



Nieuwe inzichten in plotse hartdood

J.BERNHEIMPRIJS 2023

| Dokter Hade Scheyving, medisch journalist

Een groot aandeel van de mensen komt plots te overlijden. Meestal is dat ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen, en vaak gaat het om hartritmestoornissen. Ondanks alle medisch-wetenschappelijke vooruitgang van de laatste decennia – denk maar aan implanteerbare defibrillatoren, anti-aritmica en catheterablaties – slagen we er niet in om plotse hartdood terug te dringen. Nieuwe kennis brengt nu misschien perspectief.

De doctoraatstudie van dokter Maarten De Smet, die bekroond werd met de Jacqueline Bernheimprijs 2023, biedt een radicaal nieuwe inkijk in de onderliggende mechanismen van hartritmestoornissen.

“Hoewel er veel meer gescreend wordt naar hartritmestoornissen dan vroeger, blijft een belangrijk aantal patiënten onder de radar. Onze huidige tools schieten tekort, zowel op diagnostisch als op therapeutisch vlak. Het aantal mensen dat plots overlijdt aan ritmestoornissen zoals kamertachycardie en kamerfibrillatie blijft onaanvaardbaar hoog. Die vaststelling was de insteek van mijn onderzoek”, zegt dr. De Smet.

Hemikanalen

De elektrische activiteit van het hart wordt bepaald door ionkanalen. Als je de hartspiercellen vergelijkt met waterzakjes, waarin en waarrond elektrisch geladen deeltjes ‘zwemmen’, zijn ionkanalen

de poriën of poorten waardoor deze deeltjes naar binnen en naar buiten kunnen stromen. Al sinds de jaren '50 wordt de invloed van verschillende types ionkanalen op hartritmestoornissen bestudeerd. Dertig jaar geleden ging de interesse vooral uit naar connexines, een type ionkanaal dat naburige hartspiercellen verbindt onder de vorm van een gap-junctie-kanaal. Deze GJ-kanalen spelen een cruciale rol in het ontstaan van ritmestoornissen, maar zijn ook betrokken bij andere cardiovasculaire ziektebeelden, zoals hartinfarcten.

Rond de milleniumwisseling ontwikkelde men een aantal moleculen die de functie van deze connexinekanalen kunnen beïnvloeden. Jammer genoeg kon geen enkele klinische studie een effect op hartritmestoornissen aantonen.

“Daarom besloten wij het onder een andere hoek te bekijken. GJ-kanalen bestaan uit twee halve kanalen, een op elke hartspiercel, die in elkaar klikken



Little Hope (1958) by Paul Klee.
Metropolitan Museum of Art.

.....
“Het aantal mensen dat overlijdt aan ritmestoornissen zoals kamer-tachycardie en kamerfibrillatie blijft onaanvaardbaar hoog.”
.....

zoals LEGO®. Van deze halve of hemikanalen heeft men lang gedacht dat ze een passief voorstadium waren van de ‘connecterende’ ionkanalen”, licht dr. De Smet toe. “In het labo van mijn promotor, prof. Luc Leybaert, werd aangetoond dat hemikanalen wel degelijk actief zijn, niet alleen in hartspiercellen, maar ook in endotheelcellen, gladde spiercellen en in bepaalde hersencellen.”

