

ONDERZOEK

GEFINANCIEERD DOOR HET FONDS

# Mechanotransductie bij cardiomyopathie

| Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Om de pathofysiologie van cardiomyopathie verder te ontrafelen, wordt in een onderzoeksproject aan de Universiteit en het UZ van Gent specifieke aandacht besteed aan het proces van mechanotransductie, met als uiteindelijke doelstelling het beleid en de behandeling van patiënten met hartspierziekten te optimaliseren.

De studie wordt deels financieel ondersteund door het Fonds voor Hartchirurgie.

**H**artspierziekten of cardiomyopathieën zijn in onze Westerse landen een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden. Cardiomyopathieën worden gedefinieerd als aandoeningen van de hartspier die niet worden veroorzaakt door coronaire letsels, hypertensie, klepziekten of congenitale afwijkingen.

Ze worden onderverdeeld in vijf categorieën: de hypertrofische vorm, de gedilateerde vorm, de aritmogene vorm, de restrictieve variëteit en een groep van ongeklasseerde vormen. De etiologie van deze aandoeningen is vrij divers. Van elke categorie bestaan zowel genetische als niet-genetische vormen.

Verder onderzoek van deze ziekten leidt tot een beter inzicht in hun pathofysiologie, hetgeen dan op zijn beurt een positieve impact kan hebben op hun behandeling.

Een cruciaal element in de normale werking van de hartspiercellen is het

contractiele apparaat of sarcomeer, dat de cellen toelaat om samen te trekken. Verder berust de normale werking van het hart onder meer op het doorseinen van mechanische signalen vanuit sensoren in de extracellulaire matrix rond de hartspiercellen enerzijds en tussen naburige cellen anderzijds.

Cellen registreren krachten die er op uitgeoefend worden en passen zich daaraan aan. Dit mechanobiologisch proces heet mechanosensing en -transductie en wordt geregeld door specifieke eiwitcomplexen die de cellen met elkaar en met hun omgeving verbinden.

Over hoe de cardiomyocyten precies met de extracellulaire matrix en omliggende cellen communiceren en hoe de verschillende eiwitten onder elkaar en met de sarcomeren in interactie treden, is nog maar weinig gekend. Een cardiomyopathie kan ontstaan door defecten in één van de vele verschillende genen die voor de codering van bepaalde delen van deze eiwitcomplexen instaan.

.....  
We hopen de mechanismen van cardiomyopathie te ontrafelen via onderzoek van de mechanische transductie ter hoogte van het myocard.  
.....

Van links naar rechts:  
Professor Julie De Backer,  
Professor Jolanda Van Hengel  
et Doctor Marjolijn Renard



### Eiwitcomplexen

Om de rol en interactie tussen de verschillende componenten in en tussen de hartspiercellen en extracellulaire matrix te ontrafelen, heeft biotechnologe Marjolijn Renard (dienst Medische Genetica, UZGent) een studie lopende over twee types van cardiomyopathie, met name de ziekte van Marfan, veroorzaakt door mutaties in een component van de extracellulaire matrix, en de aritmogene cardiomyopathie, een gevolg van mutaties in genen die coderen voor eiwitten die de cellen met elkaar verbinden.

“Het opvangen van een mechanische stimulus door de cel of de matrix en het omzetten van deze stimulus in biochemische of elektrische signalen is een proces waarbij eiwitcomplexen gelegen ter hoogte van het celmembraan enerzijds tussen de cellen en anderzijds tussen cellen en matrix een belangrijke rol spelen”, verduidelijkt de biotechnologe.

“Deze eiwitcomplexen functioneren niet op zich, maar zijn gelinked aan het intracellulaire contractiele apparaat

van de hartspiercellen. Zo zijn deze beide groepen van eiwitcomplexen ook in staat om met elkaar te communiceren. Deze communicatie is essentieel voor een gecoördineerde mechano-transductie en dus voor een goede spierfunctie en homeostase.”

Haar onderzoek is gericht op twee specifieke vormen van cardiomyopathie, met name het aritmogeen type en de Marfan gerelateerde myopathie met hartdilatatie.

Bij het aritmogeen type worden hartspiercellen in de ventrikels stilaan door fibro-adipeus weefsel vervangen en is er een verhoogd risico op ventriculaire aritmie. Aritmogene cardiomyopathie wordt veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor eiwitten die de cellen met elkaar verbinden.

Gedilateerde cardiomyopathie wordt gekenmerkt door een systolische dysfunctie en linker ventrikeldilatatie, en heeft een heterogene genetische oorsprong. Het wordt veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor eiwitten die verantwoordelijk zijn voor

verschillende componenten van het sarcomeer, het cytoskelet, desmosomen, mitochondriën en ionenkanalen.

Naast een goede werking van deze cellulaire componenten, blijkt ook de integriteit van de extracellulaire matrix belangrijk te zijn voor een correcte hartspierfunctie, aangezien we bij patiënten met Marfan syndroom ook soms een vorm van gedilateerde cardiomyopathie zien optreden.

