

The complement system and cardiovascular disease

Citation for published version (APA):

Hertle, E. (2016). *The complement system and cardiovascular disease: the CODAM study*.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

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.

Nederlandstalige samenvatting

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Nederlandstalige samenvatting

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste doodsoorzak wereldwijd. Hart- en vaat-ziekten is een verzamelbegrip voor aandoeningen van de bloedvaten, bijvoorbeeld in het hart, de hersenen of in de benen. Aandoeningen van de bloedvaten kunnen leiden tot een hartinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden, ook wel etalagebenen genoemd. Deze ziekten vormen een grote last zowel voor patiënten als voor de gezondheidszorg. Daarom is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de oorzaken van hart- en vaatziekten. Het ontdekken van oorzaken voor ziekten kan bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. Reeds bekende oorzaken van hart- en vaatziekten zijn laaggradige ontsteking, ongezonde en slecht functionerende vaten (vaatdisfunctie) en slagaderverkalking (atherosclerose). Leefstijlfactoren zoals overgewicht en roken kunnen leiden tot laaggradige ontsteking van de bloedvaten. In de loop van de tijd leidt laaggradige ontsteking tot vaatdisfunctie. Door een verslechterde functie van de binnenbekleding van de bloedvaten (het endotheel) ontstaat bijvoorbeeld endotheeldisfunctie. Een van de gevolgen van endotheeldisfunctie is slagaderverkalking, de verharding en vernauwing van de vaatwanden. Vernauwing van de slagaders zorgt voor een verslechterde bloed- en zuurstofvoorziening en kan leiden tot de afsluiting of scheuring van vaten. Door afgesloten vaten kan bloed minder goed aan- en afgevoerd worden en functioneren de weefsels minder goed, zoals bij etalagebenen, of kunnen deels afsterven, zoals bij een hartinfarct of beroerte.

In de laatste jaren is er bijzondere belangstelling voor de rol van het afweersysteem gekomen in het ontstaan van hart- en vaatziekten. Het afweersysteem zorgt niet alleen voor de afweer tegen indringers, maar speelt ook een belangrijke rol in het initiëren van ontsteking en het aansturen van weefselvernieuwing en -herstel. Het afweersysteem is ook betrokken bij het onderhoud van de bloedvaten, en onderzoek laat zien dat het afweersysteem een rol speelt in ontsteking van de bloedvaten, vaatdisfunctie en slagaderverkalking.

Een belangrijk onderdeel van het afweersysteem is het complementsysteem. Het complementsysteem bestaat uit verschillende eiwitten, de zogenaamde complementfactoren. Complementfactoren zijn aanwezig in het bloed en in de weefsels en kunnen via kettingreacties aanleiding geven tot productie van lokstoffen en signaalstoffen en kunnen bijdragen aan het opruimen van beschadigde weefsels. Een kettingreactie kan bijvoorbeeld gestart worden door het herkennen van beschadigde weefsels. Die kettingreacties van complementactivatie kunnen verlopen via drie verschillende routes: de klassieke route, de lectineroute en de alternatieve route. Alle drie deze routes maken eigen signaalstoffen vrij en ze monden uit op een gezamenlijke eindroute. Het voortschrijden van de kettingreactie tot de gezamenlijke eindroute leidt onder meer tot de productie van krachtige complementsignaalstoffen. Complementsignaalstoffen veroorzaken ontsteking, daarom kan overmatige activatie van het complementsysteem aanzienlijke schade toebrengen aan de weefsels.

In dit proefschrift onderzochten we de rol van het complementsysteem in het ontstaan van hart- en vaatziekten. Daarbij hebben we gebruik gemaakt van de CODAM studie. In het bloed van deelnemers van de CODAM studie hebben we de hoeveelheden van verschillende complementfactoren gemeten, en gekeken of deze samenhangen met laaggradige

ontsteking, endotheeldisfunctie, slagaderverkalking en het krijgen van hart- en vaatziekten. De belangrijkste bevindingen zijn hieronder beschreven:

Factoren van de alternatieve route bevorderen het ontstaan van hart- en vaatziekten