GAP19

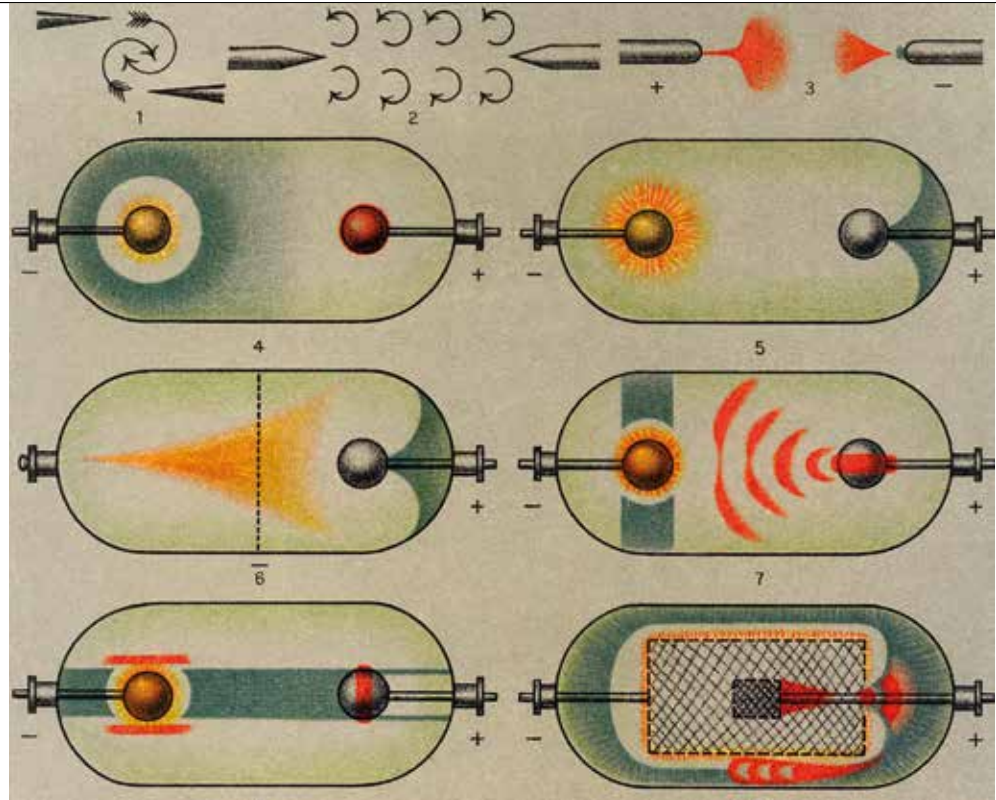
Tijdens zijn doctoraat onderzocht dr. De Smet of hemikanalen geactiveerd of geopend kunnen worden in hartspiercellen, en zo ja, welk effect dit heeft op de hartcellen in het kader van ritmestoornissen. Het team kon aantonen dat hemikanalen effectief geopend kunnen worden, o.a. door elektrisch geladen calciumdeeltjes die vrijkomen tijdens de gewone hartcyclus. Wanneer deze poortjes opengezet worden, stroomt er in zeer korte tijd enorm veel elektrische lading door. Geopende hemikanalen zijn nefast voor de werking van de hartspiercellen. De activatie van slechts enkele

van deze kanalen, kan al de actiepotentiaal (de som van de elektrische activiteit) van een hartspiercel wijzigen. Het kan zelfs zorgen voor meerdere actiepotentialen, wat zich in de kliniek manifesteert als een overslag (een extra hartslag).

“Door het hartweefsel te onderzoeken van patiënten die een harttransplant kregen, konden we aantonen dat hemikanalen veel actiever zijn in zieke harten, en dat ze zorgen voor overslagen. Die laatste zijn relevant omdat ze levensbedreigende hartritmestoornissen in de hand kunnen werken”, legt dr. De Smet uit. “In het verleden werd al een molecuule ontwikkeld, genaamd gap19, die zich kan binden aan connexines. Toen stelden men vast dat ze de functie van GJ-kanalen niet significant beïnvloedt. Wat het onderzoeksteam van prof. Leybaert later ontdekte, is dat gap19 wél inwerkt op hemikanalen, en ze gesloten houdt. Mijn onderzoek voegde daaraan toe dat het lijkt te gaan om een selectieve hemikanaalblokkade: andere populaties van

“De risicostratificatie voor levensbedreigende hartritmestoornissen wordt alsmaar preciezer, met dank aan nieuwe medische gegevens en een groeiend begrip van de risicofactoren.”

Electric Discharges (1909), colorful and different drawings of electrical currents models.



ionkanalen kunnen hun functie dus gewoon blijven uitoefenen”, verduidelijkt de cardioloog.

Superresolutietechniek

Het onderzoek gebeurde initieel op simpele celmodellen waar de hemikanalen tot expressie kwamen. Nadien werkte het team met geïsoleerde hartspiercellen van proefdieren, zoals muizen en varkens, om het effect van de geopende hemikanalen te bestuderen. “Nog later deden we studies op geëxplanteerd hartweefsel, om de brug te maken naar de mens en naar mogelijke, toekomstige implicaties van gap19 op de klinische praktijk. Prof. Karin Sipido, mijn tweede promotor in UZ Leuven, maakte dat mogelijk”, zegt dr. De Smet. “In al onze in vitro-studies kon gap19 de hemikanalen succesvol blokkeren. In het buitenland werd de molecule ook al getest op proefdieren, in vivo. Ook dan kon gap19 levensbedreigende hartritmestoornissen voorkomen bij bepaalde proefdiermodellen met hartspieraandoeningen. En voor

neurologisch onderzoek werd de molecule ook al geïnjecteerd bij dieren, zonder gerapporteerde toxische effecten”, voegt dr. De Smet toe.

