

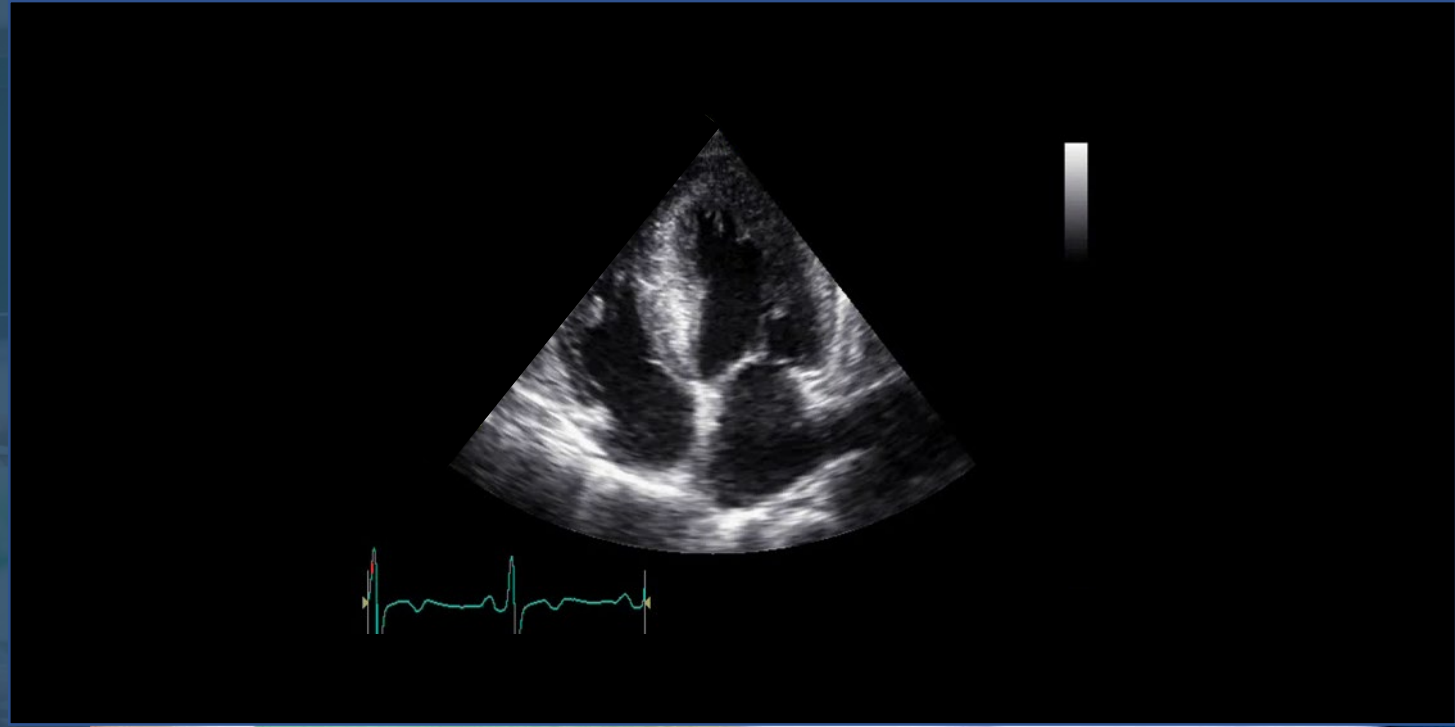
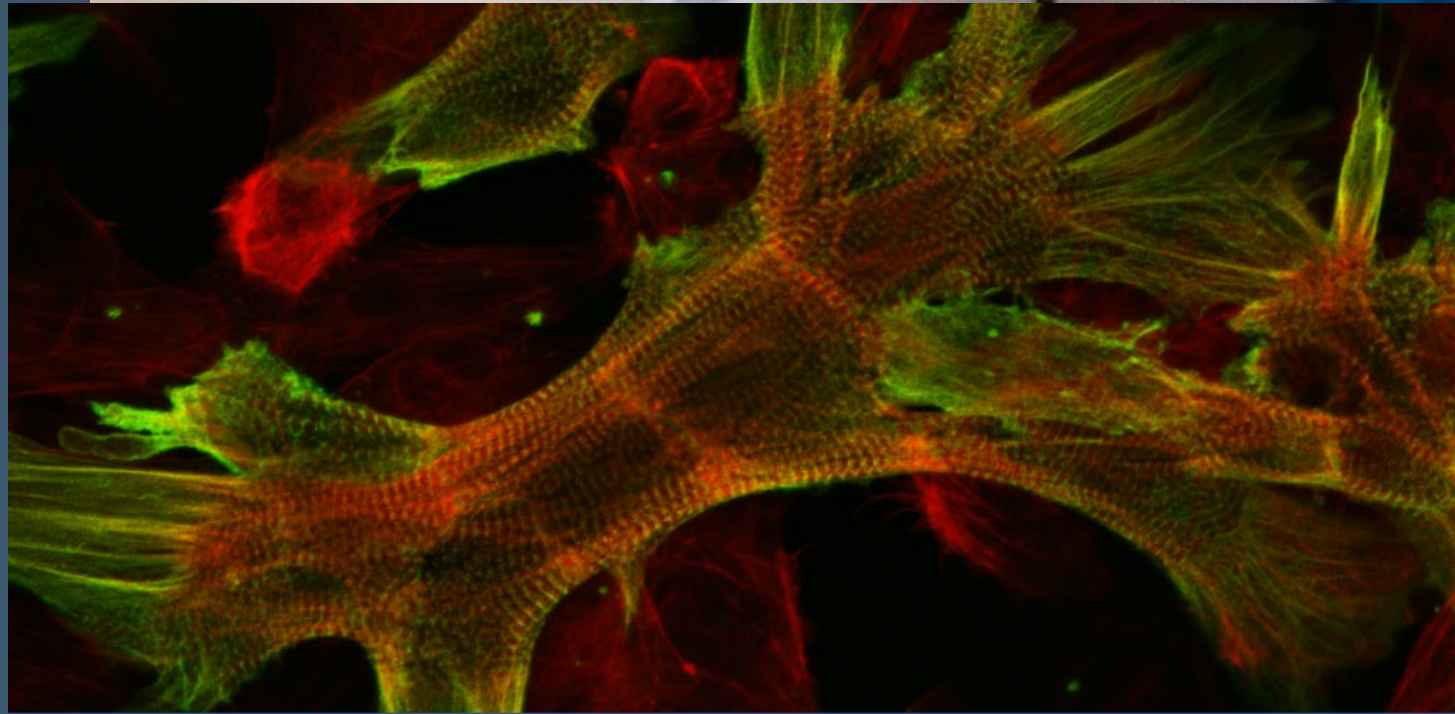
Hartfalen onderzoek met en zonder proefdieren

Herman Silljé

h.h.w.sillje@umcg.nl

<https://www.groningencardiology.com/>

9 oktober 2024



Het hart

Een fantastische pomp:

- **100.000 slagen per dag**
- **7.200 liter bloed per dag**
- **Past zich automatisch aan**



Maar ook:

- **Slijtage met de jaren**
- **Geen of weinig herstellend vermogen**

Hartfalen een groot probleem en belangrijke doodsoorzaak

Hartfalen

Wat is hartfalen?

Een conditie waarbij het hart het bloed minder goed rond pompt.

Symptomen:

- Vermoeidheid
- Kortademig, benauwd
- Oedeem (dikke enkels)

Behandeling:

