SAMENVATTING

Hartfalen is een aandoening waarbij het hart niet meer in staat is om genoeg bloed te pompen om aan de behoefte van het lichaam te voldoen. Het hart reageert op stress signalen, zoals een hartinfarct of een chronisch verhoogde bloeddruk, door te groeien (hypertrofie). Hypertrofie is in eerste instantie vaak een goede aanpassing van het hart om beter te kunnen samentrekken, maar door een nog onbekend mechanisme resulteert hypertrofie in een later stadium vaak in hartfalen, waarbij de hartwanden heel dun zijn en het hart slecht klopt. Er is op dit moment echter nog niet veel bekend over de signalen in de hartspiercel die hypertrofie en hartfalen veroorzaken. Een aantal van de bekende pro-hypertrofe signalen in de hartspiercel komen samen in de kern van de cel op de transcriptie factor myocyte enhancer factor-2 (MEF2), die alleen of samen met andere transcriptiefactoren bepaalde in het DNA gelegen genen kan activeren. In dit promotieonderzoek is de rol van MEF2 en van MEF2 gereguleerde genen tijdens de ontwikkeling van hypertrofie en hartfalen onderzocht.

Een belangrijk eiwit, dat hypertrofie veroorzakende signalen doorgeeft in de spiercellen van het hart, is het door calcium geactiveerde calcineurine. Van calcineurine is bekend dat het MEF2 kan activeren, maar men weet niet hoe deze activatie plaats vindt en niet wat het effect is van deze activatie. In hoofdstuk 2 tonen we aan dat calcineurine MEF2 kan activeren door het te laten binden aan een beter bekende calcineurine-gevoelige transcriptiefactor, genaamd NFAT. Hoewel van NFAT bekend is dat activatie leidt tot een hypertrofe respons van het hart, bleek dit voor MEF2 niet het geval. Remming van MEF2 activiteit in genetisch gemodificeerde muizen met extra actief calcineurine resulteerde niet in de remming van hypertrofie. Wel bleek MEF2 remming de ontwikkeling van hartfalen tegen te gaan in deze muizen. MEF2 remming verminderde namelijk de verwijding van de hartkamers (dilatatie) en het dunner worden van de hartwand. Door middel van MRI analyse hebben we laten zien dat MEF2 remming ook leidt tot een verbeterde hartfunctie in calcineurine muizen. Het feit dat MEF2 nauwelijks betrokken lijkt te zijn bij de ontwikkeling van hypertrofie, maar wel een rol speelt tijdens de overgang naar hartfalen werd bevestigd in muizen met meer MEF2 in het hart. De hartjes van deze muizen waren niet hypertroof, maar hadden wel verwijde kamers en dunne wanden.

In hoofdstuk 3 hebben we het effect van MEF2 activatie in individuele hartspiercellen verder onderzocht. In deze studie hebben we MEF2 geactiveerd in gekweekte hartspiercellen. Deze cellen vertoonden na 2 dagen dezelfde karakteristieken als cellen in falende harten; de cellen waren langer en dunner en vertoonden afbraak van de sarcomeer, een onderdeel van de cel dat nodig is voor het samentrekken van de spier. Met behulp van de microarray techniek hebben we

geanalyseerd welke genen door MEF2 geactiveerd worden. Eén van de direct door MEF2 geactiveerde genen die we gevonden hebben is DMPK. Van dit eiwit is bekend dat het een rol speelt in het ontstaan van een specifieke skeletspier aandoening. Het tegen houden van nieuwe DMPK aanmaak in de gekweekte hartspiercellen bleek de door MEF2 veroorzaakte elongatie en sarcomeer afbraak te remmen. DMPK speelt dus waarschijnlijk een belangrijke rol in de pathologische verandering van hartspiercellen tijdens hartfalen.

Vanwege de sterke gelijkenis tussen hartjes van MEF2 transgene muizen en van muizen die het eiwit MLP missen (de MLP knockout muis), een model voor een erfelijke vorm van hartfalen, hebben we in hoofdstuk 4 onderzocht of MEF2 een rol zou kunnen spelen in erfelijke vormen van hartfalen. Door MLP knockout muizen te kruisen met zogeheten MEF2 reporter muizen hebben we aangetoond dat MEF2 activiteit inderdaad erg verhoogd is in de afwezigheid van MLP. Echocardiografie liet echter zien dat remming van MEF2 activiteit niet leidt tot verminderde dilatie of tot functie verbetering van het hart in MLP knockout muizen.

Daar een chronisch verhoogde bloeddruk een risicofactor is voor de ontwikkeling van hartfalen hebben we in hoofdstuk 5 onderzoek gedaan naar de effecten van MEF2 remming in een muismodel voor verhoogde bloeddruk. In tegenstelling tot de positieve effecten van MEF2 remming in de calcineurine muis, resulteerde MEF2 remming niet in functie verbeteringen van het hart tijdens verhoogde bloeddruk. Het functioneren van deze hartjes bleek zelfs iets slechter te zijn na MEF2 inactivatie. Verder onderzoek toonde aan dat dit zou kunnen komen omdat afwezigheid van MEF2 activiteit de nodige aanpassingen in energie huishouding in het hart tegenwerkt, in het geval van aanhoudende hoge bloeddruk.

Samenvattend hebben we in dit proefschrift aangetoond dat MEF2 activatie in het hart niet verantwoordelijk is voor het ontstaan van hypertrofie van het hart, maar direct kan leiden tot de ontwikkeling van hartfalen. MEF2 remming lijkt echter niet de beste therapie tegen hartfalen, omdat een basale MEF2 activiteit nodig is voor enkele gunstige aanpassingen van het hart tijdens stress. Verder onderzoek zou zich moeten richten op het onderscheiden van ‘goede’ en ‘slechte’ door MEF2 geactiveerde genen. Toekomstige therapeutische strategieën zouden gebruik kunnen maken van remming van de ‘slechte’ MEF2 gereguleerde genen, zoals wellicht DMPK.