

University of Groningen

Metabolic interventions in heart failure

Booij, Harmen

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:

2017

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

Citation for published version (APA):

Booij, H. (2017). *Metabolic interventions in heart failure*. Rijksuniversiteit Groningen.

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 wetenschappelijke samenvatting

Hartfalen is een groot gezondheidsprobleem. Het kans dat iemand hartfalen ontwikkelt tijdens zijn leven is bijna 1 op 3. De afgelopen jaren is de therapie voor hartfalen verbeterd. De prognose van hartfalen patiënten is vaak slechter dan voor patiënten met kanker. Het hart is als orgaan één van de grootverbruikers van energie in het lichaam. Er wordt gedacht dat een falend energie metabolisme een belangrijke oorzaak is voor het ontwikkeling van hartfalen. In dit proefschrift onderzochten we verschillende metabole behandelingen bij patiënten met hartziekten en bij proefdiermodellen. In het eerste deel onderzochten we klinische aspecten, waaronder de plaats van β -blockers die verschillende metabole bijwerkingen hebben. In dit eerste deel beschrijven we ook het effect van bypass-chirurgie van de kranslagaders (coronary artery bypass grafting, CABG) op de ontwikkeling van hartfalen in patiënten met diabetes. In deel 2 van dit proefschrift onderzochten we de rol van A kinase interacting protein 1 (AKIP1) op structurele en functionele veranderingen die het hart ondergaat wanneer hartfalen ontstaat. AKIP1 is een mitochondrieel eiwit dat een aangrijpingspunt zou kunnen vormen voor nieuwe behandelingen van hartfalen. Het effect van AKIP1 hebben we onderzocht in een transgeen muismodel, waarbij AKIP1 tot overexpressie was gebracht in hartspiercellen.

Deel 1: Metabole interventies na revascularisaties

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we de rol van β -blockers onderzocht bij laag risico patiënten met behouden linker ventrikelfunctie, die behandeld werden voor coronairlijden met CABG. Behandeling met β -blockers was niet geassocieerd met een vermindering van cardiovasculaire aandoeningen, zoals recidief coronairlijden (hartinfarct of pijn op de borst door vernauwing van de kransslagaders van het hart) en ziekenhuisopnames voor hartfalen.

Diabetes is een risicofactor voor hartfalen, wat vaak komt door een hogere kans op coronairlijden. In **hoofdstuk 3** onderzochten we of een bypassoperatie bij coronairlijden de kans op hartfalen verminderde bij patiënten met diabetes. In de groep onderzochte laag-risico patiënten die een bypassoperatie hadden ondergaan, was diabetes geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen. Dit werd niet voorafgegaan door nieuwe coronaire events of obstructief coronairlijden. Dit suggereert dat andere effecten van diabetes, zoals diabetische cardiomyopathie, verantwoordelijk waren voor de ontwikkeling van hartfalen.

Deel 2: AKIP1 in hartziekten

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de vermindering van de mitochondriële functie tijdens hartfalen. Dit zorgt voor een tekort aan energie in het hart en een

verhoogde productie van zuurstofradicalen (oxidatieve stress). Dit beschadigt verschillende structuren in het cellen van het hart, waaronder de mitochondriële membraan. Dit leidt tot verder verlies van mitochondriële functie en meer oxidatieve stress.