- Medicatie
- ICD (defibrillator)
- Steunhart
- Hart transplantatie

Risico factoren



FAMILY HISTORY



HYPERTENSION



OBESITY



Age



DIABETES



SMOKING

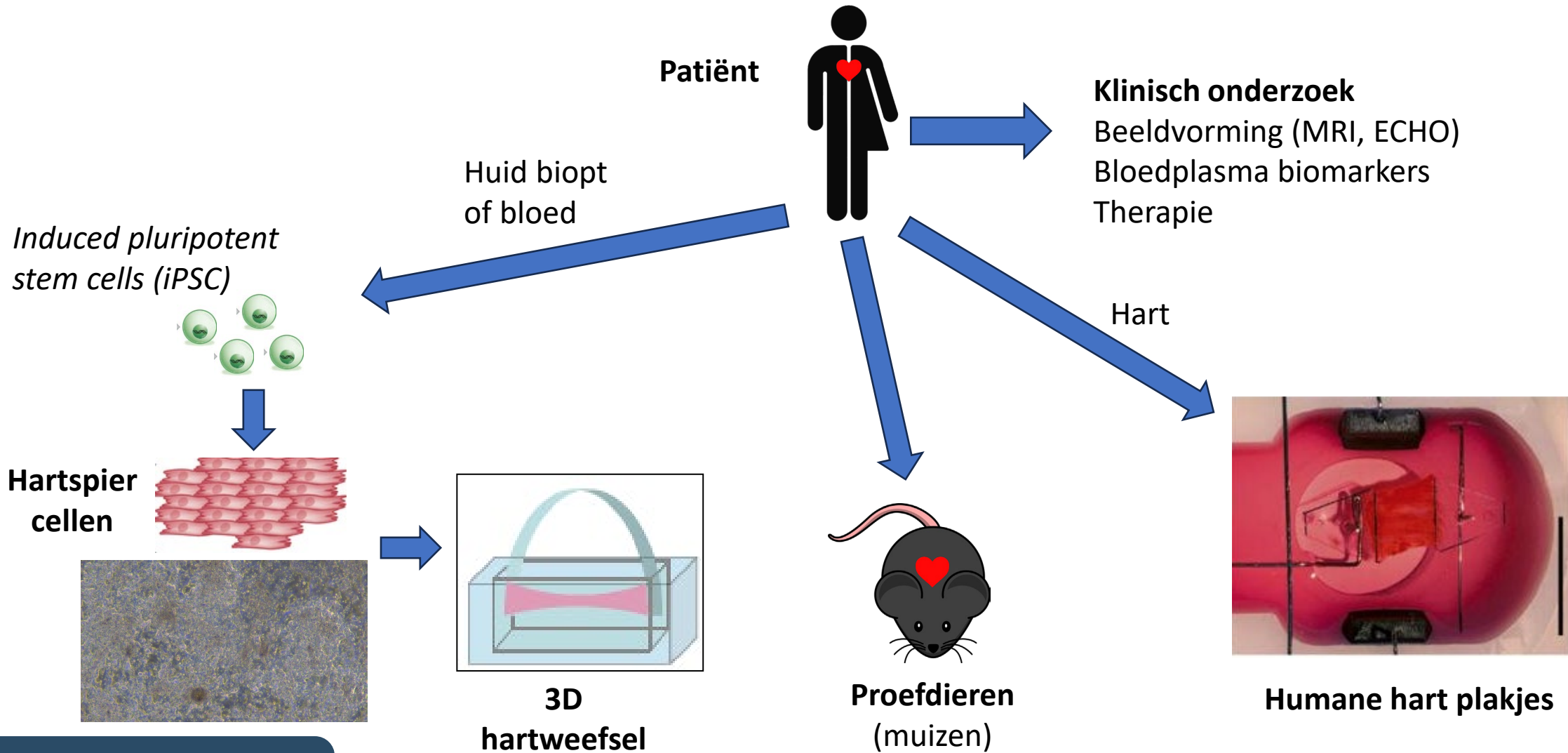


Inactive Lifestyle

De hart- en vaat agenda (hartstichting)



Hartfalen onderzoek



Neth Heart J (2023) 31:16–20
<https://doi.org/10.1007/s12471-022-01713-8>



The Netherlands Heart Tissue Bank

Strengthening the cardiovascular research infrastructure with an open access Cardiac Tissue Repository

M. T. H. M. Henkens · J. F. van Ast · A. S. J. M. te Riele · A. C. Houweling · A. S. Amin · R. Nijveldt · M. L. Antoni ·
X. Li · S. M. T. Wehrens · J. H. von der Thüsen · K. Damman · E. N. ter Horst · O. C. Manintveld ·
R. Y. Abma-Schouten · H. W. M. Niessen · H. H. W. Silljé · J. W. Jukema · P. A. Doevendans

Drie voorbeelden van hartfalen studies

- 1) KLHL24 hartfalen
- 2) PLN-R14del hartfalen
- 3) HartFalen met preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Een 17 jaar jongeman komt naar het ziekenhuis (1987)

Symptomen:

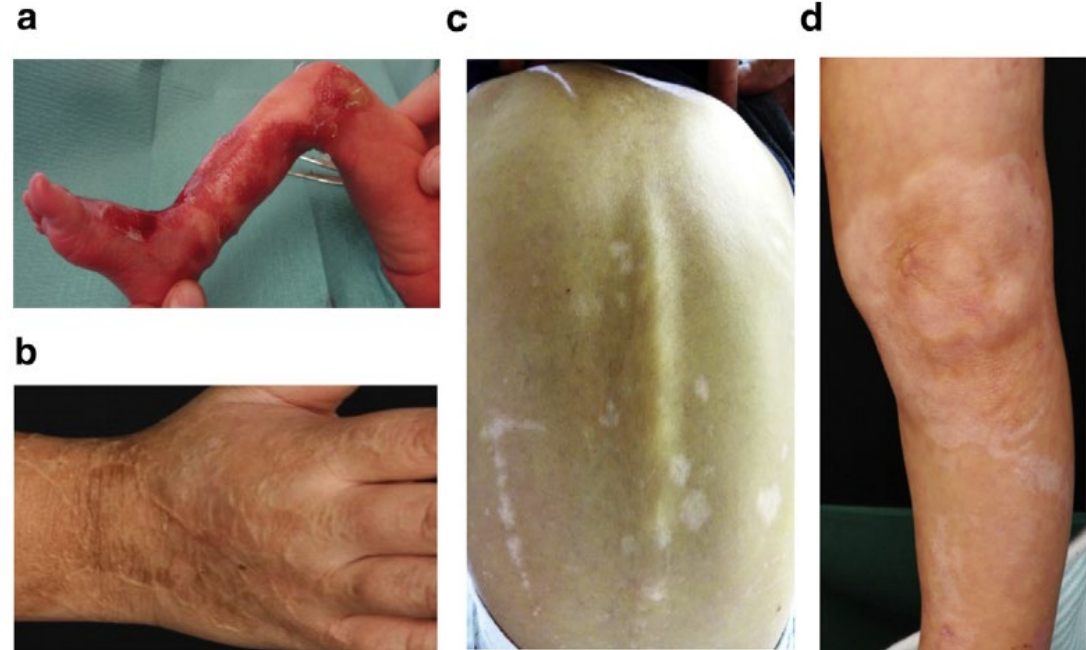
- Benauwdheid
- Algehele malaise
- Braken
- Sterk verminderde uithoudingstest

Diagnose:

Gedilateerde cardiomyopathy (DCM)

