



Samenvatting

Radiotherapie is een effectieve behandelmodaliteit tegen kanker, maar draagt ook bij aan het ontstaan van late toxiciteit als gevolg van schade aan het omgevende normale weefsel, zoals het hart en bloedvaten. Er is echter weinig bekend over de onderliggende mechanismen en de relatieve bijdrage van beschadigde kleine bloedvaten op late hartschade na bestraling al of niet in combinatie met chemotherapie of tyrosine kinase remmers. In dit proefschrift trachten wij inzicht te geven in de oorzaken van hartschade na bestraling en anthracycline chemotherapie.

In hoofdstuk 2 beschrijven we de toepassing van een muizenmodel om acute (20 weken) en late (40 en 60 weken) histologische en functionele effecten van verschillende eenmalige bestralingsdoses (2, 8, 16 Gy) op het hart te onderzoeken. Met deze studie tonen wij aan dat bestraling de cardiale structuur en microvasculaire functie beïnvloedt in een dosis- en tijdafhankelijke manier, met substantiële schade na intermediaire en hoge dosis bestraling (8-16 Gy) en minder afwijkingen na een lage dosis (2 Gy).

Een hoge serum cholesterol spiegel is geassocieerd met ouderdom-gerelateerde atherosclerose, een aandoening die ook geïnduceerd wordt door bestraling in ApoE^{-/-} muizen die net als mensen met een Westers dieet, een hoge serum cholesterol spiegel hebben. In hoofdstuk 3 beschrijven we de resultaten van een behandeling van ApoE^{-/-} muizen met een eenmalig bestralingsdosis op het hart van 2, 8 en 16 Gy. Wij vonden een vroege en uitgesproken ontstekingsreactie en microvasculaire lekkage in het hart, en atherosclerotische veranderingen in middelgrote coronaire slagaders.

Het risico van cardiale schade na anthracycline en bestraling is eerder herkend, maar er is weinig bekend over het risico als deze behandelingen gecombineerd worden met remmers van de epidermale groei factor receptor 2 (ErbB2). Daarom onderzochten wij in hoofdstuk 4 het effect van deze gecombineerde behandelingen op groei en overleving van gekweekte cardiomyocyten. Daarnaast onderzochten wij de histomorfologie en microvasculaire schade bij muizen die behandeld werden met bestraling of anthracycline alleen of in combinatie met de ErbB2-remmer lapatinib. Terwijl bestraling en anthracycline hartschade veroorzaakten, vonden wij geen toename van schade als ErbB2 werd geblokkeerd.

Endotheelcellen die de binnenbekleding van bloedvaten vormen, zijn zeer stralengevoelig. Endoglin, een co-receptor van TGF- β 1 is essentieel voor angiogenese en komt voornamelijk tot expressie in prolifererende vasculaire endotheelcellen. Daarom zou endoglin een belangrijke rol kunnen spelen bij de re-vascularisatie van beschadigde cardiale bloedvaten.

Hoofdstuk 5 toont aan dat bestraling geïnduceerde endotheelschade onafhankelijk is van endoglin expressie. Echter, een laag niveau van endoglin expressie beperkt de vroege

ontstekingsreactie en fibrose in ons muizen model met bestraling geïnduceerd cardiale schade.

Het beter begrijpen van de onderliggende mechanismen van bestraling geïnduceerde hartschade kan leiden tot de ontwikkeling van interventiestrategieën.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift richten wij ons op strategieën om bestraling geïnduceerd hartschade te voorkomen.

Aangezien ontstekingseffecten en fibrotische veranderingen overheersen in bestraling geïnduceerde cardiale schade, onderzochten wij of de ontstekingsremmer en anti-fibrotisch middel thalidomide dit proces kan voorkomen.

In hoofdstuk 6 laten wij zien dat bestraling leidt tot ontsteking en fibrose, en dat deze veranderingen niet konden worden verminderd door het toedienen van thalidomide.

Bestraling induceert endotheelcel verlies wat uiteindelijk leidt tot in afname in microvasculaire dichtheid. Perfusie defecten kunnen worden aangetoond bij asymptomatisch borstkanker patiënten vlak na radiotherapie. Vasculogenese, gestimuleerd door precursor cellen die gedifferentieerd zijn tot endotheelcellen, is essentieel voor weefselherstel en 'remodeling' tijdens de acute en chronische fase van ischemische weefselschade.

In hoofdstuk 7 gebruikten wij uit beenmerg afkomstige endotheelcellen van endoglin deficiënte en endoglin proficiënte muizen en transplanteerde wij deze in ons bestraling geïnduceerd muizenmodel.

Wij toonden aan dat deze uit het beenmerg afkomstige endotheelcellen in staat waren de door bestraling veroorzaakte fibrose te verminderen. Deze cellen konden echter niet de microvasculaire schade herstellen.

De in dit proefschrift beschreven studies dragen bij aan een beter inzicht in de onderliggende mechanismen van cardiale microvasculair schade geïnduceerd door bestraling, en bieden de mogelijkheid om nieuwe strategieën te ontwikkelen om bestraling geïnduceerde hartschade te verminderen of voorkomen.