

Samenvatting - Nederlands

Onze genetische code bepaalt voor een groot deel wie we zijn. Het bepaalt de kleur van onze ogen, onze lengte, de vorm van onze oren, tenen en neus. Een fout in die genetische code kan echter ernstige gevolgen hebben. Dit is het geval bij patiënten met het syndroom van Marfan. Door een fout in hun genetische code ter hoogte van het fibrilline-1 gen ontwikkelen deze patiënten onder andere cardiovasculaire, skeletale en oculaire problemen. Zo komt primair hartfalen frequenter voor bij patiënten met Marfan syndroom dan in de algemene bevolking. Helaas is de functie van het fibrilline-1 eiwit, dat gecodeerd wordt door het fibrilline-1 gen, in het hartspierweefsel relatief ongekend.

Via dit doctoraat werd getracht hierop een antwoord te vinden. Voor de karakterisering van het hartspierweefsel werd gebruikt gemaakt van de muis als model systeem. Hierbij werden gezonde, wild-type muizen vergeleken met "mgR" muizen, een muismodel voor Marfan syndroom. De mgR muizen vertonen gelijkaardige symptomen als patiënten met Marfan syndroom, dit ten gevolge van een sterk verminderde productie van het fibrilline-1 eiwit.

Verskillende experimenten werden uitgevoerd in dit muismodel, waaronder echocardiografie, elektrocardiografie, weefselkleuringen en bijkomende studies op eiwit- en RNA niveau. Voor het uitvoeren van elektrocardiografie in niet verdoofde muizen werd bovendien een eigen techniek en analyse methode ontwikkeld.

Op basis van de uitgevoerde experimenten konden volgende conclusies getrokken worden betreffende de functie van fibrilline-1 in het hartspierweefsel:

1. Fibrilline-1 blijkt voornamelijk aanwezig te zijn in zones waarin veel beweging plaatsvindt. Dit wijst er mogelijk op dat fibrilline-1 een belangrijke rol speelt in de elastische eigenschappen van het hartspierweefsel.
2. mgR muizen vertonen een minder efficiënte uitrekking van de linker hartkamer wanneer deze gevuld wordt met bloed in vergelijking met gezonde muizen. Hieruit blijkt dat een verminderde fibrilline-1 productie een, directe of indirecte, invloed heeft op de relaxatie van het hart.
3. mgR muizen vertonen beduidend meer hartritmestoornissen ten opzichte van gezonde muizen. Voor een gecoördineerde elektrische activiteit van de hartspiercellen blijkt dus voldoende productie van het fibrilline-1 eiwit noodzakelijk.
4. Fibrilline-1 bepaalt mee de architectuur van het hartspierweefsel aangezien een verminderde productie van fibrilline-1 leidt tot hartspierweefsel dat minder dicht opeengepakt is.
5. mgR muizen vertonen scheuren in het hartspierweefsel van de rechter hartkamer wat niet geobserveerd werd bij gezonde muizen. Hieruit blijkt dat fibrilline-1 mogelijk mede instaat voor de structurele integriteit van het hartspierweefsel.

Via dit doctoraat werden verschillende mogelijke functies van fibrilline-1 in het hartspierweefsel ontdekt. Deze informatie is een belangrijke stap in de richting van het ontwikkelen van een gepaste behandeling en preventie van hartfalen bij patiënten met Marfan syndroom.

Summary - English

Our genetic code defines a great part of who we are. It determines the colour of our eyes, our length, the shape of our ears, toes and nose. A defect in that genetic code can however lead to important consequences. This is the case in patients with Marfan syndrome. Due to a fault in their genetic code at the level of the fibrillin-1 gene, these patients can develop, amongst others, cardiovascular, skeletal and ocular problems. Patients with Marfan syndrome have a higher risk of developing heart failure compared to the general population. However, the function of the fibrillin-1 protein, which is encoded by the fibrillin-1 gene, in the heart muscle is relatively unknown.

With this doctoral thesis, we tried to elucidate the specific role of fibrillin-1 in the heart. For the in-depth cardiac phenotyping, we used the mouse as a model system. We compared healthy, wild-type mice with “mgR” mice, a known Marfan mouse model. The mgR mice have a severe form of Marfan syndrome and show similar manifestations as patients with Marfan syndrome as a result of a highly reduced production of fibrillin-1 proteins.

Several experiments were performed in this mouse model, including, echocardiography, electrocardiography, tissue stainings and additional protein and RNA studies. For the electrocardiography in non-sedated mice we also developed our in-house technique and analysis method.

Based on the experiments in this thesis, the following conclusions could be drawn regarding the function of fibrillin-1 in the heart:

1. Fibrillin-1 appears to be mainly present in regions enduring significant movement. This implies that fibrillin-1 potentially plays an important role in the elastic properties of the heart.
2. mgR mice show a less efficient relaxation of the left ventricle during filling compared to healthy mice. A reduced fibrillin-1 production might thus have a, direct or indirect, effect on the function of the heart.
3. mgR mice have significantly more abnormal arrhythmic events compared to healthy mice. The coordinated electrical activity of the heart muscle cells appear to require sufficient production of fibrillin-1.
4. Fibrillin-1 determines, to a certain extent, the architecture of the heart as reduced production of fibrillin-1 is associated with a less densely packed heart muscle tissue.
5. mgR mice present ruptures in the heart muscle tissue of the right ventricle which was not observed in healthy mice. This implies that fibrillin-1 might preserve the structural integrity of the heart muscle tissue.

In this doctoral thesis, new potential functions of fibrillin-1 in the heart were discovered. This knowledge is an important step towards the development of appropriate treatment and prevention of heart disease in patients with Marfan syndrome.