Zes maanden later harttransplantatie

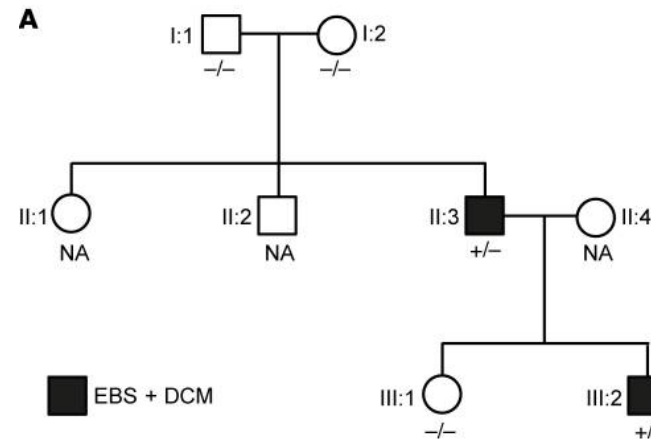
Tevens: Epidermolysis bullosa congenita



Ca. 30 jaar later komt zijn zoon met precies dezelfde klachten

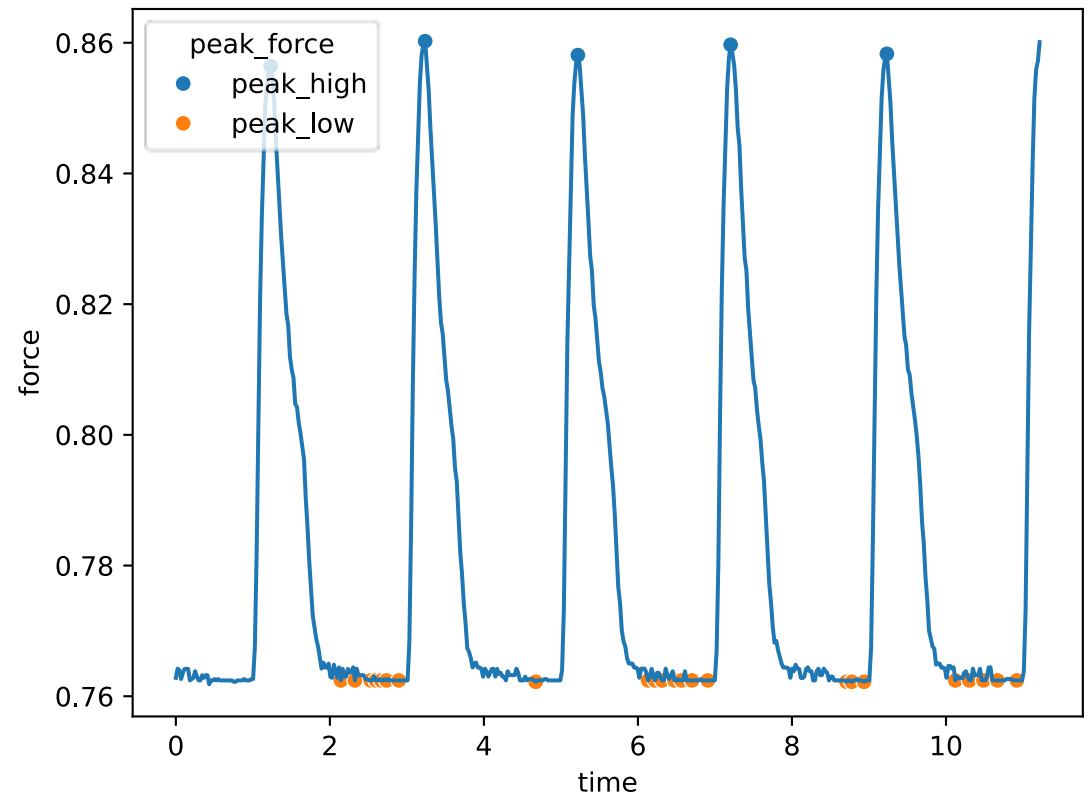
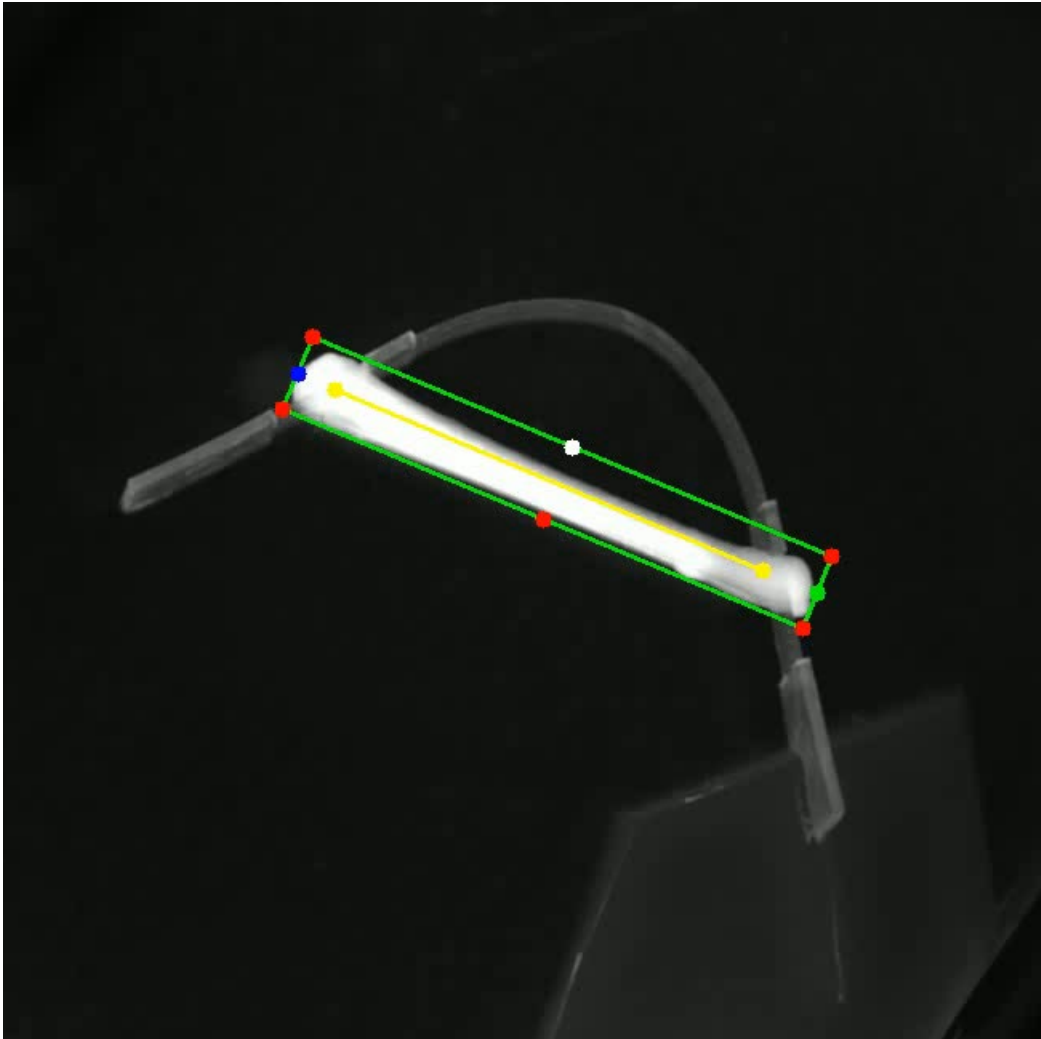


III:2: KLHL24-ΔN28

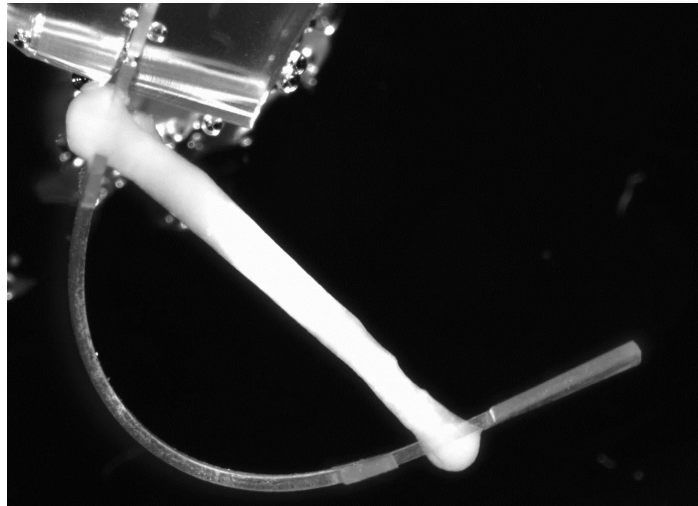


DNA analyse: mutatie in het KLHL24 gen

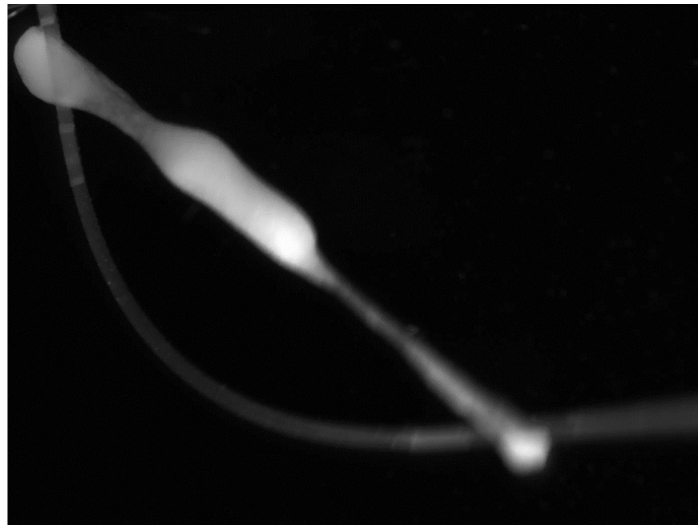
3D Hartweefsel gemaakt van patiënt iPSCs



