

Restart Your Heart

Mijnheer de decaan, dames en heren, lieve familie, vrienden en collega's.

Deze lezing draag ik op aan mijn vader Bennie Brundel, die 21 april jl. is overleden aan de gevolgen van hartfalen, en verder aan alle mensen die lijden aan hartfalen in welke vorm dan ook.

'Ik gooi mijn benen uit bed en blijf op de rand zitten. Van te snel opstaan slaat mijn hart op hol. Ik gaap en inderdaad, mijn rikketik gaat tekeer. Als ik een paar minuten later op de wc zit beginnen mijn oren te suizen, staat koud zweet op mijn voorhoofd en duizelt de wereld om me heen. Mijn hart slaat wel 200 slagen per minuut en mijn lichaam is in 1 keer ontdaan van alle levenskracht. Ik kan niet lopen, niet praten, niets. Het is mis. Goed mis. Er moet hulp komen, ik moet naar het ziekenhuis. Maar hoe sla je alarm wanneer zelfs ademen te veel is?'

Dit is een passage uit het boek 'Openhartig, mijn leven met een haperend hart' van Patricia Vlasman (Figuur 1). Patricia lijdt aan hartfalen en daarbovenop heeft ze ook nog boezemfibrilleren ook wel atriumfibrilleren en door mijn collega Professor Walter Paulus uit België voorkamerfibrillatie genoemd. En met name boezemfibrilleren beperkt Patricia in ernstige mate in haar kwaliteit van leven, zoals ze dat openhartig heeft beschreven in haar boek.



Figuur 1. 'Openhartig, mijn leven met een haperend hart' van Patricia Vlasman.

Het hart

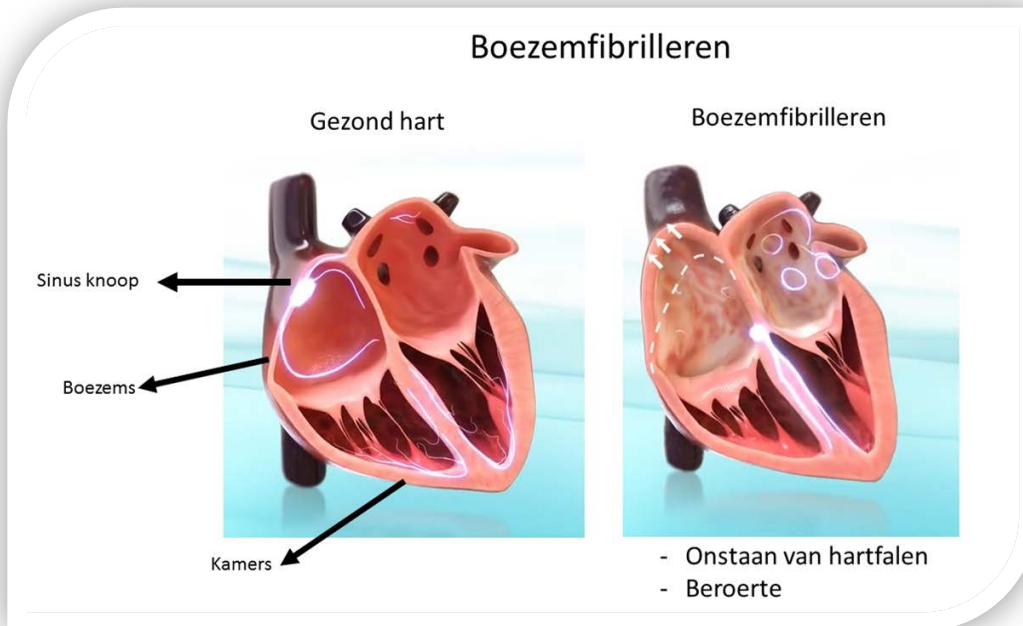
Laten we eerst even het hart onder de loep nemen. Het hart is een spier die werkt als een pomp (voor filmpje: <https://www.youtube.com/watch?v=oHMmtqKgs50>). Tijdens iedere samenknijping pompt het hart bloed door je lichaam zodat alle organen en cellen van zuurstofrijk bloed worden voorzien en goed kunnen functioneren. Het hart is een hele krachtige pomp. Per samentrekking, ook wel contractie genoemd, pompt het ongeveer 75 ml bloed via je aorta het lichaam in. Het hart contraheert ongeveer 103.000 keer per dag, zodat 7.500 liter bloed per dag door je lichaam circuleert. Rekenen we even door, dan pompt het hart maar liefst 2.8 miljoen liter bloed per jaar en 220 miljoen liter gedurende een heel mensenleven door het lichaam. Een indrukwekkende prestatie. Om u een idee te geven hoe groot dit

volume eigenlijk is, kun je het vergelijken met 6.000 keer een volle melkwagen, en maar liefst 11.000 vrachtwagens vol Grolsch bier, dit ter verduidelijking voor de Achterhoekers onder ons.

Wat gebeurt er nu in het hart tijdens boezemfibrilleren?

Op de website van de Nederlandse Hartstichting kun je het volgende lezen.

Boezemfibrilleren is een veel voorkomende hartritmestoornis, vooral bij oudere mensen. In Nederland alleen al hebben bijna 1 miljoen mensen de diagnose boezemfibrilleren. Bij deze aandoening is de hartslag onregelmatig en veel te snel (voor filmpje: https://www.youtube.com/watch?v=HyQjpQf_eME) Bij een normaal hartritme ontstaat een elektrische prikkel in de sinusknop. Deze prikkel verspreidt zich daarna over de boezems (Figuur 2). Bij boezemfibrilleren ontstaan de elektrische prikkels niet op één plek maar op diverse plaatsen in de boezems (1). Deze prikkels bewegen snel en kriskras door elkaar. Tijdens boezemfibrilleren trekken de kamers snel en onregelmatig samen en dit kan leiden tot het vergroten of verwijden van het hart en uiteindelijk hartfalen. Daarnaast kunnen door het onregelmatige samentrekken van boezem en kamer bloedpropjes ontstaan die kunnen leiden tot een beroerte. Daarom is het belangrijk om boezemfibrilleren te behandelen.

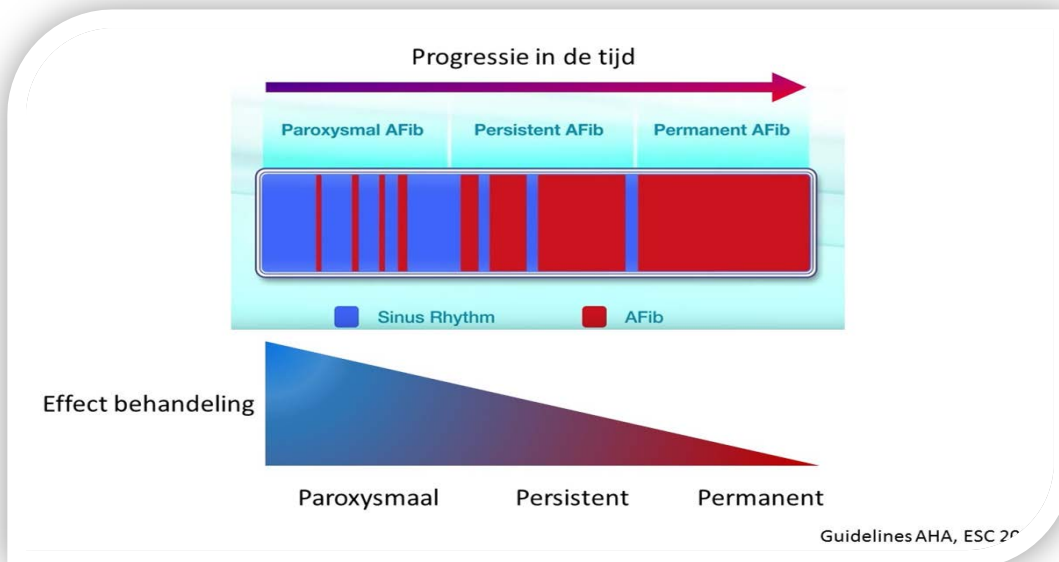


Figuur 2. Links een gezond hart en rechts een hart na langdurig boezemfibrilleren. Het hart kan verwijden en daardoor hartfalen ontwikkelen. Daarnaast kan boezemfibrilleren leiden tot vorming van bloedstolsels die een beroerte kunnen veroorzaken.