Daarna onderzochten we AKIP1 als potentieel aangrijpingspunt voor therapie tijdens de cardiale respons op acute en chronische belasting *in vivo*. AKIP1 is naar voren gekomen uit een screen waarbij expressie van genen is vergeleken bij verschillende experimentele modellen van hartfalen en pathologische hypertrofie. Hierbij zagen we dat er meer AKIP1 gemaakt werd in het hart. In cel-experimenten met hartspiercellen, zagen we dat AKIP1 gunstige (fysiologische) hypertrofie stimuleerde via activatie van de second messenger AKT. Daarnaast beschermde AKIP1 hartspiercellen tegen ischemische schade in verschillende *in vitro* en *ex vivo* modellen. Ook had overexpressie van AKIP1 een gunstig effect op de functie van mitochondriën doordat het mitochondriële energieproductie stimuleerde terwijl het de productie van zuurstofradicalen juist verminderde. In **hoofdstuk 5** onderzochten we de effecten van AKIP1 in genetisch gemodificeerde muizen waarbij AKIP1 tot overexpressie was gebracht in hartspiercellen. In tegenstelling tot *in vitro* studies, zorgde transgene hartspier-specifieke overexpressie van AKIP1 niet voor verbetering van hartfunctie na chronische belasting van het hart. We vonden wel dat AKIP1 zorgde voor een vermindering van infarct-grootte na ischemie-reperfusie schade (een model voor het acute myocardinfarct) doordat AKIP1 voorkwam dat de mitochondriële permeability transition (MPT) pore ontstond. De opening van de MPT pore is een essentiële stap in celdood na reperfusie. Deze bevindingen suggereren dat AKIP1 verder onderzocht zou moeten worden als aangrijpingspunt voor therapie bij ischemie-reperfusie schade na een hartinfarct. In **hoofdstuk 6** onderzochten we de effecten van AKIP1 na een inspanningsprotocol. Hartspier-specifieke overexpressie van AKIP1 zorgde voor toename van hartgewichten terwijl hartfunctie behouden bleef. Dit was geassocieerd met activatie van AKT. Samenvattend kunnen we dus concluderen dat AKIP1 niet zorgt voor een vermindering van de ontwikkeling van hartfalen, maar dat verhoogde AKIP1-expressie wel zorgt voor een toename van gunstige (fysiologische) hypertrofie na inspanning. Verder zorgt AKIP1 overexpressie in hartspiercellen voor kleinere infarcten, vermoedelijk doordat AKIP1 de vorming van dat de MPT pore tegengaat.

Vooruitblik naar de toekomst

Nu de behandeling van coronairlijden steeds verder verbetert, zal ischemisch hartfalen met verminderde kamerfunctie minder vaak voorkomen. In patiënten met een acuut coronair syndroom zorgt de huidige snelle revascularisatie voor een sterke vermindering van schade en voor een behoud van kamerfunctie. De medicatie die gegeven wordt na een hartinfarct, zou daarom nog eens tegen

het licht gehouden van de huidige tijd. Studies zoals die in **hoofdstuk 2**, zullen hopelijk de benadering van patiënten met coronairlijden veranderen. Op dit moment krijgen patiënten met stabiel coronairlijden nog vaak β -blockers, terwijl de effectiviteit hiervan in de afwezigheid van angina pectoris niet bewezen is. Verder predisponeren comorbiditeiten, zoals diabetes, voor verergering van coronairlijden waardoor hartfalen kan ontstaan. Maar deze comorbiditeiten hebben ook directe effecten op het hart, waaronder toxische en / of metabole effecten. Deze comorbiditeiten kunnen hierdoor leiden tot hartfalen door andere mechanismen dan coronairlijden, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**. We zouden toekomstig onderzoek moeten richten op therapeutische aangrijpingspunten in niet-ischemisch hartfalen.

Overexpressie van AKIP1 beschermd tegen reperfusie-schade. Ons onderzoek suggereert dat AKIP1 de infarctgrootte kan verminderen door de formatie van de MPT pore tegen te gaan. De MPT pore wordt gevormd tijdens acute ischemie-reperfusie. Hoewel de structuur van de MPT pore nog niet helemaal duidelijk is, zouden we de interactie tussen AKIP1 en de MPT pore moeten onderzoeken om te ontdekken hoe AKIP1 de formatie van de MPT pore tegengaat. Vervolgens zouden we een farmacologisch molecuul kunnen ontwerpen dat vergelijkbaar is met het functionele domein van AKIP1 en dit testen in een experimenteel model.

AKIP1 versterkt de fysiologische hypertrofie respons in het hart na een inspanningsprotocol, maar had geen effect op de pathologische hypertrofie respons. Het blijft een interessante vraag of het stimuleren van fysiologische hypertrofie zorgt voor verbetering in harten die pathologisch geremodelleerd zijn. Desalniettemin is het minder waarschijnlijk dat AKIP1 ons mogelijkheden biedt om pathologische hypertrofie te verbeteren omdat pathologische veranderingen van het hart niet verbeterden door AKIP1 overexpressie in ons *in vivo* model.