De Vlaamse wetenschappers zagen dat de selectieve hemikanaalblokkade op een bepaalde manier hartritmestoornissen verhinderde, maar het was niet duidelijk waar gap19 precies ingreep op die pathofysiologische cascade. “Dat bleef een beetje vaag”, vertelt dr. De Smet.

“De samenwerking met prof. Mario Delmar uit New York (NYU) gaf ons de mogelijkheid om een ‘superresolutie’ microscopische techniek in te zetten. Hiermee konden we de moleculaire omgeving van de hemikanalen bestuderen en alles beschrijven tot in de nanometers. Door deze data nadien in een computermodel te steken, werd duidelijker op welke manier gap19 precies interfereert in de context van de ritmestoornissen. Ik zal jullie de technische details besparen”, glimlacht hij.

Gentherapie

Op internationaal niveau hebben verschillende onderzoekers nu interesse om de gap19-molecule te vertalen naar iets dat farmacologisch bruikbaar kan zijn voor patiënten. Daarvoor moeten eventuele interacties met andere eiwitten in het menselijk lichaam getest worden, moeten de toxiciteit en eventuele bijwerkingen geanalyseerd worden en een aangewezen dosis bepaald worden. Naar formulering toe, moet beslist worden of we gaan naar een behandeling in pilvorm of via infuus. “Ik zie persoonlijk ook potentieel en innovatie in cardiale gentherapie”, zegt dr. De Smet. “In dat geval wordt het gen dat het therapeutisch eiwit (gap19) aanmaakt, in het DNA van de patiënt ingebouwd. Dat klinkt erg futuristisch, maar studies bij bepaalde andere eiwittekorten tonen dat het mogelijk is.”

“Om vanuit onze labogerichte data een concrete behandeling of preventiemethode te ontwikkelen zal in ieder geval nog vele jaren van onderzoek,



De Jacqueline Bernheim Prijs 2023 belooft €30.000 voor het onderzoek van dr. Maarten De Smet en treedt het 6-jarige meisje uit der vergetelheid dat in mei 1944 in Auschwitz werd vermoord.

biotechnologische en farmacologische studies vergen. Er zijn nog heel wat hordes die genomen moeten worden. Maar met wat we vandaag weten, biedt gap19 toch een veelbelovende piste”, zegt Maarten De Smet trots. “Het is een nieuw puzzelstukje in het verhaal van hartritmestoornissen en plotse hartdood. We kunnen de rol van gap-junctiekkanalen en de andere ionkanalen (Kalium-, Calcium- en Natriumkanalen) niet negeren, maar misschien helpt deze kennis wel om in de toekomst naar een meer gepersonaliseerde aanpak te gaan.”

.....

“Op internationaal niveau hebben verschillende onderzoekers nu interesse om de gap19-molecule te vertalen naar iets dat farmacologisch bruikbaar kan zijn voor patiënten.”

.....

Risicostatificatie

Voor wie zou een dergelijke (al dan niet preventieve) behandeling zinvol kunnen zijn? “Voor bepaalde risicopopulaties”, oordeelt dr. De Smet.

“De risicostatificatie voor levensbedreigende hartritmestoornissen wordt alsmaar preciezer, met dank aan nieuwe medische gegevens en een groeiend begrip van de risicofactoren. Er zijn recent nieuwe richtlijnen verschenen met betrekking tot plotse hartdood; er loopt veel onderzoek in dit domein”, weet hij.

Enerzijds zijn er specifieke hartaandoeningen die een verhoogd risico

geven op gevaarlijke ritmestoornissen. Het gaat om zeldzame, erfelijke hartritmestoornissen, zoals het syndroom van Brugada, en catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT), maar ook om bepaalde hartspieraandoeningen, zoals aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC) en hypertrofische cardiomyopathie. Meestal is er een belangrijke genetische component.

Anderzijds kunnen bepaalde factoren zoals een eerdere ritmestoornis, een eerdere wegraking, het aantal overslagen van het hart in 24 uur of de pompkracht van de hartkamers een rol spelen in de risicostatificatie voor plotse hartdood.

