



Hartfalen: matricellulaire eiwitten en microRNAs spelen belangrijke rol

| door Dokter Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Bij de littekenvorming na myocardinfarct speelt osteoglycine een essentiële rol. Ze bepaalt ook de verdere prognose.

Anderzijds zijn microRNAs betrouwbare diagnostische merkers. Deze moleculen zijn ook betrokken bij de acute afstotingsreactie na harttransplantatie.

Dat blijkt althans uit het doctoraatsonderzoek van dr. cardioloog Lucas Van Aelst, die de Jacqueline Bernheim Prijs 2015 ontving.

Hartfalen is een invaliderende en dodelijke aandoening die in de Westerse landen vrij frequent voorkomt. Naar schatting sterft 40% van de patiënten binnen de vijf jaar na het stellen van de diagnose. Ze is ook verantwoordelijk voor 2,5% van alle uitgaven in de gezondheidszorg.

Hartinfarct is een frequente oorzaak van hartinsufficiëntie met verminderde ejectiefraction. Het plaatsen van stents in de kransslagader(s) beperkt weliswaar de nadelige gevolgen van myocardinfarct, maar toch vormt zich bij het genezingsproces een littekenweefsel, ter vervanging van de genecroseerde spiercellen.

In gezond hartweefsel zitten de cellen ingebed in een netwerk van bindweefsel, de extracellulaire matrix. Na een hartinfarct groeit deze matrix sterk aan om een litteken te vormen. Tot voor kort werd de matrix beschouwd als een rigide structuur waar geen medicatie kan op inwerken, maar nieuwe inzichten spreken dit resoluut tegen. Deze matrix blijkt immers een prima doelwit te zijn om de kans op hartfalen te verminderen.

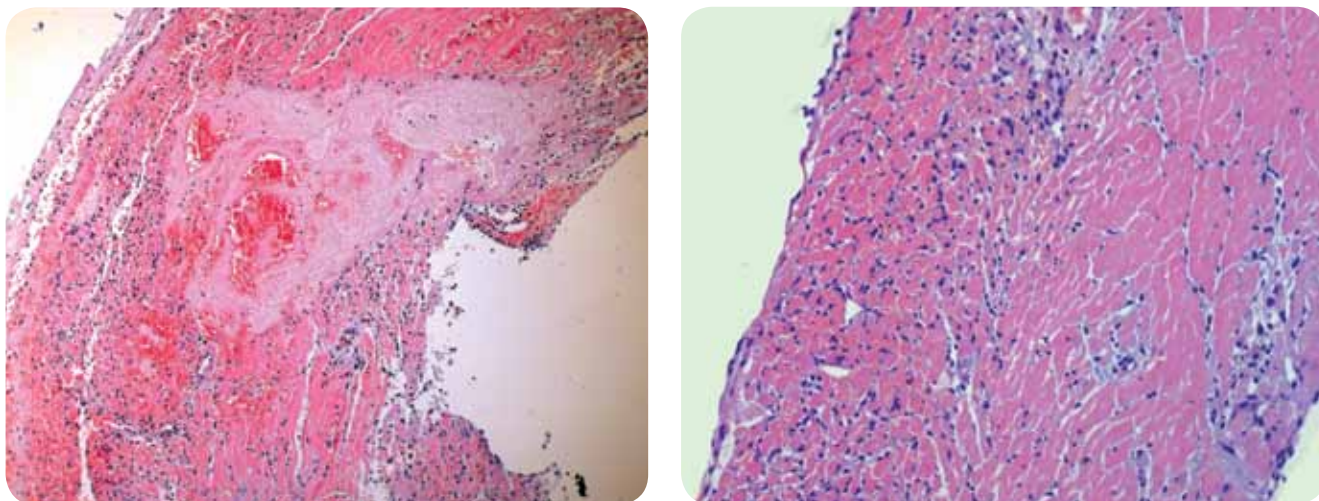
Naast collageenvezels bevat de matrix

moleculen die zowel collageenafbraak als –opbouw bevorderen. Daarnaast zijn er ook matricellulaire eiwitten (MMP's) die ontsteking en bindweefselvorming in goede banen moeten leiden. In proefdiermodellen kunnen al die factoren worden beïnvloed, waardoor het litteken zwakker of sterker wordt.

