

Matricellular proteins : crucial regulators of cardiac remodeling

Citation for published version (APA):

Swinnen, M. (2010). *Matricellular proteins : crucial regulators of cardiac remodeling*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2010

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.

Heart Failure (HF) afflicts over 15 million Europeans and results in increased hospitalization and mortality. The major causes of heart failure are ischemic heart disease, hypertension and viral infection of the heart.

With the increasing mean age of the global population, the incidence of HF is increasing and the number of patients at risk of developing this condition is expected to grow. Despite clinical standards, improved medical technologies, better understanding of the pathogenesis of heart failure is essential to improve diagnosis and treatment strategies. The research conducted in this thesis describes the role of a subset of matricellular proteins (MCPs) and their clinical implications in heart disease. Generally, this thesis adds new insights regarding cardiac remodeling during physiological aging, viral myocarditis or after myocardial infarction directing to improved treatment of heart disease.

Chapter 2 describes the protective character of Thrombospondin-2 (TSP-2), a matricellular protein, in cardiac aging. TSP-2 guards against cardiac injury, cardiomyocyte suffering and impaired cardiac function as seen in aged TSP-2 deficient mice. TSP-2 can influence the cardiac matrix by decreasing matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and increasing tissue transglutaminase (tTG) activity levels both protecting extracellular matrix degradation, cardiac dilatation and dysfunction. Furthermore, TSP-2 can influence cardiomyocyte survival by inducing Src/Akt signaling via CD47-mediated activation both *in vivo* and *in vitro*. Additionally, gene transfer of TSP-2 in TSP-2 deficient mice, completely blunted cardiac aging compared with control treated mice resulting in reduced cardiac injury, fibrosis and improved cardiac function.

In chapter 3, we described the implication of TSP-2 during Coxsackievirus B3 (CVB3)-induced viral myocarditis. Myocardial inflammation appears to play a central role in the pathogenesis of viral myocarditis and the progression to dilated cardiomyopathy. TSP-2 is able to avert the detrimental consequences of viral myocarditis. This was due to decreased cardiac inflammatory responses and decreased MMP-2 and MMP-9 activities. TSP-2 preserves its protective role by eliminating inflammatory T-cells reducing tissue injury and disease. Furthermore, TSP-2 is involved in the extra-thymic generation of regulatory T-cells via its interaction with CD47 on activated CD4⁺ T-cells.

Summary

Regulatory T-cells will protect against exaggerated inflammatory responses and cardiomyocyte death during viral myocarditis. TSP-2-overexpression diminished cardiac inflammation and improved cardiac function during viral myocarditis.

In chapter 4, the function of the matricellular protein SPARC after MI is described. SPARC-gene deficiency resulted in disorganized and fragmented granulation tissue and altered collagen scar formation and maturation in the infarcted myocardium that manifested with regular cardiac rupture after MI. SPARC protein expression was significantly increased in the infarcted left ventricle at 7 and 14 days after MI. SPARC appears to play an essential role in the healing process by maintenance of the structural integrity of the heart after MI. Treatment with TGF-beta rescued the fatal cardiac rupture in SPARC KO mice, suggesting the involvement of SPARC in TGF-beta signaling after MI. Both in vivo and in vitro experiments showed an important role for SPARC in TGF-beta signaling. Additionally, adenoviral-mediated SPARC gene transfer advanced collagen maturation and protected against fatal cardiac dysfunction and rupture after MI. Together these results indicate an important clinical implication of SPARC in ischemic heart disease.

In conclusion, this thesis explains the importance of matricellular proteins during cardiac remodeling during cardiac aging, viral myocarditis and ischemic heart disease. This research emphasizes the potential of matricellular proteins to influence intracellular signaling cascades and provides novel insights to develop diagnostic tools for clinical implications in cardiovascular disease.

Hartfalen treft meer dan 15 miljoen Europeanen en resulteert in een toegenomen hospitalisatie en mortaliteit. De voornaamste oorzaken van hartfalen zijn ischemisch hartlijden, hypertensie en virale infectie van het hart. Met de toegenomen gemiddelde leeftijd van de globale bevolking stijgt uiteraard ook de incidentie van hartfalen en het aantal risico-patiënten dat hartfalen zal ontwikkelen, dreigt nog toe te nemen. Ondanks de huidige klinische normen, blijft het beter begrijpen van de pathogenese van hartfalen essentieel voor de vooruitgang van diagnostische en therapeutische strategieën. De resultaten die geleid hebben tot dit proefschrift, beschrijven de rol van een aantal matricellulaire eiwitten en hun klinische toepasbaarheid bij hartlijden. In het algemeen verbreedt dit proefschrift de kennis over cardiale remodelering bij het ouder worden van het hart, virale myocarditis of na het doormaken van een hartinfarct waardoor verbeterde behandeling van deze hartaandoeningen mogelijk wordt.

