

<http://hdl.handle.net/1765/116063>



Samenvatting



Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd de meest voorkomende oorzaak voor ziekte en sterfte, zowel onder mannen als vrouwen. Bij het ontstaan van hart- en vaatziekten spelen leefstijl en omgevingsfactoren een belangrijke rol. De laatste decennia is duidelijk geworden dat ook genetische factoren een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstaan van de hart- en vaatziekten. Vaak gaat het om veelvoorkomende genetische variaties (polymorfismen) die elk een klein effect hebben op het ontstaan van de ziekte en wordt de aandoening veroorzaakt door een complex samenspel van verschillende erfelijke en niet-erfelijke factoren (multifactoriële overerving).

In dit proefschrift wordt aandacht besteed aan erfelijke vormen van hart- en vaatziekten waarbij zeldzame veranderingen in één gen doorslaggevend zijn bij het ontstaan van de aandoening. Dit wordt monogene overerving genoemd. De studies in dit proefschrift richten zich op het vinden van nieuwe ziektegenen en wat de effecten zijn van veranderingen in deze genen in families met verwijding of scheuring (aneurysma of dissectie) van de lichaamsslagader in de borstholte (thoracale aorta), aangeboren afwijkingen aan de linkerzijde van het hart en hartspierziekten (cardiomyopathie).

In **Hoofdstuk 1** worden de belangrijkste vormen van erfelijke hart- en vaatziekten samengevat en wordt de indeling van het proefschrift beschreven.

In **Hoofdstuk 2** bespreken we onze studies naar erfelijke vormen van thoracale aorta aneurysmata en dissecties. In **Hoofdstuk 2.1** onderzoeken we welke factoren de kans op het vinden van een erfelijke aanleg beïnvloeden, welke genetische testen het beste kunnen worden ingezet voor het opsporen van ziekteveroorzakende varianten, welke familieleden in aanmerking komen voor cardiologische screening en hoe deze screening eruit zou moeten zien. De resultaten van dit onderzoek zijn verwerkt in een landelijke multidisciplinaire consensusverklaring beschikbaar op de website van de beroepsverenigingen voor klinisch genetici en cardiologen en gepubliceerd in een internationaal tijdschrift. In **Hoofdstuk 2.2** besteden we aandacht aan de voorlichting en begeleiding van families met het zogenaamde “Loeys-Dietz syndroom type 3”, ook bekend als aneurysma-osteoarthritis syndroom. Dit is een aandoening die van generatie op generatie overerft en voornamelijk wordt gekenmerkt door vaatverwijdingen, een kronkelig beloop van de vaten (tortuositeit) en vroegtijdige slijtage van de gewrichten (artrose). Het type en de ernst van de afwijkingen kan per persoon sterk variëren, ook binnen één familie. We besteden hier in het bijzonder aandacht aan het testen van minderjarigen en de handelingsopties bij (toekomstige) kinderwens en zwangerschap. In **Hoofdstuk 2.3** beschrijven we een nieuwe erfelijke vorm van aorta aneurysmata als gevolg van mutaties in het *TGFB3* gen. Het *TGFB3* gen zorgt voor de vorming van een boodschapper eiwit dat signalen overbrengt naar de binnenzijde van de cellen. Onderzoek onder 43 patiënten uit 11 families toonde uitgebreide afwijkingen aan het hart- en vaatstelsel, waaronder verwijdingen

(aneurysmata) of scheuren (dissecties) van de lichaamsslagader in de borst- en buikholte (thoracale en abdominale aorta) en afwijkingen aan de hartklep tussen de linkerboezem en linkerkamer (mitralisklep), alsmede typische gelaatskenmerken en huid- en skeletafwijkingen. De klinische verschijnselen vertonen een grote overlap met andere vaataandoeningen die worden veroorzaakt door veranderingen in genen uit het TGF- β netwerk, en ook hier wordt een toegenomen TGF- β signalering aangetoond in de aortawand. De aandoening heeft uiteindelijk de naam “Loeys-Dietz syndroom type 5” gekregen. In **Hoofdstuk 2.4** hebben we onderzocht welke genen tot uiting komen in aortaweefsel, om meer inzicht te krijgen in de genen en netwerken die betrokken zijn bij het ontstaan van thoracale aorta aneurysmata. We beschrijven het genexpressie profiel bij patiënten met het Marfan syndroom, een erfelijke aandoening van het bindweefsel die naast thoracale aorta aneurysmata wordt gekenmerkt door oog- en skeletafwijkingen. De aandoening komt bij ongeveer één op de 10.000 personen voor en is daarmee een van de meest voorkomende genetisch bepaalde bindweefselaandoeningen. Daarnaast bespreken we de rol van ontsteking en de energiefabriekjes van de cellen (mitochondria) bij het ontstaan van thoracale aorta aneurysmata.