“Bij mensen met een structurele hartafwijking of een goede documentatie van de genetische variant, kunnen we het risico behoorlijk inschatten en de aanpak juist oriënteren. Jammer genoeg zijn er vandaag ook nog steeds mensen zonder aantoonbaar hartprobleem – bij wie de echo, het hartfilmpje en eventuele andere onderzoeken perfect normaal zijn – die gereanimeerd moeten worden na een plotse ritmestoornis. We moeten blijven inzetten op onderzoek om ook bij deze populatie preventief te kunnen ingrijpen”, besluit Maarten De Smet. ■



De vertaalslag tussen wetenschap en klinische praktijk

| Dokter Hade Scheyving, medisch journalist

Dr. Maarten De Smet (foto hierboven) is cardioloog-onderzoeker aan UZ Gent en fellow hartritmestoornissen in het AZ Sint-Jan te Brugge. Zijn doctoraat in de fysiologie leverde hem de Jacqueline Bernheimprijs 2023 op. In de toekomst hoopt hij de inzichten die voortkwamen uit zijn studie naar de praktijk te vertalen.

Al sedert het middelbaar is Maarten geboeid door vakken als biologie, chemie en fysica. “Ik heb lang getwijfeld om een puur wetenschappelijke richting in te slaan, maar de geneeskunde bood ook de menselijke kant van het verhaal. Dat maakte het plaatje af voor mij. Ik vind het fascinerend om de vertaalslag te maken tussen de wetenschap en de patiënt. En ik weet nog altijd niet wat ik het liefst doe: werken als arts of als onderzoeker. Het is moeilijk kiezen”, lacht Maarten.

Hij beseft dat hij als arts-onderzoeker in een unieke positie zit. “Het hoofddoel van (bio)medisch onderzoek is uiteindelijk om een impact te hebben op de gezondheid en levenskwaliteit van mensen. Het kunnen evolueren van een gecontroleerde labo-omgeving naar

klinische studies; van een ruwe molecuule naar iets dat farmaceutisch bruikbaar is voor onze patiënten.”

“Artsen-onderzoekers hebben een uitzonderlijk goede kijk op wat zinvol kan zijn voor de klinische praktijk”, weet Maarten. “Kliniek en onderzoek combineren is dus bijzonder boeiend, maar brengt ook grote uitdagingen met zich mee. Naast de raadplegingen, het opvolgen van gehospitaliseerde patiënten en de eventuele chirurgische ingrepen die je uitvoert, moet je tijd vinden voor onderzoekswerk. Dat gebeurt meestal tussendoor, na de werkdag, of in het weekend. Het is soms puzzelen om ook nog voldoende tijd te vinden voor familie en vrienden”, geeft Maarten toe.

Een tweede, belangrijke struikelblok in de onderzoekswereld is financiering. “Er zijn gelukkig een aantal organisaties in België, zoals ook het Fonds voor Hartchirurgie, die de kans bieden aan onderzoekers om studies op poten te zetten en ze financieel haalbaar te maken. Zeker voor jonge onderzoekers is die hulp onmisbaar, want voor hen is het niet altijd evident om financieringsorganen aan te

spreken”, klinkt het. “De Jacqueline Bernheimprijs biedt het labo nu de kans om aan vervolgonderzoek te doen, iets waar ik ontzettend dankbaar voor ben”, aldus Maarten.

Ook kijkt hij positief terug op zijn opleidingstraject. “Tijdens mijn studies werkte ik als leerling-assistent en begeleidde ik practica. Ik volgde ook een aantal onderzoeksprojecten mee, en dat groeide uit tot een doctoraatstudie”, vertelt Maarten. Via een samenwerkingsverband dat zijn promotor, prof. Luc Leybaert opzette, kon hij ook enkele maanden aan de slag in New York. “Dat was een fantastische ervaring. Ik heb mooie kansen gekregen”, zegt de cardioloog enthousiast.

En waarom hij voor de cardiologie koos? “Ik vind cardiologie zo boeiend omdat het een zeer logische discipline is. Met een aantal kapstokken uit de fysiologie en de anatomie, kan je ook de pathologie bevatten, net als de interventies die we voor die hartziekten kunnen inzetten. Een interessanter domein is er voor mij niet”, besluit Maarten. ■