Progressie van AF

Ik citeer: 'Het is nu gemiddeld 1 keer in de twee weken dat ik op de hartbewaking terechtkom met boezemfibrilleren. Omdat mijn hartspier verdikt is, moeilijk samenknijpt en mijn linkerhartkamer verwijd is, zijn de klachten die met boezemfibrilleren gepaard gaan onhoudbaar. Bij een gemiddelde hartslag van 150 slagen per minuut lijkt mijn keel met prikkeldraad te zijn dichtgedraaid. Het enige waar ik toe in staat ben is hijgen. Alsof ik dagen achter elkaar op een loopband heb gestaan. Het gebrek aan zuurstof naar mijn hartspier zorgt ervoor dat hartspiercellen afsterven. ... Het put me uit.'

Een belangrijk kenmerk van boezemfibrilleren is dat de aandoening vaak steeds erger wordt in de tijd (Figuur 3). Veel patiënten die eerst af en toe een aanval van boezemfibrilleren hebben, zogenaamd paroxysmaal boezemfibrilleren, ontwikkelen een persistente of zelfs de permanente vorm van de aandoening. Alhoewel boezemfibrilleren niet levensbedreigend is, moet het wel behandeld worden om verdere schade aan het hart, maar ook een beroerte te voorkomen. Hoe ziet de huidige behandeling eruit? Er zijn 2 opties om boezemfibrilleren weer terug te brengen, of te wel cardioverteren, naar een normaal sinusritme. De eerste is middels een geneesmiddel dat erop gericht is om de chaotische elektrische signalen te stoppen (2). De huidige geneesmiddelen worden al sinds de jaren '60 en '70 voorgeschreven en zijn erop gericht om diverse ion-kanalen te remmen. Echter de geneesmiddelen werken vaak niet voldoende en kunnen vervelende bijwerkingen veroorzaken voor de patiënt. Een tweede methode om boezemfibrilleren te stoppen is het toedienen van een elektrische shock ook wel elektrische cardioversie genoemd. Mochten deze behandelingen niet leiden tot een blijvend normaal sinusritme, dan kan het wegbranden van boezemhartcellen nog uitkomst bieden. Deze procedure heet ablatie en het geneest niet de aandoening, maar kan wel de symptomen van boezemfibrilleren onderdrukken.



Figuur 3. Boezemfibrilleren verergert in de tijd en daardoor neemt het effect van de behandeling af.

Zijn de behandelmethodes voor boezemfibrilleren effectief? De behandelingen kunnen effectief zijn in patiënten met paroxysmaal boezemfibrilleren maar voorkomen meestal niet dat de aandoening verergert in de tijd (Figuur 3). Helaas werken de behandelingen steeds slechter naarmate boezemfibrilleren verergert (2, 3).

Kortom, de huidige behandeling van boezemfibrilleren is niet optimaal. Met name de farmacologische behandeling, dus met geneesmiddelen, is sinds de jaren '60 en '70 hetzelfde gebleven. Ikzelf, en inmiddels meerdere onderzoekers, zijn van mening dat er ruimte is voor verbetering. Zijn er geen andere, mogelijk efficiëntere aangrijpingspunten voor een geneesmiddel tegen boezemfibrilleren aan te wijzen?

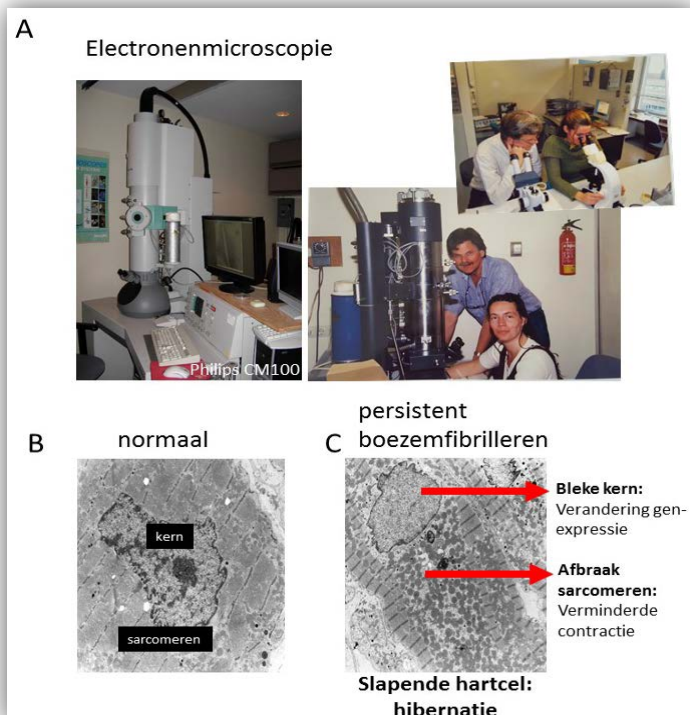
Experimenteel boezemfibrilleren

Om tot een nieuwe en hopelijk efficiëntere therapie te komen moeten we eerst begrijpen wat er nu eigenlijk gebeurt met de boezemhartcellen tijdens boezemfibrilleren.

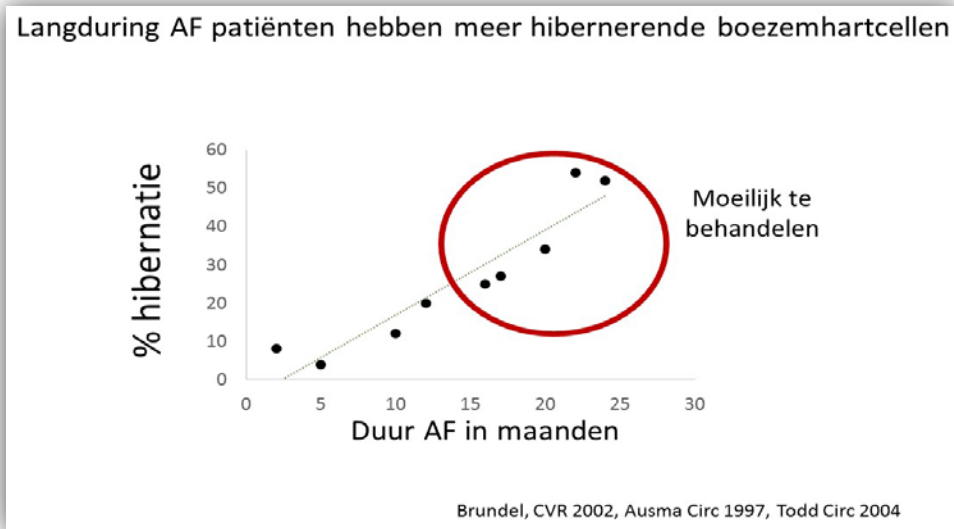
Deze speurtocht ben ik in 1996 begonnen, nadat ik was afgestudeerd als moleculair en cellulair biologe aan de VU. Tijdens mijn promotieonderzoek aan het UMCG, heb ik gekeken wat er nu met de structuur van de boezemhartcellen gebeurt als je voor langere tijd, en wel langer dan 1 jaar, boezemfibrilleren hebt. Door gebruik te maken van een electronen-microscoop kun je zover inzoomen op een cel dat je de structuur binnen in 1 cel kunt bestuderen (Figuur 4A). Na uren turen door het microscopie ontdekten we het volgende. In Figuur 4B ziet u een electronen-microscopische foto van een normaal menselijk boezemhartcel. Je ziet in het midden van de cel de kern of te wel de nucleus. In de kern zit onder andere het DNA, dat zo belangrijk is voor het maken van eiwitten die ervoor moeten zorgen dat de hartcel goed functioneert. Verder zien we dat de boezemhartcel opgevuld is met zgn sarcomeren. Het sarcomeer is een contractiele eenheid die zorgt voor het samentrekken van het hart. In Figuur 4C zien we een boezemhartcel van een patiënt met langdurig persistent boezemfibrilleren. Wat zijn nu de verschillen met de eerste foto? Wat direct opvalt is dat de kern er 'bleek' uitziet, wat aanduidt dat er mogelijk

veranderingen zijn in het afschrijven van het DNA. Daarnaast zien we dat een groot deel van de sarcomeren is verdwenen, waardoor de cel niet meer goed kan contraheren. Deze boezemhartcel is gedefinieerd als een slapende, oftewel een hibernerende cel. Het overgaan in hibernatie zorgt ervoor dat de boezemhartcel niet dood gaat, maar voor lange tijd 'slapend' aanwezig blijft (4, 5).

