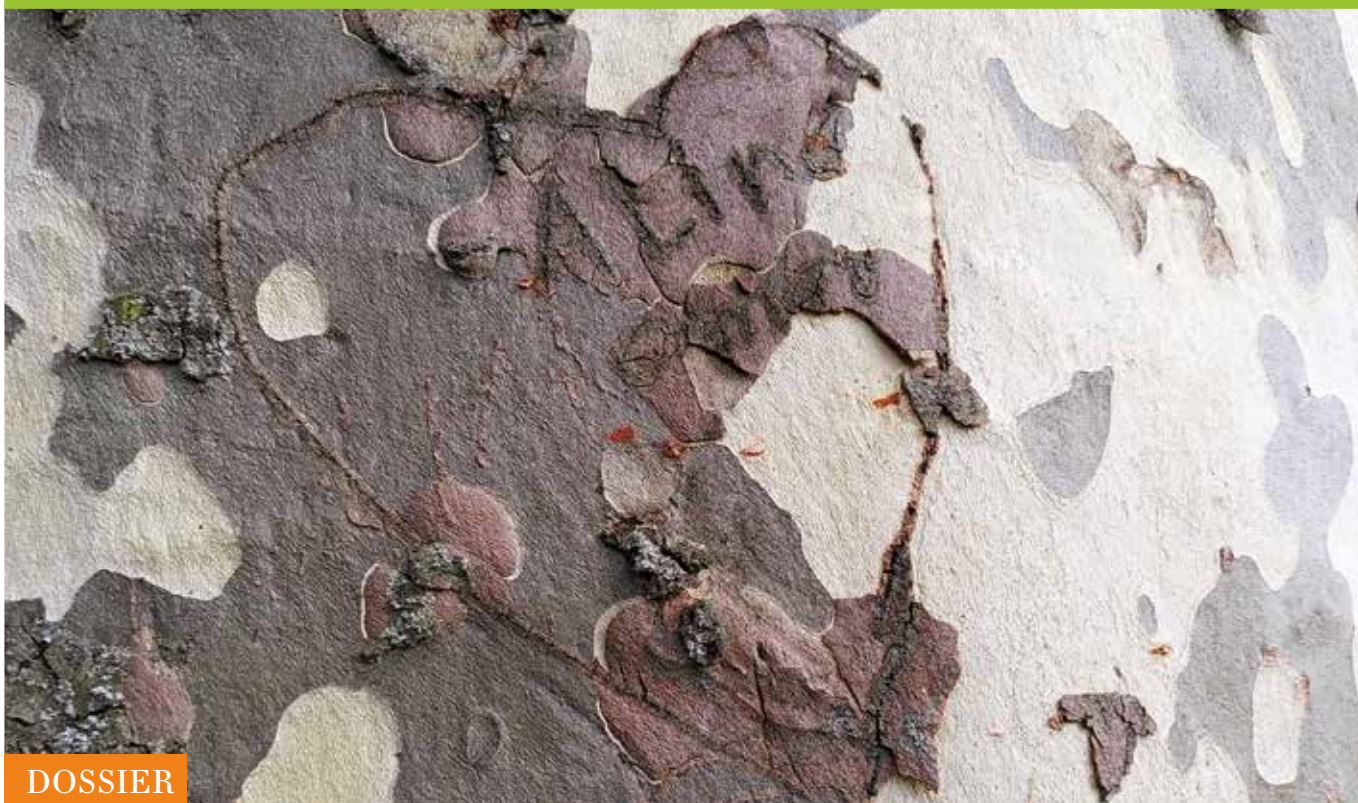


# Onshart

driemaandelijks nr 71 | december 2021 | Depotkantoor Luik X | P 401039

FONDS VOOR HARTCHIRURGIE  
vooruitgang door onderzoek



DOSSIER

## De rol van chemerine bij pulmonale hypertensie

- 3 Wat is de rol van chemerine bij pulmonale hypertensie?
- 6 Portret: een passie voor wetenschappelijk onderzoek
- 8 Behandeling van aortaklepstenose
- 10 Portret: van onderzoek naar de kliniek en vice versa
- 11 Voor u gelezen: hart van vrouwen
- 14 Wat is een “natuurlijk” product?

# EDITORIAAL

Beste vrienden lezers,

Chemerine speelt een rol bij het beheersen van de systemische bloeddruk. Maar wat zijn de effecten op de pulmonale circulatie en op de pathogenese van pulmonale arteriële hypertensie, deze zeldzame en ernstige ziekte, tot op heden ongeneeslijk? Dat is het doel van het onderzoek dat Aliénor Hanthazi aan de ULB uitvoerde, met de steun van uw Fonds.

Aortaklepstenose leidt tot ventriculaire hypertrofie en vervolgens hartfalen. Het treft één op de acht 75-plussers. Na de operatie bedraagt de sterfte nog steeds meer dan 30%. Professor S. Heymans van de KUL is op zoek naar vroege diagnostische merkers en een behandeling voor de hypertrofie en de hartstoornissen. Zijn werk wordt ondersteund door het Fonds voor Hartchirurgie.

Voor U gelezen: een recent artikel in de Journal of the American College of Cardiology benadrukt de noodzaak om rekening te houden met verschillen in cardiovasculair risico, afhankelijk van het geslacht van de patiënt. Volgens de resultaten van een recente Koreaanse studie zou het beoordelen van de botmineraaldichtheid vrouwen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten beter identificeren. Wordt vervolgd...

Op het gebied van voedsel belichaamt de term “natuurlijk” het positieve. Het is echter geen garantie voor veiligheid. Nicolas Guggenbühl maakt de balans op van onze zoektocht naar natuurproducten die door industriëlen goed wordt begrepen.

Met al onze dankbaarheid voor uw trouwe steun aan het wetenschappelijk onderzoek,

Prof. Jean-Louis Leclerc, Voorzitter

---

**Hoofredacteur:** Jean-Louis Leclerc

**Hebben aan dit nummer meegewerkt:** Simone Bronitz, Eliane Fourré, Nicolas Guggenbühl, Prof. Jean-Louis Leclerc, Dr. Jean-Marie Segers, Jean-Paul Vankeerberghen.

De auteurs dragen de volle verantwoordelijkheid voor hun artikels. Teksten uitgegeven door het Fonds voor Hartchirurgie mogen slechts gereproduceerd worden mits schriftelijke toestemming van de v.z.w. en met vermelding van de bron, het adres en de datum.

