

VU Research Portal

Myocardial O utilization and energetics of the left ventricle in hypertrophic cardiomyopathy

Güclü, A.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Güclü, A. (2017). *Myocardial O utilization and energetics of the left ventricle in hypertrophic cardiomyopathy: Proof for gene-specific and disease-stage specific cardiac changes.*

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 ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

Het zuurstofverbruik en de energiehuishouding van de linker hartspierwand in hypertrofische cardiomyopathie

dysfunction efficiency energetic energy group hcm
hypertrophic hypertrophy imaging lv
magnetic months mutation myectomy
myocardial non-hypertrophic obstructive patients
positron proteins replacement sarcomere septal serve

Introductie

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke hartspier aandoening waarbij in de loop van enkele tientallen jaren de hartspier lokaal verdikt. De ziekte komt relatief vaak voor: geschat wordt dat ongeveer 1:500 Nederlanders de ziekte heeft. Meer dan de helft van de patiënten ontwikkelen ook daadwerkelijk klachten. Deze klachten kunnen bestaan uit hartfalen, maar er kunnen ook potentieel dodelijke hartritmestoornissen optreden. Helaas bestaat op dit moment geen goede behandeling voor de ziekte. In een minderheid van de patiënten met HCM bevindt een deel van de verdikte hartspier zich voor de uitstroombaan van de linker hartkamer naar de aorta. Hierdoor kan het bloed niet goed uit de linker kamer gepompt worden, waardoor de klachten kunnen verergeren. Door het stukje hartspier dat de uitstroombaan vernauwd te verwijderen, hebben patiënten weer (tijdelijk) minder klachten. Deze operatie heet myectomie.

De aangenomen gedachte is dat de gemuteerde eiwitten die verantwoordelijk zijn voor het samentrekken van de hartspier op celniveau, minder efficiënt zijn en meer energie vergen, waardoor andere processen in de hartspiercel, zoals het weer kunnen ontspannen na het samentrekken, in het gedrang raken. De disbalans tussen energieverbruik enerzijds en energie-aanmaak anderzijds, zo weten we inmiddels, kan een belangrijke prikkel voor een hartspiercel zijn om te verdikken. De theorie, het hebben van energietekort als oorzaak voor de verdikking van de hartspier, is tot op heden niet aangetoond.

In **hoofdstuk 2** wordt de "ENGINE" studie beschreven dat is uitgevoerd om een beter inzicht te krijgen in de complexe veranderingen die optreden in het hart en leiden tot de ontwikkeling van HCM.¹ Om de veranderingen in energiehuishouding en functionele veranderingen op celniveau te onderzoeken, zijn stukjes hartspier van geopereerde HCM patiënten gebruikt (myectomie-operatie) en stukjes hartspierweefsel van patiënten met een aortaklepstenose die een aortaklepvervangning ondergaan. Deze patiënten hebben vooraf en 4 maanden na de operatie ook een MRI en PET scan ondergaan waarmee op een non-invasieve wijze (*in vivo*) veranderingen in energiehuishouding en functionele veranderingen gemeten kunnen worden. Daarnaast zijn dragers van een HCM-mutatie (carriers) onderzocht die geen verdikte hartspier hebben om veranderingen van het hart al in een vroeg stadium te kunnen detecteren. Tot slot zijn ook gezonde vrijwilligers onderzocht. De resultaten van de ENGINE-studie zijn beschreven in hoofdstukken 3 t/m 6.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van *in vitro* efficiëntie metingen in hartspierweefsel van manifeste HCM patiënten met *MYBPC3* en *MYH7* mutaties die gekoppeld zijn aan PET/MRI efficiëntie metingen in carriers.² Als controle groep zijn voor het *ex vivo* deel weefsel van HCM patiënten gebruikt zonder bewezen mutatie en voor het *in vivo* deel gezonde vrijwilligers geïncubeerd. Dit project heeft een aantal belangrijke bevindingen opgeleverd: het is gebleken dat het hart minder efficiënt samenknijpt bij HCM patiënten ten opzichte van de controle groep. Bij de carriers is de efficiëntie van het hart reeds verstoord. Daarbij blijkt het ook nog uit te maken welke gen is aangedaan; personen die drager zijn van een *MYH7* genmutatie hebben een slechtere efficiëntie dan personen met een *MYBPC3* genmutatie. Deze bevindingen kunnen wellicht een verklaring kunnen zijn waarom personen met een *MYH7* mutatie de ziekte over het algemeen op jongere leeftijd ontwikkelen dan personen met een *MYBPC3* genmutatie.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten beschreven van een follow-up PET/MRI studie bij patiënten met aortaklepstenose.³ De resultaten tonen aan dat bij patiënten met een aortaklepstenose, de efficiëntie van het hart verminderd is ten opzichte van de controle groep. Vier maanden na de aortaklepvervangende treedt er regressie van de linkerkamer massa op en verbetert de efficiëntie van het hart. De verbetering in efficiëntie gaat gepaard met een verbetering in inspanningscapaciteit van patiënten wat aangeeft dat efficiëntieverbetering een belangrijke voorspeller is voor functionele verbetering.

