



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Arrhythmogenic mechanisms in inherited and acquired cardiac diseases

Offerhaus, J.A.

**Publication date**  
2023

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Offerhaus, J. A. (2023). *Arrhythmogenic mechanisms in inherited and acquired cardiac diseases*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# 12

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Ontregeling van de elektrische activiteit van het hart kan leiden tot verstoringen van het normale hartritme. Dergelijke hartritmestoornissen kunnen optreden bij zowel erfelijke als verworven ziekten. Onafhankelijk van de onderliggende ziekte dragen genetische en verworven risicofactoren vaak bij aan het ontstaan van hartritmestoornissen en zijn als zodanig beiden belangrijk voor het bepalen van het risico op hartritmestoornissen van een individu. Evenzo moeten de mechanismen die ten grondslag liggen aan beide typen factoren in acht genomen worden voor de ontwikkeling van therapieën voor hartritmestoornissen. Het overkoepelende doel van het huidige proefschrift was het ontdekken van mechanismen die ten grondslag liggen aan erfelijke hartritmestoornissen en het definiëren van het risico op hartritmestoornissen bij COVID-19.

### *Deel I – Hartritmestoornissen in erfelijke hartaandoeningen*

Het eerste deel van het proefschrift was gericht op hartritmestoornissen in het kader van erfelijke hartziekten.

In **hoofdstuk 2** hebben we de epidemiologie van primaire elektrische aandoeningen besproken, inclusief een overzicht van gerapporteerde ‘founder populaties’ die deze aandoeningen veroorzaken. De prevalentie van de verschillende primaire elektrische aandoeningen is moeilijk vast te stellen vanwege de zeldzaamheid van deze aandoeningen en het voorkomen van genotype-positieve, fenotype-negatieve individuen. Afgezien van het lange QT-syndroom (LQTS), moet de ware prevalentie van de meeste van deze aandoeningen daarom nog worden vastgesteld. In geografische regio’s met founder populaties, zoals die LQTS veroorzaken, is de prevalentie van deze aandoeningen veel hoger. Voor de meeste primaire elektrische aandoeningen zijn genotype-fenotype-correlaties geïdentificeerd, maar demografische kenmerken ontbreken vaak vanwege de schaarste aan intensieve onderzoeksinspanningen in niet-westerse landen. In **hoofdstuk 3** hebben we de bijdrage van genetische varianten in de niet-sarcomeren genen aan verschillende cardiomyopathieën besproken. Hoewel varianten in deze genen slechts een minderheid van de cardiomyopathie gevallen veroorzaken, kunnen ze betrokken zijn bij zowel hypertrofische als gedilateerde cardiomyopathie, vaak door tegengestelde biologische effecten, waardoor ze ons inzicht kunnen verschaffen in de pathofysiologie van cardiomyopathieën. Deze genen markeren gemeenschappelijke biologische mechanismen voor de verschillende soorten cardiomyopathie, hoewel verschillen in de soorten varianten resulteren in een specifieke genetische basis en een specifiek fenotype.

In **hoofdstuk 4** hebben we geprobeerd de kloof te overbruggen tussen het grote aantal loci die geassocieerd zijn met elektrische eigenschappen en de vertraging in de identificatie van het (waarschijnlijk) causale gen op deze loci. Door de activiteit van vermeende enhancers te correleren met genexpressie in 87 monsters van humane weefsels, voorspelden we het verwante gen voor 5,977 vermeende enhancers. Aangezien wordt aangenomen dat een groot deel van GWAS loci met ziekte associëren door de functie van dergelijke enhancers te moduleren, hebben we deze dataset vervolgens geïntegreerd met andere omics datasets, om het meest waarschijnlijke kandidaat-gen voor 256 ECG-geassocieerde GWAS-loci te voorspellen. In totaal stellen we het meest waarschijnlijke

kandidaatgen voor voor 68 hartslag/hartslag herstel/hartslag variabiliteit-, 47 PR-, 22 QRS- en 56 QT-interval-geassocieerde loci. Als validatie hebben we een knock-outmodel gegenereerd voor het gen *Tmem182*, dat een veelbelovend kandidaat-gen is voor twee onafhankelijke PR-geassocieerde loci op chromosoom 2. Terwijl verkennende elektrofysiologische studies in *Tmem182*<sup>-/-</sup> muizen geen effect op de PR duur aan het licht brachten, leken deze muizen kwetsbaarder te zijn voor supraventriculaire hartritmestoornissen in vergelijking met wildtype muizen.

In **hoofdstuk 5** hebben we een Brugada syndroom (BrS) geassocieerd locus onderzocht waarvoor de functionele link met BrS nog niet was voorgesteld. Door in silico-analyse van verschillende omics-datasets hebben we bewijs geleverd dat *WT1* het causale gen op deze locus is. We hebben een verband aangetoond tussen de BrS GWAS-lead SNP, rs72905083 en transcriptie van *WT1* in humaan hartweefsel, terwijl PChI-C-data chromatine-contact aantoonde tussen de promotor van *WT1* en het BrS geassocieerde gebied. We toonden ook aan dat de activiteit van vermeende cardiale enhancers die zich in het BrS-geassocieerde gebied bevinden, geassocieerd is met transcriptie van *WT1*. Door middel van functionele studies in oude *Scn5a*<sup>-/-</sup> muizen hebben we aangetoond dat verlies van *Wt1* geleidingsafwijkingen gedeeltelijk verbeterde. Dit effect werd ontdekt in de setting van een extreem uitgedaagde geleidingsreserve, door acute toediening van ajmaline of door te stimuleren tijdens de refractaire periode. Effecten op geleiding zouden overeenkomen met de centrale rol van geleidingsvertraging in de pathogenese van BrS.