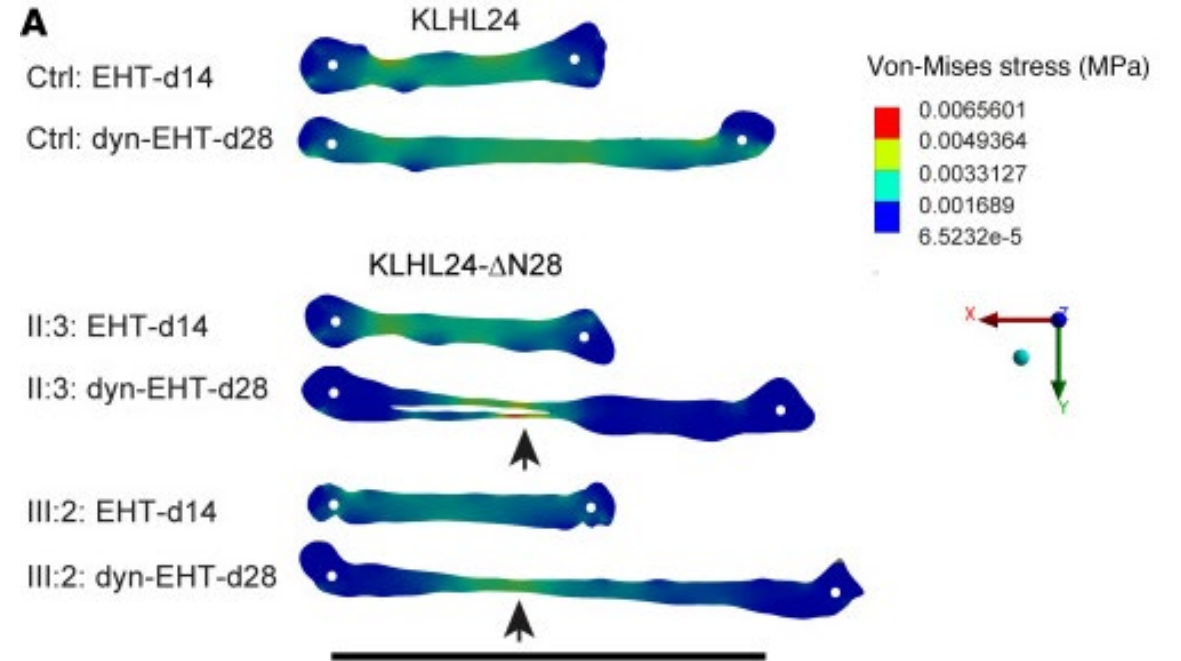
KLHL24 hartweefsels zijn fragieler



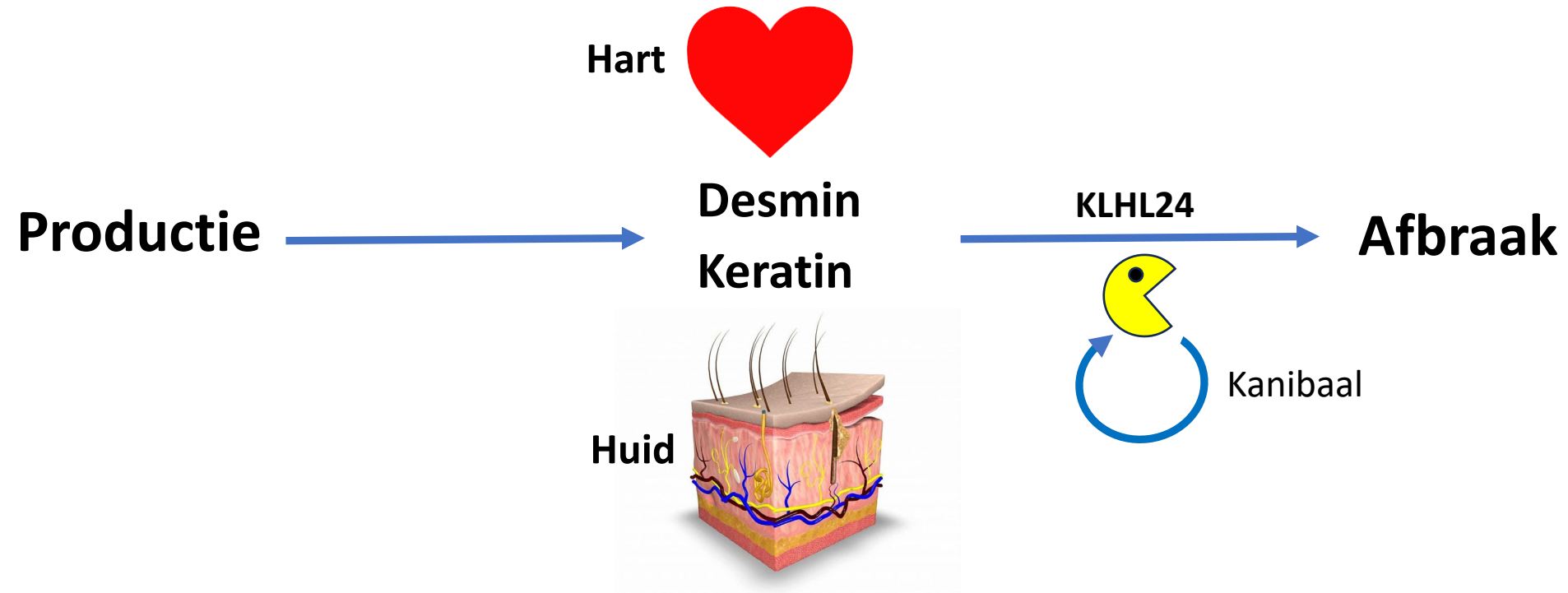
Control,
14 days



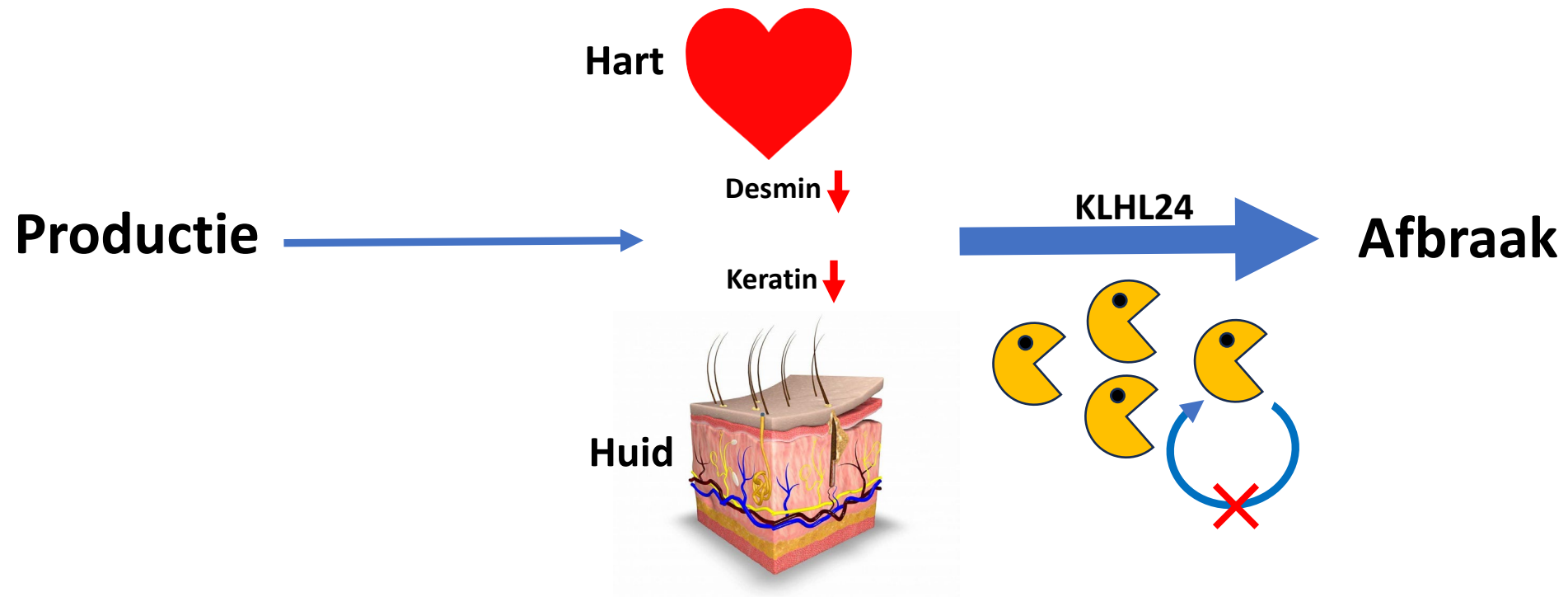
KLHL24- Δ N28,
14 days



KLHL24 breekt desmin af in het hart en keratine in de huid (en zichzelf)



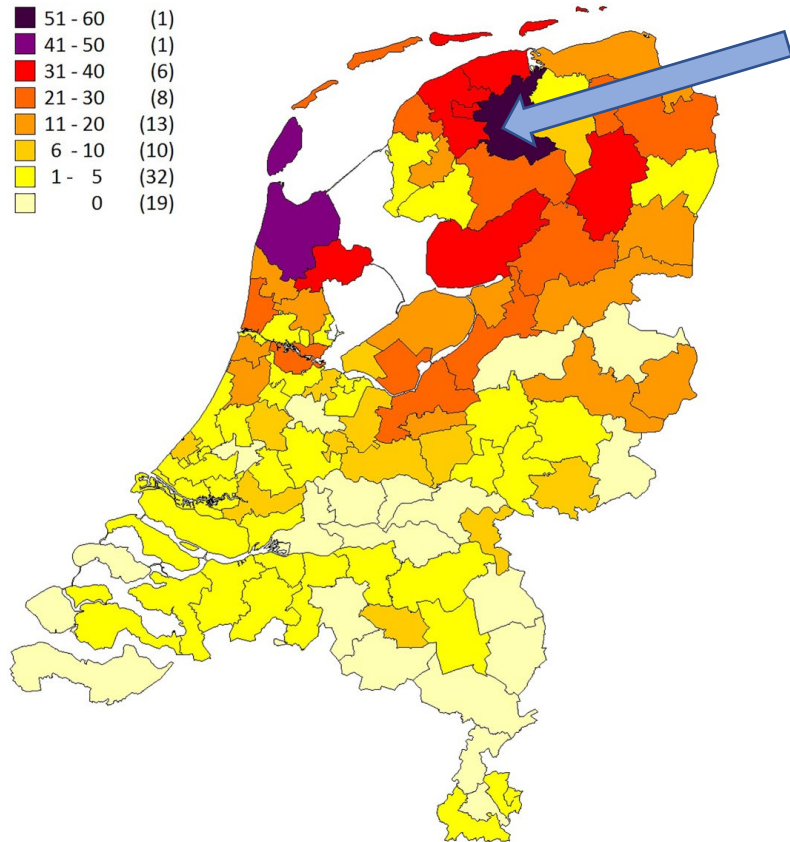
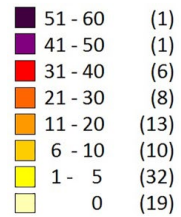
KLHL24- Δ N28 kan zich zelf niet meer opeten, maar wel desmin en keratin