**Grafische vormgeving:** www.rumeurs.be, Eliane Fourré

**Vertaling:** Dr. Jean-Marie Segers, Dr. Marc Sertyn

**Fotoverantwoording:** AdobeStock: txakel (p3), theevening (5), Lee (9), Wayhome Studio (p11), VISTA by Westend61 (p12), Christos Georghiou (p13), Mathilde (p14), Eliane Fourré (omslag, p. 4, 6 en 8)

**Distributie:** Maria Franco Diaz

**Fonds voor Hartchirurgie vzw**

Tenbosstraat 11 - 1000 Brussel  
T. 02 644 35 44 - F. 02 640 33 02  
info@hart-chirurgie-cardiaque.org  
www.fondsvoorhartchirurgie.be

**Raad van bestuur**

Prof. Georges Primo, Erevoorzitter  
Prof. Jean-Louis Leclerc, Voorzitter  
Dr. Martine Antoine  
Dr. Philippe Dehon  
Prof. Pierre Wauthy, Afgevaardigd Beheerder  
Philippe Van Halteren  
Prof. Pierre Viart

**Publicaties**

verkrijgbaar op aanvraag  
(ook in het Frans)

.....  
Verzameling “Uw hart, een levenspartner”

Het cardiovasculair risico (9/2020)

.....  
Driemaandelijks *Ons Hart*

---

met steun van

ONDERZOEK DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD

# Wat is de rol van chemerine bij pulmonale hypertensie?

| door Jean-Paul Vankeerberghen, medisch journalist

Dit adipokine lijkt betrokken te zijn bij deze ernstige ziekte door zijn werking op de endotheel- en gladde spiercellen van de bloedvaten. Alleen, of soms gecombineerd met andere stoffen, bevordert het de vasoconstrictie en vermindert het de vasorelaxatie van de longvaten. Het zou ook de proliferatie en migratie van gladde spiercellen induceren, evenals hun weerstand tegen apoptose.

**P**ulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een pathologie waarvan de mechanismen nog steeds slecht bekend zijn. Voor patiënten met deze zeldzame maar dodelijke aandoening is er momenteel geen curatieve behandeling beschikbaar. Deze ziekte beïnvloedt longslagaders van klein kaliber, via verdikte wanden en verhoogde vasoconstrictie (contracties), waardoor hun interne diameter verkleint. Het gevolg hiervan is een verhoging van de bloeddruk in deze vaten.

De longslagaders, die veneus bloed in de longblaasjes van de longen brengen om het te zuiveren en te laden met zuurstof, vormen een bloedcircuit onder lagere druk dan het systemische circuit, dat bloed vanuit de linkerventrikel in alle organen brengt. Geconfronteerd met een hogere druk moet de rechterventrikel sterker pompen om bloed naar de longen te sturen. Uiteindelijk worden de wanden van de rechterventrikel dikker en wordt deze vergroot, wat leidt tot rechterhartfalen. De levenskwaliteit van

de patiënt wordt sterk aangetast en het risico op overlijden neemt toe.

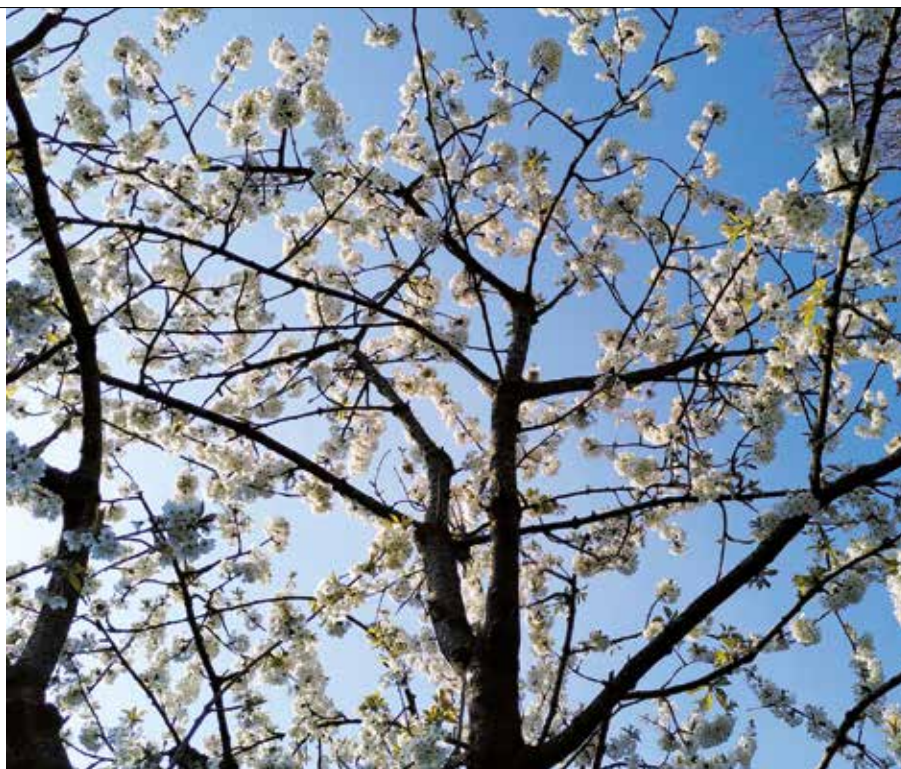
Het belangrijkste symptoom van PAH is progressieve kortademigheid bij inspanning (dyspneu). De patiënt kan ook een gevoel van benauwdheid op de borst, aanhoudende vermoeidheid of malaise ervaren.

Medicamenteuze behandelingen, waaronder vaatverwijders, kunnen de symptomen verlichten, maar de ziekte niet genezen.

De oorzaken van PAH zijn zeer divers. In de helft van de gevallen gaat het om de zogenaamde idiopathische of familiale vorm (waarvan de oorzaak niet bekend is).

## Vasculaire remodelering

Onderzoek in de afgelopen tien jaar heeft licht geworpen op het mechanisme dat ten grondslag ligt aan PAH: in de kleine longslagaders is er disfunctie en proliferatie van endotheelcellen (de



binnenste laag van bloedvaten, in contact met bloed), evenals een proliferatie van gladde spiercellen in de vaatwanden. Dit resulteert in vasculaire remodelering met geleidelijke vernauwing van het lumen van de longslagaders en toename van de vasculaire weerstand.

Deze disfuncties zijn gekoppeld aan cellulaire afwijkingen, met name in het endotheel, waar een abnormale synthese van stoffen die een belangrijke rol spelen bij de regulering van de bloeddruk, zoals een afname van stikstofmonoxide (NO) of een toename van endotheline, uitgescheiden door endotheelcellen, is waargenomen. Ontstekingsprocessen grijpen ook in.

In feite tonen recente bevindingen in de pathofysiologie van PAH aan dat deze mechanismen complex zijn en afhankelijk van meerdere factoren die inwerken op de homeostase (regulatie) van de pulmonale circulatie.

Onder al deze factoren die een rol spelen, zijn we onlangs begonnen met het ontdekken van de werking van een adipokine: chemerine.