Figuur 4A. Een Philips CM100 electronenmicroscoop waaraan ik tijdens mijn promotieonderzoek heb gewerkt met hulp van o.a. Bert Blaauw van de EM-afdeling van het UMCG. **B.** Een EM foto van een normale boezemhartcel (links) en een cel van een patiënt met langdurig AF (rechts). De rechtercel heeft het fenotype van een 'slapende' of te wel een hibernerende cel ontwikkelt.



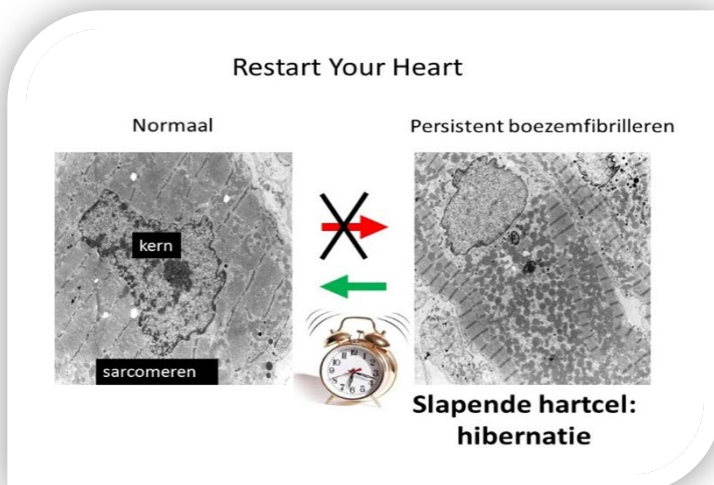
Nu hebben diverse studies laten zien dat patiënten met persistent boezemfibrilleren meer hibernerende boezemhartcellen hebben en juist moeilijker te behandelen zijn dan patiënten met kortdurend of paroxysmaal boezemfibrilleren (Figuur 5) (5, 6). Ook is gevonden dat hibernerende boezemhartcellen zich erg langzaam herstellen naar normale cellen (7, 8).



Figuur 5. Correlatie tussen de duur van AF en het percentage hibernerende boezemhartcellen. Patiënten met langduring AF hebben veel hibernerende boezemhartcellen en zijn moeilijk te behandelen.

Deze bevindingen suggereren, dat als de hibernerende cel weer wakker wordt gemaakt, dit ten goede kan komen van de hartfunctie. Of lijkt deze mogelijkheid alleen voorbehouden aan natuurlijke winterslapers zoals bijvoorbeeld beren, hamsters, egels en vleermuizen? Hoe komt het dat een hibernerende boezemhartcel van een patiënt zo slecht kan herstellen? En welke moleculaire routes kan een cel activeren om te ontwaken uit een hibernatie?

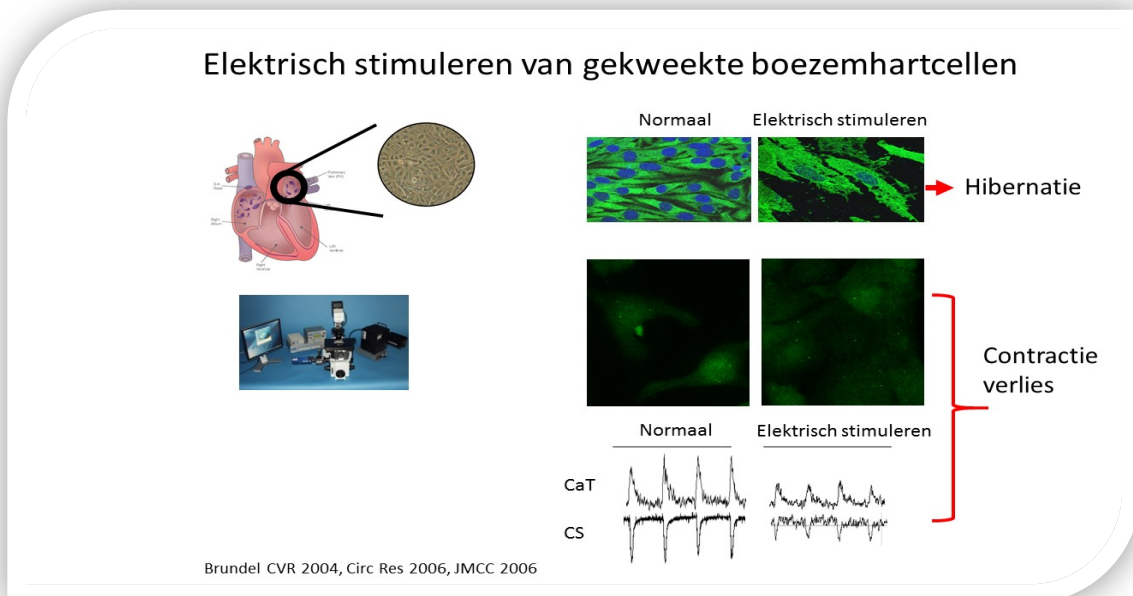
In mijn optiek ligt de uitdaging om boezemfibrilleren te behandelen erin te voorkomen dat hibernerende boezemhartcellen ontstaan in patiënten die voor het eerst in de polikliniek komen met boezemfibrilleren. Daarnaast is het een uitdaging om het hibernerende fenotype terug te brengen naar normaal in patiënten met langdurig boezemfibrilleren (Figuur 6). Kortom kunnen we het hart restarten?



Figuur 6. Doel van *Restart your Heart* is om vorming van hibernerende boezemhartcellen te voorkomen en al aanwezige hibernerende cellen te herstellen naar normale cellen.

Restart Your Heart

Om te testen of we boezemhartcellen weer kunnen restarten hebben we experimentele model-systemen nodig. Wij hebben twee systemen opgezet om deze vraag te kunnen beantwoorden. Het eerste systeem is het snel elektrisch stimuleren van gekweekte boezemhartcellen. Het interessante van deze cellen is dat ze in kweekflesjes al kunnen gaan samentrekken, oftewel contraheren. Contracties kun je zien als het groene knipperen van de cellen. Door de cellen snel elektrisch te activeren met behulp van een stimulator ondergaan de cellen vergelijkbare veranderingen als de boezemhartcellen van de mens (Figuur 7). De boezemhartcellen laten een slechtere contractie zien en ook het hibernerende fenotype ten opzichte van de normale situatie (9-11).



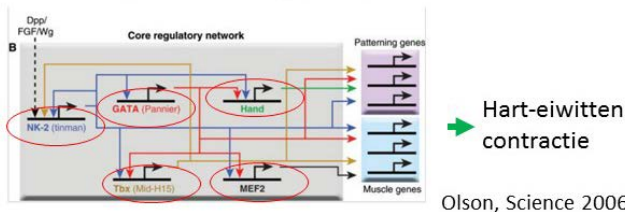
Figuur 7: Celmodel voor mechanistisch onderzoek en testen mogelijke geneesmiddelen voor boezemfibrilleren.

Naast het celmodel hebben wij recentelijk een fruitvlieg, of te wel *Drosophila melanogaster* model voor boezemfibrilleren ontwikkeld (Figuur 8). Waarom juist een fruitvlieg? Komt het omdat de naam Brundel al sinds de horror-klassieker 'The fly' uit de jaren tachtig in verband wordt gebracht met een vlieg, de zgn BrundelFly, een hybride tussen mens en vlieg (Figuur 8A)? Nou, ik mag het niet hopen. De reden waarom we hebben gekozen voor de fruitvlieg als model is, omdat de individuele hartcellen van de fruitvlieg lijken op die van de mens, doordat ze door dezelfde evolutionair geconserveerde set van 5 transcriptiefactoren wordt ontwikkeld (Figuur 8B). Deze set van 5 transcriptiefactoren activeren genen die zorgen voor de aanmaak van eiwitten nodig voor de opbouw en functie van een hartcel. Deze 'hartgenen' zijn geconserveerd vanaf de fruitvlieg, via manteldieren, amfibieën, reptielen, vogels en vissen tot aan zoogdieren zoals de mens (12).