In **Hoofdstuk 3** focussen we op genetische factoren die betrokken zijn bij aangeboren afwijkingen aan de linkerkant van het hart. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat erfelijkheid een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van dit type hartafwijkingen, maar slechts in een deel van de families kan een erfelijke aanleg worden aangetoond. In **Hoofdstuk 3.1** bespreken we de resultaten van een studie naar de opbrengst van *NOTCH1* mutatie analyse en de bevindingen van familieonderzoek in 428 personen met een linkszijdige hartafwijking. Het *NOTCH1* gen zorgt voor de vorming van de gelijknamige receptor die een belangrijke rol speelt tijdens de vroege hartontwikkeling. Als er meerdere familieleden zijn met een linkszijdige hartafwijking blijkt de kans op het vinden van een ziekteveroorzakende variant in het *NOTCH1* gen ongeveer 7%. Ter vergelijking: bij patiënten die géén familieleden hebben met de aandoening is de kans op vinden van een dergelijke variant slechts 1%. In tegenstelling tot wat eerder werd gerapporteerd, blijken in de families ook veel andere typen hartafwijkingen voor te komen, zoals afwijkingen aan de rechterzijde en de uitstroombaan van het hart. Daarnaast werd bij 1 op de 10 mutatiedragers een thoracaal aorta aneurysma vastgesteld. In **Hoofdstuk 3.2** beschrijven we twee kinderen van bloedverwante ouders met een onderontwikkeling van de linker hart helft (hypoplastisch linker hart syndroom) als gevolg van een variant in beide kopieën van het *PKP2* gen. Het *PKP2* gen zorgt voor de vorming van het plakophilin-2 eiwit, dat onderdeel uitmaakt van gespecialiseerde verbindingen tussen de hartspiercellen (desmosomen). Varianten in *PKP2* zijn eerder in verband gebracht met een erfelijke hartspierziekte genaamd “aritmogene cardiomyopathie”, waarbij de hartspier deels wordt vervangen door vet- en bindweefsel en levensgevaarlijke ritmestoornissen kunnen ontstaan. De meeste patiënten met aritmogene cardiomyopathie hebben een variant in slechts één van beide kopieën van het *PKP2* gen. Onze bevindingen suggereren dat een totaal verlies van het plakophilin-2

eiwit leidt tot abnormale ontwikkeling van de hartspier, met ernstige aangeboren hartafwijkingen tot gevolg. Dit resultaat komt overeen met eerdere studies in muizen en zebrafissen.

In **Hoofdstuk 4** stellen we de relatie tussen hartspierziekten en een bestaand ziektegen ter discussie en beschrijven we de zoektocht naar nieuwe genen betrokken bij het ontstaan van hartspierziekten op kinderleeftijd. In **Hoofdstuk 4.1** onderzoeken we de relatie tussen hartspierziekten en varianten in het *CALR3* gen. Het bijbehorende calreticulin-3 eiwit zou een rol spelen bij de calciumhuishouding in onze lichaamscellen; latere studies trekken deze eigenschap echter in twijfel. Sinds de originele publicatie, ruim een decennium geleden, is geen extra bewijs geleverd voor de rol van *CALR3* bij het ontstaan van hartspierziekten. Door middel van grootschalig onderzoek in een cohort van ruim 6000 Nederlandse patiënten met een hartspierziekte tonen we aan dat varianten in het *CALR3* gen niet vaker voorkomen ten opzichte van gezonde personen. Bovendien werd bij één op 5 patiënten met een variant in het *CALR3* gen tevens een ziekteveroorzakende variant gevonden in een ander hartspierziekte gen. Eiwitkleuringen suggereren bovendien dat calreticulin-3 niet voorkomt in de hartspier. Deze bevindingen trekken de relatie tussen het *CALR3* gen en hartspierziekten dan ook sterk in twijfel. In **Hoofdstuk 4.2** bespreken we een nieuwe erfelijke vorm van hartspierziekte op kinderleeftijd als gevolg van varianten in beide kopieën van het *ALPK3* gen. Het *ALPK3* gen zorgt voor de vorming van het alfa-kinase-3 eiwit, dat een essentiële rol speelt bij de vroege specialisatie van hartspiercellen. De 5 patiënten uit 3 families hadden een ernstige verdikte en/of verwijde hartspier vanaf jonge leeftijd. Drie patiënten overleden al tijdens de zwangerschap of kort na de geboorte. Ook twee volwassenen familieleden, die drager waren van een variant in slechts één van beide kopieën van het *ALPK3* gen, bleken een verdikte hartspier te hebben. Dat maakt *ALPK3* ook een interessant gen om te onderzoeken in volwassenen met een hartspierziekte. In **Hoofdstuk 4.3** doen we verslag van uitgebreid klinisch onderzoek in families met *ALPK3*-gerelateerde hartspierziekte. De meest in het oog springende bevinding is de overgang van een verwijde hartspier bij pasgeboren naar een verdikte hartspier op latere leeftijd. Dit fenomeen is nog niet eerder beschreven. Een deel van de patiënten heeft ook verschijnselen buiten het hart, zoals een kleine lengte, een zijdelingse kromming van de rug (scoliose) en een abnormale stand van de gewrichten (contracturen). Er kon geen relatie worden vastgesteld tussen het type en de locatie van de variant en de ernst van het ziektebeeld. In **Hoofdstuk 4.4** bespreken we een nieuwe erfelijke vorm van hartspierziekte op kinderleeftijd als gevolg van varianten in beide kopieën van het *ASNA1* gen. Beide patiënten overleden enkele weken na de geboorte aan snel toenemend hartfalen. Uitschakeling van het overeenkomstige gen in zebrafissen leidde tot een vergelijkbare hartafwijking. Het *ASNA1* gen zorgt voor de vorming van een eiwit dat helpt om andere, zogenaamde "tail-anchored" eiwitten naar de juiste plaats in de cel te brengen. Verschillende van deze tail-anchored eiwitten zijn eerder in verband gebracht met hartspierziekten. Vermoedelijk komen, als gevolg van de

varianten in het *ASNA1* gen, meerdere van deze tail-anchored eiwitten niet op de juiste plek in de cel, wat leidt tot ernstig hartfalen op jonge leeftijd.

In **Hoofdstuk 5** bespreken we tenslotte hoe onze bevindingen uit dit proefschrift ons begrip met betrekking tot het ontstaan van hart- en vaatziekten heeft veranderd. Daarnaast geven we suggesties voor vervolgonderzoek om onze kennis met betrekking tot deze ziekten nog verder te verbeteren.