“Chemerine is een stof die oorspronkelijk in 2007 werd gevonden in de ascitesvloeistof die geassocieerd wordt met eierstokkanker,” zegt Dr. Hanthazi. Maar sindsdien hebben we gezien dat het over het hele lichaam wordt geproduceerd. Net als andere adipokines is chemerine een cytokine door vetweefsel onder andere geproduceerd. Het speelt een centrale rol bij het reguleren van het energiemetabolisme en de immuunrespons. De aanwezigheid ervan in het bloed is hoger in geval van obesitas of ontstekingsziekten. Meer recent is aangetoond dat het een rol speelt bij de controle van systemische bloeddruk, inwerkend op de tonus en remodelering van systemische slagaders.

Is dit ook het geval in de longcirculatie? Zowel de pulmonale als systemische circulaties zijn in serie; ze hebben vergelijkbare punten, vooral in de morfologie van de slagaders, maar ook verschillen. Zo staat de longcirculatie onder lage druk. Wat zijn de effecten van chemerine op de pulmonale circulatie en op de pathogenese van pulmonale arteriële hypertensie? Dat is het doel van het onderzoek dat ik al enkele jaren doe.”

### Muizen en ratten

Aliénor Hanthazi is dierenarts van opleiding. Na haar master in de diergeneeskunde aan de Universiteit van Luik, begon ze in 2014 te werken aan een thesis over chemerine aan het Laboratorium voor Fysiologie en Farmacologie van de Université libre de Bruxelles. Scriptie verdedigde ze op 3 september om de titel van doctor in de biomedische en farmaceutische wetenschappen te behalen. Titel van haar proefschrift: “Deciphering the contribution of chemerin signaling in the homeostasis of the pulmonary circulation.”

.....  
**Pulmonale arteriële hypertensie is tot op heden een zeldzame maar ernstige en ongeneeslijke ziekte.**  
 .....

Chemerine interageert met cellen door zich te binden aan drie receptoren, voornamelijk degene die CMKLR1 (chemokine-like receptor 1) wordt genoemd. Deze receptor is geïdentificeerd op verschillende soorten cellen, vooral

op endotheel- en gladde spiercellen van de bloedvaten, evenals op ontstekingscellen. We weten dat deze cellen een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van PAH.

Aliénor Hanthazi deed haar onderzoek op laboratoriumratten en muizen. Bij ratten bestudeerde ze eerst de effecten van chemerine op de reactiviteit van longslagaders *in vitro* (experimenten op organen of cellen buiten de omgeving, het levend organisme of de cel, en onder gedefinieerde en gecontroleerde omstandigheden). Ze bestudeerde ook de mechanismen die betrokken zijn bij de remodelering van longslagaders, waaronder de proliferatie van gladde spiercellen. De respons van de longslagaders werd vergeleken met die van de thoracale aorta (systemische circulatie).

Vervolgens voerde ze een *in vivo*-studie uit op muizen, waarvan sommige transgeen waren, met een tekort aan CMKLR1, de belangrijkste receptor van chemerine. Sommige muizen hadden een normale toevoer van zuurstof (normoxie) terwijl andere werden blootgesteld aan chronische hypoxie (10% zuurstof gedurende drie weken) om pulmonale hypertensie te induceren.

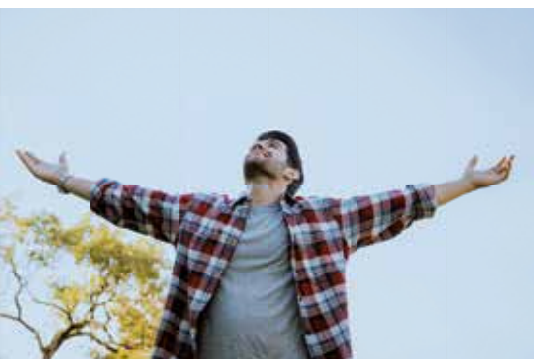
De conclusie van het onderzoek bij ratten is dat chemerine de vasoconstrictie versterkt die wordt geïnduceerd door vasoconstrictiva zoals endotheline-1 of serotonine, en dat het het tegenovergestelde fenomeen vermindert, namelijk vaatverwijding geïnduceerd door stoffen zoals stikstofmonoxide. In combinatie met endotheline-1 induceert chemerine de proliferatie en migratie van gladde spiercellen uit de longslagaders van de rat en verhoogt het hun weerstand tegen apoptose (het proces waarbij cellen hun zelfvernietiging activeren als reactie op een signaal, om evenwicht met celproliferatie te garanderen). Chemerine zou daarom de werking van stoffen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van PAH kunnen versterken.

“In vergelijking met de resultaten bij ratten verwachtten wij een daling van de pulmonale arteriële druk bij muizen met een tekort aan de belangrijkste chemerine-receptor.” merkt Aliénor Hanthazi op. We zagen echter het tegenovergestelde resultaat: muizen met een tekort aan CMKLR1 vertoonden een drukverhoging in de rechterventrikel, geassocieerd met een vergroting van de rechterventrikel, of ze nu normoxie of hypoxie vertoonden. We zijn bezig met het verdiepen van de resultaten bij muizen, om de onderliggende resultaten beter te begrijpen.

Hebben de andere twee chemerine-receptoren invloed op de resultaten? We weten het niet. Er is ook het feit dat de manipulaties bij ratten *in vitro* werden uitgevoerd, terwijl we *in vivo* bij muizen werkten; we kunnen niet uitsluiten dat de bestudeerde verschijnselen dan gerelateerd zijn aan het hele lichaam. Dit alles wordt verder geanalyseerd.”

.....  
 Het onderzoek van Dr. A. Hanthazi wordt gefinancierd door het Fonds voor Hartchirurgie.  
 .....

Kan dit onderzoek leiden tot een therapeutische doorbraak? “In het huidige stadium is dit helemaal niet het geval”, antwoordt Eleanor Hanthazi. Het feit dat chemerine door het hele lichaam wordt geproduceerd en zich bindt aan drie receptoren, maakt het momenteel moeilijk om een therapeutische toepassing voor te stellen. Chemerine kan inderdaad op één plaats op een bepaald systeem een gunstig effect hebben, maar elders een schadelijk effect. Het is een heel ingewikkeld systeem. Aan de andere kant zouden we kunnen overwegen om het eerder een diagnostische functie toe te kennen en het op te nemen in een screeningssysteem als merker van PAH.” ■



Chemerine lijkt de werking van bemiddelaars die betrokken zijn bij de ontwikkeling van PAH te versterken.



