

PPARs as modulators of cardiac remodelling

Citation for published version (APA):

Smeets, P. J. H. (2008). *PPARs as modulators of cardiac remodelling*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20081204ps>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20081204ps](https://doi.org/10.26481/dis.20081204ps)

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 Netherlands, cardiovascular disease is the primary cause of death. It is expected that the prevalence of heart failure will increase due to aging and increased survival after myocardial infarction. Therefore, heart failure represents a serious socio-economic burden requiring further research for new therapies.

This thesis starts with a brief conceptual description of myocardial remodelling and heart failure (Chapter 1). The possible association of ligand-activated transcription factors called peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and cardiac disease is being discussed. Given their role in the control of myocardial fatty acid metabolism as well as inflammation, the main aim of this thesis is to study the role of PPARs in cardiac remodelling during the development of hypertrophy and after regional myocardial infarction.

The different cardiac disorders described in the review paper (Chapter 2), i.e., ischemia-reperfusion, myocardial infarction (MI) and cardiac hypertrophy, are all accompanied by activation of pro-inflammatory processes. Attenuation of the inflammatory response might therefore exert significant salutary effects on the cardiac muscle. Each of the three PPAR isoforms ($-\alpha$, $-\delta$ and $-\gamma$) is endowed with the dual capacity to modulate both metabolism and inflammation. In this way these nuclear receptors are likely to interfere with cardiac remodelling, ultimately affecting cardiac energy homeostasis, apoptosis, fibrosis, and possibly angiogenesis. However, detailed molecular understanding about the regulation of the transactivating and transrepressing properties of the PPAR isoforms is required. Such knowledge will allow optimal use of the therapeutic potential of PPARs in the diseased heart.

One of the research questions formulated in chapter 1 aimed at investigating whether PPAR α and PPAR δ interfere with inflammatory signalling, more specifically nuclear factor- κ B (NF- κ B), and whether this interference modulates the hypertrophic response. This study is described in chapter 3 dealing with the relationship between PPAR and NF- κ B. Activation of NF- κ B is considered as an essential step in the development of cardiac hypertrophy. The findings in chapter 3 demonstrate that in the cardiac muscle cell inflammatory and hypertrophic stimuli converge on NF- κ B. In addition, the transcription factors PPAR and NF- κ B are functionally intertwined in their ability to regulate hypertrophic and inflammatory processes in the cardiac muscle cell. The close relationship between hypertrophy and inflammation is also of great importance from a clinical point of view since chronic low-grade inflammation is thought to play a significant role in cardiac hypertrophy and failure. PPARs are able to inhibit myocardial inflammation and hypertrophy via inhibition of NF- κ B.

Chapter 4 deals with the question whether the lack of PPAR α resulted in altered cardiac responses after chronic pressure overload. PPAR α $^{-/-}$ and wild-type mice were subjected to transverse aortic constriction (TAC) for 28 days. The absence of PPAR α resulted in a more pronounced hypertrophic response and cardiac dysfunction, associated with an enhanced expression of markers of inflammation and extracellular matrix remodelling. These findings

indicated that PPAR α exerts salutary effects during pressure overload-induced cardiac hypertrophy. Additionally, in chapter 5 it was investigated which genes are affected by PPAR α during chronic pressure overload. The left ventricular gene expression profile was determined using a microarray set-up. TAC resulted in more extensive changes in gene expression in PPAR α -/- mice than in wild-type mice. Many of the hypertrophy related genes were related to development, signal transduction, actin filament organization, and collagen synthesis. Compared to wild-type, PPAR α -deficient hypertrophied hearts revealed enrichment of gene clusters related to immune response, extracellular matrix remodelling, inflammatory signalling pathways and oxidative stress. These findings therefore demonstrated that, in addition to lipid metabolism, PPAR α is an important modulator of the immune- and inflammatory response in the cardiac muscle.

Chapter 6 described the effects of MI in wild-type and PPAR α -/- mice, resulting in improved survival, lower incidence of cardiac rupture, smaller infarct size, less cardiac dilatation and better preservation of ejection fraction and fractional shortening in mice lacking PPAR α . Furthermore, PPAR α deficiency simultaneously promotes cardiomyocyte hypertrophy and maintains the degree of capillarization in the non-ischemic remote myocardium, accompanied by improved hemodynamical outcome after MI. In this study the pro and cons of treatment with PPAR α ligands in coronary heart disease are being questioned.

Finally, a general discussion is presented in chapter 7 concerning the main findings, their clinical implications, and future lines of research. In general, it is tempting to speculate that PPARs serve as therapeutic targets to inhibit inflammatory signalling and, consequently, prevent hypertrophic growth of the heart. However, delineation of the exact role of PPARs, especially PPAR α , during MI appears to be complicated, as in addition to its metabolic and anti-inflammatory effects, it may differentially influence the infarct healing process and the remodelling of the remote, viable myocardium. Future studies are warranted to delineate the role and mode of action of each PPAR isoform in cardiac disease.

SAMENVATTING

In Nederland vormen cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak. Men verwacht dat de prevalentie van hartfalen wegens het verouderen van de bevolking en de verhoogde overleving na een hartinfarct zal toenemen. Daarom heeft hartfalen een grote sociaal-economische impact en is verder onderzoek voor nieuwe therapieën vereist.

