

Association of herpes virus infections and arterial disease

Citation for published version (APA):

Plagis-Span, A. H. M. (1991). *Association of herpes virus infections and arterial disease*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1991

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

Vele cardiovasculaire ziekten vinden hun oorzaak in atherosclerosis. Een groot aantal complexe interacties zijn betrokken bij het ontstaan van atherosclerose. Aan de ene zijde spelen cellululaire en humorale bloed componenten een rol, aan de andere zijde zijn daarbij bestanddelen van de vaatwand betrokken. In het algemeen wordt "endotheel beschadiging" gezien als de eerste fase in het ontstaan van een atherosclerotische lesie. Echter noch de primaire oorzaken noch de volgorde van de gebeurtenissen die resulteren in een atherosclerotische vaatwand beschadiging zijn volledig bekend. Een van de hypothesen is dat virale infecties van de vaatwand door beschadiging van het endotheel het atherosclerotische proces kunnen initiëren.

In deze dissertatie worden een aantal aspecten van "endotheel beschadiging" door herpesvirussen bestudeerd.

Hoofdstuk I beschrijft de mogelijke relatie tussen virale infectie en atherosclerose. De doelstellingen van de dissertatie en de hoofdlijnen van de studie worden geschetst.

In hoofdstuk II wordt aan de hand van de literatuur een overzicht gegeven van de pathogenese van atherosclerose door virale infectie. Endotheel beschadiging *in vivo* en *in vitro*, en endotheel-leukocyt interacties zijn in detail beschreven.

In hoofdstuk III en IV wordt de ontwikkeling van een *in vivo* model beschreven voor het onderzoek naar de hypothese betreffende de relatie tussen virus en de ontwikkeling van atherosclerose. Ratten gevoed met een hoog-cholesterol dieet zijn gebruikt als controle groep in deze studie. Licht-microscopisch onderzoek toont een toename in leukocyt adhesie aan het endotheel van de vaatwand, migratie van leukocyten naar het subendothelium, en vet ophoping in het endotheel in ratten geïnfecteerd met het cytomegalovirus (CMV) aan. Ratten gevoed met een hoog cholesterol dieet, waarvan het bekend is dat het atherosclerose kan induceren, vertonen soortgelijke veranderingen. De ultrastructurele studie beschreven in hoofdstuk IV toont eveneens boven beschreven morfologische veranderingen aan. Echter naast de boven genoemde veranderingen worden: een toename in lipiden in het subendothelium, de aanwezigheid van lymphocyten en van "foam" cellen in het subendothelium, en een lossere contact van endotheel cellen met de basale membraan waargenomen. Dit laatste fenomeen wordt alleen gezien in CMV-geïnfecteerde ratten. Het suggereert dat de rol van CMV in atherogenese onder andere plaats heeft door middel van de volgende stappen: virus infectie van de vaatwand veroorzaakt een lossere binding tussen het endotheel en de basale membraan. Ook wordt een toename in leukocyt-adhesie geïnitieerd door virus infectie. Deze adherente cellen, waaronder granulocyten, kunnen het lossere gebonden endotheel makkelijker beschadigen en dit kan uiteindelijk resulteren in een vaatwand beschadiging.

Gezien het feit dat *in vivo* adhesie van leukocyten aan endotheel cellen optreedt na virus infectie wordt *in vitro* deze adhesie nader onderzocht. Monocyt, granulocyt, en trombocyt adhesies zijn bestudeerd na herpesvirus infectie, met name herpes simplex virus (HSV-1) en CMV zijn in deze studies gebruikt. De *in vitro* experimenten tonen aan dat beide virus infecties resulteren in een toename in monocyt- en granulocyt-adhesie aan endotheel cellen (hoofdstuk V, VI, VII, VIII). De toename in beide adhesies vindt plaats wanneer er nog geen cytopathologie waarneembaar is en wanneer slechts een percentage van de endotheel cellen is geïnfecteerd (hoofdstuk V, VI). De trombocyt adhesie neemt echter niet toe na virus

infectie (hoofdstuk VII). De monocyt en granulocyt reageren echter verschillend met het virus-geïnfecteerd endotheel. Meer granulocyten dan monocyt binden aan het geïnfecteerd endotheel (hoofdstuk VII). Maar ook een verschil in virus effect wordt waargenomen. De toename in monocyten en granulocyt adhesie aan HSV-1 geïnfecteerd endotheel wordt gemeten wanneer niet-geïnfecteerde cellen geïncubeerd worden met het medium afkomstig van HSV-1-geïnfecteerde cellen (hoofdstuk V, VII), hetgeen suggereert dat oplosbare factoren verantwoordelijk zijn voor de toename in het adhesie. Echter, de adhesie gemeten na CMV infectie wordt niet geïnduceerd door oplosbare factoren aanwezig in het medium van geïnfecteerde cellen (hoofdstuk VI, VII). Het laatste resultaat suggereert dat de monocyten- en granulocyt-adhesie aan HSV-1 geïnfecteerd endotheel wordt veroorzaakt door secretie van een adhesie-stimulerende factor(en), terwijl de adhesie van monocyt en granulocyt aan CMV-geïnfecteerd endotheel waarschijnlijk een cel-gebonden fenomeen is.

De toename in monocyten en granulocyt-adhesie geïnduceerd door beide herpes virussen wordt geremd door tunicamycine behandeling (hoofdstuk V, VI, VII), hetgeen suggereert dat zowel de monocyten als de granulocyt-adhesie tot stand komt door de expressie van glycoproteïnen op de endotheel membraan na virus infectie.

Een mogelijk mechanisme van een verhoogde granulocyt-adhesie na CMV infectie is beschreven in hoofdstuk VIII. Op endotheel cellen geïnfecteerd met CMV komt een activatie-antigeen tot expressie. Dit activatie-antigeen wordt herkend door de monoclonale antistof (moab) ENA1. Moab ENA1 reageert met een membraan gebonden endotheel-antigeen dat overeenkomstige eigenschappen heeft met ELAM-1, waarvan bekend is dat het is betrokken bij granulocyt-adhesie. Incubatie met het anti-interleukine-1 (anti-IL-1) remt de expressie van het ELAM-1 achtig molecuul, en remt de virus-geïnduceerde granulocyt-adhesie. De adhesie van granulocyten kan ook geremd worden na incubatie van granulocyten met het moab IB4 (gericht tegen CD18, aanwezig op de membraan van granulocyten). De resultaten verkregen na CD18 incubatie suggereren dat de granulocyt-adhesie aan niet geïnfecteerd endotheel afhankelijk is van het CD18 glycoproteïne en virus infectie resulteert in een opwaardering van dit CD18-afhankelijk mechanisme. Bovengenoemde resultaten duiden erop dat de virus-geïnduceerde granulocyt-adhesie wordt gereguleerd door het volgende mechanisme: Virus infectie van het endotheel resulteert in de productie van IL-1 en deze autocrine IL-1 productie veroorzaakt de expressie van het ELAM-1 molecuul, dat op haar beurt bindt met het putatieve ligand aanwezig op de granulocyt membraan. Daarnaast vindt de virus-geïnduceerde granulocyt-adhesie ook door een CD18 glycoproteïne-afhankelijk mechanisme plaats.

In hoofdstuk IX worden de experimentele resultaten belicht tegen een bredere achtergrond. Hieruit blijkt dat virus infectie waarschijnlijk meerdere mechanismen op gang brengt die kunnen leiden tot vaatwand beschadiging.