## Een passie voor wetenschappelijk onderzoek

| door Eliane Fourré, coördinator van het Fonds voor Hartchirurgie

**Aliénor Hanthazi, 33 jaar oud, heeft zojuist bij de ULB haar publieke thesis verdedigd over de effecten op de longcirculatie van chemerine, een adipokine dat inwerkt op de tonus en de remodelering van systemische slagaders. Voor Ons Hart kijkt ze terug op de nogal bewogen reis die haar naar het einde van dit doctoraat leidde.**

Sinds mijn kinderjaren had ik steeds dieren om me heen, met relaties die evidentier waren dan met mensen, en ik droomde ervan om dierenarts te worden. Als jonge volwassene begon ik met een baccalaureaat aan de UCL en ging verder met een Master aan de Universiteit van Luik. Voor mijn eindwerk raadpleegde ik databases zoals PubMed voor retrospectieve studies en hield er een passie aan over: ook ik wilde mijn kleine bijdrage leveren, zelfs op een bescheiden schaal. Ik wilde aan onderzoek doen.

Ik heb daarom contact genomen met verschillende laboratoria, waaronder het fysiologielaboratorium van de ULB, dat destijds gezamenlijk werd geleid door professor Robert Naeije en Kathleen Mc Entee. Ik heb ondertussen een les geleerd: het is ingewikkeld om aan onderzoek te doen, omdat er geen vacature van assistent is en de financiering vaak ontbreekt. We zullen daarom privégeduld moeten vinden.

De professoren K. Mc Entee en L. Dewachter stelden mij een onderzoeksonderwerp voor, te heroriënteren op basis van de voorlopige resultaten. Zeer gemotiveerd ben ik begonnen als “vrije vorser”, als vrijwilliger: ik help bij lopende projecten, ik inventariseer de literatuur en train mezelf in de technieken die mij essentieel zullen dienen voor de toekomst. Het curriculum van de diergeneeskunde leidt echter niet echt tot fundamenteel onderzoek. De rol van het Fonds voor Hartchirurgie in mijn onderzoekstraject is erg belangrijk geweest. Ik ben in januari 2014 gestart en

heb in oktober 2016 mijn mandaat als assistente behaald: 34 maanden lang was het het administratieve en financiële sleutelwerk dat me in staat stelde mijn onderzoek voort te zetten. Het Fonds subsidieerde zeer dure onderzoeksapparatuur en financierde ook een subsidie van 18 maanden. Met de vervangingscontracten kon ik dit onderzoek in fatsoenlijke omstandigheden doen vorderen, in afwachting van een mandaat als assistente.

### Dierproeven

Ik ben opgeleid in de diergeneeskunde, met als doel dieren te redden, maar ik realiseerde me tijdens mijn laatste studie jaren (in de kliniek) dat dit soort geneeskunde vaak wordt geconfronteerd met een gebrek aan geld van de eigenaars, die niet de nodige zorg voor hun dieren kunnen opbrengen. Deze situatie raakte me erg en stelde me teleur over de echte kracht van de dierenarts.

Wat dierproeven betreft, moeten we tot de vaststelling komen dat veel medicijnen en behandelingen waar we vandaag de dag van profiteren alleen bestaan dankzij dierproeven die worden uitgevoerd binnen een zeer strikt ethisch kader. De 3 **R**-regels, ontwikkeld in 1959, vormen de basis van de ethische benadering die wordt toegepast op dierproeven in Europa en Noord-Amerika:

- **R**educe: enkel essentiële proefnemingen verrichten,
- **R**efine: vermijd/verlicht de pijn of angst die dieren lijden en verkrijg meer relevante informatie tegen lagere kosten in termen van dierlijk lijden,
- **R**eplace: waar mogelijk, het in vivo-model door een in vitro- of wiskundig/bio-informatief model vervangen.

Veterinair bewustzijn en liefde voor dieren zijn een echt pluspunt voor ethiek bij dierproeven. Van mijn kant heb ik deze waarden zo ver geduwd dat ik muizen uit het lab naar huis heb meegebracht om waardig te sterven, evenals een hond, Chilla, die 4 prachtige laatste levensjaren bij mij thuis heeft doorbracht.

### Dagelijks: lab en onderwijs

Mijn grootste vreugde is om elke dag naar mijn werk te gaan en mezelf te vertellen dat ik vandaag misschien resultaten zal hebben, of niet, want het niet hebben is ook een resultaat, net zoals wanneer je iets nieuws vindt. Deze denkwijze was mijn leitmotiv tijdens al die jaren onderzoek.

De sfeer tussen collega's in het lab is bepalend, de samenwerkingen zijn essentieel en voor mij zijn ze erg verrijkend geweest.

Lesgeven stelt me in staat om afstand te nemen van mijn onderzoek dat soms obstakels en doodlopende wegen kent. Ik heb een andere passie ontdekt, die van het overbrengen van kennis, met het verlangen om het beter te doen dan in mijn tijd.

Tijdens de eerste opsluiting had ik een mandaat als assistente. Ik heb het praktijkwerk dat normaal gesproken face-to-face wordt gegeven aangepast voor afstandsonderwijs en zo de band met de studenten behouden. Wat mijn onderzoek betreft, begon ik mijn scriptiehandschrift te schrijven omdat ik niet meer naar het lab kon.

### En morgen?

Voor de toekomst, op korte termijn, wil ik een derde artikel concretiseren. Daarna zal ik handelen in functie van de mogelijkheden. In een ideale wereld zou ik solliciteren voor een academische functie met een onderzoeksmandaat, maar ik weet hoe moeilijk het is om vandaag de dag toegang te krijgen tot deze functies zonder post-doctoraat in het buitenland of zelfs buiten Europa. Ik zou ook mijn onderzoek op vrijwillige basis kunnen voortzetten ... maar ook dat is niet echt realistisch.

Onderzoek is een vak van passie(e), het is helaas erg moeilijk om er de kost mee te verdienen. Dat is jammer voor de vooruitgang van de wetenschap die we allen zo broodnodig hebben. ■

In Europa zijn dierproeven alleen toegestaan als er geen alternatieve manier is om het onderzoeksonderwerp te bestuderen. In België informeert een databank onderzoekers over alternatieven aan dierproeven.

ONDERZOEK

DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD

# Behandeling van aortaklepstenose

| door Dr. Jean-Marie Segers, medisch journalist

Na vervanging van de aortaklep als behandeling van stenose, worstelt nog één op de twee patiënten met cardiale hypertrofie en dysfunctie. Tot op heden waren diagnostische biomarkers en behandeling van die verwickelingen onbestaande.

Prof. Stephane Heymans (Dienst Hartchirurgie, KULeuven) ontdekte hiervoor nieuwe en beloftevolle biomarkers die tot nieuwe therapeutische mogelijkheden leiden.

