

FONDS HART- EN VAATZIEKTEN

Titel onderzoek: **De Worm-Studie:
Verdere Onttrafeling van de Erfelijke Aanleg voor
Kamerritmestoornissen van het Hart.**

Participanten: **Prof. Dr. P.G.A. Volders, drs. R.M.A. ter Bekke**

Op dit moment (februari 2018) zijn 62 dragers van de *SCN5A*-genfout en 57 niet-aangedane familieleden in het MUMC+ onderzocht. Omdat er inmiddels >4500 historische familieleden bij naam bekend zijn, waarvan >1500 nog in leven, zullen in de komende jaren nog meer participanten voor cardiologisch en genetisch onderzoek in beeld komen. De meeste van deze personen wonen in Zuid-Limburg of het Duitse grensgebied (regio Aachen).

Doel onderzoek

In dit project hebben wij de erfelijke factoren van plotse hartstilstand bestudeerd. In de regio Zuid-Limburg/Aachen werden gerelateerde families met een unieke genfout opgespoord en uitgebreid onderzocht. Deze ziekte veroorzakende fout bevindt zich in het zogenaamde *SCN5A*-gen, dat bijdraagt aan de elektrische stabiliteit van het hart. Door de genfout krijgen natriumkanalen in het hart een afwijkende functie en neemt het risico op plotse hartstilstand sterk toe. Dit probleem is van generatie op generatie doorgegeven en bij één voorouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600. De uitwerking van deze *SCN5A*-genfout op het hart blijkt erg verschillend te kunnen zijn. De ene persoon heeft een volstrekt normaal hartfilmpje, terwijl de ander opvallende afwijkingen toont (waaronder zogenaamde geleidingsvertraging of QT-verlenging). Weer een ander overlijdt plotseling in de bloei van zijn/haar leven zonder ooit hartklachten te hebben aangegeven. Deze uiteenlopende presentaties suggereren dat ook andere genetische factoren (dan alleen de *SCN5A*-genfout) een rol spelen. Deze andere genetische factoren, de zogenaamde *modifier genes*, komen waarschijnlijk veel voor onder de algemene bevolking en kunnen een persoon gevoeliger maken voor ernstige hartritmestoornissen indien er tevens dragerschap is van de ziekmakende genfout (zoals de genoemde *SCN5A*-fout), of ten tijde van een hartinfarct.

De huidige stand van zaken is dat de impact van de *modifier genes* en de *SCN5A*-genfout duidelijker in beeld is gekomen. Hierdoor hebben we meer inzicht gekregen in het hoe en waarom van plotse hartoedood in deze regio. Vroegtijdige opsporing en behandeling van risicopatiënten gebeuren nu al veel beter dan voorheen. Tegelijkertijd moet er in de komende jaren nog heel veel werk verzet worden, met name om de groeiende complex-genetische informatie zodanig te synthetiseren dat bij individuele patiënten voorspeld kan worden hoeveel risico zij lopen op een plotse hartstilstand, en of zij kandidaat zijn voor (preventieve) therapie.

Wat is in laatste periode 2017-2018 gerealiseerd?

- De eerste wetenschappelijke publicatie die het klinisch ziektebeeld van Worm-patiënten beschrijft is gepubliceerd in het Amerikaanse vakblad *Heart Rhythm*. Volledige referentie:

ter Bekke RMA, Isaacs A, Barysenka A, Hoos MB, Jongbloed JDH, Hoorntje JCA, Patelski ASM, Helderma-van den Enden ATJM, van den Wijngaard A, Stoll M, Volders PGA.

Heritability in a *SCN5A*-mutation founder population with increased female susceptibility to non-nocturnal ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death.

Heart Rhythm. 2017;14:1873-1881.

- De resultaten van twee genetisch-georiënteerde deelonderzoeken (analyse van loci op chromosoom 3 en chromosoom 10) van de Worm-Studie worden samengevoegd in één manuscript met, naar verwachting, hoge impact op het cardio genetische veld.
- De eerste cellulaire karakterisering van *SCN5A*-mutante natriumstroom nadert afronding. Manuscript in de maak, en voorlopige resultaten worden gepresenteerd op de *Annual Meeting* van de *Biophysical Society* in San Francisco, Verenigde Staten. Abstract referentie:
Altrocchi C, Spätjens RL, Sutanto H, ter Bekke RMA, Seyen S, Heijman J, Moreno C, Volders PGA.
***I_{Na}* loss-of-function by compound variants in *SCN5A* from a large founder population with excess sudden cardiac death (abstract).**
62nd Annual Meeting of the *Biophysical Society*. San Francisco, CA, USA. February 21, 2018.
- Eerste cellulair-electrofysiologische karakterisering van humane pluripotente-stamcel-afgeleide hartspiercellen in Maastricht nadert afronding. Manuscript in de maak, en voorlopige resultaten worden gepresenteerd op de Annual Meeting van de *Biophysical Society* in San Francisco, Verenigde Staten.
- Opnieuw aandacht in de lekenpers, *Nummer 1* (oplage 140.000). Referentie: Cortenraad J.
Erfelijke factor speelt in Zuid-Limburg grote rol. Speurtocht naar oorzaken plotselinge hartstilstand.
Nummer 1. Juni 2017.
- Verdere uitbreiding van het genealogisch onderzoek in Nederland, en ook in Duitsland en België. Inmiddels >4500 historische familieleden bij naam bekend, waarvan >1500 nog in leven.
- Jaarlijkse cardiologische opvolging van de (aktueel) 62 dragers van de *SCN5A*-genfout op de polikliniek Cardiologie, MUMC+.
- Presentatie Prof. Volders over de Worm-Studie aan de Cardiologen in de Uniklinik RWTH Aachen (Duitsland), onder leiding van Univ.-Prof. Dr. med. Marx. Gesprekken over samenwerking met Aachen rond dit thema.

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

- Promotie drs. ter Bekke aan de Universiteit Maastricht, mei/juni 2018. Proefschrift getiteld: "Ventricular Arrhythmogenesis in the Genetically-Susceptible Heart: Mechanisms and Management Revisited".
- Presentaties van onderzoeksresultaten en congresbezoek. Afronding en publicatie van diverse manuscripten.

- Poliklinische studie-opvolging van de *SCN5A*-mutatiedragers gedurende 10 jaar, tot 2025.
- Implementatie van een nieuwe diagnostische methode, zijnde "*ECG imaging*", bij een subpopulatie van de Worm-patiënten om het elektrische substraat van (de aanleg voor) kamerritmestoornissen beter te kunnen karakteriseren.
- Organisatie van publieksbijeenkomsten, en contacten met patiënten en familieleden, onder andere tijdens *Loop met je Dokter* georganiseerd door de *Health Foundation Limburg*.
- Finaliseren en indienen vervolgaanvragen voor onderzoekssubsidies, onder andere via de *Health Foundation Limburg*.

Quote van de onderzoekers

Prof. Dr. P.G.A. Volders, drs. R.M.A. ter Bekke: "*Het zit in de genen, maar nog complexer dan we voorheen dachten.*"