Drie voorbeelden van hartfalen studies

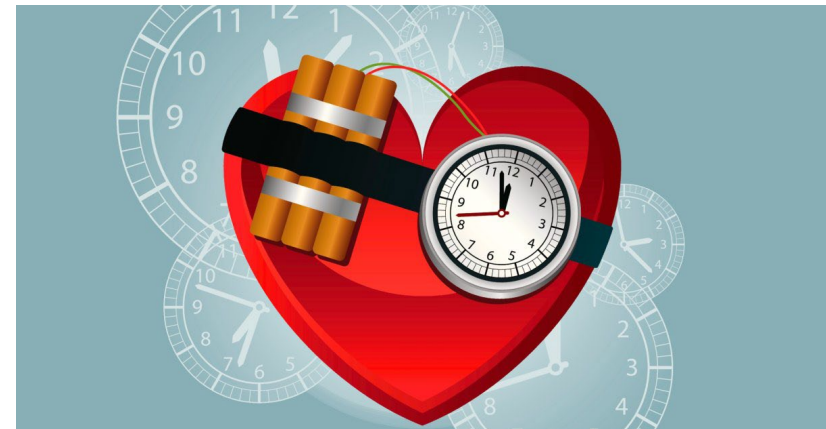
- 1) KLHL24 hartfalen
- 2) PLN-R14del hartfalen
- 3) HartFalen met preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Phospholamban - PLN - hartspierziekte



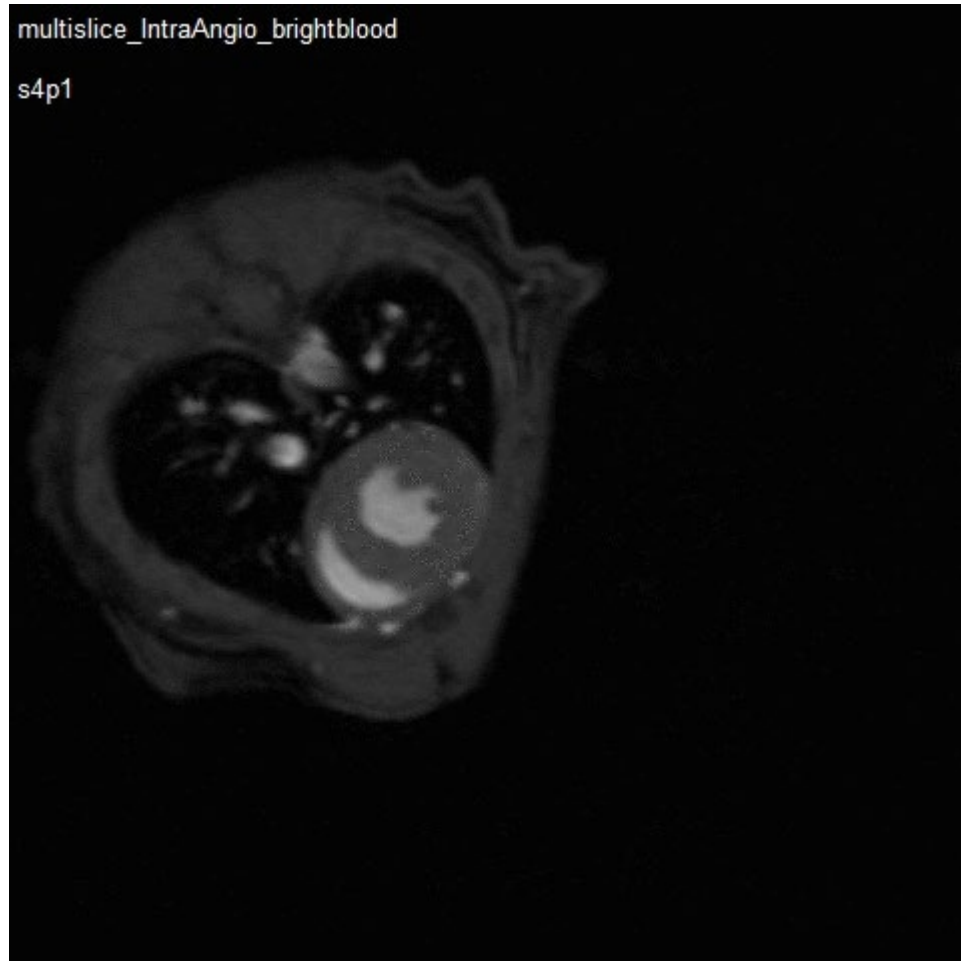
Hier ontstaan
rond het jaar
1300

- Aanwezig bij ca. 15% van alle DCM en ACM patienten in Nederland
- Geen specifieke therapie
- Hart transplantatie is de enige genezing



Hoe gaan we dit onderzoeken?

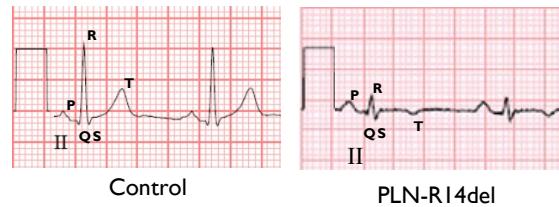
Een gezond en een ziek (DCM) hart in de MRI



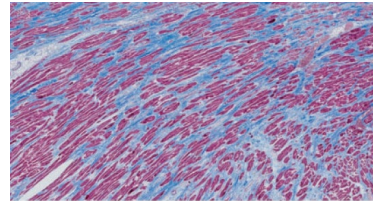
PLN-R14del muizen ontwikkelen dezelfde ziekte als patiënten

Human patient

- Cardiac dilatation and dysfunction
- Decreased ECG potentials & Inverted T wave



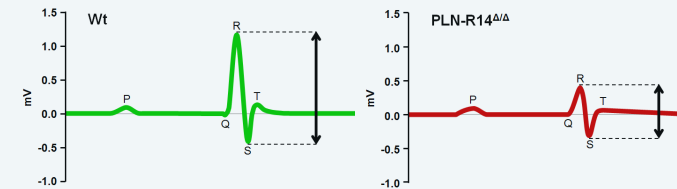
- Severe cardiac fibrosis



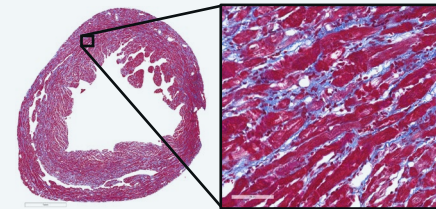
- Contractile dysfunction
- Ventricular arrhythmias
- PLN mis-localization