In **hoofdstuk 6** zijn we dieper in de elektrofysiologische mechanismen van de J-golf gedoken. Bij mensen kunnen J-golven zowel in een goedaardige als in een kwaadaardige omgeving voorkomen. De laatste omvat zeldzame erfelijke J-golfsyndromen, bestaande uit BrS en het vroege repolarisatiesyndroom. Bij kleine knaagdieren, zoals muizen, zijn J-golven aanwezig in het normale ECG. We hypothetiseerden dat de J-golf een evolutionair aspect is, aanwezig in alle kleine endotherme dieren en wordt veroorzaakt door vroege repolarisatie, wat korte hartcycli mogelijk maakt en dus hoge hartfrequenties mogelijk maakt, noodzakelijk bij dergelijke dieren. Door geïsoleerde harten van twee endotherme dieren te vergelijken, namelijk muizen en zebrafinken, een vogelsoort met hoge hartslag, toonden we aan dat beide soorten een J-golf op het ECG vertonen, die het gevolg is van vroege repolarisatie. We toonden ook aan dat farmacologische blokkade van  $I_{to}$  en  $I_{Kur}$  de stromen onderliggend aan vroege repolarisatie bij de muis, vroege repolarisatie vertraagde en de J-golf in beide soorten verminderde.

## Deel II – Hartritmestoornissen in COVID-19

Het tweede deel van dit proefschrift was gewijd aan hartritmestoornissen bij COVID-19, een verworven virale infectie, waarvan bekend is dat deze mogelijk een acuut respiratoire aandoening veroorzaakt. Tijdens de COVID-19-pandemie hebben vroege studies zorgen gewekt over de cardiale betrokkenheid van de ziekte, mogelijk resulterend in een hoge incidentie van hartritmestoornissen. Een mogelijke risicofactor voor hartritmestoornissen betrof de inzet van de medicijnen hydroxychloroquine en chloroquine ((H)CQ). Deze medicijnen kunnen de actiepotentiaalduur (APD) en QTc verlengen, waardoor het risico op torsade de pointes, een levensbedreigende hartritmestoornis, toeneemt. **Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van het bewijs voor (H)CQ als

behandeling bij COVID-19 en als mogelijk risicofactor voor hartritmestoornissen. Hoewel *in vitro* studies en vroege cohortstudies bewijs leverden voor een gunstig effect van (H)CQ, werd dit niet bevestigd door grotere observationele studies. Bovendien is op basis van onderzoeken naar het gebruik van (H)CQ bij andere infectieziekten, zoals malaria, de gerapporteerde prevalentie van ernstige levensbedreigende hartritmestoornissen gerelateerd aan het gebruik van (H)CQ laag. We veronderstelden echter dat COVID-19 patiënten een verhoogde kwetsbaarheid hebben voor (H)CQ-geïnduceerde QTc-verlenging als gevolg van een reeds verlengde QTc. We hebben verder klinische aanbevelingen gedaan met betrekking tot electrocardiografische monitoring bij het toedienen van (H)CQ aan patiënten, aangezien er destijds in totaal 60 onderzoeken werden aangekondigd die het effect van (H)CQ onderzochten, met mogelijk in totaal 175,000 personen.

**Hoofdstuk 8** bevat een redactioneel commentaar op een onderzoek dat de prevalentie van atriumfibrilleren bij COVID-19 patiënten onderzocht en dat bewijs leverde voor verhoogde risico op ziekenhuissterfte bij COVID-19 patiënten met atriumfibrilleren. Door een overzicht te geven van onderzoeken die het risico op hartritmestoornissen bij COVID-19 onderzoeken, concluderen we dat het duidelijk is dat het hart betrokken is bij de symptomen van COVID-19. We veronderstelden verder dat ritmestoornissen ook te verwachten zijn bij patiënten met langdurige COVID. In **hoofdstuk 9** onderzochten we de prevalentie van verschillende soorten hartritmestoornissen in een groot Europees COVID-19 cohort. Bij in totaal 5,782 COVID-19-patiënten zagen we atriumfibrilleren/atriale flutter bij 12.0%, geleidingsstoornis bij 6.8% en ventriculaire ritmestoornissen bij slechts 0.8%. Verder toonden we aan dat de novo atriumfibrilleren/atriale flutter geassocieerd was met een verhoogd risico op mortaliteit in het ziekenhuis, met name bij mannelijke patiënten in de leeftijd van 60-72 jaar, terwijl deze associatie niet werd waargenomen bij vrouwelijke patiënten.