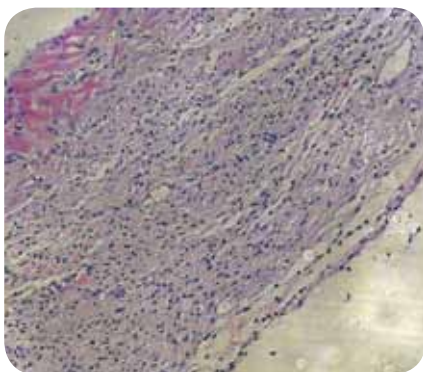
Osteoglycine

Het eerste deel van de doctoraatssthesis van dokter Lucas Van Aelst handelt over osteoglycine (OGN), een eiwit dat aanvankelijk beschreven werd als merker van hartspierhypertrofie bij hypertensie en aortaklepstenose. Dr. Van Aelst toont aan dat de aanmaak van OGN essentieel is voor een goede littekenvorming en toeneemt na een hartinfarct. Proefdieren zonder OGN sterven door scheuren van het litteken of hebben hartfalen door uitzetten van het infarctlitteken. Zijn experimenten tonen aan dat OGN het collageen in het litteken versterkt en bij elkaar houdt.

Daarenboven voorspellen hoge bloedspiegels van OGN bij patiënten met hartfalen een sterfte binnen de 18 maanden. Er blijkt ook een verband te bestaan tussen OGN en schadelijke ontsteking en verlittekening van het hart.

FIGUUR 1: Osteoglycine (OGN) is essentieel voor normale wondheling na myocardiinfarct.

Links: Drie dagen na een myocardiinfarct vertoont het litteken van een proefdier zonder OGN een bloeding in het hartspierweefsel, wat myocardruptuur voorafgaat. **Rechts:** Normale wondheling drie dagen na een hartinfarct in een proefdier met OGN.



Broos litteken veertien dagen na een hartinfarct in een proefdier zonder OGN.

MicroRNAs vs troponine

MicroRNAs, ontdekt in 1993, zijn nieuwe spelers in de moleculaire biologie. Het zijn korte, enkelstrengige, niet coderende RNA molecules die de translatie van mRNA naar proteïne inhiberen. Zij kunnen fungeren als merkers voor de diagnose van kransslagaderziekten, terwijl momenteel de dosering van troponine de standaard is om myocardhypoxie¹ te bevestigen.

“Dankzij osteoglycine verloopt de littekenvorming ter hoogte van het hart vlotter na een hartinfarct.”

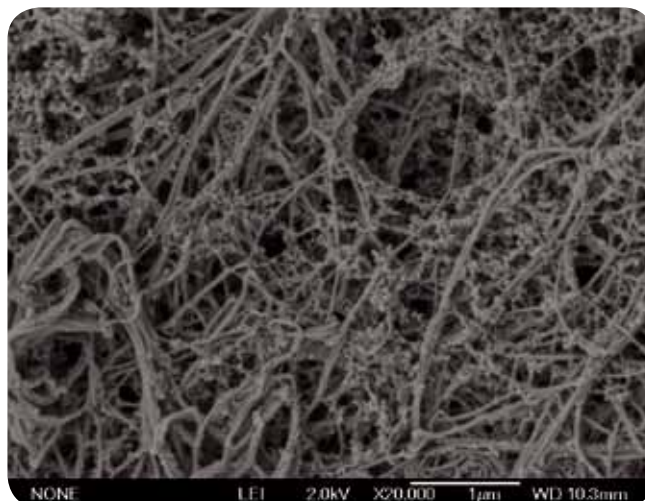
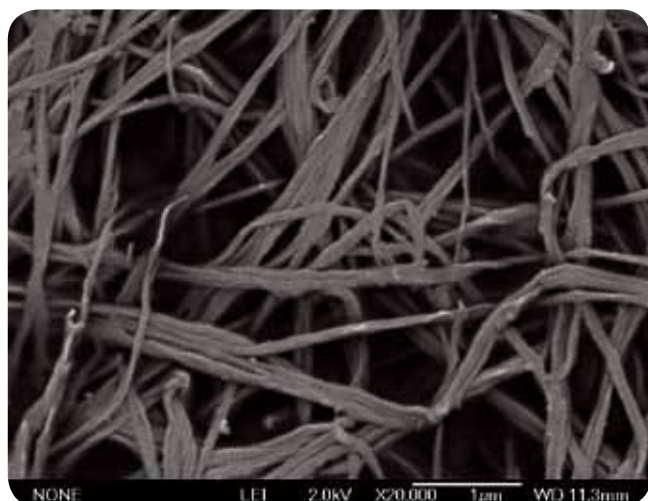
Ondanks enkele voordelen van microRNA-dosering op het vlak van prognose, voorspelling van cardiovasculaire tegenspoed zoals plotse dood, hartzwakte en hartinfarct, is de procedure in het labo voorslagnog omslachtiger en langduriger dan die van troponine, zodat ze nog niet routinematig kan worden toegepast. Om de veelbelovende toepassing van microRNAs als merker te bevestigen zijn bovendien nog meer grootschalige studies vereist.

