

VU Research Portal

Cardiac remodeling and genotype-specific pathogenic effects in dilated cardiomyopathy

Bollen, A.E.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Bollen, A. E. (2018). *Cardiac remodeling and genotype-specific pathogenic effects in dilated cardiomyopathy*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Nederlandstalige samenvatting



Cardiale remodelering en genotype-afhankelijke pathogene effecten in gedilateerde cardiomyopathie

Hartfalen is nog één van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. De meeste mensen denken bij hartfalen aan een hartstilstand door een tekort aan bloedtoevoer naar de hartspier (hartinfarct). Echter, hartfalen kan ook door andere factoren veroorzaakt worden en kan zich uiten in verschillende vormen. Een vorm van hartfalen is gedilateerde cardiomyopathie en daar gaat dit proefschrift over. Gedilateerde cardiomyopathie is een afwijking waarbij het hart groter wordt en de pompfunctie sterk vermindert. Dit leidt er toe dat het hart niet meer genoeg bloed door het lichaam kan rondpompen. Patiënten met gedilateerde cardiomyopathie zijn daarom vaak moe of buiten adem, en kunnen sporten vaak minder goed volhouden. Ook kan het zijn dat patiënten last krijgen van hartritme stoornissen.

Deel 1: verschillen tussen patiënten groepen

Meestal treedt deze ziekte op bij volwassenen, zowel bij mannen als vrouwen, en neemt de hartfunctie met de tijd steeds verder af. Echter, het kan ook optreden bij vrouwen in de laatste maand van hun zwangerschap of in de eerste 5 maanden na de bevalling, terwijl de vrouw voor de zwangerschap geen hartklachten had. Eerder werd gedacht dat de ziekte bij zwangere vrouwen optreedt omdat zij tijdens de zwangerschap extra veel bloed moeten rondpompen. Deze extra last voor het hart zou dan de ziekte hebben veroorzaakt. Echter, we weten nu dat het moment in zwangerschap waarop het meeste bloed rond gepompt moet worden niet samenvalt met het moment waarop de meeste vrouwen deze ziekte ontwikkelen. Wij denken ook dat het onderliggende ziekteproces en de veranderingen in de hartspiercellen bij deze vrouwen niet hetzelfde is als bij de andere (veelal oudere) volwassenen die de ziekte ontwikkelen. Bij vrouwen die de ziekte ontwikkelen rond de zwangerschap zijn 2 scenario's mogelijk: 1) de hartfunctie neemt snel af leidend tot een ernstige vorm van hartfalen binnen een korte periode; 2) er is een volledig herstel van de hartfunctie. Dit is anders bij andere volwassenen: zij laten een langzame afname van hartfunctie over tijd zien. Hoewel bij deze groep de verslechtering van de hartfunctie afgeremd kan worden met de juiste behandeling, is het onwaarschijnlijk dat deze patiënten volledig herstellen. In sommige gevallen kan gedilateerde cardiomyopathie ook al op zeer jonge leeftijd optreden. Ook in deze groep patiënten kan het ziekteproces erg snel zijn waardoor een harttransplantatie nodig is binnen enkele maanden na diagnose of komt de patiënt binnen korte tijd te overlijden. Echter, in deze groep is het ook niet ongevoen dat de hartfunctie zich volledig herstelt. Het verloop van de ziekte is dus erg verschillend tussen vrouwen die

de ziekte ontwikkelen rond hun zwangerschap, andere volwassenen en kinderen. Wij denken daarom dat het ziekteproces op celniveau verschilt tussen deze 3 patiënten groepen. Het vergelijken van de veranderingen in de hartspiercellen in deze 3 groepen patiënten vormt het eerste deel van dit proefschrift.

Het hart bestaat uit hartspiercellen. Deze hartspiercellen bestaan uit heel veel eiwitten die allemaal hun eigen functie hebben. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben wij laten zien dat de hoeveelheid van sommige eiwitten in de cel en de functie van de hartspiercellen veranderd is in patiënten met gedilateerde cardiomyopathie. Deze veranderingen zijn deels hetzelfde en deels verschillend tussen de 3 patiëntengroepen. Zo lieten alle patiënt groepen zien dat er een verhoogde gevoeligheid is voor calcium. Calcium is belangrijk voor het samentrekken van de hartspiercellen. Voor een goede hartfunctie moeten de hartspiercellen goed kunnen ontspannen, om daarna weer goed te kunnen samentrekken. De verhoogde gevoeligheid voor calcium leidt er toe dat de hartspiercellen mogelijk al, of nog steeds, samentrekken op het moment dat het hart juist zou moeten ontspannen. Tijdens sporten passen hartspiercellen de gevoeligheid voor calcium aan, zodat deze extra snel kunnen ontspannen en samentrekken en het hart meer bloed kan rondpompen. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben wij laten zien dat er bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie weinig reserve overblijft om de gevoeligheid voor calcium aan te passen wanneer dit nodig is. De verhoogde gevoeligheid voor calcium en beperking om de gevoeligheid aan te passen vermindert de pompfunctie van het hart en kan ook tot hartritmestoornissen leiden. Wij, en anderen, hebben laten zien dat de verhoogde gevoeligheid voor calcium komt door veranderingen in het systeem in de cellen dat wordt aangezet door adrenaline: het adrenerge systeem. Wanneer we dit adrenerge systeem kunstmatig activeerden konden we de gevoeligheid voor calcium herstellen. Ook zorgde dit ervoor dat de cellen weer genoeg reserve hadden om de gevoeligheid voor calcium aan te passen wanneer dat nodig was.