A Fruitvlieg: *Drosophila melanogaster*



B Ontwikkeling hart fruitvlieg lijkt op dat van de mens



Olson, Science 2006

fruitvlieg manteldier amfibie reptiel vogel vis zoogdier

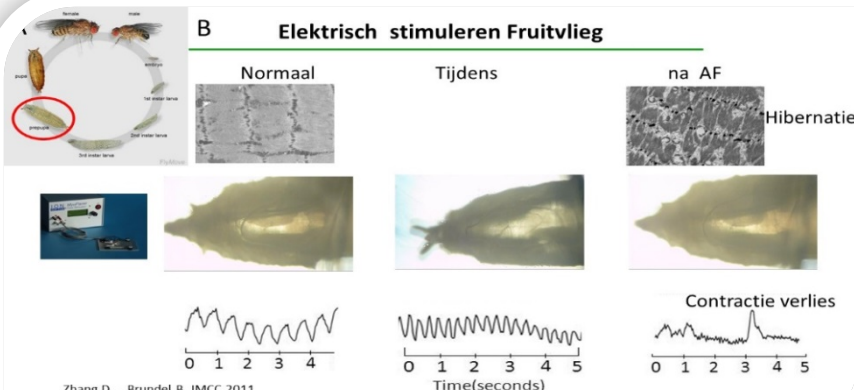


Figuur 8A. Waarom een fruitvliegmodel? Door de horrorklassieker *Brundel- Fly*? Of **B.** Omdat de ontwikkeling van het hart door dezelfde set transcriptiefactoren gereguleerd is?

Daarnaast zijn fruitvliegen makkelijk genetische te manipuleren. We kunnen een eiwit specifiek vermeerderen (tot overexpressie brengen) of juist uitknocken in het hart (13-15). Zo kunnen we de rol van 1 eiwit op de hartfunctie goed in kaart brengen. Verder is het kweken van een fruitvlieg erg goedkoop en je hebt geen toestemming van de dier-ethische commissie nodig om je experimenten uit te voeren. Dit bespaart erg veel papierwerk, tijd en uiteindelijk

geld. In **Figuur 9A** zie je de levenscyclus van een vlieg. De embryo's ontwikkelen zich tot larven, en vervolgens tot prepoppen. Tijdens de popfase ontwikkelt in de cocon de volwassen vlieg zich. De prepop is met name interessant omdat ze transparant zijn waardoor je via een microscoop de hartwand mooi kunt zien samentrekken (**Figuur 9B**). Ook de prepop kunnen we elektrisch stimuleren (15, 16). De hartwand volgt de snelheid van stimulatie. Na deze snelle activatie zien we dat de hartcellen vergelijkbare contractie- en structuurveranderingen geven als die we zien in de mens (15, 16).

B Elektrisch stimuleren Fruitvlieg

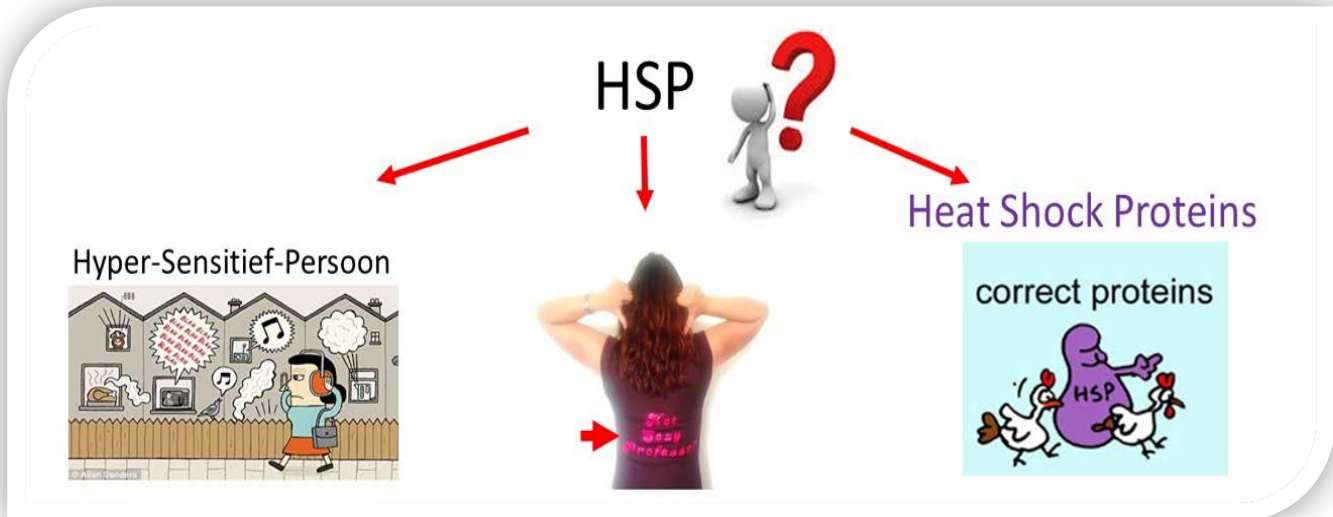


Zhang D, .. Brundel B. JMCC 2011
Den Hoed M, Brundel B. et al, Nature Genetics, 2013
Zhang D, .. Brundel B. Circulation 2013

Figuur 9A. Levens-cyclus van een fruitvlieg. Prepopen zijn transparant en immobiel. **B.** De hartslag kunnen we via een microscoop goed registreren en ook tijdens elektrische stimulatie. Na stimulatie laat de prepop contractiele dysfunctie en hibernatie zien.

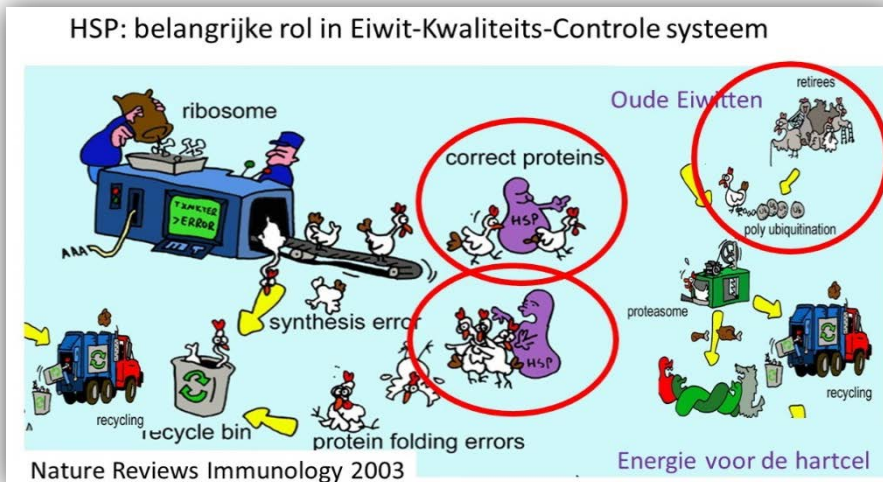
De cel- en fruitvliegmodellen voor boezemfibrilleren zijn zeer geschikt om middels genetische manipulaties de moleculaire mechanismen te ontrafelen die ten grondslag liggen aan dit hibernerende fenotype. Daarnaast kunnen we potentiële geneesmiddelen aan de kweek toevoegen om het effect van de middelen op structuur en functie van de boezemhartcel te testen (15, 16).

Een voorbeeld hiervan vormt ons onderzoek naar de beschermde rol van HSPs (Figuur 10). Waar staat HSP voor? Hyper Sensitive Person of Hot Sexy Professor? Of voor Heat Shock Proteins die helpen in het correct vouwen van eiwitten? Dit laatste is hier het geval.



Figuur 10. Waar staat de afkorting HSP voor?

