

Catecholamines, angiotensin II and the neointima

Citation for published version (APA):

Bruijns, R. (2000). *Catecholamines, angiotensin II and the neointima: a search for the cause of the relative insensitivity of the neointima for a 1-adrenoceptor blockade*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20000420rb>

Document status and date:

Published: 01/01/2000

DOI:

[10.26481/dis.20000420rb](https://doi.org/10.26481/dis.20000420rb)

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

Het proces van vasculaire remodelering na vaatwandschade is zeer complex. In dit proefschrift is gekeken naar het effect van de groeifactor angiotensine II (AngII) op de neointimale groei na beschadiging van de arteria carotis van de rat. In het bijzonder is gekeken naar de rol van de α_1 -adrenoreceptoren en het sympathische zenuwstelsel (figuur 4.4).

Uit eerder onderzoek is gebleken dat de AngII respons na ballondenudatie van de arteria carotis van de rat verschilt tussen mediale en neointimale gladde spiercellen. De mediale gladde spiercellen zijn gevoelig voor α_1 -adrenoreceptoren blokkade en de neointimale gladde spiercellen niet. Dit proefschrift probeert een verklaring te vinden voor de relatieve ongevoeligheid van de neointima voor α_1 -adrenoreceptoren blokkade.

In het eerste experimentele hoofdstuk (hoofdstuk 2) is gekeken naar de hoeveelheid en locatie van de boodschapper RNA (mRNA) bij verschillende tijdstippen na ballondenudatie van de arteria carotis van de rat. Uit de resultaten blijkt dat er α_1 -adrenoreceptoren aanwezig zijn in de gevormde neointima en dat de hoeveelheid, maar niet het subtype of de distributie van de α_1 -adrenoreceptoren verandert in de tijd. Dat de hoeveelheid receptoren veranderd is na ballondenudatie kan tevens worden aangetoond via een receptor bindingsstudie (hoofdstuk 4).

Een andere verklaring voor het gebrek aan gevoeligheid van de beschadigde neointima in de arteria carotis van de rat voor α_1 -adrenoreceptoren blokkade na infusie van AngII is de hoeveelheid catecholamine die vrij gemaakt wordt na stimulatie met AngII. Resultaten uit hoofdstuk 3 tonen aan dat de aanmaak van het mRNA voor het norepinephrine transporter (NET) gen opgereguleerd is en dat beschadigde vaten ontvankelijker zijn voor de door AngII geïnduceerde toename in het NET mRNA. Aangezien het NET zorg draagt voor de opname van vrijgekomen catecholamines is het zeer goed mogelijk dat het NET belangrijk is voor de regulatie van de groeirespons van zowel beschadigde als intacte bloedvaten na stimulatie met AngII.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen catecholamines vrijgemaakt uit de sympathische zenuwuiteinden (neuronaal), die de arteria carotis van de rat omgeven, en de catecholamines vrijgemaakt uit de bijnier, die via het bloed de arteria carotis bereiken (systemisch), is in hoofdstuk 4 enkel de neuronale catecholamines verwijderd met behulp van een chemische sympathectomie met 6-OHDA. Deze resultaten bevestigen eerdere studies dat de α_1 -adrenoreceptoren verantwoordelijk zijn voor de door AngII geïnduceerde groeirespons in onbeschadigde bloedvaten. Nieuw in deze studie is de bevinding dat die respons neuronaal geregeld is en niet systemisch. Echter de neointima blijft ongevoelig voor sympathische denervatie. Wellicht wordt de neointimale groeirespons na AngII stimulatie systemisch gereguleerd, dit in tegenstelling tot de neuronale regulatie van de onbeschadigde media. Resultaten uit hoofdstuk 5 tonen echter aan dat noch de catecholamines afkomstig van de bijnier, noch de α_1 -adrenoreceptoren bijdragen aan de AngII geïnduceerde neointimale groei.

In hoofdstuk 6 is gekeken of innervatie, of beter het gebrek aan innervatie, belangrijk is voor intimale groei in humane vaten. Er is gekeken naar de innervatie status van de anastomose regio van gestenoseerde getransplanteerde menselijke bloedvaten en naar dezelfde bloedvaten vóór transplantatie met een panel van antilichamen gericht tegen verschillende epitopen aanwezig in sympathische zenuwen. De resultaten tonen dat er geen bewijs is voor een bijdrage van de sympathische zenuwen in de intimale groei in getransplanteerde humane bloedvaten.

In conclusie kan gesteld worden dat de resultaten in dit proefschrift een verdere verklaring geven voor de rol van AngII en het sympathische zenuwstelsel in de neointimale groei van beschadigde bloedvaten. Vooraleer is het duidelijk geworden dat neointimale en mediale gladde spiercellen verschillend reageren op AngII en

catecholamine stimulatie. Het is daarom zeer belangrijk om het effect van bepaalde therapieën ter voorkomen van restenose ook daadwerkelijk te onderzoeken in experimentele modellen waarbij al een intima aanwezig is. Voorts zijn wij van mening dat sympathische innervatie niet belangrijk is in de door AngII-geïnduceerde toename in neointimale groei. Aangezien resultaten in dit proefschrift aantonen dat de neointima van humane vaten niet geïnnerveerd is lijkt het ons weinig zinvol om de sympathische innervatie als aangrijppunt voor een potentiële behandelingsmethode tegen restenose te gebruiken.