Ook vonden we verschillen tussen de 3 patiënten groepen. De groep vrouwen die de ziekte ontwikkelden rond hun zwangerschap lieten een sterkere reactie zien op veranderingen in het adrenerge systeem. Het is daarom van belang dat behandeling van deze groep patiënten, dat zich richt op het adrenerge systeem, voorzichtig wordt toegepast en verder wordt onderzocht. Mogelijk is een behandeling gericht op een ander celsysteem een veiligere keuze voor deze groep patiënten. In dit proefschrift laten wij zien dat vrouwen die de ziekte ontwikkelen rond hun zwangerschap een bepaald eiwit **niet** aanmaken dat andere volwassenen met de ziekte wel aanmaken: EH-myomesine. EH-myomesine kan hartspiercellen helpen om beter te functioneren

als het hart uitgerekt is, zoals bij gedilateerde cardiomyopathie het geval is. Dit eiwit is een reddingmechanisme van het hart om de verhoogde stress tijdens hartfalen op te vangen. Het gebrek aan dit eiwit heeft mogelijk bijgedragen aan de hogere stijfheid van de hartspiercellen van de vrouwen die de ziekte ontwikkelden rond hun zwangerschap. Ook kan het gebrek aan dit eiwit de hoge snelheid van het ziekteproces verklaren bij vrouwen die de ziekte ontwikkelen rond de zwangerschap.

De hartspiercellen van kinderen met gedilateerde cardiomyopathie lieten andere veranderingen zien dan de hartspiercellen van volwassenen met gedilateerde cardiomyopathie. Het hart kan zich vaak deels aanpassen aan de ziekte waardoor de hartfunctie tot op zekere hoogte behouden blijft. Wij zagen dat de cellen van minderjarige patiënten zich minder goed aanpassen aan de ziekte dan volwassenen en daarom mogelijk niet goed om kunnen gaan met de stress op de hartspiercellen tijdens hartfalen. Een hartspiercel bestaat uit bundels contractie-elementen: myofibrillen. Deze myofibrillen bevatten de contractie-elementen die de kracht ontwikkelen die nodig is voor het samentrekken van het hart. In kinderen met gedilateerde cardiomyopathie zagen wij dat deze myofibrillen deels zijn afgebroken. Hierdoor konden de hartspiercellen van deze kinderen minder kracht leveren om samen te trekken.

In deel 1 van dit proefschrift concluderen wij dat de patiëntengroepen verschillende defecten hebben in de hartspiercellen welke een verklaring kunnen zijn voor het verschil in het verloop van de ziekte. Deze kennis is van belang voor een goede behandeling en een goede prognose maar ook voor het onderzoek naar nieuwe, betere therapieën.

Deel 2: Genetische afwijkingen als oorzaak van gedilateerde cardiomyopathie

In het tweede deel van dit proefschrift is gekeken naar de genetische aanleg voor gedilateerde cardiomyopathie. Gedilateerde cardiomyopathie kan ook veroorzaakt worden door foutjes in het DNA die mutaties worden genoemd. Deze mutaties heb je meestal van je ouders geërfd. Soms zijn de ouders niet ziek en hun kind wel. Meestal word je pas ziek als je volwassen bent, terwijl je de mutatie al vanaf je geboorte hebt. Waarom dat is, weten we niet zo goed. Van sommige mutaties in het DNA is bekend dat ze kunnen leiden tot gedilateerde cardiomyopathie. Maar van veel mutaties is het onbekend of ze schadelijk zijn en is veelal onbekend op welke manier ze schade aanrichten.

Mutatie 1 die onderzocht is in dit proefschrift zit in een stukje van het DNA dat zorgt

voor een veer-element van de hartspiercellen. Deze veer zorgt ervoor dat de cellen kunnen uitrekken tijdens het ontspannen en daarna weer kunnen samentrekken. We hebben laten zien dat deze veer erg slap was in de hartspiercellen van een patiënt met deze mutatie. Hierdoor was zowel de samentrekking als de ontspanning van de hartspiercellen veranderd. We konden dit deels herstellen door het adrenerge systeem te stimuleren.