I ndien ze niet behandeld wordt is ernstige stenose van de aortaklep een invaliderende en dodelijke aandoening. De linkerventrikel moet bij systole hogere drukken genereren en hierdoor ontstaat linker harthypertrofie. Op termijn leidt dit tot hartinsufficiëntie. Zonder behandeling bedraagt de vijfjaarsmortaliteit meer dan 80%. Moehheid, kortademigheid bij inspanning, pijn in de borststreek, duizeligheid en syncopes zijn de belangrijkste alarmsymptomen. De vermoedelijke diagnose wordt gesteld door auscultatie en bevestigd door echografie en hartkatheterisatie. Bij de meeste volwassenen wordt de stenose veroorzaakt door kalkafzetting op de klepbladen, maar de oorzaak kan ook congenitaal of van reumatische oorsprong zijn.

Het is een veel voorkomende aandoening die één op de acht 75-plussers treft.

Ernstige aortaklepstenose vergt een heelkundige behandeling. Hierbij wordt de klep door een biologische of synthetische klep vervangen. Bij oudere patiënten en in geval van comorbiditeit is

deze ingreep te belastend en wordt meestal geopteerd voor *Transcatheter Aortic Valve Implantation*, kortweg TAVI. De klep wordt dan via de lies ingebracht en ter hoogte van de aangetaste aortaklep ingeplant.

Aangezien ook na operatieve hartklepvervanging de vijfjaarsmortaliteit toch nog meer dan 30% bedraagt, is er dringend nood aan vroegtijdige diagnostische merkers en geneesmiddelen tegen de harthypertrofie en cardiale dysfunctie. Tot op heden zijn er geen doeltreffende biomarkers voorhanden die deze verwickelingen detecteren, laat staan kunnen voorspellen.

## Niet-coderende RNA's

Lange niet-coderende RNA's (lncRNA's) zijn belangrijke regulatoren van genexpressie. Het gaat hier om een nieuwe categorie van RNA-moleculen die een rol spelen in de productie van eiwitten in verschillende epigenetische<sup>1</sup> pathways. De lncRNA's zijn stabiele en specifieke circulerende biomarkers en mediators van pathofysiologische processen. Nochtans werden ze tot nog toe niet

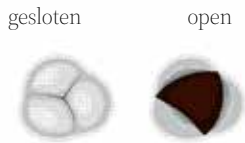
<sup>1</sup> zie volgende pagina



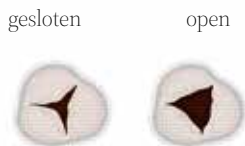
Aortaklepstenose treft 1 op 8 patiënten ouder dan 75 jaar. Zonder behandeling is de mortaliteit na 5 jaar hoger dan 80%; na chirurgie blijft het risico ongeveer 30%.

## DE AORTAKLEP

### NORMALE



### VERNAUWDE



beschreven als regulatoren van cardiale hypertrofie en dysfunctie als gevolg van aortaklepstenose.

“Onlangs ontdekten we een nieuwe lncRNA, het Titin Antisense-1 of TTN-AS1 als een beloftevolle vrouwelijke seks-specifieke biomarker van cardiale hypertrofie en dysfunctie in het bloed van patiënten met aortastenose vs controle-patiënten. Nu blijkt dat TTN-AS1 significant verhoogd is in het hart van patiënten met aortastenose met ernstige cardiale hypertrofie en dysfunctie in vergelijking met patiënten met stenose, maar zonder cardiale dysfunctie,” aldus Prof. Heymans. “Daarenboven blijkt in vitro dat een verminderde expressie van TTN-AS1 in volwassen myocyten de cardiale stress-markers doet dalen. We kunnen er uit besluiten dat dit RNA de myocardstijfheid kan verminderen en dus tot een beloftevolle therapeutische strategie kan leiden in geval van cardiale hypertrofie en dysfunctie bij aortaklepstenose,” vervolgt de Professor.

### Twee doelstellingen

De pilootstudie die momenteel lopende is, beoogt de waarde en de biologische rol van TTN-AS1 bij patiënten met aortastenose na klepvervangende te onderzoeken.

Een eerste doelstelling is de validering van dit RNA als biomarker. In een eerste pilootstudie van 10 monsters per patiëntengroep bleek dat TTN-AS1 duidelijk verhoogd was bij patiënten met aortastenose en cardiale verwickelingen.

Nu moet nog worden bevestigd of deze marker ook een predictieve en therapeutische waarde heeft. Zo worden bloedwaarden vergeleken met klinische en echocardiografische gegevens tijdens een follow-up van één jaar. Die analyse gebeurt bij 200 van in totaal 300 patiënten die een vervanging van de aortaklep wegens aortastenose hebben ondergaan in de diensten cardiale heekunde van Prof. Filip Rega en Prof. Paul Herijgers.

Een tweede doelstelling beoogt het bekomen van eerste data over TTN-AS1 als belangrijke regulator van hartspiercelhypertrofie en -stijfheid bij patiënten met aortastenose. De eerste resultaten wijzen er op dat deze biomarker een belangrijke indicator is van re- of progressie van cardiale hypertrofie. “We opperen de hypothese dat een farmacologische inhibitie van TTN-AS1 de cardiale hypertrofie en dysfunctie kan beïnvloeden door regulatie van betrokken eiwitten, zoals de Insulin like Growth Factor Binding Protein (IGFBP1) en de RNA Binding proteïne Motive-20 (RBM20). Bij muizen met aortastenose, veroorzaakt door een acht weken durende aortavernauwing, wordt de expressie TTN-AS1 verminderd en de resultaten worden vergeleken met die van muizen zonder stenose. Na intraveneuze toediening van een farmacologisch product wordt de expressie van TTN-AS1 in het hart verminderd. Acht weken later ondergaan de muizen een echocardiografie en worden zowel bloed, hart als andere organen onderzocht. Zo kunnen we de hypertrofie van cardiomyocyten, hun afmetingen, fibrose en dysfunctie precies onderzoeken,” verduidelijkt Professor Heymans.

Het budget van de twee jaar durende studie bedraagt 102.000 €, waarvan 80.000 voor personeel en 22.000 voor laboratoriumdieren en voor moleculair onderzoek. Het project wordt deels gefinancierd door het Fonds voor Hartchirurgie. ■

<sup>1</sup> Epigenetica komt overeen met de studie van veranderingen in genactiviteit, die geen veranderingen in de DNA-sequentie met zich meebrengen en kunnen worden overgedragen tijdens celdelingen. In tegenstelling tot mutaties die de DNA-sequens beïnvloeden, zijn epigenetische veranderingen omkeerbaar.

# Van onderzoek naar de kliniek en vice versa



Professor Stephane Heymans,  
Universiteiten van Leuven en Maastricht

**De 51-jarige Stephane Heymans is hoogleraar Ontstekings- en Matrixbiologie bij Cardiomyopathieën aan de KU Leuven en directeur van het Hartfalen Onderzoekscentrum van de afdeling Cardiologie van de Universiteit Maastricht (CARIM).**

Afgestudeerd in de geneeskunde aan de KU Leuven (België) in 1995, gaat hij verder met een doctoraat in de medische wetenschappen over de studie van de rol van proteïnasen bij acuut myocardinfarct. In 2003 trad hij toe tot de afdeling cardiologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht (Nederland) als medisch specialist.