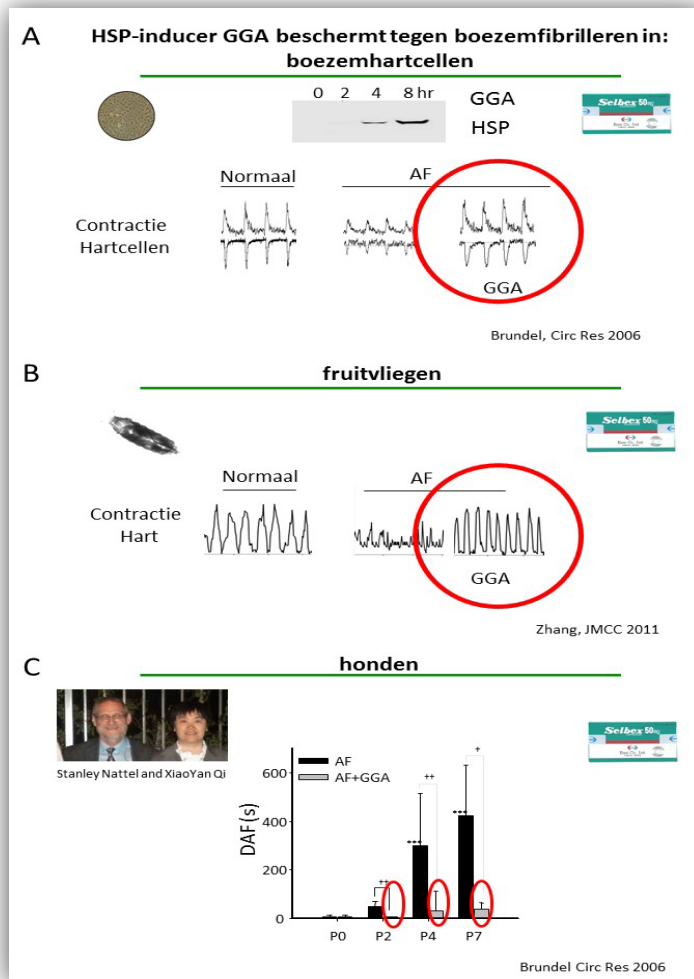
HSPs zijn helper-eiwitten en spelen een belangrijke rol in het eiwit-kwaliteits-controle systeem van de cel. Je moet weten dat er maar liefst 3 tot 10 miljoen eiwitten in 1 cel zitten en eiwitten zorgen ervoor dat de cel goed kan functioneren. De nieuw gevormde eiwitten vanuit de ribosomen, hier in de vorm van een ei producerende kip, worden correct gevouwen met de hulp van HSPs (Figuur 11). HSPs kunnen misvormde eiwitten ook helpen herstellen en anders loodsen de HSPs deze eiwitten naar de vuilnisbak, zodat ze kunnen worden afgevoerd door de vuilniswagen die ook in de cel aanwezig is. Daarnaast helpen HSPs in het opruimen van de oude eiwitten (17). Dit kan weer energie opleveren voor de hartcel, zodat deze weer goed kan werken. Voor alle duidelijkheid, deze cartoons heb ik niet zelf gemaakt maar komen uit het toonaangevende blad Nature Reviews - kun je nagaan waar onderzoekers zich zoal mee bezig houden (18).



Figuur 11. Heat shock eiwitten spelen een belangrijke, helpende rol bij de vouwing, onderhoud en afvoer van nieuw gevormde en oude eiwitten, oftewel het Eiwit-kwaliteits-controle systeem

Verder maakt de cel HSPs in grote getale aan als de cel een vorm van stress ondergaat. Een vorm van stress kan zijn een hitte behandeling, blootstelling aan UV licht of zware metalen, maar ook ziektes zoals boezemfibrilleren. Tijdens stress schermen HSPs eiwitten af tegen de schadelijke effecten van deze stress. Zo is gevonden dat HSPs, en met name de kleine familieleden, helpen in het afschermen van sarcomeren zodat deze minder onderhevig zijn aan de invloeden van boezemfibrilleren (10, 11, 19). Daarnaast kunnen HSPs beschadigde eiwitten weer helpen herstellen (20). Deze eigenschap is uiterst interessant en nodigt uit om te testen of HSPs ook het hibernerende fenotype van boezemhartcellen kunnen terug brengen naar een normaal functionerende cel.

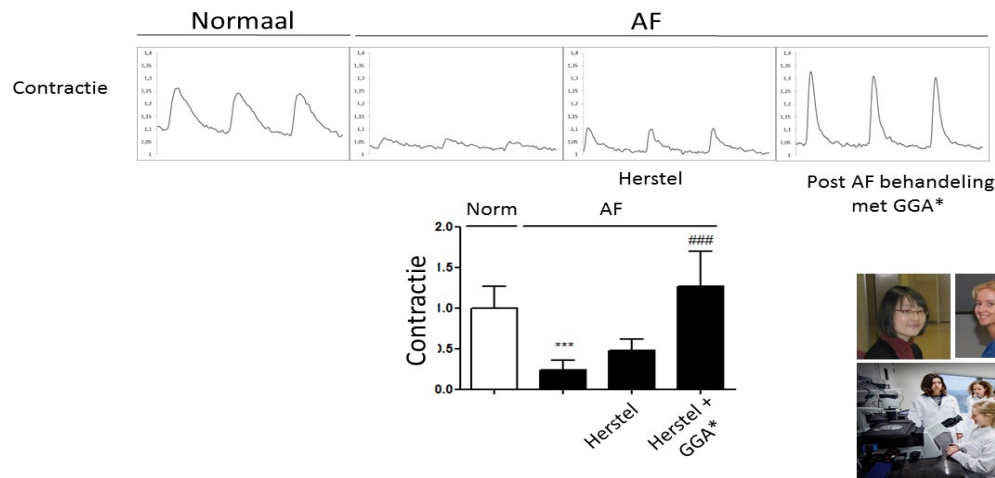
Boeiend is dat er stoffen zijn die de productie van HSPs in de cel kunnen verhogen. Eén zo'n stof is geranylgeranylaceton (GGA). GGA is niet toxisch en wordt sinds 1982 in verschillende Aziatische landen en met name Japan voorgeschreven tegen maagaandoeningen (21). Maar kan GGA ook beschermen tegen de negatieve invloeden van boezemfibrilleren? Zoals je in Figuur 12 kunt zien beschermt GGA tegen contractieverlies in gekweekte boezemhartcellen en het beschermd tegen contractieverlies in fruitvliegen die elektrisch gestimuleerd zijn (11, 15, 22). Samen met de onderzoeksgroep van Stanley Nattel van het Montreal Heart Institute, en met de hulp van o.a. XiaoYan Qi, hebben we proefdieren behandeld met GGA en vervolgens een periode van boezemfibrilleren gegeven door middel van een pacemaker. In Figuur 12 C kun je waarnemen dat boezemfibrilleren steeds erger wordt naarmate je langer elektrisch stimuleert. Echter een GGA behandeling beschermt tegen de negatieve gevolgen van boezemfibrilleren (11).



Figuur 12. GGA beschermt tegen contractieverlies in **A.** elektrisch gestimuleerde boezemhartcellen en **B.** prepopen van fruitvliegen. Zelfs in **C.** honden met boezemfibrilleren beschermt het tegen de progressie van AF (DAF).

Dit is een voorbeeld van translationeel onderzoek zoals wij dat uitvoeren in ons laboratorium. Mogelijk is GGA een interessant geneesmiddel om te gaan testen in patiënten bij wie boezemfibrilleren zich net heeft voorgedaan, om verdere negatieve effecten te voorkomen; of om te testen in patiënten die al gedurende langere tijd boezemfibrilleren hebben om te bestuderen of de al aanwezige schade zich weer kan herstellen. In ons celmodel lijkt dit al wel te werken. Zoals je in Figuur 13 kunt zien, zorgt elektrische stimulatie voor contractieverlies en na een herstelperiode van 24 uur is de contractiele functie nog steeds matig. Echter, wanneer GGA na elektrische stimulatie is toegevoegd aan de cellen, dan herstellen de cellen zich veel sneller. Deze effecten en de moleculaire mechanismen moeten we nog verder uitzoeken, samen met o.a. de onderzoeksgroep van Dr. Natasja de Groot van het EMC Rotterdam en met behulp van subsidies van de Nederlandse Hartstichting, Life Science and Health TKI-fonds en Cardiovasculair Onderzoek Nederland (23).

Kan GGA de boezemhartcel herstellen na AF?

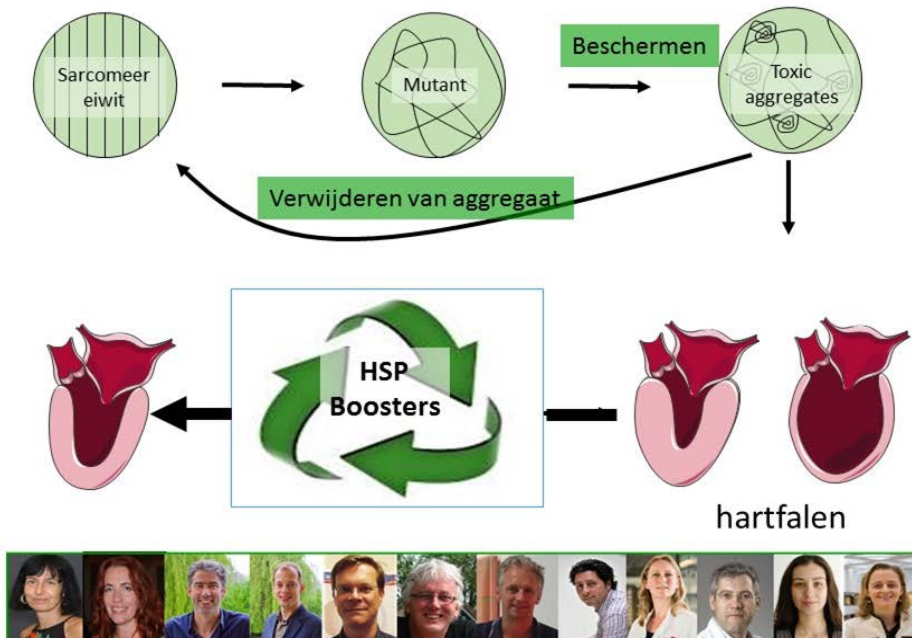


Figuur 13. Het is klinisch zeer relevant om een geneesmiddel te hebben die schade aan de boezemhartcel kan herstellen. Recentelijk hebben we gevonden dat GGA het herstel van contractiele dysfunctie in elektrisch gestimuleerde boezemhartcellen kan herstellen.

