plak op de binnenkant van een coronair arterie) vergeleken met patiënten met een gevorderd stadium van atherosclerose; patiënten met pijn op de borst in rust (instabiele angina pectoris, instabiele atherosclerotische plak). Van deze kweken viel op dat de CD14+ cellen van met name de patiënten met stabiele angina pectoris een nog duidelijker macrofaagachtig uiterlijk kregen. Dus het lijkt erop dat uit CD14+ cellen van deze patiënten geen bloedvatcellen uitrijpen om nieuwe vaten te maken, maar macrofagen die de ontsteking kunnen bevorderen.

Kortom, de CD14+ voorlopercel wordt een macrofaagachtige cel, zelfs onder omstandigheden die uitrijping tot bloedvatcel bevorderen. Maar, ondanks dat de CD14+ monocyt waarschijnlijk zelf geen bloedvatcel wordt, kan deze wel bijdragen aan de bloedvatnieuwvorming door de groeifactoren die hij maakt en uitscheidt.

Concluderend uit dit proefschrift kunnen we zeggen dat na myocardinfarct het hart wordt gedomineerd door een onstekingsreactie en dat dit de stamcel-gemedieerde regeneratie van het hart waarschijnlijk in de weg staat. Goede timing van stamcel-gemedieerde therapie is daarom belangrijk. In de periode nadat de dode cellen en gevaarlijke ontstekingscellen zijn opgeruimd en voordat de definitieve littekenvorming is begonnen, is het mogelijk voor stamcellen om te infiltreren. Daarnaast moeten de stamcellen door middel van toedienen van groeifactoren ook worden geholpen om het afgestorven hart te regenereren, dusdanig dat het niet te onderscheiden is van het gezonde myocard van voor het infarct.