- Mouse model

- ✓ Cardiac dilatation and dysfunction
- ✓ Decreased ECG potentials

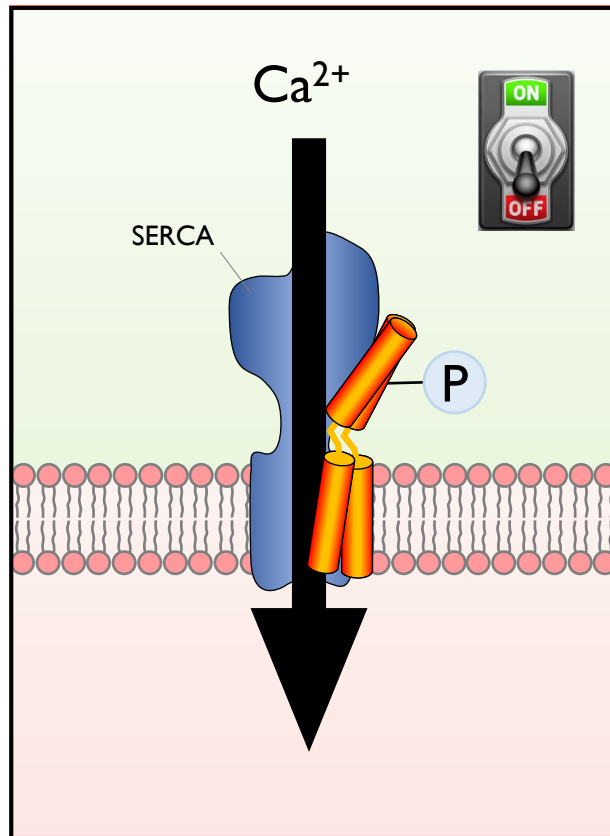


- ✓ Severe cardiac fibrosis



- ✓ Contractile dysfunction
- ✓ Ventricular arrhythmias
- ✓ PLN mis-localization

PLN-R14del ziekte mechanisme, een complex verhaal



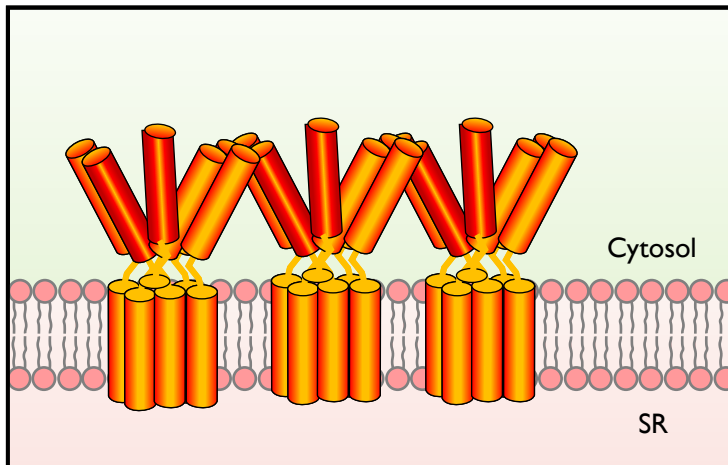
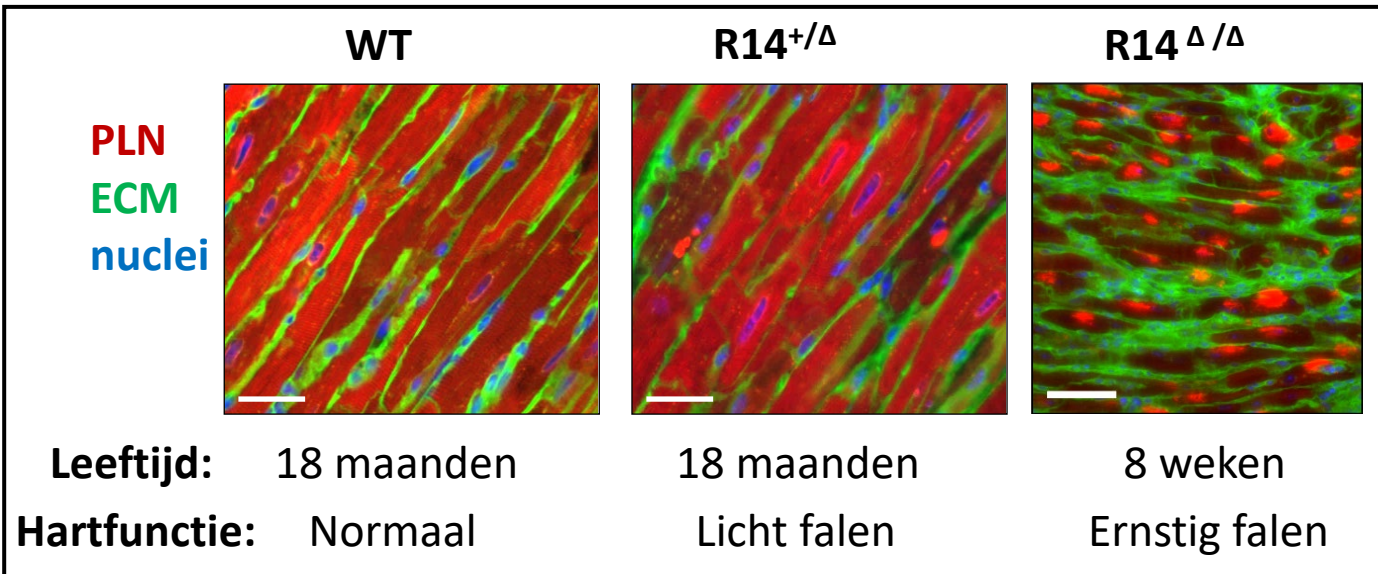
Reassessing the Mechanisms of PLN-R14del Cardiomyopathy

From Calcium Dysregulation to S/ER Malformation

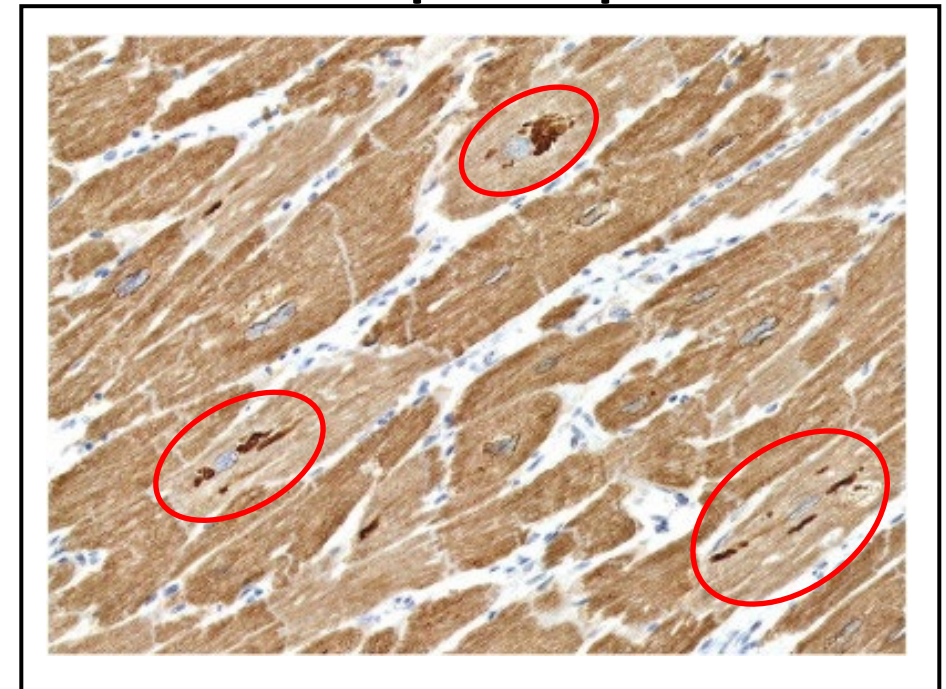
Nienke M. Stege, MSc,^a Rudolf A. de Boer, MD, PhD,^b Catherine A. Makarewich, PhD,^{c,d} Peter van der Meer, MD, PhD,^a
Herman H.W. Silljé, PhD^a

JACC: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE VOL. 9, NO. 8, 2024

Samenklonteren van PLN

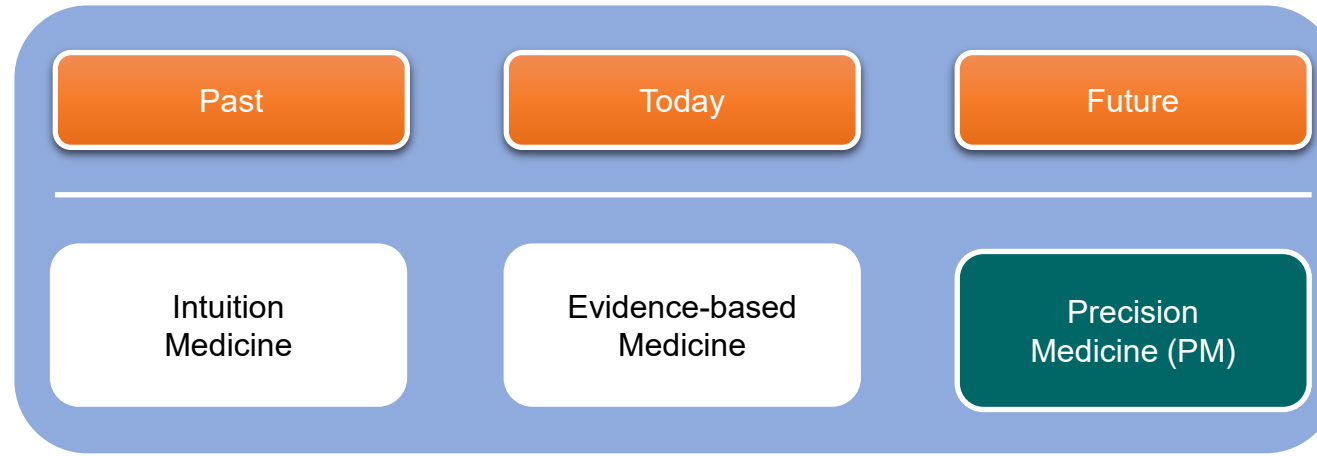


Hart biopt PLN patient

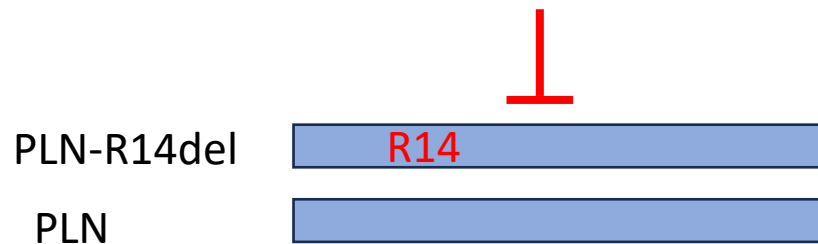


Je gaat het pas zien als je het door hebt.
Johann Cruijff

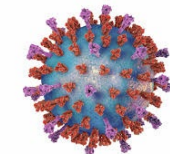
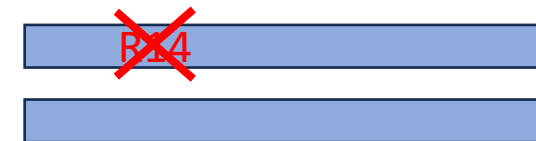
Innovatieve therapie nodig om PLN samenklontering tegen te gaan