Hoofdstuk 5 toont de resultaten van immunohistochemische kleuringen van kleine vaatjes (capillairen) en hartspiercellen (cardiomyocyten) in hartspierweefsel (myectomie-preparaten) van HCM patiënten.⁴ Hieruit blijkt dat de cardiomyocyten groter zijn en de capillaire dichtheid (aantal kleine bloedvatjes per oppervlak) significant lager is in HCM harten ten opzichte van harten van overleden patiënten zonder hartaandoening. Dit kan bijdragen aan zuurstoftekort van de hartspier en verklaren waarom deze patiënten klachten van pijn op de borst kunnen ervaren zonder dat ze afwijkingen in de grote vaten hebben. De lagere capillaire dichtheid in HCM zou ook een negatief effect kunnen hebben op de energiehuishouding van de hartspier. Daarnaast blijkt de drukgradiënt ter plaatse van de uitstroombaan voorspellend te zijn voor een lagere capillaire dichtheid en niet zozeer de aan- of afwezigheid van een genmutatie.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van PET/MRI efficiëntie metingen in de vroege en late fase van HCM. Hieruit blijkt dat de efficiëntie van het hart lager is in zowel manifeste HCM patiënten als carriers, maar het onderliggende mechanisme is in deze twee groepen verschillend. In de vroege fase van de ziekte, in carriers, is met name een lagere arbeid en naar verhouding een hoger zuurstofverbruik van de hartspier verantwoordelijk voor de lagere efficiëntie van het hart. In manifeste HCM patiënten is er sprake van een vergelijkbare arbeid en een lager zuurstofverbruik per gram hartspierweefsel, maar het totale zuurstofverbruik van de hartspier is hoger als gevolg van hypertrofie wat resulteert in een verlaagde efficiëntie van het hart. Het initieel hogere en vervolgens lagere zuurstofverbruik per gram hartspierweefsel tijdens progressie van HCM suggereert dat er initieel een mutatie-geïnduceerd hoger zuurstofverbruik is. In de latere fase van de ziekte treden waarschijnlijk compensatiemechanismen op door remodeling van de hartspier. Daarnaast is onderzocht in hoeverre de efficiëntie van het hart van patiënten met HCM kan verbeteren na een myectomie-operatie. Dit is vergeleken met resultaten van patiënten met een aortaklepstenose die een aortaklepvervangning ondergaan. Het is gebleken dat bij patiënten met aortaklepstenose, de efficiëntie van het hart (van zowel de septale als de laterale wand) snel verbetert na een aortaklepvervangning. Bij patiënten met HCM daarentegen, verbetert de efficiëntie van het hart niet na een myectomie-operatie. Op regionaal niveau verslechtert de septale wand, terwijl de laterale wand in efficiëntie verbetert. Deze regionale verschillen in het hart verklaren waarom er op globaal niveau geen verbetering wordt gevonden in efficiëntie na een myectomie-operatie.

Conclusie en vooruitzichten

Tot op heden is de pathogenese van HCM niet ontrafeld waardoor de hypertrofische respons niet gestopt kan worden. De behandeling van HCM richt zich alleen op verlichting van symptomen (medicamenteus danwel operatief verwijderen van de verdikte hartspier) en op het behandelen van levensbedreigende hartritme-stoornissen door middel van een ICD.

Dit onderzoek is van vitaal belang omdat het nieuwe inzichten geeft omtrent de pathogenese van HCM en potentieel nieuwe therapeutische aangrijpingspunten aantoonst. Het is gebleken dat de cardiale energiehuishouding verstoord is bij HCM patiënten ten opzichte van een controle groep. Bij de carriers was de efficiëntie waarmee de contractie plaats vond reeds verstoord, wat suggereert dat er een causale rol voor energiedeficiëntie is in de pathofysiologie van HCM.

Idealiter, zou je HCM patiënten in een vroeg stadium van het ziekteproces willen behandelen, met als doel het ziektebeloop te beïnvloeden en ernstige gevolgen te voorkomen. Dit zou bijvoorbeeld met metabole modulators (zoals perhexiline) gedaan kunnen worden. Dit zorgt voor een metabole shift in het hart (meer glucose-afbraak in plaats van vetzuurafbraak) waardoor de efficiëntie van het hart wordt verbeterd en het hart 'energierijker' zal worden.^{5,6} Voordat het zover is, moeten nog een aantal factoren uitgezocht worden.