In 2006 lanceerde hij een transdisciplinair klinisch programma, dat immunologen, microbiologen, pathologen en moleculaire cardiologen samenbracht om de rol van ontsteking, matrixremodelling en cardiomyocytenbiologie bij virale myocarditis te bestuderen. Een cohort van meer dan 1000 patiënten met langdurige follow-up, evenals een biobank met bloed-, DNA- en hartweefselmonsters, zijn het resultaat van dit werk. Zo wordt de kennis die wordt verkregen in fundamenteel onderzoek voortdurend omgezet in menselijke pathologie en vice versa, om preklinische resultaten te koppelen aan

moleculaire, functionele en structurele gegevens van menselijke harten.

Tijdens zijn opleiding tot cardioloog en wetenschapper volgde Stéphane Heymans verschillende jonge patiënten die leden aan ernstige en onverklaarbare gedilateerde cardiomyopathie, of die plots stierven aan myocarditis. Dit is hoe hij zich begon te interesseren voor de slecht begrepen mechanismen van hartfalen in het algemeen, en gevoeligheid voor virale myocarditis en gedilateerde cardiomyopathie in het bijzonder.

Zijn onderzoeksgroep heeft matricellulaire eiwitten en niet-coderende RNA's gemarkeerd als nieuwe therapeutische doelen om ontstekingen en hartremodelling te bestrijden. Het belangrijkste doel van zijn programma is om de rol van deze immuuniteits- en fibrosemodulerende eiwitten en bijbehorende niet-coderende RNA's te definiëren, en om nieuwe moleculaire mechanismen en diagnostische markers te vinden voor ontsteking als gevolg van hypertensie en cardiale ischemie, evenals voor primaire ontsteking als gevolg van virale myocarditis. ■

Bron

<https://www.hfresearch.eu/the-team>



# Cardiovasculair risico, in functie van het geslacht

| uit een artikel gepubliceerd op [www.mediquality.net](http://www.mediquality.net) - 22/09/2021

Een artikel gepubliceerd in de *Journal of the American College of Cardiology* toont aan dat het belangrijk is om rekening te houden met het geslacht bij de stratificatie van het cardiovasculaire risico...

**D**e laatste jaren verschenen heel wat studies die bewijs leverden van de fysiopathologische verschillen tussen mannen en vrouwen voor wat betreft het risico van hartinsufficiëntie, aritmie, cardiomyopathie en cerebrovasculair accident. Wetenschappelijke verenigingen komen maar zelden met specifieke richtlijnen in functie van het geslacht, met uitzondering van een diagnose die alleen maar bij vrouwen voorkomt of wanneer een ziekte enkel maar optreedt tijdens de zwangerschap of periode van borstvoeding.

## In welke situaties is het cardiovasculaire risico verschillend?

- Bij 65-plussers is een laag HDL-cholesterolgehalte bij mannen een belangrijkere predictieve factor voor cardiovasculaire mortaliteit dan bij vrouwen.
- Een vrouw met diabetes heeft twee tot vier keer meer risico van een cardiovasculaire aandoening dan een man.

- Inflammatie en verwikkelingen door behandelingen van bepaalde auto-immune aandoeningen zoals lupus erythematosus of reumatoïde artritis verhogen het cardiovasculaire risico. Deze aandoeningen komen nu net vaker voor bij vrouwen.
- Bepaalde kankerbehandelingen zijn cardiotoxisch en verhogen het risico op hartinsufficiëntie en op aandoeningen van de kransslagaders.
- Zwangerschap verhoogt het cardiovasculaire risico, vooral wanneer hypertensieve problemen, zwangerschapsdiabetes of een peripartum cardiomyopathie optreden. Er is eveneens een verband tussen een zwangerschap en een verhoogd risico van een spontane dissectie van een kransslagader, vooral tijdens de eerste maand na de zwangerschap. Er is ook een verband tussen een meerlingenzwangerschap en een verhoging van het risico van coronaropathie.
- Er is eveneens sprake van een verhoogd cardiovasculair risico in andere



Het Fonds voor Hartchirurgie financieert twee onderzoeksprojecten aan de UGent die met de interactie tussen geslacht en cardiovasculaire gezondheid rekening houden.

specifieke vrouwelijke situaties, zoals het polycystisch ovariumsyndroom, de menopauze en een vroegtijdige menopauze.

- Borstvoeding verhoogt de insulineresistentie en kan leiden tot dyslipidemie. Beide situaties verhogen het cardiovasculaire risico.
- Vroeggeboortes, foetaal overlijden en geboortes van heel kleine kinderen zijn risicofactoren van een cardiovasculair event op een later tijdstip.

#### **Wat moet men in de praktijk doen?**

In de eerste plaats moeten artsen er zich van bewust zijn dat klinische modellen die het cardiovasculaire risico voorspellen het geslacht als specifieke risicofactor hebben opgenomen. De bewijzen van verschillen in termen van risicofactoren, etiologie, fysiopathologie, evolutie van de ziekte, farmacokinetiek of farmacodynamiek blijven zich opstapelen. Toch houdt men in het algemeen geen rekening met deze factoren in klinische studies.

De geesten rijpen, maar traag. In afwachting van specifieke richtlijnen met betrekking tot het cardiovasculaire risico in functie van het geslacht, zijn een verhoogde voorzichtigheid en monitoring vereist bij vrouwen. ■

#### **Referentie**

DeFilippis E-M et al. Is it time for sex-specific guidelines cardiovascular disease? Am Coll Cardiol, 2021 Jul, 78 (2) 189–192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.012>.



# Minerale botdensiteit en cardiovasculair risico

| uit een artikel gepubliceerd op [www.mediquality.net](http://www.mediquality.net) - 29/06/2021

Uit een Zuid-Koreaanse studie blijkt dat het meten van de minerale botdensiteit (bone-mineral density, BMD) de risicostratificatie kan verbeteren en een hulp kan zijn voor het klinisch management van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) bij vrouwen.

**D**r. Yeonyee Elizabeth Yoon (Yonsei University College of Medicine in Yongin): “We hebben deze studie opgezet omdat het resultaat van de conventionele predictieve algoritmes zoals een gepoolde cohortvergelijking bij vrouwen beperkt is”.

In een e-mail verklaarde ze: “We hebben nieuwe strategieën nodig die verder gaan dan het meten van conventionele risicofactoren om op die manier die vrouwen op te sporen die een hoger risico van ASCVD lopen”.

Dr. Yoon en haar collega's analyseerden gegevens van meer dan 12.600 vrouwen in de leeftijdscategorie van 50 tot 80 jaar die een dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) hadden ondergaan in het kader van screening naar osteoporose in de periode tussen 2005 en 2014.