Acute en chronische afstoting

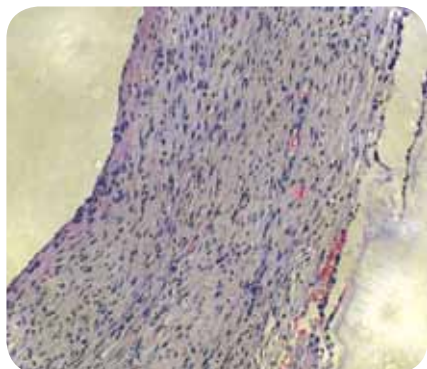
Ondanks de best mogelijke therapie met medicatie en/of pacemakers, blijven een aantal hartpatiënten ernstig geïnvalideerd, zodat ze nog enkel met een harttransplantatie kunnen worden geholpen. De transplantatie zelf staat technisch heelkundig goed op punt, maar er is jammer genoeg een gebrek aan donoren, met het nare gevolg dat een aantal patiënten die op de wachtlijst staan de operatie niet halen.

Een ander groot probleem is de mogelijke afstoting van het ruilhart, op korte of langere termijn, waardoor patiënten ondanks alles toch fysiek beperkt blijven en zelfs na een succesvolle operatie overlijden. Acute reëctie wordt gekenmerkt door inflammatie, terwijl bij chronische afstoting het accent op verlittekening en coronairlijden ligt. Acute afstoting is in de loop der jaren wel minder frequent geworden, maar onderzoek ter zake blijft nog belangrijk, niet alleen voor een correcte diagnose en voorspelling, maar ook om nieuwe therapieën te ontwikkelen met minder nevenwerkingen dan met diegene die momenteel in gebruik zijn.

¹ myocardhypoxie: vermindering van de O₂-toevoer naar het myocard

FIGUUR 2: Osteoglycine (OGN) bindt met en verstevigt collageen.

Electronmicroscopisch beeld, vergroting 20.000 x : **links**, zonder OGN wordt een onregelmatig en zwak collageen netwerk gevormd ; **rechts**, aanwezigheid van OGN (bolvormige structuurtjes) verzekert de vorming van een uniform en sterk collageen netwerk.



→ Normale
littekenvorming
veertien dagen na
een myocardiinfarct in
een proefdier met OGN.

In zijn doctoraat toont dr. Van Aelst aan dat eiwitten die betrokken zijn bij de littekenvorming ook al aanwezig zijn tijdens acute resectie en verband houden met de graad van ontsteking. Er bestaat dus een interactie tussen ontsteking enerzijds en littekenvorming anderzijds, hetgeen meteen verklaart waarom acute resectie ook een risico inhoudt voor afstoting op lange termijn. Bovendien kunnen deze specifieke litteken-eiwitten gebruikt worden om acute resectie op te sporen. Met deze nieuwe gegevens kan men het onderscheid maken tussen ruilharten met en zonder afstoting.

.....
“De aanwezigheid van specifiek micro-RNA zou een mogelijke aanwijzing zijn van een sterk risico van orgaanafstoting na transplantatie.”
.....

Ten slotte wijzen de resultaten van zijn wetenschappelijk onderzoek er op dat een kleine groep microRNAs typerend is voor acute resectie, en dat zowel bij proefdieren als bij de mens. Deze microRNAs kunnen dus gebruikt worden als

diagnostische parameter en vormen een mogelijk doelwit van nieuwe behandelingen, vermits inhibitie van het microRNA-155 de ontsteking doet afnemen en de functie van het ruilhart verbetert. Opmerkelijk is dat gelijkaardige veranderingen worden gezien bij acute afstoting van ruilharten.

Dr. Van Aelst toont ook aan dat ondanks de huidige medicatie tegen afstoting het ontstekings-eiwit interleukine-6 bijdraagt aan afstoting op korte termijn.

Kortom, het doctoraatswerk van dr. Van Aelst levert een aanzienlijke bijdrage voor een beter begrip van de mechanismen die aan de basis liggen van de littekenvorming na myocardiinfarct enerzijds en van de afstotingsverschijnselen na harttransplantatie anderzijds. ■