Gene silencing



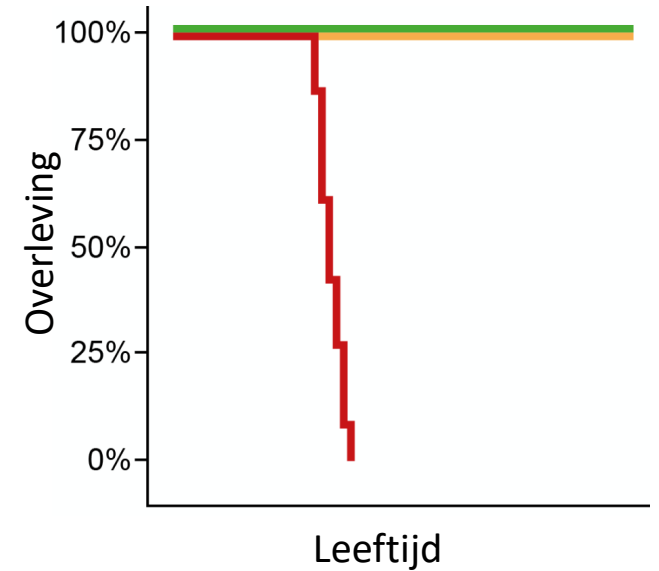
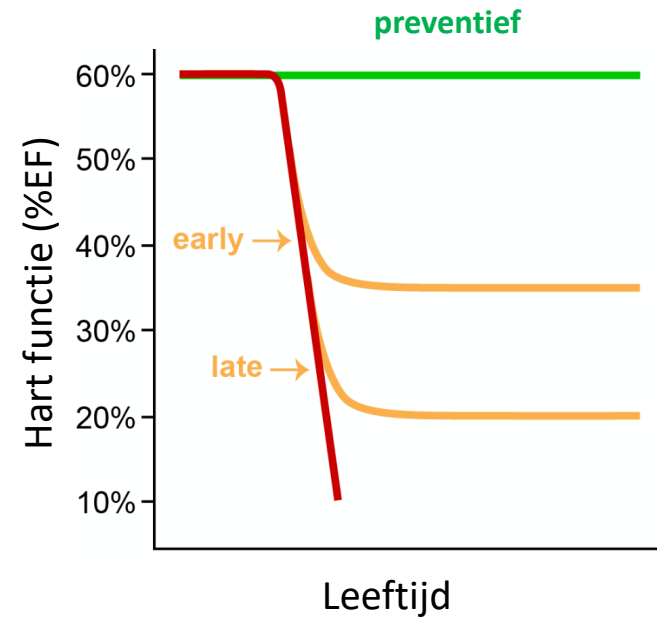
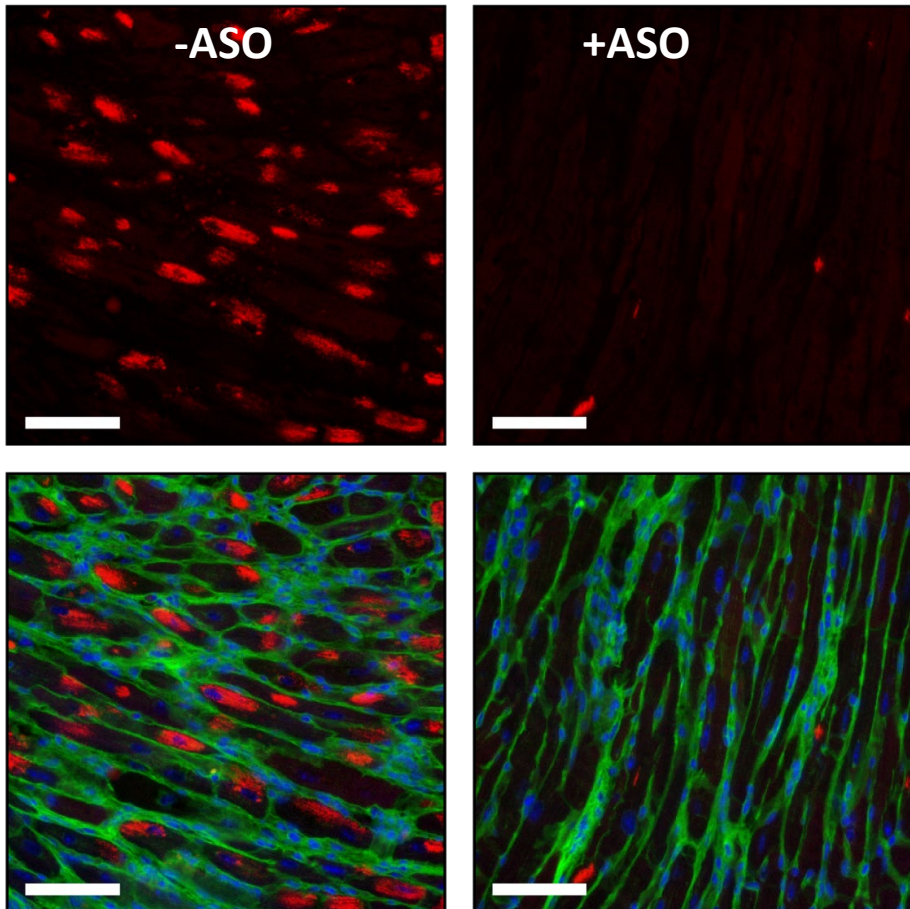
Gene editing (CRISPR/CAS9)



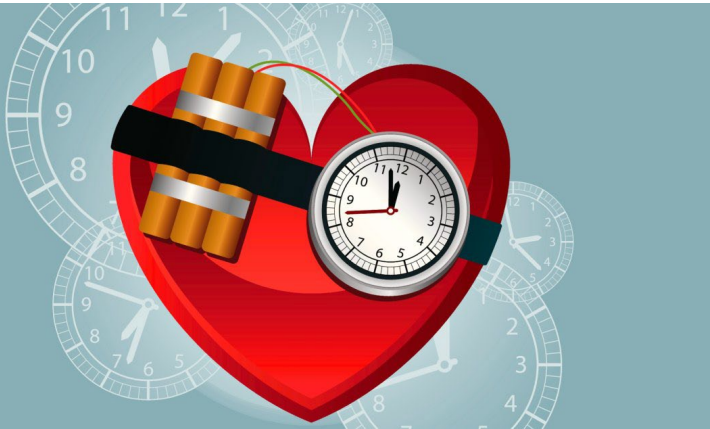
AAV9 virus

**Uitdagingen: -Hoe krijgen we het in de hartspiercel?
- Efficiëntie**

Antisense oligo (ASO) therapie in PLN-R14del muizen

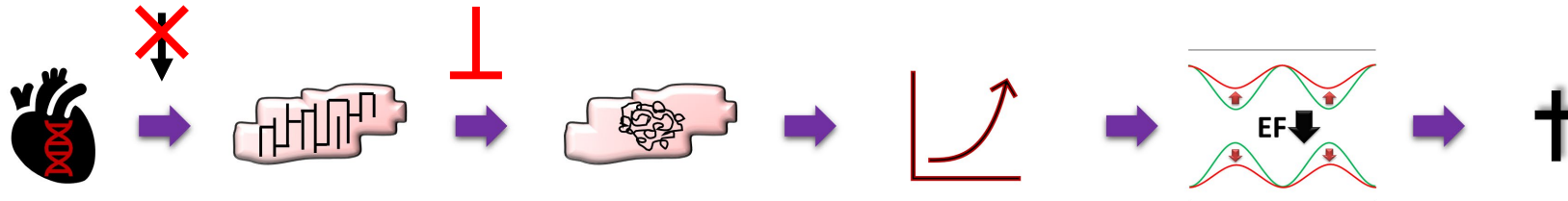


Op weg naar het stopzetten van de PLN tijdbom



Calcium
probleem

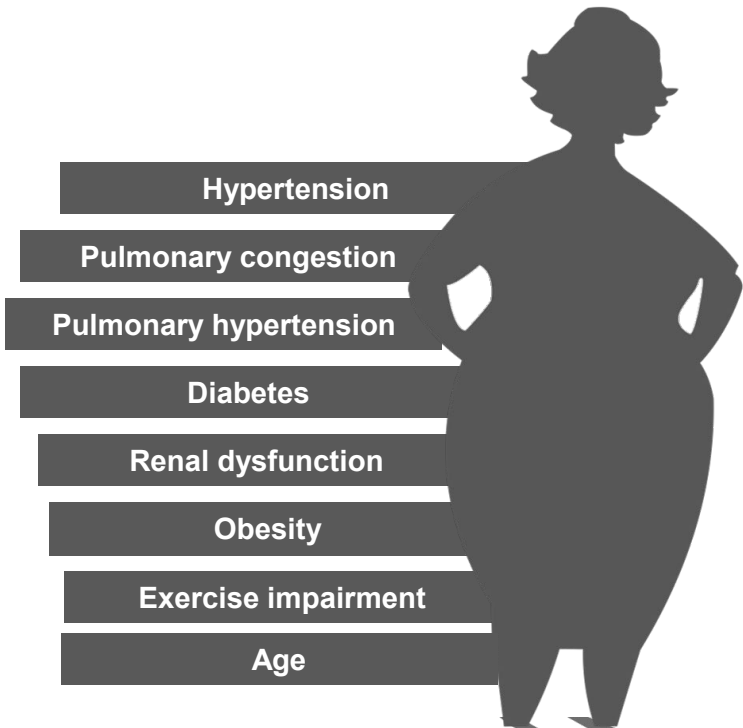
- Gene silencing
- Gene editing
- DWORF



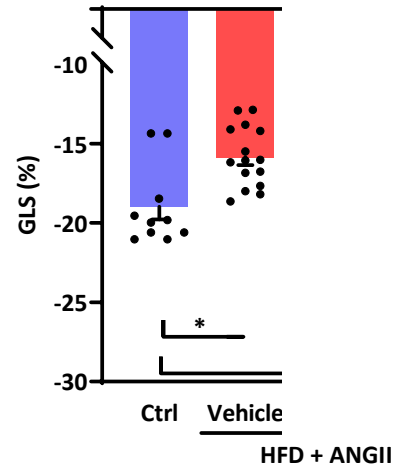
Drie voorbeelden van hartfalen studies

- 1) PLN-R14del hartfalen
- 2) KLHL24 hartfalen
- 3) HartFalen met preserved Ejection Fraction (HFpEF)

