

Metabolic phenotyping of the pressure-overloaded heart

Citation for published version (APA):

Geraets, I. (2020). *Metabolic phenotyping of the pressure-overloaded heart: Focus on model development*. APS Groep. <https://doi.org/10.26481/dis.20200124ig>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200124ig](https://doi.org/10.26481/dis.20200124ig)

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

The general aim of this thesis was to develop experimental models for pressure overload-induced heart failure to enable the further study of the underlying molecular mechanisms contributing to the development of heart failure, as well as the study of various metabolic interventions to rescue the pressure-overloaded heart.

Chapter 1 provides a general introduction on cardiac pressure overload and the contributing role of alterations in substrate metabolism and protein turnover in the development of pressure overload-induced heart failure. Additionally, the aim and the outline of this thesis have been described in greater detail.

Chapter 2 highlights the current state of knowledge regarding substrate transporters (of both predominant and alternative substrates), and their key role in substrate utilization in the (pressure-overloaded) heart. Moreover, this chapter summarizes the main findings regarding expression levels and cellular distribution of these transporters in the pressure-overloaded heart, and emphasizes their potency as therapeutic target to combat the development of cardiac hypertrophy and heart failure.

Chapter 3 describes our developed *in vitro* cardiomyocyte model that closely mimics the main characteristics (increased glucose uptake, increased protein synthesis and expression of hypertrophic genes, and reduced contractile function) of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. This model implies that metabolic changes occur before structural and functional changes in the pressure-overloaded heart. Moreover, this model will allow us in the future to (i) unravel the mechanisms behind this process in more detail, and to (ii) study whether metabolic interventions could prevent cardiac structural and functional changes. Our first metabolic interventions were aimed at decreasing glucose uptake. These interventions forced the cardiomyocytes to increase fatty acid utilization, resulting in restoration of contractile function, thereby supplying proof-of-concept that metabolic interventions can be used successfully to treat the hypertrophic heart.

Chapter 4 describes metabolic changes in relation to changes in protein synthesis and cardiac function in an *in vivo* animal model of advanced stage pressure overload. Although the model was originally designed to study early-stage heart failure, alterations in cardiac

function and profound metabolic abnormalities were more representative for end-stage heart failure. Therefore, future research should focus on the refinement of this model towards a more slowly progressive model of pressure overload.

Chapter 5 tested the hypothesis whether human stem cell-derived cardiomyocytes could function as a relevant human tool to study heart failure of metabolic origin. This chapter gives insight into the metabolic profile of human stem cell-derived cardiomyocytes and provides a novel cell line-derived *in vitro* model to study cardiac insulin resistance. Future research may focus on the implementation of stem cell-derived cardiomyocytes in a model of pressure overload-induced heart failure, allowing us to make the translation of the findings presented in chapters 3 and 4 towards a human setting.

Chapter 6, the general discussion, provides an overview on currently used models to study pressure overload-induced cardiac hypertrophy and failure. Moreover, our novel findings were discussed in more detail, an elaborated view on alterations in substrate uptake, oxidation and protein synthesis during the development of heart failure was given, and possible targets for metabolic intervention were highlighted.

In conclusion, this thesis presents the importance of changes in substrate metabolism during the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure. These findings extend the current knowledge on heart failure pathophysiology and may contribute to discovering new therapeutic targets.

Samenvatting

De algemene focus van dit proefschrift lag bij het ontwikkelen van experimentele modellen voor een type chronisch hartfalen waarbij de linkerventrikel van het hart een hogere druk moet genereren om bloed in de aorta te pompen (zoals aortaklepstenose en door hoge bloeddruk geïnduceerd hartfalen). Deze modellen stelde ons in staat om onderliggende mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van deze vorm van hartfalen beter te kunnen bestuderen. Daarnaast zijn deze modellen gebruikt om verschillende metabole interventies te testen die gericht zijn op het voorkomen/behandelen van overdruk-geïnduceerd hartfalen.

De algemene introductie in **hoofdstuk 1** gaat in op de rol van veranderingen in substraatmetabolisme en eiwitsynthese tijdens de ontwikkeling van overdruk-geïnduceerd hartfalen. Daarnaast worden de algemene doelstelling en de inhoud van deze thesis in detail beschreven.