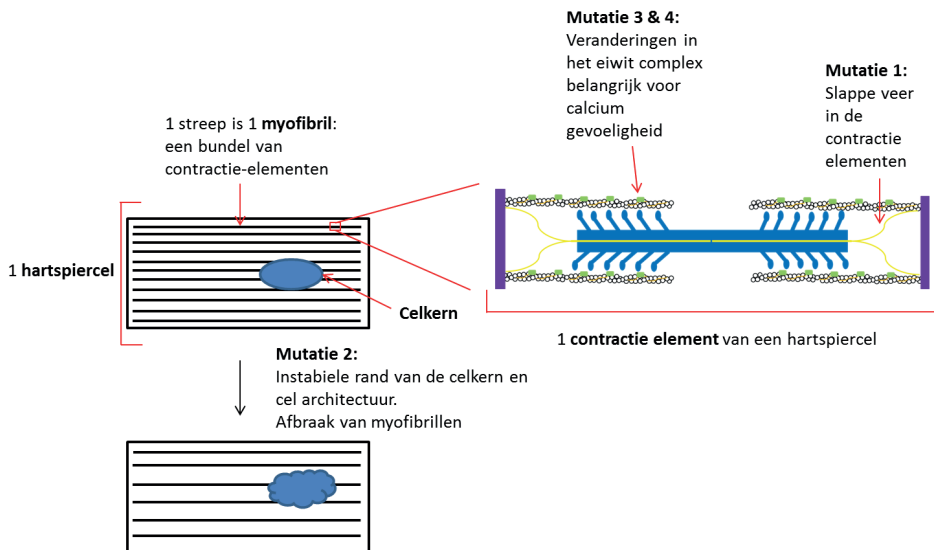
Mutatie 2 zit in een stukje van het DNA dat zorgt voor de rand van de celkern. De mutatie leidde tot een instabiele rand van de celkern. Hierdoor werd ook de architectuur van de cel instabiel en daardoor raakten de myofibrillen, de bundels van contractie-elementen in de hartspiercel, hun houvast kwijt. Dit leidde er toe dat de myofibrillen afgebroken werden. Doordat hartspiercellen van patiënten met deze mutatie minder myofibrillen hadden, konden de hartspiercellen minder kracht leveren en dus ook minder goed samentrekken.

Mutatie 3 en 4 zitten in 2 stukjes DNA die een complex vormen dat belangrijk is voor de gevoeligheid voor calcium. Mutatie 3 leidde tot een instabiel eiwit waardoor het zieke eiwit afgebroken werd door de cel. Maar daardoor had deze patiënt te weinig van het gezonde eiwit over. Dit leidde tot een grote gevoeligheid voor calcium. Bij een grote gevoeligheid voor calcium kunnen de hartspiercellen al samentrekken wanneer dit nog niet de bedoeling is en is er weinig reserve om de samentrekking te verhogen tijdens sporten. Zoals hierboven beschreven kan dit vaak worden hersteld door het adrenerge systeem kunstmatig te activeren. Maar in de hartspiercellen van de patiënt met deze mutatie lukte dit niet. In cellen van deze patiënt konden wij de calcium gevoeligheid wel herstellen door de hoeveelheid van het gezonde eiwit kunstmatig te verhogen.

Mutatie 4 zorgde er juist voor dat de hartspiercellen erg stijf werden. Toen wij het zieke eiwit in cellen van deze patiënten vervingen door de gezonde versie van het eiwit nam de stijfheid weer af. Toen we het gezonde eiwit in cellen van een gezond persoon vervingen door het zieke eiwit, ging de stijfheid juist omhoog waarmee wij aantoonde dat het zieke eiwit, veroorzaakt door de mutatie, inderdaad de boosdoener was. Figuur 1 laat een overzicht zien van de 4 mutaties en waar in de hartspiercel zij schade aanrichten.

Uit het tweede gedeelte van het proefschrift concluderen wij dat mutaties in verschillende stukjes DNA op een verschillende manier bijdragen aan het ziekteproces. Ondanks dat zij andere defecten veroorzaken in de hartspiercellen, leiden ze uiteindelijk tot dezelfde ziekte. Het is belangrijk om te weten of een mutatie schadelijk is omdat een arts dan beter de familieleden van de patiënt kan waarschuwen of zij ook een hogere kans hebben op het ontwikkelen van de ziekte. Familieleden kunnen zich dan laten testen of zij ook de mutatie hebben. Indien nodig kunnen zij dan onder controle komen

van een cardioloog zodat op tijd kan worden ingegrepen als zij de eerste symptomen van de ziekte ontwikkelen. Ook is het belangrijk om te weten welke processen in de cel beschadigd raken door deze mutaties. In de toekomst kan er dan een specifieke therapie ontwikkeld worden die deze schade beperkt of herstelt.



Figuur 1. Schematisch overzicht van de verschillende mutaties en de schade die zij veroorzaken.