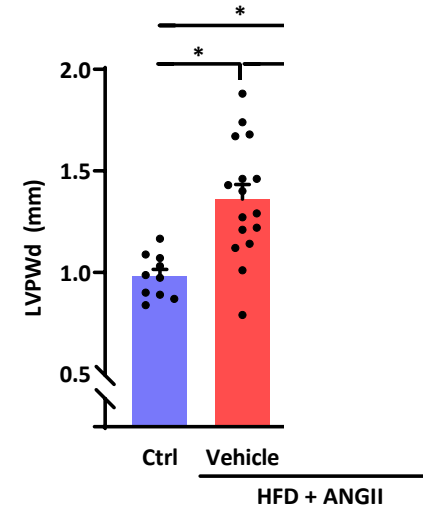
HFpEF een multifactoriaal syndroom



Global longitudinal strain



Wall thickness



Semaglutide = Ozempic

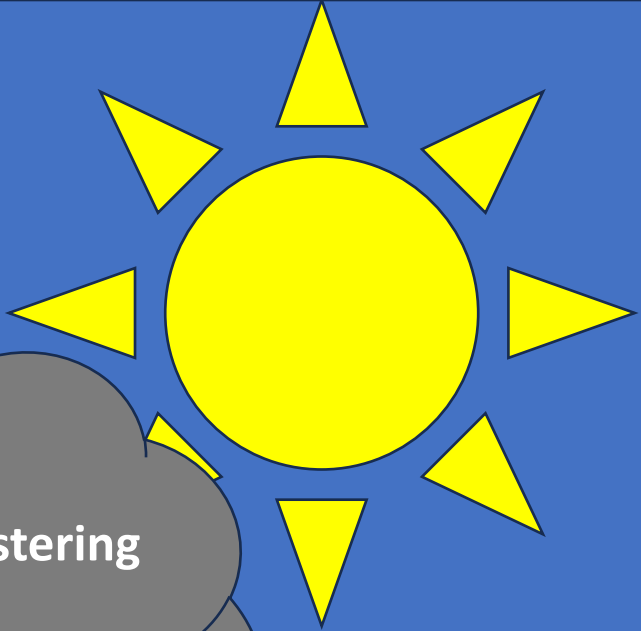
The Cardioprotective Effects of Semaglutide Exceed Those of Dietary Weight Loss in Mice With HFpEF

Coenraad Withaar, MSc,^{a,*} Laura M.G. Meems, PhD, MD,^{a,*} Edgar E. Nollet, MSc,^{b,c} E. Marloes Schouten, BSc,^a Marie A. Schroeder, PhD,^d Lotte B. Knudsen, PhD,^d Kristoffer Niss, PhD,^d Christian T. Madsen, PhD,^e Annabelle Hoegl, PhD,^e Gianluca Mazzoni, PhD,^d Jolanda van der Velden, PhD,^{b,c} Carolyn S.P. Lam, PhD, MD,^{a,f} Herman H.W. Silljé, PhD,^a Rudolf A. de Boer, PhD, MD^{a,g}

JACC: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE VOL. 8, NO. 10, 2023

Conclusies

- Proefdier onderzoek is (nog) noodzakelijk
- Innovatie van proefdiervrije modellen
- Proefdiervrije modellen als alternatief voor specifieke vraagstellingen, maar geen algemeen alternatief
- Complexiteit kan (nog) niet in proefdiervrije modellen worden nagebootst
- Bezint eer ge begint

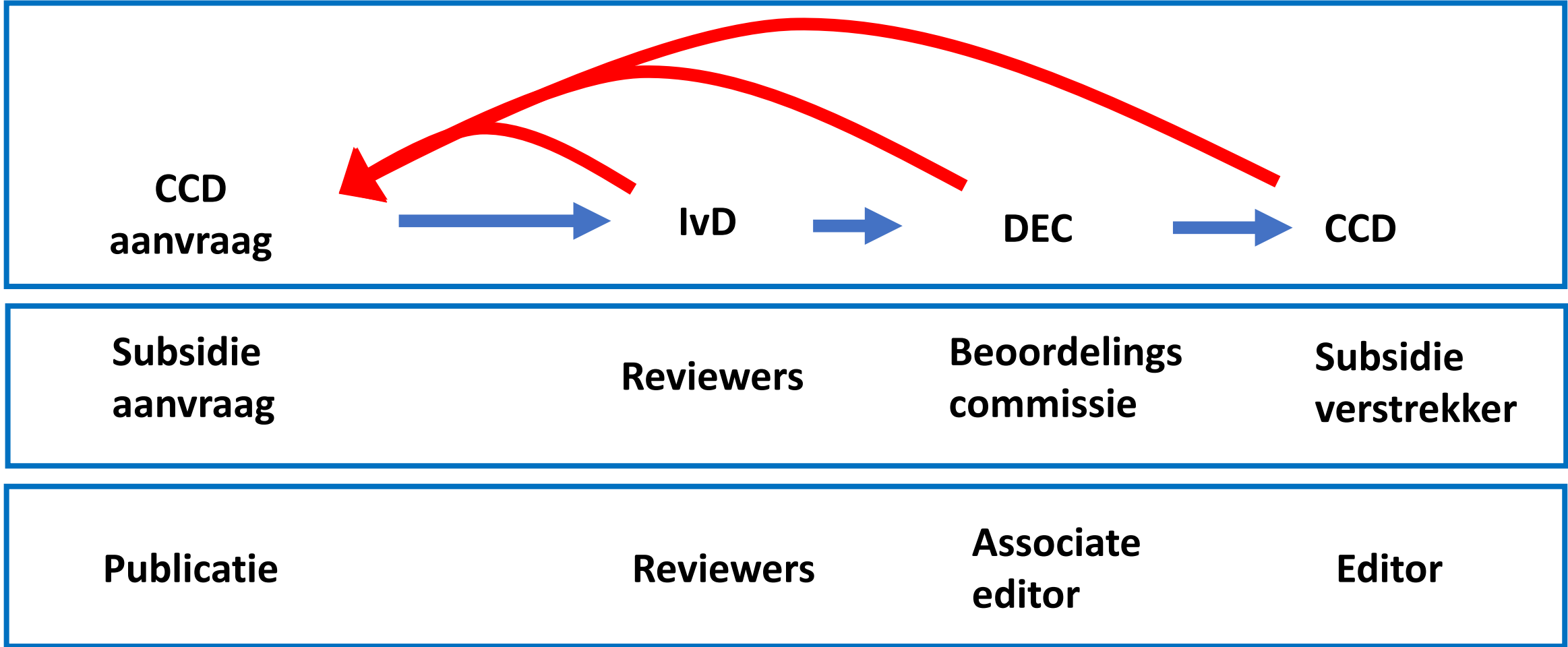




Hartelijk dank voor uw aandacht

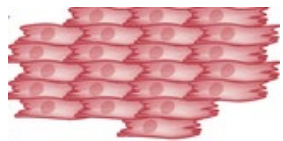
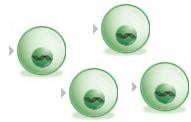
Aanvragen

een complex en tijdrovend proces

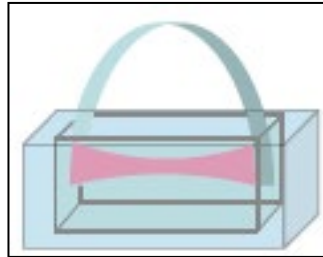


“Alternatieven” voor hartfalen proefdieronderzoek of modellen voor hartfalen onderzoek

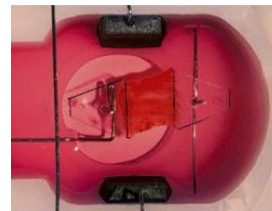
*Induced pluripotent
stem cells (iPSC)*



**Patiënt
hartspiercellen**



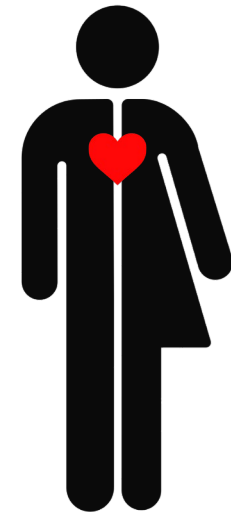
**Patiënt
3D hartweefsel
organoids**



**Patiënt hart
plakjes**



**Proefdieren
(muizen)**



Patiënt