De kettingreactie van de alternatieve route kan spontaan en door toeval gestart worden. Eerder onderzoek in mensen heeft laten zien dat spontane sterke en ongerichte activatie van de alternatieve route tot schade aan het oog kan leiden. Dit suggereert dat een grotere hoeveelheid alternatieve complementfactoren in het bloed kan leiden tot meer spontane en ongerichte complementactivatie in de bloedvaten, met als gevolg beschadiging van de vaten. In dit proefschrift hebben we drie complementfactoren van de alternatieve route gemeten: twee factoren die deel vormen van de kettingreactie, en één factor die als aanjager van de kettingreactie werkt. Grotere hoeveelheden van alle drie factoren van de alternatieve route hingen samen met meer ontsteking en meer endotheeldisfunctie. Daarnaast gaf een grotere hoeveelheid van de aanjager een hoger risico op het krijgen van hart- en vaatziekten. Dit suggereert dat het spontane starten van de alternatieve route inderdaad bij kan dragen aan vaatschade, en dat in het bijzondere het aanjagen van de kettingreactie het ontstaan van hart- en vaatziekten bevordert.

Factoren van de klassieke route en de lectineroute hebben zowel beschermende als beschadigende effecten op het hart- en vaatstelsel

De kettingreacties van de klassieke route en de lectineroutes worden beide gestart door het herkennen van gevaarsignalen, zoals bijvoorbeeld afvalproducten of beschadigde weefsels. Uit onderzoek in proefdieren is gebleken, dat het starten van kettingreacties via de klassieke route en de lectineroute beschermend kan zijn tegen slagaderverkalking. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de klassieke route en de lectineroute belangrijk zijn voor het opruimen van afvalproducten en dat minder afvalproducten leiden tot minder hart- en vaatziekten. In dit proefschrift hebben we factoren van de klassieke route en de lectineroute gemeten die gevaarsignalen kunnen herkennen. Het bleek dat zowel grote als ook kleine hoeveelheden van deze herkenningsfactoren samenhangen met meer ontsteking of het ontstaan van hart- en vaatziekten. Dit suggereert een tweeledige rol van de klassieke route en de lectineroute in mensen: Aan de ene kant bestaan er beschermende effecten op het vaatstelsel. Daardoor kan een tekort aan herkenningsfactoren leiden tot onvoldoende opruiming van afvalproducten. Dit kan het ontstaan van hart- en vaatziekten bevorderen. Aan de andere kant veroorzaakt een teveel aan herkenningsfactoren van de klassieke route en de lectineroute overmatige complementactivatie. Dit kan bijdragen aan ontsteking en vaatschade.

De meest sterke complementsignaalstoffen hangen niet samen met hart- en vaatziekten

Vanuit de gezamenlijke eindroute kunnen complementsignaalstoffen vrijgemaakt worden. Het is bekend dat deze complementsignaalstoffen verschillen in de mate waarin ze ontsteking kunnen aanjagen. Eerder onderzoek in proefdieren liet zien, dat al deze complementsignaalstoffen de ontwikkeling van slagaderverkalking bevorderen. In onze studies hing een signaalstof van gematigde sterkte samen met slagaderverkalking. Echter hingen de twee sterkste complementsignaalstoffen niet samen met slagaderverkalking of hart- en vaatziekten. Dit suggereert dat de sterkte van complementsignaalstoffen niet bepalend is voor de mate waarin ze samenhangen met hart- en vaatziekten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat complementsignaalstoffen voornamelijk binnen weefsels vrijgemaakt worden. Mogelijk is de hoeveelheid in het bloed geen heel goede weerspiegeling van de hoeveelheid complementsignaalstoffen die binnen de weefsels geproduceerd is.

Conclusie

Dit proefschrift laat zien dat complementfactoren in het bloed samenhangen met de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. In het bijzonder leidt spontane en ongerichte complementactivatie via de alternatieve route tot ontsteking, endotheeldisfunctie en het ontstaan van hart- en vaatziekten. Daarentegen leiden zowel een teveel als een tekort van herkenningsfactoren van de klassieke route en de lectineroute tot ontsteking en het ontstaan van hart- en vaatziekten. Echter is mogelijk het meten van de sterkste complement-signalstoffen in het bloed geen goede weerspiegeling van de bijdrage van complementactivatie aan hart- en vaatziekten.

Deze bevindingen geven inzicht in het ontstaan van hart- en vaatziekten in mensen en kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe preventie- en behandelmethoden. Complementfactoren van de alternatieve route zijn mogelijk geschikt voor het voorspellen van de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten. Dat vergroot de mogelijkheid om mensen met een verhoogd risico te herkennen en vroeger en intensiever te behandelen. Daarnaast zijn deze bevindingen bemoedigend voor vervolgonderzoek, om methoden te ontwikkelen die leiden tot de remming van spontane complementactivatie via de alternatieve route.