Na een mediane follow-upperiode van 9,2 jaar hadden in totaal 468 vrouwen (3,7%) te maken gehad met atherosclerotische cardiovasculaire events. Er was een onafhankelijk verband tussen een lage minerale botdensiteit en een significant hoger risico voor dergelijke events. Er was een onafhankelijk verband tussen de klinische diagnose van osteoporose met een hoger risico van ASCVD-events (aangepaste hazard ratio: 1,79), aldus het team dat hun studie in *Heart* gepubliceerd zag.

Tijdens de follow-upperiode stierven er 237 vrouwen (1,9%) aan ASCVD. Er was een verband tussen een lage minerale botdensiteit of de diagnose van osteoporose met een significant hoger risico van overlijden omwille van ASCVD.

Dr. Yoon: “Hoewel bijkomende tests de voorspelling van de risico's kunnen verbeteren, zoals de coronary-artery calcium (CAC)-score, is het niet gelukt om deze CAC-scan op grote schaal toe te passen. De blootstelling aan straling en de kostprijs zijn hier de oorzaken van.”

“Maar DEXA daarentegen is een vaak gebruikt onderzoek om te screenen naar osteopenie en osteoporose bij asymptomatische vrouwen. Daarom kunnen de resultaten van deze huidige studie van een verbeterde ASCVD-risicovoorspelling bij de beoordeling van de minerale botdensiteit een effectieve, efficiënte en verstrekkende mogelijkheid zijn om bij vrouwen te screenen naar ASCVD. We vonden in deze studie ook dat het mogelijk was om het ASCVD-risico verder te stratificeren volgens de minerale botdensiteit in een subgroep van relatief jonge vrouwen zonder risicofactoren.”

Dr. Yoon besluit als volgt: “Dit resultaat wijst op de mogelijke rol die minerale botdensiteit kan spelen in het identificeren van vrouwen die op het eerste gezicht gezond zijn maar toch een verhoogd ASCVD-risico lopen. Vooraleer we uitgebreid de minerale botdensiteit gaan inzetten om makkelijker gepersonaliseerde beslissingen voor patiënten te nemen, zijn nog gerandomiseerde gecontroleerde studies nodig van een geïntegreerde screening en van een gerichte preventiestrategie.”

Dr. Dexter Canoy (University of Oxford, Verenigd Koninkrijk) is een van de auteurs van het begeleidend editoriaal: “Deze studie is belangrijk want de researchers vonden een relatief veilige en lagekostenmethode die hartziekten en beroertes bij vrouwen kan voorspellen. Interessant is ook dat men nu een klinische meting hebben die tegelijkertijd twee totaal verschillende ziektes kan evalueren. Zowel patiënten als artsen kunnen voordeel halen uit deze efficiëntie.”

Dr. Kazem Rahimi was de tweede auteur van het editoriaal en ook hij is verbonden aan de Universiteit van Oxford: “Misschien is het hoog tijd om na te gaan welke impact botgezondheid op ons vaatstelsel heeft en om de onderliggende pathofysiologie te begrijpen die osteoporose in verband brengt met atherosclerotische aandoeningen.” ■

Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. A way to a woman's heart might be through her bones. 11.06. 2021

David Douglas • Reuters Health

## Wat is een “natuurlijk” product?

Alle studies tonen aan dat het woord “natuurlijk” vooral populair is in de voedselsfeer en op steeds meer voedingsmiddelen wordt aangetroffen. We willen “natuurlijke” producten, maar wat betekent dat precies?

› door Nicolas Guggenbühl, Diëtist-Voedingsdeskundige

Het is waarschijnlijk het verlies van de band tussen wie eet en wie de voeding produceert, de toenemende bewerking van voedingsmiddelen en ingrediënten door de mensheid, zelfs de chemische syntheses, die de ongebreidelde dorst naar het natuurlijke verklaart. De term ‘natuurlijk’ staat tegenover die van ‘kunstmatig’ op een manier die vaak emotioneler, zelfs filosofischer, dan wetenschappelijk en rationeel is. Omdat het natuurlijke wordt geassocieerd met iets dat positief is, dat goed is voor de gezondheid, dat niet kan schaden, in tegenstelling tot wat kunstmatig is, dat negatief aanvoelt.

### Natuurlijk kan giftig zijn

Toch zijn deze associaties “natuurlijk = goed” en “kunstmatig = slecht” vanuit wetenschappelijk oogpunt ongegrond. Er zijn dus perfect natuurlijke krachtige giftige stoffen, zoals toxines die worden afgescheiden door schimmels (mycotoxinen) of bacteriën, cyanide, kwik... Omgekeerd kunnen synthetische

vitamines in het laboratorium worden geproduceerd die volkomen onschadelijk zijn, zelfs nuttig voor hun rol als vitamine ... Opgemerkt moet worden dat olie volkomen natuurlijk is, maar we accepteren de aanwezigheid ervan op ons bord niet. Het woord ‘natuurlijk’ wordt daarom vaak gezien voor wat het niet is: een garantie voor veiligheid.

### Wat zegt de wetgeving?

Hoe verrassend het ook mag lijken, heeft de Europese wet nog steeds niet gedefinieerd wat een natuurproduct is. Het woord ‘natuurlijk’ komt in Europese regelgeving slechts in 3 zeer specifieke situaties voor:

- **Natuurlijk mineraalwater:** het moet van nature zuiver zijn en een stabiele minerale samenstelling hebben
- **Natuurlijk aroma:** aroma aanwezig is in een grondstof, bijvoorbeeld vanillesmaak, in tegenstelling tot kunstmatig aroma, bijvoorbeeld vanilline.
- **“Van nature rijk aan...”** of **“natuurlijke bron van...”** voor voedingsclaims.

Volkorenbrood is bijvoorbeeld van nature rijk aan vezels, wit brood verrijkt met vezels kan rijk zijn aan vezels, maar men gebruik de term ‘natuurlijk’ niet.

### Natuurlijk of van natuurlijke oorsprong?

Geconfronteerd met de Europese rechtsonzekerheid hebben sommige instanties geprobeerd een kader op te stellen voor het gebruik van de termen ‘natuurlijk’, “100% natuurlijk” en andere gelijkwaardige uitdrukkingen. Zo specificeert het DGCCF<sup>1</sup> in Frankrijk met name:

- Bewerkingen toegepast om een ‘natuurlijk’ ingrediënt te behouden: hakken, malen, drogen, koelen, invriezen, pasteurisatie, sterilisatie, roosteren, fermentatie van yoghurt, overdruk om kaas te maken ...
- Bewerkingen die het gebruik van de term ‘natuurlijk’ uitsluiten: chemische synthese, genetische manipulatie, ionisatie, ultrafiltratie of extractie door solventen.