Dit proefschrift begint met een korte conceptuele beschrijving van cardiale remodelering en hartfalen (Hoofdstuk 1). De mogelijke rol van ligand-geactiveerde transcriptiefactoren, *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), in diverse hartaandoeningen wordt besproken. Gezien hun controlerende rol in vetzuurmetabolisme en ontstekingsprocessen in het hart, is het belangrijkste doel van dit proefschrift de effecten van PPARs te bestuderen tijdens de ontwikkeling van hypertrofie en na een hartinfarct.

De verschillende hartaandoeningen die in het tweede hoofdstuk worden beschreven, namelijk ischemie-reperfusie, hartinfarct en hypertrofie gaan allen gepaard met activatie van ontstekingsprocessen. De vermindering van de ontstekingsreactie kan daarom positieve effecten hebben voor de hartspier. Elk van de drie PPAR subtypes ($-\alpha$, $-\delta$ en $-\gamma$) heeft de eigenschap om zowel metabolisme als ontsteking te moduleren. Op deze wijze interfereren deze receptoren met cardiale remodelering en beïnvloeden zo energiehomeostase, apoptose, fibrose en mogelijk angiogenese in het hart. We missen echter nog een gedetailleerde kennis van de moleculaire eigenschappen, namelijk transactivatie en transrepressie, van de PPAR subtypes. Door dergelijke kennis kan het therapeutische potentieel van PPARs in het zieke hart optimaal benut worden.

Één van de onderzoeksvragen uit hoofdstuk 1 was gericht op de rol van PPAR α en PPAR δ in ontstekingsprocessen: interfereren PPAR α en PPAR δ met één van de belangrijkste ontstekingsfactoren, *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), en moduleert dit hypertrofie? Deze vraag werd in hoofdstuk 3 behandeld. Activering van NF- κ B wordt beschouwd als een essentiële stap in de ontwikkeling van cardiale hypertrofie. De bevindingen in hoofdstuk 3 tonen aan dat in de hartspiercel NF- κ B een gemeenschappelijke factor vormt in ontsteking en hypertrofie. PPAR en NF- κ B zijn functioneel met elkaar geassocieerd om hypertrofie en ontsteking in de hartspiercel te reguleren. Het verband tussen hypertrofie en ontsteking is ook van groot belang vanuit een klinisch standpunt aangezien chronische ontstekingen een significante rol in hypertrofie en hartfalen spelen. PPARs kunnen dus zowel ontsteking als hypertrofie remmen via remming van NF- κ B.

Hoofdstuk 4 behandelt de vraag of het gebrek aan PPAR α resulteert in een andere reactie van het hart na een chronische drukbelasting. Bij PPAR α -/- en wildtype muizen werd de aortaboog (*transverse aortic constriction*, TAC) vernauwd voor 28 dagen. De afwezigheid van PPAR α resulteert in meer uitgesproken hypertrofie, verminderde functie van het hart, en een verhoogde expressie van genen betrokken bij ontstekingsprocessen en de extracellulaire matrix. Deze bevindingen wijzen erop dat PPAR α positieve effecten heeft tijdens een

verhoogde drukbelasting. In hoofdstuk 5 werd bestudeerd welke genen door PPAR α worden beïnvloed tijdens een chronische drukbelasting. De genexpressie van het linker ventrikel werd bepaald door middel van een microarray experiment. TAC resulteerde in beduidend meer veranderingen op genexpressie niveau in PPAR α -/- muizen ten opzichte van wildtype muizen. Veel van de aan hypertrofie verwante genen waren betrokken bij ontwikkeling, signaaltransductie, actine-filamenten organisatie, en collageen synthese. Vergeleken met wildtype muizen hebben PPAR α -/- muizen met hypertrofe harten een verrijking van clusters met genen die betrekking hebben tot het immuunsysteem, extracellulaire matrix, ontstekingsprocessen en oxidatieve stress. Deze bevindingen tonen daarom aan dat, naast vetzuurmetabolisme, PPAR α een belangrijke modulator is van de immuun- en ontstekingsreacties in de hartspier.

Hoofdstuk 6 beschreef de gevolgen van een hartinfarct in wildtype en PPAR α -/- muizen. PPAR α -/- muizen hadden een betere overleving, minder cardiale ruptuur, een minder groot infarct, minder hartdilatatie en een betere ejectiefractie. Voorts zorgt de deficiëntie van PPAR α voor meer cardiale hypertrofie, behoud van capillairen in het niet ischemische myocard, en voor een betere hemodynamica. In deze studie worden de voor- en nadelen in de behandeling van een hartinfarct met PPAR liganden in vraag gesteld.

Tot slot volgt in hoofdstuk 7 een algemene bespreking betreffende de belangrijkste bevindingen, hun klinische implicaties, en toekomstige onderzoeksmogelijkheden. Het is verleidelijk om te stellen dat PPARs in therapieën gebruikt kunnen worden om ontstekingsprocessen te remmen en, bijgevolg, de hypertrofie van het hart te remmen. Naast de effecten op metabolisme en ontsteking, heeft PPAR α een verschillende invloed op het helingsproces na een hartinfarct en remodelering van het gezonde weefsel. Toekomstige studies zijn noodzakelijk om de rol en het mechanisme van elke PPAR subtype in het hart te bestuderen.