

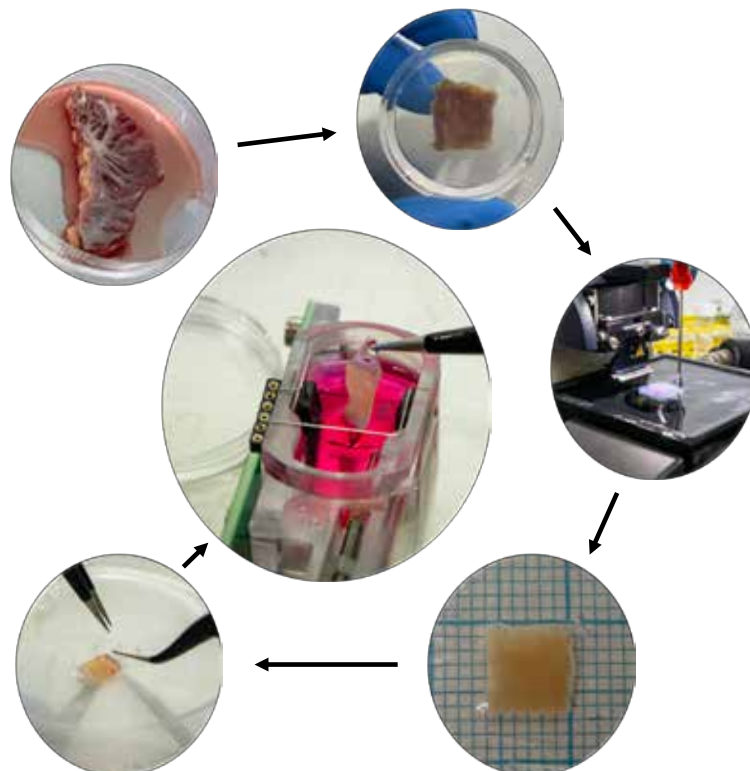
Een innovatief platform voor translationeel cardiologisch onderzoek

In Rotterdam is in 2021 een nieuw lab gestart met kloppende ieniemienie hartjes. Het zijn dunne plakjes hartspierweefsel die geproduceerd zijn uit restweefsel van de hartoperatiekamers. Ze blijven voor weken pulseren in speciaal ontworpen petrischaaltjes. Het Erasmus MC is het eerste centrum in Nederland dat deze techniek heeft geïmplementeerd in haar laboratorium en gebruikt deze nu voor innovatief onderzoek naar hartfalen en hartritmestoornissen.

Jorik Amesz, biomedisch ingenieur en Yannick Taverne, cardiothoracaal chirurg, Erasmus MC Rotterdam
E-mail: y.j.h.j.taverne@erasmusmc.nl

Het klinkt een beetje als een oude Frankenstein-film; tientallen minuscule stukjes hartspier die buiten het lichaam verder kloppen in het laboratorium, maar toch is het sinds 2021 dagelijkse realiteit binnen het Rotterdamse Erasmus MC. Toen vond de start plaats van een nieuw lab met kloppende ieniemienie hartjes. De kleine stukjes hartspierweefsel worden verkregen tijdens openhartchirurgie en in het lab in heel dunne plakjes gesneden tot 'living myocardial slices' (LMS). Die worden voor langere tijd in leven gehouden als een nieuw en veelbelovend model voor cardiologisch onderzoek. De LMS

worden in een badje met voedingsstoffen ondergedompeld en elektrisch gestimuleerd, waarop ze beginnen te contraheren. De techniek is uniek in Nederland en maakt het mogelijk om binnen een gecontroleerde in vitro omgeving contractiliteit, elektrische signalen en structurele verandering te meten in humaan myocardium. Het weefsel voor onderzoek is afkomstig van patiënten die een openhartoperatie ondergaan en waarbij restweefsel wordt weggesneden, zoals bij hartooramputaties, steunhartimplantaties of harttransplantaties. Deze biopten worden dan in het lab in dunne plakjes gesneden en

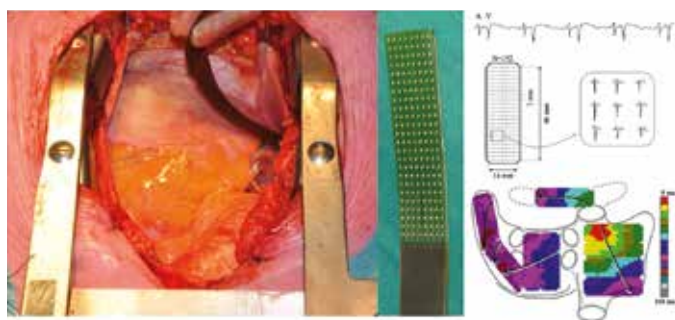


Figuur 1. Methode om 'living myocardial slices' te produceren uit humane hartspierweefsels.

