

Pulmonale Hypertensie en Hartfalen

Hoewel de meeste kinderen met een aangeboren hartafwijking tegenwoordig goed behandeld kunnen worden, ondervindt een belangrijk deel van deze kinderen late gevolgen van de hartafwijking. Deze kunnen de kwaliteit van leven en de toekomstverwachting ernstig beïnvloeden.

Belangrijke oorzaken van deze late gevolgen zijn het ontwikkelen van een hoge bloeddruk in de longen (**“Pulmonale Hypertensie”**) en een verminderde pompfunctie van het hart (**“Hartfalen”**).

Pulmonale hypertensie ontstaat onder andere door een abnormale bloedstroom door de longen, zoals bij veel hartafwijkingen voorkomt, en leidt tot een extra zware belasting voor het hart. Het hart kan het daarmee moeilijk krijgen en gaat vroegtijdig falen. Dit leidt tot klachten van verminderd inspanningsvermogen, kortademigheid en een sterk verminderde levensverwachting.

Op dit moment bestaan er nog weinig behandelmogelijkheden voor deze specifieke gevolgen. Dat komt mede omdat we de ontstaansmechanismen van pulmonale hypertensie en hartfalen nog onvoldoende begrijpen.

Dit onderzoek wordt aangestuurd door de afdeling Kindercardiologie van het UMCG-Centrum voor Congenitale Hartafwijkingen, Landelijk Expertise Centrum voor Pulmonale Hypertensie op de kinderleeftijd, en is er op gericht om inzicht te krijgen in het ontstaan van pulmonale hypertensie en hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en in de mechanismen op cel niveau die daarbij een rol spelen. Met deze inzichten hopen we dan gerichte behandelingen voor deze late gevolgen te kunnen ontwikkelen en daarmee de levenskwaliteit en toekomstverwachting van veel kinderen met een aangeboren hartafwijking te kunnen verbeteren.

Pulmonale Hypertensie (deelproject 1)

Pulmonale Arteriële Hypertensie (PAH), een hoge bloeddruk in de longen, is een ziekte van de longvaten die ontstaat door abnormale bloedstroom in de longen en waarbij de wand van de vaten toenemend dikker wordt en de longvaten langzaam dichtgroeien. Hierdoor wordt de bloeddruk in de longen steeds hoger en heeft de rechterhartkamer toenemend moeite om het bloed door de longen te pompen..

Wij onderzochten welke processen op cel niveau betrokken zijn bij het ontstaan van PAH en het dichtgroeien van de longvaten. Hiervoor gebruikten we een diermodel voor PAH bij aangeboren hartafwijkingen en het dichtgroeien van de longvaten bleek te worden veroorzaakt door een ongecontroleerd woekeren van vaatwandcellen, een verminderde afbraak van deze cellen en het ontstaan van fibrose in de vaten, een soort littekenweefsel. Uit ons onderzoek naar factoren die deze processen aanzetten, bleek vervolgens dat een specifiek stofje, een eiwit genaamd Early Growth Response-1 factor (EGR-1), een belangrijke rol speelt zowel in het begin als later in het onderhouden van de longvaatziekte PAH. Door dit eiwit EGR-1 te remmen in het diermodel bleken we de ontwikkeling van PAH te kunnen tegen gaan.

Vervolgens konden we in longweefsel van patiënten met een aangeboren hartafwijking en PAH bevestigen dat dit eiwit EGR-1 ook een rol speelt bij deze longvaatziekte in mensen. De hoeveelheid EGR-1 eiwit die in het longweefsel werd gevonden bleek samen te hangen met de voortschrijding van de PAH. Abnormale bloedstroom speelt een belangrijke rol in het ontstaan van PAH. Uit de klinische praktijk weten we dat wanneer het mogelijk is om deze abnormale bloedstroom vroegtijdig te normaliseren, bijvoorbeeld door vroege correctie van de hartafwijking, de PAH kan normaliseren. Maar bij late correctie blijkt de PAH vaak onomkeerbaar. Om te onderzoeken of EGR-1 ook een rol speelt bij deze omkeerbaarheid van de longvaatziekte, voerden in het diermodel een longtransplantatie uit, waarbij de zieke PAH-long in een gezond dier werd getransplanteerd om zodoende de bloedstroom en druk in de

zieke long te normaliseren. De hoeveelheid Egr1-eiwit in de longvaten bleek te normaliseren, ongeacht de progressie en omkeerbaarheid van de vaatwandafwijkingen.

Met andere woorden EGR-1 speelt een rol met name in het ontstaan van PAH: vroegtijdige remming van EGR-1 kan de ontwikkeling van PAH remmen; echter bij het bestaan van voortgeschreden PAH gaat normalisering van de hoeveelheid EGR-1 niet gepaard met herstel van de afwijkende longvaten.

Met behulp van deze longtransplantaties in het PAH diermodel bleek het wel mogelijk om omkeerbare PAH en onomkeerbare PAH te onderscheiden aan de hand van een zgn. vaatwandprofiel, waarbij cellulaire en moleculaire processen in de vaatwand duidelijk verschillen. Het blijkt dat in de omkeerbare fase van PAH er inderdaad een actieve cel woekering plaatsvindt in de longvaten, terwijl in de gevorderde onomkeerbare fase er juist sprake is van uitdoving van de celdeling, een soort vervroegde veroudering van de cellen ("senescence"), waarbij deze factoren uitscheiden die ontsteking en fibrose stimuleren en daarmee de vaatziekte verder verergeren.