Hoofdstuk 2 gaat in op de huidige kennis met betrekking tot substraattransporters en hun functie in het substraatverbruik door het hart dat blootgesteld is aan overdruk. Daarnaast worden in dit hoofdstuk de voornaamste bevindingen met betrekking tot expressieniveaus en cellulaire distributie van deze transporters in het aan overdruk blootgestelde hart weergegeven. Tevens wordt nadruk gelegd op het feit dat deze transporters een potentieel therapeutisch target kunnen vormen in de strijd tegen hartfalen.

Hoofdstuk 3 beschrijft ons ontwikkeld *in vitro* cardiomyocyte model waarin de voornaamste karakteristieken (toegenomen glucose opname, toegenomen eiwitsynthese en expressie van hypertrofie genen, en afgenomen contractie functie) van overdruk-geïnduceerde cardiale hypertrofie worden weergegeven. Dit model impliceert dat metabole veranderingen vooraf gaan aan structurele en functionele veranderingen in het aan overdruk blootgestelde hart. Daarnaast zorgt dit model ervoor dat we in de toekomst (i) onderliggende mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van hartfalen nader kunnen onderzoeken, en dat we (ii) metabole interventies kunnen testen die ons wellicht in staat stellen om cardiale structurele en functionele veranderingen tegen te gaan. Onze eerste metabole interventies waren gericht op het verlagen van de glucose-opname. Deze interventies forceerden cardiomyocyten om meer gebruik te maken van vetzuren als

substraat, wat resulteerde in een verbeterde contractiele functie. Deze resultaten bevestigen de hypothese dat metabole interventies nuttig kunnen zijn in het tegengaan en/of behandelen van cardiale hypertrofie.

Hoofdstuk 4 beschrijft metabole veranderingen in relatie tot veranderingen in eiwitsynthese en cardiale functie in een *in vivo* diermodel met een gevorderd stadium van hartfalen. Hoewel het model aanvankelijk was opgezet om metabole veranderingen in het vroege stadium van hartfalen te bestuderen, pasten de waargenomen veranderingen in cardiale functie en in metabolisme meer bij een eindstadium van hartfalen. Verder onderzoek zal zich moeten richten op het verfijnen van dit model, dat wil zeggen naar een model waarbij de veranderingen ten gevolge van cardiale overdruk zich meer geleidelijk ontwikkelen.

In **Hoofdstuk 5** testten we de hypothese dat uit humane stamcel-gegenereerde cardiomyocyten kunnen fungeren als een relevant humaan *in vitro* model voor het bestuderen van hartfalen met metabole origine. Dit hoofdstuk geeft inzicht in de metabole profielen van stamcellen en stamcel-gegenereerde cardiomyocyten en introduceert een nieuw *in vitro* model voor het bestuderen van cardiale insulineresistentie. Toekomstig onderzoek zou zich moeten focussen op de implementatie van deze stamcel-gegenereerde cardiomyocyten in een model van overdruk-geïnduceerd hartfalen. Dit zou uiteindelijk kunnen bijdragen aan het vertalen van onze bevindingen (opgedaan in hoofdstuk 3 en 4) naar een humane setting.

De algemene discussie in **hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de huidige modellen die gebruikt worden om overdruk-geïnduceerde hypertrofie en hartfalen te bestuderen. In dit hoofdstuk worden onze nieuwe bevindingen uitvoerig bediscussieerd en wordt een overzicht gegeven van veranderingen in substraatopname, substraatoxidatie en eiwitsynthese tijdens de ontwikkeling van hartfalen. Daarnaast worden potentiële metabole targets in meer detail besproken.

Tot slot wordt in deze thesis het belang van veranderingen in substraatmetabolisme tijdens het ontwikkelen van overdruk-geïnduceerde hypertrofie en hartfalen aangegeven. Deze

bevindingen vullen de huidige kennis met betrekking tot de pathofysiologie die ten grondslag ligt aan het ontstaan van hartfalen aan, en kunnen hierdoor bijdragen aan het vinden van nieuwe potentiële targets.

