

Emerging roles of small and long non-coding RNAs in Cardiac Disease

Citation for published version (APA):

Beijnsberger, S. (2019). *Emerging roles of small and long non-coding RNAs in Cardiac Disease*. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190522sh>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190522sh](https://doi.org/10.26481/dis.20190522sh)

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

In the studies described in this thesis I investigated the cause and development of heart failure. Heart failure is a disease in which the heart is unable to pump sufficient amount of blood to the rest of the body. This causes symptoms such as shortness of breath, fatigue, and swelling (edema). Heart failure can be caused by a heart infarct, a viral infection in the heart muscle, chronic hypertension, or by a combination of obesity, diabetes and high blood pressure. The increased workload and stress experienced by the heart muscle causes compensation, in which the heart muscle grows (hypertrophy) to meet the body's needs. Unfortunately, on the long-term this will lead to more damage to the heart tissue and a deteriorated heart function. Heart failure is difficult to diagnose; there are several examinations necessary such as blood tests, physical exam, and for example an ultrasound of the heart. After diagnoses, a treatment plan will be prepared, with the goal to alter for example the cause of heart failure. These treatments can include: treatment of high blood pressure, a surgery to place a stent or a new heart valve, or treatment of arrhythmia caused by the damage heart muscle. Despite the effective treatment options, there are still many patients that suffer from heart failure. In the Netherlands 7,700 people die every year due to this devastating disease.

In the chapters of this thesis I looked for new opportunities to better understand heart failure, and tried to find new treatment options. I investigated new molecules at a cellular- and organ-level that can influence the development of heart failure. The specific molecules I studied are called non-coding RNA molecules. In this thesis I showed you that one of these molecules, *Neat1*, was essential for the development of hypertrophy while the heart muscle was under great pressure. We used a mouse model in which this molecule is deleted. In normal, control mice, an increased workload leads to growth of the heart muscle. However, the mice which did not have the *Neat1* molecule anymore, turned out to not develop a bigger heart and moreover they did not developed heart failure (**Chapter 4**). Additionally we show that another non-coding RNA molecule, *mascrNA*, the multiplication and distribution of a viral infection in the cardiac muscle cells can counteract. We used animal cardiac muscle cells that were infected with a virus. After the addition of the *mascrNA* molecule we saw that the viral infection was inhibited (**Chapter 5**). In the last research chapter of this thesis I described a project in which we determined the effect of adding a non-coding RNA molecule, *miR-200c*, to cardiac muscle (cells), in cell culture as well as in mouse models. We saw that the *miR-200c* molecule caused the cardiac muscle cell to grow and possibly also caused heart failure. Future investigation has to find out how this *miR-200c* molecule exactly functions and if we perhaps can inhibit the expression to maintain a normal heart function or to prevent dysfunction (**Chapter 6**).

In conclusion, non-coding RNA molecules play an important role in the development of heart failure and improve the knowledge about cellular mechanisms involved that can cause this disease.



Samenvatting

In de studies die beschreven staan in dit proefschrift onderzocht ik de oorzaak en ontwikkeling van hartfalen. Onder hartfalen verstaan we het onvermogen van het hart om voldoende bloed naar de rest van het lichaam te pompen. Hierdoor ontstaan er symptomen zoals kortademigheid, vermoeidheid en het vasthouden van vocht. Hartfalen kan ontstaan door een hartinfarct, virale infectie van de hartspier, langdurige hoge bloeddruk, of door een combinatie van overgewicht, suikerziekte en hoge bloeddruk. Door de verhoogde werkdruk en stress die het hart ervaart, treedt er compensatie op, waardoor de hartspier groeit (hypertrofie) om aan de behoefte van het lichaam te voldoen. Helaas leidt dit op lange termijn tot meer schade aan het hartweefsel en tot een verslechterde hartfunctie. Hartfalen is moeilijk te diagnosticeren; er zijn meerdere onderzoeken voor nodig zoals bloedonderzoek, lichamelijk onderzoek, en b.v. een echo maken van het hart. Na de diagnose wordt er een behandelplan opgesteld, met als doel invloed uit te oefenen op b.v. de oorzaak van hartfalen. Denk aan de behandeling van hoge bloeddruk, een operatie ondergaan waarbij b.v. een stent of een nieuwe hartklep wordt geplaatst, of het behandelen van hartritmestoornissen die kunnen ontstaan door de schade aan het hart. Ondanks de effectiviteit van deze behandelingen, zijn er nog steeds veel patiënten die lijden aan hartfalen. In Nederland overlijden jaarlijks 7,700 mensen aan deze ziekte.

In de hoofdstukken van dit proefschrift zocht ik naar aangrijpingspunten om hartfalen beter te kunnen begrijpen, en om nieuwe behandelmethoden te kunnen ontwikkelen. Hiervoor zocht ik op cellulair- en orgaan-niveau naar moleculen die van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van hartfalen. De specifieke moleculen die ik onderzocht noemen we niet-coderende RNA moleculen. In dit proefschrift laat ik zien dat een van deze moleculen, *Neat1*, een essentiële bijdrage levert aan het ontstaan van een vergroot hart tijdens een verhoogde belasting van het hart. We gebruikten een muismodel waarin dit molecuul niet meer voorkomt. Bij gewone, controle muizen leidt een verhoogde werkdruk van het hart tot een vergrote hartspier. Echter, de muizen die het *Neat1* molecuul niet hebben, bleken geen vergroot hart en daarbij ook geen hartfalen te ontwikkelen (**Chapter 4**). Verder laten we zien dat een ander niet-coderend RNA molecuul, *mascrRNA*, het vermeederen en verspreiden van een virale infectie in hartspiercellen kan tegen gaan. We gebruikten hiervoor dierlijke hartspiercellen die geïnfecteerd werden met een virus. Na toevoeging van het *mascrRNA* molecuul zagen we dat de virale infectie werd geremd (**Chapter 5**). In het laatste onderzoekshoofdstuk beschrijf ik het project waarin we bekeken wat het effect was van het toevoegen van een niet-coderend RNA molecuul, *miR-200c*, aan de hartspier(cellen), zowel in celkweek als in muismodellen. We zagen hier dat het *miR-200c* molecuul een vergrote hartspiercel kan veroorzaken en daarbij mogelijk ook hartfalen. Verder onderzoek moet uitwijzen, hoe dit precies in z'n werk gaat en of we eventueel dit molecuul kunnen remmen om een goede hartfunctie te behouden of dysfunctie te voorkomen (**Chapter 6**).

In conclusie, niet-coderende RNA moleculen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van hartfalen en geven een nieuwe kijk op de cellulaire mechanismen die deze ziekte kunnen veroorzaken.

