

Nitric oxide and vascular remodeling

Citation for published version (APA):

Schulten, H. M. (2004). *Nitric oxide and vascular remodeling*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2004

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.

Summary

Vascular endothelial cells are crucial in preserving the patency of blood vessels. Nitric oxide (NO), is constitutively produced by endothelial cells and is an important secreted factor and has a prominent role in the maintenance of function and anatomy of the vessel and is considered as an atheroprotective molecule.

A hall mark of endothelial dysfunction is the loss of atheroprotective properties of the endothelial lining. Chronic endothelial dysfunction will result in atherosclerotic plaque formation that leads to a lumen-narrowing stenosis when outward remodeling of the vessel fails to compensate for vessel wall thickening. Restenosis, the pathological remodeling of a vessel, after coronary angioplasty in order to reopen an artery after initial lumen-narrowing stenosis, is caused by endothelial damage and leads to a recurrent narrowing of the vessel, characterized by neointimal growth, in 30–40% of all patients undergoing angioplasty. Less production of NO by the damaged and impaired functioning endothelial cells may be the cause of restenosis which makes NO an interesting potential target for the prevention of restenosis. This thesis studies the role of NO in vascular remodeling in mice with damaged endothelial cells and/or impaired endothelial function.

Diet-induced hypercholesterolemia results in impaired function of endothelial cells that is characterized by less bioavailable NO. Changes in blood flow drive both acute and long term compensatory responses that eventually result in normalization of wall shear stress. In order to accommodate these responses endothelial cells produce substances like NO. Despite observed endothelial dysfunction in hypercholesterolemic mice outward vascular remodeling was not impaired to chronic increases of blood flow, questioning the role of the endothelium in this phenomenon.

Estrogen protects against heart and coronary diseases and inhibits the vascular response to injury. In this thesis data are provided showing that estrogen's protection is NO dependent. The healthy endothelium produces small quantities of NO, but immense production of NO is produced by other cells, only after the expression of an inducible nitric oxide synthase (iNOS). This thesis proves that estrogen modulates iNOS expression and that this causes estrogen protection against vascular damage in normocholesterolemic mice.

One of the features of hypercholesterolemia is a reduced activity of the enzyme, endothelial NO synthase (eNOS), in which both less NO and simultaneously superoxide is produced that combines with NO to the powerful oxidizing molecule, peroxynitrite. In this thesis we show that neointimal growth can be inhibited by local gene transfer of eNOS after vascular damage in hypercholesterolemic mice.

The data of this thesis provide several possible therapies against the pathological responses to vascular injury. Special balloon catheters introducing eNOS gene immediately after angioplasty or coated stents eluting NO or estrogen may serve as potential therapies against restenosis.

Samenvatting

De endotheelcellen van bloedvaten zijn van essentieel belang in de homeostase van bloedvaten. Stikstofoxide (NO), dat door de endotheelcellen continu wordt aangemaakt, speelt een belangrijke rol in het behoud van een normale functie en vaatwandstructuur van bloedvaten.

Restenose, de vasculaire remodulering van een bloedvat, treedt op in 30–40% van de gevallen na een zogenaamde ‘dotterprocedure’ (ballondilatatie) of stentimplantatie waarbij de lumenvernauwende stenose wordt opgeheven maar ook tevens het endotheel wordt beschadigd en ten gevolge hiervan het vat door neointimale ingroei opnieuw dichtslibt. Verminderde NO productie door beschadigde en/of slecht functionerende endotheelcellen ligt mogelijk hieraan ten grondslag en herstel van NO productie kan dus een mogelijke therapie zijn om deze vorm van vasculaire remodulering tegen te gaan. In dit proefschrift wordt bestudeerd wat de rol is van NO in vasculaire remodulering in muizen met beschadigd endotheel en/of verslechterde endotheelfunctie.

Verhoogde cholesterolspiegels in het bloed door een vetrijk dieet leidt tot een verslechterde endotheelfunctie gekenmerkt door verminderde biologische beschikbaarheid van NO. Verhoogde bloedsnelheid door een bloedvat leidt acuut tot het uitzetten van het bloedvat en een chronische blootstelling aan verhoogde bloedsnelheid leidt tot structurele veranderingen in de vaatwand om zo de door het bloed gegenereerde krachten op de endotheelcellen en vaatwand te normaliseren. Hierbij wordt door het endotheel stoffen geproduceerd zoals NO om deze aanpassing te faciliteren. Ondanks de verslechterde aangetoonde endotheelfunctie in hypercholesterolemische muizen zijn deze toch in staat om hun vaatwandstructuur aan te passen aan veranderde bloedperfusie omstandigheden, waarbij de rol van het endotheel in deze ter discussie gesteld kan worden.

Oestrogenen hebben een beschermende functie tegen hart en vaatziekten en inhiberen de pathologische vaatwandremodulering t.g.v. endotheelbeschadiging. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat NO een rol speelt in deze bescherming. NO wordt door endotheelcellen in kleine hoeveelheden geproduceerd, maar kan ook in grote hoeveelheden door andere cellen worden aangemaakt, alleen nadat een bepaald enzym, “induceerbaar NO synthase” (iNOS), tot expressie is gekomen

onder invloed van bepaalde prikkels waaronder ontstekingsreacties. In dit proefschrift wordt aangetoond dat oestrogenen de expressie van iNOS negatief beïnvloeden en dat dit zorgt voor oestrogenprotectie ten gevolge van vaatwandbeschadiging in normocholesterolemische muizen.

Hypercholesterolemie wordt gekenmerkt door een verminderde activiteit van het enzym, endotheliaal NO synthase (eNOS), waardoor naast (verminderde) NO productie ook superoxide wordt geproduceerd dat vervolgens met NO reageert tot het schadelijke peroxy-nitriet. In dit proefschrift laten we zien dat de neointimale groei van de vaatwand tegengegaan kan worden met behulp van gentherapie waarbij het eNOS gen lokaal wordt toegediend na vaatwandbeschadiging in hypercholesterolemische muizen.

Dit proefschrift biedt verscheidene mogelijke therapieën aan om de pathologische remodelering, restenose, die optreedt na vaatwandbeschadiging t.g.v. een procedurele ingreep om het vat te heropenen te behandelen. Te denken valt aan applicatiemethoden waarbij het eNOS gen bij ballondilatatie met een speciale catheter lokaal toegediend kan worden en of ge-coate stents die NO of oestrogenen vrijgeven.