Beschermen HSPs ook in patiënten met erfelijk hartfalen?

Omdat de resultaten van de beschermende rol van HSPs in experimentele modellen voor boezemfibrilleren zo positief zijn, willen wij onze kennis verbreden naar erfelijke hartziekten. Het idee is als volgt. In Nederland leven 35.000 mensen die drager zijn van een mutatie in sarcomere-eiwitten, die zorgen voor het samentrekken van de hartspiercel. Een groot deel van deze mensen ontwikkelen tijdens hun leven hartfalen en daarnaast ook vaak boezemfibrilleren. Hoe komt dit nu? Er zijn belangrijke aanwijzingen dat een mutatie in sarcomere-eiwitten ervoor zorgt dat deze eiwitten niet goed vouwen en dan zijn ze gevoelig om eiwitklonten, ook wel aggregaten genoemd, te vormen, die een negatieve invloed hebben op de contractie van de hartspiercel (Figuur 14). Kunnen HSPs de slecht gevouwen eiwitten afschermen zodat ze geen aggregaten gaan vormen? En als de hartcel al aggregaten heeft, kunnen HSPs dan helpen in het repareren van deze aggregaten met als uiteindelijk doel het herstellen van de hartfunctie? Dit zijn onderzoeksvragen waar wij binnen de Fysiologie van het VUmc samen met verschillende andere academische centra in Nederland hard aan werken.

Rol voor HSPs in erfelijke Hartziekten met mutaties in sarcomeer eiwitten



Figuur 14. Met diverse onderzoeksgroepen zijn we de rol van HSP en het eiwit-kwaliteitscontrole systeem in erfelijke hartaandoeningen aan het testen. Kunnen HSPs functieverlies in het hart door een mutatie in sarcomere-eiwitten tegengaan?

Translationeel onderzoek: hoe gaat het in de praktijk?

Ik heb u uitgelegd dat wij vanuit het experimentele onderzoek nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen hebben gevonden en sterker nog, we hebben ook geneesmiddelen met succes getest in onze model systemen. De volgende stap is, om deze geneesmiddelen te testen in patiënten, want per slot van rekening, daar is het allemaal om te doen. Eigenlijk is ons werk te vergelijken met een estafette race. Wij onderzoekers kunnen best hard rennen, maar we moeten wel, net zoals het Nederlandse estafette-team, het estafette stokje goed kunnen doorgeven aan de volgende loper of loopster in de rij. Helaas is dit niet altijd het geval in dit type translationeel onderzoek (Figuur 15).

Translatie onderzoek naar patiënt



Figuur 15. Translationeel onderzoek is als een estafette race: naast hard kunnen rennen is vakkundige overdracht van het stokje naar de volgende loper/loopster in de rij belangrijk.

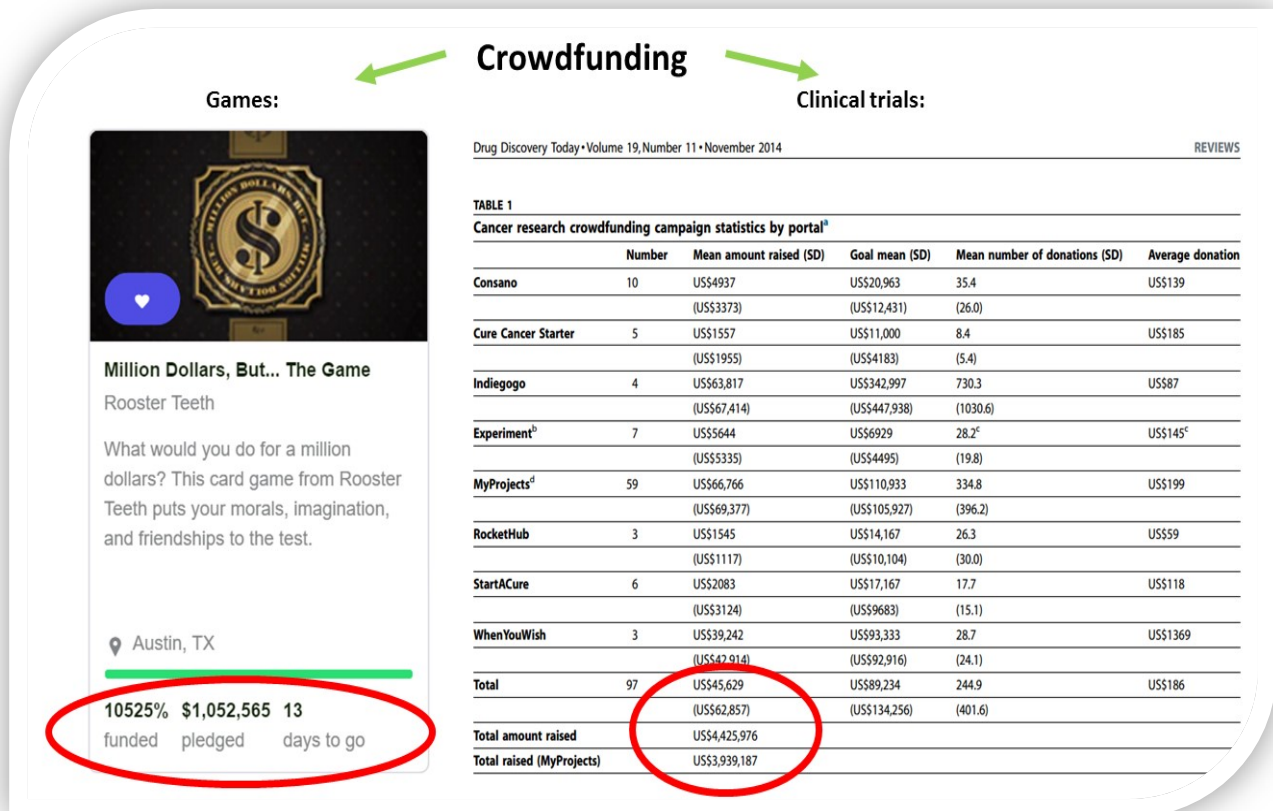
De meest gangbare weg om een nieuw geneesmiddel te testen in een patiënt is via een farmaceutisch bedrijf. In 2009 hebben wij vanuit het UMCG een spin-out bedrijf opgezet met als doel een HSP-verhogend geneesmiddel te gaan testen in patiënten met boezemfibrilleren. We hebben samen met een chemisch bedrijf een bibliotheek aan moleculen gemaakt, gepatenteerd en getest in onze experimentele modelsystemen. Vanuit deze bibliotheek hebben we een tiental potente HSP-verhogende moleculen kunnen identificeren, die mogelijk kunnen dienen als geneesmiddel tegen boezemfibrilleren. Maar om deze moleculen uiteindelijk in mensen te testen is extra financiering nodig. Op dit moment is het verkrijgen van financiering via grote farmaceutische bedrijven moeilijk, omdat deze er een 'derisking' strategy op na houden. Dit houdt in dat zij met name nieuwe geneesmiddel-patenten opkopen op het moment dat zij al met succes zijn getest in kleine patiëntenpopulaties, de zogenaamde 'proof of concept' studies. Hier zit hem het probleem: door bezuinigingen in het budget voor onderzoeksgeld is financiering voor vroege testen in patiënten afgenomen. Hierdoor blijven de hoopvolle resultaten liggen en vindt er stagnatie plaats in de translatie naar de kliniek.