Samenvattend heeft dit onderzoek inzicht gegeven in de cellulaire mechanismen en factoren die een rol spelen bij het dichtgroeien van longvaten bij PAH in patiënten met een aangeboren hartafwijking. Tijdens de vroege omkeerbare fase van de PAH blijken heel andere mechanismen een rol te spelen dan tijdens de gevorderde, onomkeerbare fase van de PAH. Dit betekent dat wanneer we PAH willen voorkomen, we moeten ingrijpen in andere mechanismen (bijv. EGR-1), dan wanneer we gevorderde PAH willen genezen. Onomkeerbare, tot nu toe ongeneeslijke PAH, lijkt samen te hangen met een soort versnelde veroudering van de longvaten.

Wij speculeren dat we met anti-veroudering behandelingen (senolytica), middelen die nu in opkomst zijn bij andere ziekten, PAH uiteindelijk wellicht kunnen genezen! Hiervoor is echter nog wel vervolgonderzoek nodig.

Publicaties:

Van der Feen DE et al. Egr-1 identifies neointimal remodeling and relates to progression in human pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016 Apr;35(4):481-90

Van der Feen DE et al. A reversible and irreversible response to haemodynamic unloading in flow induced pulmonary arterial hypertension: Identification of the point of no return in pulmonary vascular disease. World Congress Pediatric Cardiology and Congenital Surgery 2017, Barcelona

Van der Feen DE et al. Loss of reversibility in flow-induced pulmonary arterial hypertension is associated with a senescent vascular phenotype 11th International Conference on Neonatal and Childhood Pulmonary Vascular Disease, 2018

Van der Feen DE et al. Loss of reversibility in flow-induced pulmonary arterial hypertension is associated with a senescent vascular phenotype. Manuscript in preparation

Jorna L et al. Reduced influence of TGF β signaling over BMP signaling in the MCT+AC shunt rat model of pulmonary arterial hypertension. World Congress Pediatric Cardiology and Congenital Surgery 2017, Barcelona

Jorna L et al. A shift towards TGF β signaling in pulmonary endothelial cells in experimental flow-associated pulmonary arterial hypertension. Manuscript in preparation

Rechter Hartkamer Falen (deelproject 2)

De rechter hartkamer (RHK) pompt het bloed door de longvaten. Wanneer de longvaten dichtgroeien bij PAH moet de RHK steeds harder werken om het bloed door de longen te pompen. De RHK is echter niet gebouwd om tegen een hoge druk te pompen en kan zich daaraan ook slecht aanpassen. Er ontstaat dan RHK-falen, een belangrijke oorzaak van verminderde toekomstverwachting bij kinderen met een aangeboren hartafwijking.

Er bestaat tot nu toe geen medicamenteuze behandeling voor RHK-falen.

Wij onderzochten wat er gebeurt met de energievoorziening van de hartspiercellen in de RHK tijdens overbelasting. Hiervoor gebruikten wij een diermodel waarbij met behulp van een bandje een vernauwing in de longslagader werd aangelegd, waardoor de RHK tegen een hogere druk moet pompen. In eerste instantie kan de rechter hartkamer dat wel aan en past zich aan door een dikkere spierwand te ontwikkelen.

Na enige tijd ontwikkelde ongeveer de helft van de dieren klachten en bleek de RHK te falen, d.w.z. de RHK was niet in staat om voldoende bloed rond te pompen. We vergeleken energievoorziening van de harten van dieren met en zonder hartfalen en in de falende rechter hartkamer vonden we aanwijzingen voor een verstoorde balans tussen vet- en suikerverbranding en aanwijzingen voor ontstekingsactiviteit. Om te bestuderen hoe de aanpassing van de RHK aan drukbelasting verloopt, van aanvankelijk succesvolle tot uiteindelijk RHK-falen, bestudeerden wij de functie, de remodelering en het metabolisme van de belaste RHK op drie verschillende tijdstippen (2, 5 en 12 weken) na het aanleggen van het bandje om de longslagader in het diermodel. In dit model ontstond inderdaad een toenemende aanpassing van de RHK en dat gaf ons de gelegenheid om veranderingen te bestuderen vóór het ontstaan van RHK falen. Het bleek dat de balans tussen de vetzuur- en koolhydraatstofwisseling verstoord raakte en ten nadele van de vetzuur-verbranding verschoof in de richting van koolhydraatverbruik. Bovendien ontdekten we dat het gehalte van bepaalde vetten (di- en triglyceriden, maar ook Cardiolipine) in RHK-cellen belangrijk verminderd raakte tijdens de drukbelasting, maar vóór het optreden van hartfalen. Cardiolipine is een belangrijk bestanddeel van mitochondriën, de energiefabrieken van de hartspiercel en is belangrijk voor een goede hartspier werking. Opvallend was dat deze veranderingen optraden reeds vóór dat echt RHK-falen was opgetreden.

Samenvattend leert dit onderzoek dat RHK-dysfunctie, voorafgaand aan echt -falen ten gevolge van druk-overbelasting van het hart, is gerelateerd aan een verlaagd gehalte van specifieke vetten in de hartspier van de RHK, in het bijzonder Cardiolipine. Naar aanleiding van deze bevindingen speculeren wij dat met behulp van een vroege behandeling, gericht op behoud van vet-samenstelling in de hartspiercel, RHK-falen kan worden voorkomen. Om dit te bevestigen is verder onderzoek, zowel preklinisch als klinisch, noodzakelijk.

Publicaties:

Koop AMC et al. Metabolic remodelling in right ventricular adaptation to pressure load.

Presentation World Congress Pediatric Cardiology and Congenital Surgery 2017, Barcelona

Koop AMC et al. Decrease of polyunsaturated fatty acids in right ventricular dysfunction due to pressure overload. 11th International Conference on Neonatal and Childhood Pulmonary Vascular Disease, 2018 San Francisco

Koop AMC et al. Right ventricular pressure overload alters cardiac lipid composition. Manuscript under review