Hoofdstuk 2 omschrijft het beschermende karakter van thrombospondine-2 (TSP-2), een matricellulair eiwit, tijdens het ouder worden van het hart. TSP-2 beschermt tegen hartschade en een gestoorde hartfunctie zoals gediagnosticeerd kan worden bij oude TSP-2 deficiënte muizen. TSP-2 oefent ook een invloed uit op de matrix van het hart door een reductie te induceren in matrix metalloproteinase(MMP)-2 niveau's en weefsel transglutmainase niveau's te doen toenemen en zo bescherming te bieden tegen extracellulaire matrix afbraak, cardiale dilatatie en disfunctie van het hart. Anderzijds kan TSP-2 ook een rol spelen bij het overleven van hartspiercellen door Src/Akt signalering te induceren via CD47-gemedieerde activatie zowel in vivo als in vitro. Additioneel, voorkwam TSP-2 gen-transfer veroudering van het hart in TSP-2 deficiënte muizen wat eveneens resulteerde in verminderde hartschade, fibrose en een verbeterde hartfunctie in vergelijking met de controle behandeling.

Hoofdstuk 3 beschrijft de implicatie van TSP-2 bij Coxsackievirus-B3 (CVB3)-geïnduceerde virale myocarditis. De ontstekingsreactie in het hart blijkt een voorname rol te spelen bij de pathogenese van virale myocarditis en de progressie tot gedilateerde cardiomyopathie. TSP-2 kan de schadelijke

gevolgen van virale myocarditis voorkomen via afgenomen ontstekingsreacties en lagere MMP-2 en MMP-9 activiteiten. TSP-2 vervult een beschermende rol via het elimineren van inflammatoire T-cellen om zo weefselschade en ziektes te verminderen. Verder is TSP-2 eveneens betrokken bij de aanmaak van regulatoire T-cellen buiten de thymus via de interactie met CD47, aanwezig op geactiveerde CD4-positieve T-cellen. Regulatoire T-cellen beschermen tegen extreme ontstekingsreacties die de sterfte van hartspiercellen bevorderen tijdens virale myocarditis. Overexpressie van TSP-2 vermindert de ontsteking van het hart en verbetert eveneens de hartfunctie tijdens virale myocarditis.

In hoofdstuk 4 wordt de functie van het matricellulaire eiwit SPARC na een hartinfarct beschreven. Deficiëntie van het SPARC-gen resulteert in gedesorganiseerd en gefragmenteerd granulatie weefsel, gewijzigde collageen littekenvorming en -maturing in het geïnfarctiseerde hartweefsel dat zich manifesteert in cardiale ruptuur na een hartinfarct. Eiwitexpressie van SPARC nam sterk toe in het geïnfarctiseerde linker ventrikel tussen 7 en 14 dagen na het doormaken van een hartinfarct. SPARC blijkt een voorname rol te spelen in het helingsproces na een hartinfarct door het behoud van de structurele integriteit van het hart. Behandeling met TGF-beta beschermt de SPARC-deficiënte muizen tegen cardiale ruptuur, dat de betrokkenheid van SPARC bij TGF-beta signalering na een hartinfarct doet vermoeden. Additioneel verbeterde SPARC gen transfer de maturatie van collageen en bood tevens bescherming tegen hartdisfunctie en ruptuur na een hartinfarct. Deze resultaten tonen de belangrijke klinische toepasbaarheid van SPARC aan bij ischemisch hartlijden.

Concluderend beschrijft dit proefschrift het belang van matricellulaire eiwitten bij cardiale remodelering tijdens het ouder worden van het hart, virale myocarditis en ischemisch hartlijden. Dit onderzoek benadrukt het potentieel van matricellulaire eiwitten om intracellulaire signalerings-cascades te beïnvloeden en levert tevens nieuwe inzichten om betere diagnostische hulpmiddelen te ontwikkelen voor klinische toepassingen bij harfalen.