

# NOXious oxidative stress : from head toe too and back

## Citation for published version (APA):

Kleikers, P. W. M. (2014). *NOXious oxidative stress : from head toe too and back*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20141208pk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## DOI:

[10.26481/dis.20141208pk](https://doi.org/10.26481/dis.20141208pk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Chapter 8**

### **Summary**

Myocardial infarction, stroke and peripheral artery disease present a high mortality, morbidity and disability burden for society. They appear to share a common underlying process in which reactive oxygen species (ROS) are key players.

With respect to utilising this pathomechanistic insight in a therapeutic manner, scavenging ROS with antioxidants did not result in clinical benefit. Most likely this was due to the fact that ROS fulfil also essential signalling roles.

Here a different, more promising approach is pursued: preventing already the formation of damaging ROS by inhibiting the disease-relevant enzyme, NADPH oxidase (NOX), and at the same time leaving physiological ROS formation from other sources untouched.

Several vascular forms of NOX exist (1, 2, 4 and 5). In this thesis NOX4 and 5 are identified and validated as new targets for stroke therapy. Surprisingly, this approach is absolutely specific for the brain. Despite the common underlying oxidative stress, in myocardial infarction and peripheral artery disease, no role of any NOX was found in these conditions. For NOX4, even cell-specificity could be established, suggesting a predominant role in endothelial apoptosis and blood-brain-barrier breakdown.

In the course of these studies we found discrepancies between our own findings and the literature. We discovered a publication bias leading to an over-representation of positive, often statistically underpowered studies. Thus research quality became another aspect of this thesis and concludes in a call for randomised controlled trials also at the pre-clinical level (pRCT). Such an approach will enhance the translatability of preclinical research in general.

Collectively, NADPH oxidases have cell- and disease-specific effects. NOX4 and 5 were identified as novel targets in stroke. Further development may now lead to the first ever neuroprotective therapy for this devastating condition.

**Chapter 9**  
**Samenvatting**

Hartinfarct, beroerte en perifeer vaatlijden leggen een hoge last op de maatschappij in termen van mortaliteit, morbiditeit en invaliditeitslast. Ze lijken eenzelfde onderliggend proces te delen, waarin reactieve zuurstof deeltjes (ROS) een sleutelrol spelen.

Met betrekking tot het gebruik van dit pathomechanistische inzicht leidde het wegvangen van ROS door antioxidanten, niet tot klinische verbetering. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat ROS ook essentiële signaleringsrollen vervullen.

Hier wordt een andere veelbelovende benadering nagestreefd: de vorming van schadelijke ROS tegengaan door het remmen van het ziekte-relevante enzym NADPH oxidase (NOX), waarbij tegelijkertijd de fysiologische ROS vorming uit andere bronnen onaangeroerd blijft.

Er bestaan verschillende vasculaire vormen van NOX (1, 2, 4 en 5). In dit proefschrift worden NOX4 en 5 geïdentificeerd en gevalideerd als nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling van een beroerte. Verrassenderwijs blijkt deze benadering specifiek voor de hersenen te zijn. Ondanks de overeenkomstige onderliggende oxidatieve stress bij een myocardinfarct en perifeer vaatlijden, werd onder deze omstandigheden géén rol van NOX aangetoond. Voor NOX4 kon zelfs cel-specificiteit worden vastgesteld, hetgeen duidt op een overheersende rol in endotheliale apoptose en beschadiging van de bloed-hersen-barrière.

Tijdens deze studies kwamen verschillen tussen onze bevindingen en de literatuur aan het licht. We ontdekten een publicatiebias die leidt tot een oververtegenwoordiging van positieve studies met vaak een te lage statistische power. Kwaliteit van onderzoek werd zo een ander aspect van dit proefschrift en eindigt in een oproep voor gerandomiseerde gecontroleerde studies ook op pre-klinisch niveau (pRCT). Een dergelijke aanpak zal de vertaalbaarheid van preklinisch onderzoek in het algemeen verbeteren.

In conclusie worden cel- en ziekte-specifieke effecten van NADPH oxidasen beschreven. NOX4 en 5 worden geïdentificeerd als nieuwe aangrijpingspunten bij een beroerte. Verdere ontwikkeling zou vervolgens kunnen leiden tot de eerste neuroprotectieve behandeling ooit voor deze verwoestende aandoening.