gefixeerd in 'biomimetic cultivation chambers' (BMCC). Het unieke van LMS is dat de plakjes direct gesneden worden uit patiëntenmateriaal en dat de 3D-architectuur van zowel de cardiomyocyten zelf als de omgeving rond de cardiomyocyten intact is. Dit is een groot voordeel ten opzichte van huidige tweedimensionale celculturen uit stamcellen of geïsoleerde cardiomyocyten waar verbindingen tussen de cellen niet aanwezig zijn.¹ Bovendien worden de weefsels geïsoleerd uit patiënten met bijvoorbeeld hartfalen of boezemfibrilleren, wat het mogelijk maakt om de mechanismes van deze ziektebeelden te bestuderen binnen een gecontroleerde in vitro omgeving. Biopten van de OK worden bewaard in ijskoude Tyrode buffer en naar het laboratorium gebracht. Het is belangrijk dat de biopten zo snel mogelijk gekoeld worden in deze vloeistof om de vitaliteit van het weefsel te waarborgen. Daarna worden ze ondergedompeld in 4% agarose gel en gemonteerd op een vibratoom. Het vibratoom-mes beweegt heel sloom (0.02 – 0.07 mm/s) door de cellagen van het biopt en produceert zo dunne plakjes. Aan twee uiteinden van de plakjes worden kleine plastic driehoekjes geplakt met chirurgische lijm, waarbij gelet moet worden op de oriëntatie van de spiervezels tussen de driehoekjes. Deze driehoekjes worden dan opgehangen in de BMCC (figuur 1) en met behulp van een drukveer kan er mechanische rek op de spiervezels gezet worden (≈ 1 mN). Deze kracht bootst de preload en volumebelasting van het hart na. De BMCC zijn gevuld met celmedium, rijk aan verschillende ionen en voedingsstoffen. LMS zijn zo dun (dikte 300 μm ofwel 0,3 mm) dat zuurstof en voedingsstoffen via diffusie in het weefsel terecht kunnen komen. Door elektrische veldstimulatie met een pacemaker in de BMCC beginnen de plakjes te contraheren. De continue elektrische stimulatie en mechanische rek maken het mogelijk om de LMS voor meerdere weken kloppend te cultiveren.

Techniek voor LMS

De techniek voor LMS is in München ontwikkeld door Andreas Dendorfer voor ventriculaire biopten.² Inmiddels is het in Rotterdam ook mogelijk om atriale LMS te produceren, wat moeilijker is vanwege de dunne boezemwand. Dit maakt het mogelijk om specifiek onderzoek te doen naar atriale ritmestoornissen, zoals boezemfibrilleren. In Rotterdam doet cardioloog-elektrofysioloog Natasja de Groot al jarenlang intensief onderzoek naar de onderliggende mechanismes van boezemfibrilleren met hoge-resolutie epicardiale mapping. Hierbij wordt een 192-elektrode array voorzichtig op de boezems gepositioneerd tijdens openhartchirurgie (figuur 2). Dit maakt het mogelijk om heel nauwkeurig in beeld te brengen hoe de elektrische geleiding zich over het hart verspreidt.³



Figuur 2. Hoge-resolutie epicardiale mapping tijdens openhartchirurgie.

Deze metingen leiden tot unieke inzichten in de electropathologie van boezemfibrilleren door zowel sinusritme als boezemfibrilleren met elkaar te vergelijken. Door het gebruik van LMS kunnen naast de elektrische mechanismes nu ook de onderliggende celbiologische mechanismes worden bestudeerd. Door bijvoorbeeld de pacingfrequentie te verhogen, kunnen atriale tachyarritmieën, zoals boezemfibrilleren, worden nagebootst. De contractiekracht van LMS wordt continu gemeten met behulp van een speciale krachtsensor en het effect van langdurig hoog frequent pacen op de contractiele performance kan zo worden bestudeerd.⁴ Naast metingen van de contractiekracht kunnen ook histologische en biochemische analyses worden uitgevoerd op het weefsel en celmedium. Bovendien wordt er samen met de TU Delft gewerkt aan de ontwikkeling van een mini-elektrode die ook de elektrische geleiding en eigenschappen van deze minihartjes kan monitoren (figuur 3). De elektrode is vergelijkbaar met de elektrode die gebruikt wordt tijdens openhartchirurgie, maar aangepast aan de grootte van een LMS. Op die manier zijn contractiele, elektrische, histologische en biochemische metingen gecombineerd in één platform. Er is nog veel onbekend over het substraat dat ritmestoornissen veroorzaakt en de remodelering die het teweegbrengt en dit kan met LMS stap voor stap worden uitgezocht.



Figuur 3. Mapping van een living myocardial slice met een speciale mini-elektrode.