Ten eerste, het metabolisme in HCM patiënten zou in een vroeg en laat stadium van het ziekteproces onderzocht moeten worden. Dit kan met behulp van PET tracers zoals FDG-PET (glucose-metabolisme) en palmitate-PET (vetzuurmetabolisme). Op deze manier kunnen we een inschatting krijgen of er vroeg in het ziekteproces er een mutatie-effect is op het metabolisme van HCM harten en of er adaptatie optreedt in de loop van het ziekteproces.

Daarnaast kan het leggen van de focus op de mitochondriën ons waardevolle informatie opleveren. Er zijn aanwijzingen dat mitochondriële dysfunctie mogelijk een rol zou kunnen spelen in de pathogenese van HCM.⁷⁻⁹ Sommige mitochondriële ziekten kunnen eenzelfde HCM fenotype geven. Dit wekt de suggestie dat er sprake is van 1 signaling pathway bij het veroorzaken van de hypertrofische respons. Het ontrafelen van deze mechanismen kan de ontwikkeling van nieuwe experimentele therapieën stimuleren.

Tot slot, hoofdstuk 3 beschrijft dat er gen-specifieke verschillen zijn wat betreft de efficiëntie van het hart. Naast het type mutatie, is er steeds meer bewijs dat ook het aantal en de locatie van de onderliggende mutaties gekoppeld zijn aan het natuurlijke beloop van de ziekte HCM. Meer inzicht hierin, zou kunnen leiden tot genspecifieke behandelingen.

Referenties

1. Güçlü A, Germans T, Witjas-Paalberends ER, Stienen GJ, Brouwer WP, Harms HJ, Marcus JT, Vonk AB, Stooker W, Yilmaz A, Klein P, Ten Berg JM, Kluin J, Asselbergs FW, Lammertsma AA, Knaapen P, van Rossum AC, van der Velden J. ENerGetIcs in hypertrophic cardiomyopathy: traNslation between MRI, PET and cardiac myofilament function (ENGINE study). *Neth Heart J* 2013;21:567-571.
2. Güçlü A, Witjas-Paalberends ER, Germans T, Knaapen P, Harms HJ, Vermeer AM, Christiaans I, Wilde AA, Dos Remedios C, Lammertsma AA, van Rossum AC, Stienen GJ, van Slegtenhorst M, Schinkel AF, Michels M, Ho CY, Poggesi C, van der Velden J. Gene-specific increase in the energetic cost of contraction in hypertrophic cardiomyopathy caused by thick filament mutations. *Cardiovasc Res* 2014;103:248-257.
3. Güçlü A, Knaapen P, Harms HJ, Vonk ABA, Stooker W, Groepenhoff H, Lammertsma AA, van Rossum AC, Germans T, van der Velden J. Myocardial efficiency is an important determinant of functional improvement after aortic valve replacement in aortic valve stenosis patients: a combined PET and CMR study. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2015; 16:882-889
4. Güçlü A, Happé C, Eren S, Korkmaz IH, Niessen HW, Klein P, van Slegtenhorst M, Schinkel AF, Michels M, van Rossum AC, Germans T, van der Velden J. Left ventricular outflow tract gradient is associated with reduced capillary density in hypertrophic cardiomyopathy irrespective of genotype. *Eur J Clin Invest* 2015; 45:1252-1259
5. Yin X, Dwyer J, Langley SR, Mayr U, Xing Q, Drozdov I, Nabeebaccus A, Shah AM, Madhu B, Griffiths J, Edwards LM, Mayr M. Effects of perhexiline-induced fuel switch on the cardiac proteome and metabolome. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;55:27-30
6. Gehmlich K, Dodd MS, Allwood JW, Kelly M, Bellahcene M, Lad HV, Stockenhuber A, Hooper C, Ashrafian H, Redwood CS, Carrier L, Dunn WB. Changes in the cardiac metabolome caused by perhexiline treatment in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Biosyst.* 2015;11:564-573
7. Christiansen LB, Dela F, Koch J, Hansen CN, Leifsson PS, Yokota T. Impaired cardiac mitochondrial oxidative phosphorylation and enhanced mitochondrial oxidative stress in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:1237-1247
8. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, Jensen MK, Havndrup O, Kanters JK, Moolman-Smook JC, Larsen SO, Bundgaard H, Christiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population. *PLoS One.* 2013 8: e71904
9. Vakrou S, Abraham MR. Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar? *Front Physiol.* 2014;5:309