<sup>1</sup> zie volgende pagina

Voor voedingsmiddelen die uit meerdere ingrediënten bestaan, is het, als ze voldoen aan de geaccepteerde bewerkingen, niet raadzaam om te spreken van “natuurlijk producten”, maar van “producten gemaakt van natuurlijke ingrediënten of ingrediënten van natuurlijke oorsprong”.

### Clean label: het ‘reinigen’ van het label

Geconfronteerd met de zoektocht naar meer natuurlijkheid, proberen fabrikanten hun producten te ontwikkelen door additieven en andere ingrediënten te verwijderen die onbekend zijn voor de consument. Dit wordt “clean labelling” genoemd. Zo kunnen we sommige additieven met hun fameuze ‘E’-nummers vervangen door rozemarijnextract om oxidatie te beperken, azijn om te verzuren, bietensap om te kleuren .... Het is natuurlijker, maar het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de



### Het begrip ‘natuurlijk’ in de etikettering van levensmiddelen is geen garantie voor veiligheid.

Voedselketen heeft tot de orde moeten roepen door de praktijk aan de kaak te stellen van het vervangen van een toegelaten additief (d.w.z. met een E-nummer) door iets dat natuurlijker en vertrouwd lijkt, maar dat mogelijk chemisch zodanig is gewijzigd dat de functie ervan verandert en het eigenlijk op dezelfde manier wordt gebruikt als een additief, maar niet als zodanig gepresenteerd<sup>2</sup>.

De term ‘natuurlijk’ impliceert ook dat er geen synthetisch product, zoals pesticiden en andere fytosanitaire producten, zijn gebruikt. Producten uit de landbouw

of veehouderij zijn daarom goede kandidaten om als ‘natuurlijk’ te worden bestempeld, mits zij vrij zijn van additieven en niet aan bepaalde bewerkingen zijn onderworpen.

### Natuurlijk en evenwichtig

Wie zou ‘nee’ zeggen tegen meer natuurlijke voedingsmiddelen in de zin dat ze worden verkregen zonder een synthetisch product en geen additieven bevatten? Het lezen van de lijst met ingrediënten is handig om additieven en andere ingrediënten te vinden die verwijderd zijn van wat je in je keuken kunt hebben. Maar het debat over natuurlijkheid mag ons niet doen afwijken van de prioritaire doelstellingen van de volksgezondheid, waaronder een hoge consumptie van groenten en fruit, volle granen, peulvruchten, noten en zaden in een gevarieerd en uitgebalanceerd dieet. ■

[www.foodinaction.com](http://www.foodinaction.com)

<sup>1</sup> Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, Note d'information n°2009-436 ; 2009.

<sup>2</sup> FAVV. Circulaire over “clean label” ingrediënten, 2019.

## AAN TAFEL!

### MENGELMOES VAN GEROOSTERDE WINTERGROENTEN

VOOR 4 PERSONEN

#### Ingrediënten

- 3 pastinaken (ongeveer 300 g)
- 3 grote wortelen
- 1 raap
- 8 paddenstoelen van Parijs
- 1 rode ui
- 4 ongekilde teentjes knoflook
- 6 eetlepels olijfolie
- Gebeitelde platte peterselie of lavas
- Gedroogde Provençaalse kruiden

#### Vorbereitung

- Verwarm de oven voor op 180°C met de kookplaat halverwege
- Schil de pastinaken en snijd de dikke helft in grote plakken
- Pel de raap en snijd deze in 4, 6 of 8, afhankelijk van de grootte
- Verwijder de voet van de champignons (en bewaar ze voor een soepje)
- Doe alle groenten in een kom met teentjes knoflook, kruiden (zout) en peper en olie. Meng goed.
- Serveer bestrooid met platte peterselie of lavas

#### Suggesties

Je kunt ongekilde nieuwe aardappeltjes toevoegen, in 2 gesneden voor de grootste.

#### Voedingssamenstelling per portie

Energie	239 kcal / 997 KJ
Vetten	16g
Verzadigde vetzuren	2,4 g
Koolhydraten	17,4 g
Suikers	11,5 g
Eiwitten	2,9 g
Vezels	7,5 g

#### > Aan de voedingskant

Deze bereiding bevat veel nuttige groenten, goed voor iedereen, want ze bevat diverse voedingsvezels die bijdragen tot een goed evenwicht van de darmbacteriën.

Om voor-  
uitgang te  
boeken, kan  
het onder-  
zoek niet  
zonder u!

Sinds haar oprichting in 1980 was de eerste activiteit van het Fonds voor Hartchirurgie de steun aan het onderzoek ter verbetering van de kennis en de behandeling van aangeboren hartafwijkingen, verworven kransslagaderaandoeningen, klep-aandoeningen, hartritmestoornissen en hartfalen.... Ondanks grote vooruitgang, blijft er toch nog veel te doen.

Artsen en onderzoekers staan voor nieuwe uitdagingen, die voortdurend vragen om aanzienlijke middelen en ruime steun aan het Fonds. Op onze nieuwe website vindt U een overzicht van veelbelovende wetenschappelijke onderzoeksprojecten, onder leiding van de meest vooraanstaande onderzoekers van ons land en gefinancierd dankzij uw giften!

[www.fondsvoorhartchirurgie.be](http://www.fondsvoorhartchirurgie.be)



U kunt  
het Fonds  
steunen door

**> een gift doen**

via een storting of een doorlopende betalingsopdracht: IBAN-rekening-nummer **BE15 3100 3335 2730** voor stortingen vanuit het buitenland: BIC: bbrubebb  
[Uw gift is fiscaal aftrekbaar \\*](#)

**> legaten**

Ze stellen ons in staat de onderzoek-inspanningen van het Fonds te plannen. Steun aan onze acties d.m.v. een donatie kan voordelig zijn voor uw erfgenamen. Uw notaris kan u kosteloos inlichten over de te volgen procedure.

\* De giften moeten minstens 40 € bedragen per boekjaar om recht te geven op belastingvermindering. Een fiscaal attest wordt u in maart van het volgende jaar toegestuurd.

**> Ambassadeurschap:**

Dankzij uw aanbevelingen verhoogt de uitstraling van ons Fonds en kunnen we onze acties uitbreiden. Een verjaardag, een huwelijk, een geboorte, een overlijden ... allemaal kunnen ze leiden tot een gift ten gunste van ons Fonds.

**Voor meer inlichtingen :**

02 644 35 44  
[info@hart-chirurgie-cardiaque.org](mailto:info@hart-chirurgie-cardiaque.org)

Welke formule u ook kiest, wij zijn u uiterst dankbaar!



Het Fonds voor Hartchirurgie onderschrijft de Ethische Code van de VEF. Dit houdt in dat donateurs, medewerkers en personeelsleden tenminste één keer per jaar op de hoogte worden gebracht hoe de verworven fondsen werden aangewend.