### Muizen en mensen

“Ons project heeft als doelstelling de onderliggende fundamentele mechanismen te ontrafelen die tot cardiomyopathie leiden. We onderzoeken de rol van bepaalde elementen van de mechano-transductie in het myocard. Hiervoor maken we gebruik van specifieke transgene muismodellen voor in vivo cardiale fenotypering, evenals muizen- en humaan hartweefsel voor ex vivo functioneel onderzoek”, aldus Marjolijn Renard.

Voor de fenotypering van de muismodellen, worden op verschillende tijdstippen van het ziekteverloop onder meer druk-volume metingen in het linker

Figuur:

Schematische weergave van een hartspiercel die enerzijds in contact staat met de extracellulaire matrix en anderzijds met een naburige hartspiercel via respectievelijk cel-matrix en cel-cel eiwitcomplexen. Belangrijke componenten waarop we zullen focussen in ons onderzoek, het extracellulaire fibrilline-1 eiwit en enkele eiwitten van de cel-cel eiwitcomplexen, zijn weergegeven in het groen. Het sarcomeer of het contractiele apparaat van de hartspiercel vormt een link tussen de componenten van interesse.

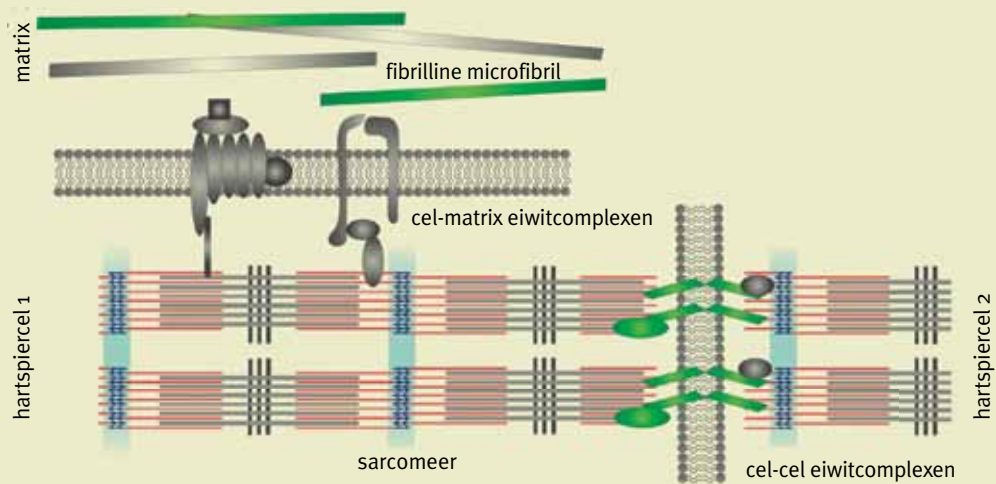
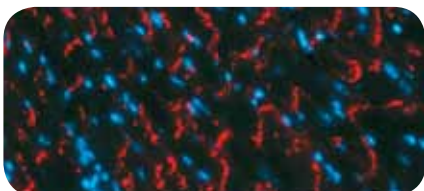


FOTO 1: Human myocard



Opname van humaan hartspierweefsel gemaakt met een transmissie-elektronenmicroscop.

FOTO 2: Mouse myocard



Immunofluorescente aankleuring van het gap junction eiwit connexine-43 (rood) in muis hartspierweefsel. De celkernen zijn blauw.

ventrikel uitgevoerd via katheterisatie. Dit levert belangrijke fysiologische informatie op over een aantal cardiale hemodynamische parameters en myocardcontractie. Dit is het deel van het onderzoek dat door het Fonds voor Hartchirurgie wordt ondersteund.

.....  
**Sommige cardiomyopathieën zouden het gevolg kunnen zijn van anomalieën van de transductionele activiteit van myocardcellen.**  
 .....

Prof. Jolanda van Hengel is betrokken bij de ex vivo studies. Om de structurele veranderingen ter hoogte van de contactzone tussen matrix en cellen en tussen de cellen onderling aan te tonen, worden licht- en elektronenmicroscopische analyses uitgevoerd, in samenwerking met het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (UGent), evenals immuno-fluorescente kleuring van diverse componenten van de eiwitcomplexen die bij de mechanotransductie betrokken zijn.

Ten slotte wordt in een tweede deel van

het project onderzocht of de bevindingen bij muizen ook voor de mens gelden. Hierbij speelt cardiologe professor Julie De Backer (UZ Gent) een essentiële rol. Ten einde dit te kunnen onderzoeken worden myocardbiopsies gepreleveerd bij patiënten die aan Marfan gerelateerde en aritmogene cardiomyopathie lijden. Dat gebeurt tijdens electieve cardiovasculaire operaties. Op de myocardbiopsies worden dezelfde (ultra) structurele, histologische en expressiegerelateerde onderzoeken uitgevoerd als bij muismodellen.

De gezamenlijke studie van de drie onderzoeksters is volop aan de gang, en ze hopen binnen afzienbare tijd belangrijke resultaten te boeken. ■