Door deze bezuinigingen zijn er nieuwe initiatieven bedacht om financiering te verkrijgen voor deze vroege 'proof of concept' studies in de patiënt. De laatste jaren is er meer aandacht ontstaan voor het middels 'crowdfunding' geld inzamelen. Wat is crowdfunding precies? Wikipedia schrijft het volgende: Crowdfunding gaat in principe als volgt: een groep of persoon wil een project starten, maar heeft onvoldoende startkapitaal. Om dit kapitaal te verwerven biedt hij of zij het project aan (bijvoorbeeld op een platform op het internet) en vermeldt het benodigde bedrag erbij. Het idee erachter is dat veel particulieren een klein bedrag investeren en dat deze kleine investeringen bij elkaar het project volledig financieren. Deze kleine investeerders noemt men the crowd, van het Engelse woord voor de mensenmassa.

Op dit moment wordt Crowdfunding zeer succesvol ingezet op het gebied van game- en technologie-ontwikkeling voor met name de smartphone. In deze branche komt het regelmatig voor dat er zelfs 10 tot wel 100 keer meer dan het beoogde startkapitaal bijeen wordt gebracht binnen enkele weken (Figuur 16). Crowdfunding voor het bijeenbrengen van kapitaal om een vroege proof of concept studie

in de patiënt is sinds 2012 in opkomst, met name op het gebied van de oncologie en zeldzame ziektes. De eerste review

rapporten zijn al verschenen in de literatuur. Een voorbeeld. 97 klinische proof of concept studies zijn uitgevoerd en gemiddeld heeft iedere studie 40.000 euro binnengehaald; dat maakt een totaalbedrag van bijna 4 miljoen euro (Figuur 16). Echter haalden de meeste projecten niet het beoogde startkapitaal bijeen in tegenstelling tot de game- en technologie-projecten (24). Mogelijk kunnen we nog iets leren van de efficiënte crowdfunding compagnies uit deze branche.

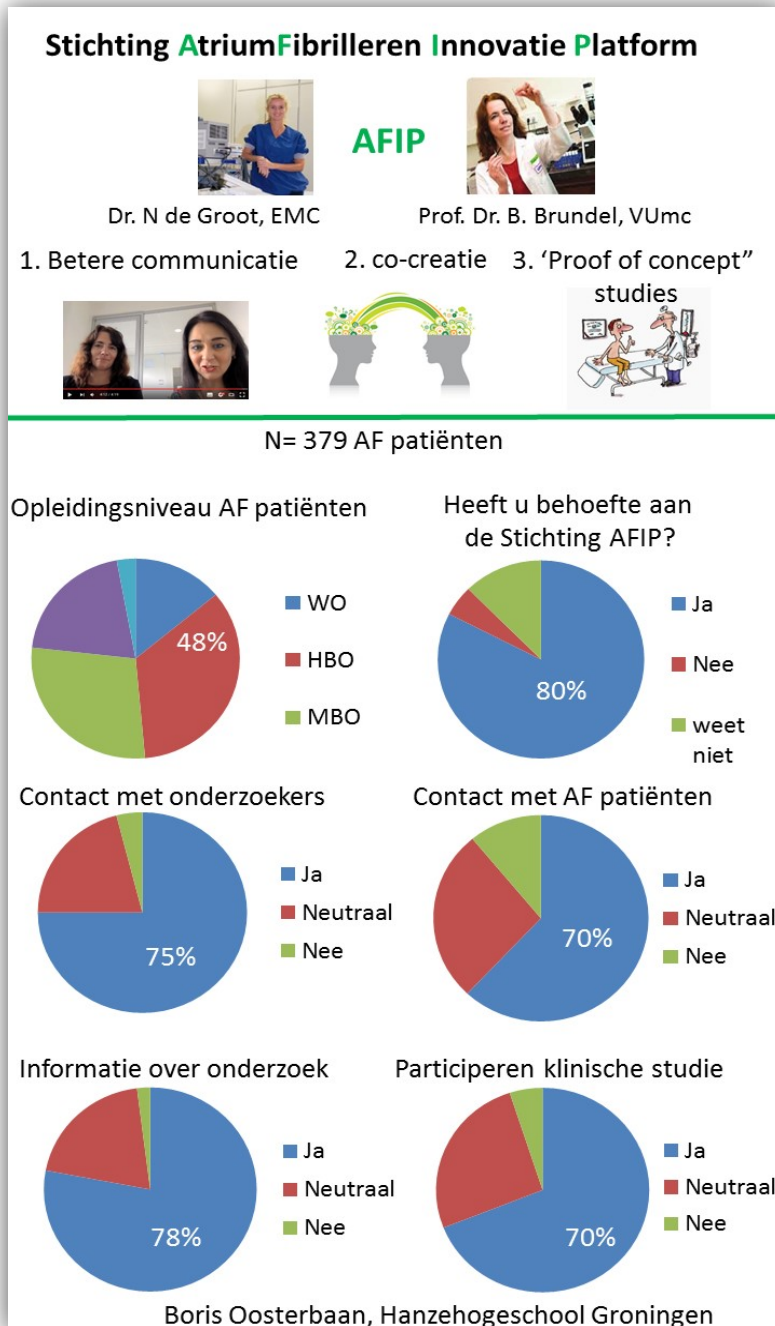


Figuur 16. Crowdfunding voor de ontwikkeling van allerlei spelletjes is zeer succesvol. Crowdfunding voor klinische 'proof of concept' studies is sinds 2012 in opkomst.

De review rapporten in de toonaangevende tijdschriften The Lancet en Nature zijn niet negatief over crowdfunding als financieringsmodel voor vroege klinische proof of concept studies, mits deze worden uitgevoerd voor goed omschreven en bekaderde projecten en uitgevoerd binnen een academische setting of instituut. Ik ben van mening dat er ook in ons onderzoek naar translatie van resultaten naar de patiënt ruimte is voor crowdfunding. Samen met Dr. Natasja de Groot (EMC) en enkele patiënten met boezemfibrilleren hebben we een initiaf bedacht om de onderzoeksresultaten dichterbij de patiënt te brengen. Hiervoor is de Stichting AtriumFibrilleren Innovatie Platform, kortweg AFIP, opgezet. Het doel van deze stichting is het verbeteren van de communicatie tussen onderzoeker en patiënt, de patiënt mee laten denken over onderzoek, ook wel co-creatie genoemd, en draagvlak creëren voor vroege proof

of concept studies (Figuur 17). Wat vinden patiënten met boezemfibrilleren van het boezemfibrilleren platform? Studenten van de Hanzehogeschool Groningen en Hogeschool Rotterdam hebben hier onderzoek naar gedaan (Figuur 17). Hiervoor hebben 379 patiënten een enquête ingevuld. Bijna de helft van deze patiënten heeft een wetenschappelijke dan wel een HBO opleiding afgerond. 80% van de ondervraagden gaf aan behoefte te hebben aan een platform zoals AFIP. 75% gaf aan graag te willen communiceren met onderzoekers en 70% met andere boezemfibrilleer patiënten. Ook de bereidheid om zich te verdiepen in boezemfibrilleren is groot, alsmede de wens om te participeren aan klinische studies. Deze resultaten suggereren dat er vanuit de patiënten behoefte is om beter te communiceren

over onderzoek en participeren aan vroege proof of concept studies. Nu hopen wij als onderzoekers dat er naast de financiële bijdrage vanuit de overheid, stichtingen zoals de Nederlandse Hartstichting of Hartedroom, vanuit de 'crowd' ook de bereidheid is om financieel bij te dragen aan het succesvol maken van het boezemfibrilleren platform. Want succesvolle translatie is een vorm van teamsport. Wij, onderzoekers, cardiologen, farmaceuten, chemici, investeerders etc, kunnen ieder ons vak naar behoren uitvoeren, maar succesvol translationeel onderzoek uitvoeren hangt, naast het wel of niet werken van een geneesmiddel, ook af van de efficiëntie hoe iedere speler zijn of haar resultaten kan doorgeven naar de volgende in de rij.



Figuur 17. Het doel van de stichting Atrium-Fibrilleren Innovatie Platform. 1. Betere communicatie tussen patiënt en onderzoeker. 2. Co-creatie door patiënten en 3. Draagvlak creëren voor POC studies. Uit de enquête onder 379 patiënten blijkt dat er behoefte is aan dit platform.