Onderzoekslijnen

Een van de grote onderzoekslijnen in Rotterdam is het bestuderen van de koppeling tussen elektrische signalen van het hart en de daaropvolgende samentrekking, ook wel excitatie-contractie koppeling genoemd. Bij patiënten met hartfalen en ritmestoornissen is deze koppeling vaak verstoord. We proberen de excitatie-contractie koppeling in kaart te brengen van een stukje hart van een patiënt bij wie al eerder in de operatiekamer de elektrische meetprocedure is uitgevoerd. Met LMS kan deze elektrische meting herhaald worden voor meerdere lagen van de hartspierwand, terwijl de meting in vivo gelimiteerd is tot het meten van de buiten- en soms binnenzijde van het hart. Door deze setup is in Rotterdam een circulair onderzoeksplatform gecreëerd om klinische vraagstukken direct te kunnen beantwoorden met het biomimetisch systeem en de data direct terug te koppelen naar de kliniek.

Minder proefdieren

LMS gaan in de toekomst ook een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en bij de vermindering van het aantal proefdieren in Nederland. Op dit moment vinden veel preklinische studies met medicijnen nog plaats in diermodellen, maar het is al langer duidelijk dat deze modellen zich minder goed laten vertalen naar de mens. Met name negatieve cardiale effecten zijn verantwoordelijk voor een hoog falingspercentage van nieuwe medicijnen die getest worden in mensen, ondanks hoopgevende resultaten in dierstudies. Deze medicijnen kunnen in plaats daarvan makkelijk toegevoegd worden aan het celmedium van humane LMS, waarbij het effect van deze medicatie op contractiliteit en geleiding direct kan worden getest.

Gepersonaliseerde behandelingen

Uiteindelijk kunnen LMS ook ingezet worden voor gepersonaliseerde behandelingen. Biopten die bijvoorbeeld standaard afgenomen worden van harttransplantatieontvangers kunnen worden versneden tot LMS, en verschillende soorten ondersteunende en anti-afstotingsmedicijnen kunnen worden getest op de LMS. De meest ideale cocktail van medicijnen in de LMS kan daarna worden voorgeschreven aan de patiënt, wat resulteert in een patiëntspecifieke aanpak en hopelijk bijwerkingen van onjuiste medicatie vermindert. LMS zijn zo een uniek platform voor 'patient-tailored' therapie.

Conclusie

LMS zijn een nieuw veelbelovend platform waarmee onderliggende mechanismes van ritmestoornissen en hartfalen kunnen worden bestudeerd en nieuwe innovatieve behandelingen kunnen worden getest op intact humaan myocardiaal levend weefsel. Op die manier gaan LMS hopelijk een brug vormen tussen translationele in vitro en in vivo studies.

Literatuur

1. Pitoulis, F. G., Watson, S. A., Perbellini, F., & Terracciano, C.M (2020). Myocardial slices come to age: an intermediate complexity in vitro cardiac model for translational research. *Cardiovasc Res*, 116(7), 1275-1287.
2. Fischer, C., Milting, H., Fein, E., Reiser, E., Lu, K., Seidel, T., Schinner, C., Schwarzmayr, T., Schramm, R., Tomasi, R., Husse, B., Cao-Ehlker, X., Pohl, U., & Dendorfer, A. (2019). Long-term functional and structural preservation of precision-cut human myocardium under continuous electromechanical stimulation in vitro. *Nat Commun*, 10(1), 117.
3. van der Does, L., Yaksh, A., Kik, C., Knops, P., Lanter, E. A. H., Teuwen, C. P., Oei, F. B. S., van de Woestijne, P. C., Bekkers, J. A., Bogers, A., Alessie, M. A., & de Groot, N. M. S. (2016). QUES for the Arrhythmogenic Substrate of Atrial fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery (QUASAR Study): Rationale and Design. *J Cardiovasc Transl Res*, 9(3), 194-201.
4. Amesz, J. H. (2022). Biomimetic Cultivation of Atrial Tissue Slices: a Novel Platform for In-Vitro Atrial Arrhythmia Studies. Western Atrial Fibrillation Symposium, Park City, Utah (USA).

—advertentie—

Jouw beroepsorganisatie & NU'91

Voor alle leden van NVHV behartigt NU'91 de collectieve arbeidsvoorwaardelijke belangen. Deze belangenbehartiging vindt voor het grootste deel plaats aan de CAO-tafel, maar ook aan andere sociale tafels bijvoorbeeld over pensioenen, de arbeidsmarkt, opleidingen en de inhoud van ons beroep.

NU'91 kan ook voor jou als individu veel betekenen wanneer je kiest voor een combinatielidmaatschap NVHV & NU'91 voor € 7,25 per maand

Schrijf je direct in!

- + Individuele dienstverlening
- + Beroepsgebonden rechtsbijstand
- + Deskundige hulp als het gaat over werken in de zorg
- + Magazine Zorg anno NU & Nursing
- + Solidariteit
- + Inspraak

€ 7,25
per maand

www.nu91.nl/lid/lidmaatschappen

nu'91 werkt voor
DE ZORG