Tot slot

Dat ik hier vandaag mag staan om mijn visie met u te delen hoe de moleculair fysiologische en farmacologische bevindingen vanuit het laboratorium vertaald kunnen worden naar patiënten met boezemfibrilleren en ook erfelijke hartziekten, heb ik te danken aan velen van u. De lijst is te lang om op te noemen maar enkele personen wil ik graag noemen. In het bijzonder wil ik Professor Rob Henning bedanken omdat hij in maart 1996 als lid van de sollicitatiecommissie mij koos als de meest geschikte kandidate voor de onderzoeksbaan op het gebied van boezemfibrilleren in het UMCG in de groep van Harry Crijns, Wiek van Gilst en Isabelle van Gelder. Wie had ooit gedacht dat deze eerste baan uiteindelijk zou resulteren tot een hoogleraarschap? Bedankt voor je vertrouwen, inspiratie en 20 jaar lang mentorschap. Next I want to thank the famous Stanley Nattel from the Montreal Heart Institute, who's agenda is full with appointments and who travels around the world in a day. How lucky I am that you found time to be present at my oration. Although this oration was in Dutch, I hope you could understand the main message. I worked in your lab from 2004 till 2005 as a research fellow. Back then I had only one wish: to publish 1 research article with you. How fortunate I am that nowadays we share various articles in high impact journals and still more articles will come. You play an important role in this success but also some excellent researchers from your lab, such as XiaoYan Qi. Dear XiaoYan, you make every experiment work and it is extra-ordinary to discover that somebody who grew up in China can become a friend for life. Thank you for being here to share this moment with me. Verder wil ik Jolanda van der Velden bedanken dat zij mij heeft voorgedragen als hoogleraar bij de afdeling fysiologie van het VUmc. Jolanda, maar ook alle medewerkers van de afdeling fysiologie, wil ik van harte bedanken voor het vertrouwen dat jullie in mij hebben. Uiteraard dank ik het College en de Raad van Bestuur van VU/VUmc voor mijn benoeming. Als laatste wil ik Marc, de kinderen en de rest van mijn familie bedanken voor alle steun en het ervaren van een 'thuis gevoel' ook als ik weer eens in de Achterhoek kom. Jammer dat mijn vader deze dag niet meer kan meemaken. Vlak voor zijn overlijden zei hij nog: 'we hebben binnenkort ook nog een feestje in Amsterdam'. Fysiek ben je dan wel niet hier aanwezig, maar in ons hart wel!

All I need is a brand new start

Right from the heart

All I need is peace of mind

The eternal kind

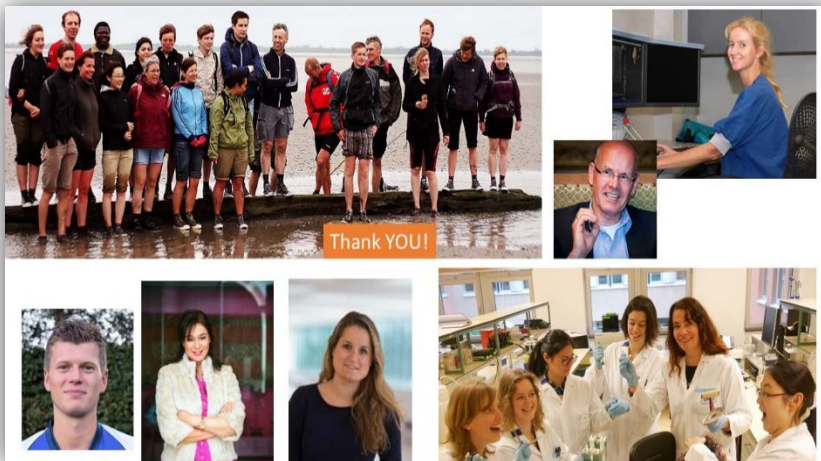
(uit het boek 'Openhartig' van Patricia Vlasman)

Ik heb gezegd.

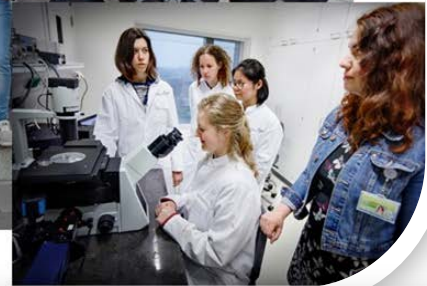
Thank You!
Bedankt Rob Henning & KFF, UMCG



Thank You Stanley Nattel and XiaoYan Qi and all members
of the Lab



Thank You!
Bedankt Fysiologie, VUmc



Bedankt Familie!



Restart Your Heart



Antelope Canyon, Arizona, USA, Summer 2014

Referenties

1. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.
2. Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nature reviews Drug discovery*. 2012;11(4):275-91.
3. Van Marion D, Lanters EAH, Wiersma M, Allessie MA, Brundel BJM, De Groot NMS. Diagnosis and Therapy of Atrial Fibrillation: the Past, the Present and the Future. 2015;81(2):51-60.
4. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96(9):3157-63.
5. Brundel BJM, Ausma J, Van Gelder IC, Van Der Want JJJ, Van Gilst WH, Crijns H, et al. Activation of Proteolysis by Calpains and Structural Changes in Human Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:380-9.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
7. Ausma J, Van der Velden HMW, Lenders MH, Van Ankeren EP, Jongsma HJ, Ramaekers F, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003;107:2051-8.
8. Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:1434-9.
9. Brundel BJM, Kampinga HH, Henning RH. Calpain Inhibition Prevents Pacing induced Cellular Remodeling in a HL-1 Myocyte Model for Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2004;62:521-8.
10. Brundel BJM, Henning RH, Ke L, Van Gelder IC, Crijns HJGM, Kampinga HH. Heat shock protein upregulation protects against pacing-induced myolysis in HL-1 atrial myocytes and in human atrial fibrillation. *JMolCell Cardiol*. 2006;41:555-62.
11. Brundel BJM, Shiroshita-Takeshita A, Qi XY, Yeh YH, Chartier D, Van Gelder IC, et al. Induction of heat-shock response protects the heart against atrial fibrillation. *Circ Res*. 2006;99:1394-402.
12. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science (New York, NY)*. 2006;313(5795):1922-7.
13. Bier E, Bodmer R. Drosophila, an emerging model for cardiac disease. *Gene*. 2004;342:1-11.
14. den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T, Brundel BJ, Peal DS, Evans DM, et al. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nature genetics*. 2013;45:621-31.
15. Zhang D, Ke L, Mackovicova K, Van Der Want JJJ, Sibon OCM, Tanguay RM, et al. Effects of different small HSPB members on contractile dysfunction and structural changes in a Drosophila melanogaster model for Atrial Fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:381-9.
16. Zhang D, Wu CT, Qi XY, Meijering RAM, Hoogstra-Berends F, Tadevosyan A, et al. Activation of Histone Deacetylase-6 (HDAC6) Induces Contractile Dysfunction Through Derailment of α -Tubulin Proteostasis in Experimental and Human Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129:346-58.
17. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011;475(7356):324-32.
18. Yewdell JW, Reits E, Neefjes J. Making sense of mass destruction: quantitating MHC class I antigen presentation. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(12):952-61.

19. Ke L, Meijering RAM, Hoogstra-Berends F, Mackovicova K, Vos MJ, Van Gelder IC, et al. HSPB1, HSPB6, HSPB7 and HSPB8 protect against RhoA GTPase-induced remodeling in tachypaced HL-1 atrial myocytes. *PlosOne*. 2011;6:e20395.
20. Nollen EA, Brunsting JF, Roelofsen H, Weber LA, Kampinga HH. In vivo chaperone activity of heat shock protein 70 and thermotolerance. *Mol Cell Biol*. 1999;19(3):2069-79.
21. Brundel BJM, Ke L, Dijkhuis AJ, Qi X, Shiroshita-Takeshita A, Nattel S, et al. Heat shock proteins as molecular targets for intervention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2008;78:422-8.
22. Hoogstra-Berends F, Meijering RA, Zhang D, Heeres A, Loen L, Seerden JP, et al. Heat shock protein-inducing compounds as therapeutics to restore proteostasis in atrial fibrillation. *Trends in cardiovascular medicine*. 2012;22(3):62-8.
23. Lanters EA, van Marion DM, Kik C, Steen H, Bogers AJ, Allessie MA, et al. HALT & REVERSE: Hsf1 activators lower cardiomyocyte damage; towards a novel approach to REVERSE atrial fibrillation. *Journal of translational medicine*. 2015;13:347-015-0714-7.
24. Dragojlovic N, Lynd LD. Crowdfunding drug development: the state of play in oncology and rare diseases. *Drug Discov Today*. 2014;19(11):1775-80.