



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cellular and molecular mechanisms of arrhythmias in cardiac fibrosis and beyond : from symptoms to substrates towards solutions

Askar, S.F.A.

Citation

Askar, S. F. A. (2013, December 11). *Cellular and molecular mechanisms of arrhythmias in cardiac fibrosis and beyond : from symptoms to substrates towards solutions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22862>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/22862>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22862> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Askar, Saïd F.A.

Title: Cellular and molecular mechanisms of arrhythmias in cardiac fibrosis and beyond : from symptoms to substrates towards solutions

Issue Date: 2013-12-11

**Cellular and Molecular Mechanisms of
Arrhythmias in Cardiac Fibrosis and Beyond:**
From Symptoms to Substrates towards Solutions

List of Publications

Full papers

Vicente Steijn R, Kolditz DP, Mahtab EA, **Askar SF**, Bax NA, van der Graaf LM, Wisse LJ, Passier R, Pijnappels DA, Schalij MJ, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC, Jongbloed MR. *Electrical activation of sinus venosus myocardium and expression patterns of RhoA and Isl-1 in the chick embryo*. J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21;1284-92

Askar SF, Ramkisoensing AA, Schalij MJ, Bingen BO, Swildens J, van der Laarse A, Atsma DE, de Vries AA, Ypey DL, Pijnappels DA. *Antiproliferative treatment of myofibroblasts prevents arrhythmias in vitro by limiting myofibroblast-induced depolarization*. Cardiovascular research 2011;90;295-304.

Ramkisoensing AA, Pijnappels DA, **Askar SF**, Passier R, Swildens J, Goumans MJ, Schutte CI, De Vries AA, Scherjon S, Mummery CL, Schalij MJ, Atsma DE. *Human embryonic and fetal mesenchymal stem cells differentiate toward three different cardiac lineages in contrast to their adult counterparts*. PLoS One. 2011;6:e24164

Askar SF, Bingen BO, Swildens J, Ypey DL, van der Laarse A, Atsma DE, Zeppenfeld K, Schalij MJ, de Vries AA, Pijnappels DA. *Connexin43 silencing in myofibroblasts prevents arrhythmias in myocardial cultures: Role of maximal diastolic potential*. Cardiovasc Res 2012;93:434-44

Askar SF, Bingen BO, Schalij MJ, Swildens J, Atsma DE, Schutte CI, de Vries AA, Zeppenfeld K, Ypey DL, Pijnappels DA. *Similar Arrhythmicity in Hypertrophic and Fibrotic cultures caused by distinct substrate-specific mechanisms*. Cardiovasc Res 2013;97:171-181.

Bingen BO, **Askar SF**, Schalij MJ, Kazbanov IV, Ypey DL, Panfilov AV, Pijnappels DA. *Prolongation of Minimal Action Potential Duration in Sustained Fibrillation Decreases Complexity by transient Destabilization*. Cardiovasc Res 2013;97:161-170.

Askar SF, Ramkisoensing AA, DE Atsma, MJ Schalij, AAF de Vries, DA Pijnappels. *Engraftment patterns of Human Adult Mesenchymal Stem Cells Expose Electrotonic and Paracrine Pro-arrhythmic Mechanisms in Myocardial Cell Cultures*. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:380-391.

Piers SR, van Huls van Taxis CF, Tao Q, van der Geest RJ, **Askar SF**, Siebelink HM, Schalij MJ, Zeppenfeld K. *Epicardial Substrate Mapping for ventricular tachycardia ablation in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a new algorithm to differentiate between scar and viable myocardium developed by simultaneous integration of computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Eur Heart J 2013;34:586-96.

Bingen BO, Neshati ZN, **Askar SF**, Kazbanov IV, Ypey DL, Panfilov AV, Schalij MJ, de Vries AAF, Pijnappels DA. *Atrium-specific Kir3.x determines inducibility, dynamics and termination of fibrillation by regulating restitution-driven alternans in atrial cardiomyocyte monolayers*. Circulation 2013 in press.

Letters

Bingen BO, **Askar SF**, Schalij MJ, de Vries AA, Pijnappels DA. *Prolongation of minimal action potential duration in sustained fibrillation decreases complexity by transient destabilization: reply*. Cardiovasc Res 2013;98:156-157

Selected peer-reviewed abstracts

Askar SF, AA Ramkisoensing, MJ Schalij, BO Bingen, A van der Laarse, DE Atsma, DL Ypey, DA Pijnappels. *Antiproliferative Treatment of Endogenous Myofibroblasts Prevents Spontaneous Reentrant Tachyarrhythmias in Rat Myocardial Cultures by Limiting Myofibroblast-Induced Depolarization*. Published in Circulation. 2010;122:A16897

Askar SF, Ramkisoensing AA, Schalij MJ, Bingen BO, van der Laarse A, Atsma DE, Ypey DL, Pijnappels DA. *Myofibroblast-associated abnormalities in impulse generation and conduction studied in an in vitro model of cardiac fibrosis*. Published in Europace 2011;13:S3

Askar SF, Bingen BO, Swildens, A van der Laarse, DE Atsma, AAF de Vries, MJ Schalij, DA Pijnappels. *Targeting of heterocellular coupling in fibrotic neonatal rat myocardial cultures by lentiviral connexin43 knockdown is anti-arrhythmic*. Published in Circulation. 2011;124:A13066.

Askar SF, Bingen BO, Swildens, A van der Laarse, DE Atsma, AAF de Vries, MJ Schalij, DA Pijnappels. *Targeting of heterocellular coupling in fibrotic neonatal rat myocardial cultures by lentiviral connexin43 knockdown is anti-arrhythmic*. Published in Eur Heart J 2011;32:930.

Askar SF, Piers SRD, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Pijnappels DA. *An in vitro Model of Early- and No-Reperfusion-Scars to Understand Differences in Reentrant Arrhythmia Characteristics and Potential Therapeutic Interventions*. Published in Circulation. 2012;126:A14844

Askar SF, Ramkisoensing AA, Atsma DE, Schalij MJ, de Vries AAF, Pijnappels DA. *Engraftment Characteristics of Human Adult Mesenchymal Stem Cells Expose Electronic and Paracrine Pro-Arrhythmic Mechanisms in Myocardial Cultures*. Published in Circulation. 2012;126:A14805

Askar SF, Bingen BO, Schalij MJ, Neshati ZN, Klautz RJM, de Vries AAF, Pijnappels DA. *Forced cellular fusion of human ventricular scar cells with neonatal rat cardiomyocytes ameliorates their arrhythmicity*. Published in Europace 2013;15:S2-S1

**Cellular and Molecular Mechanisms of
Arrhythmias in Cardiac Fibrosis and Beyond:**
From Symptoms to Substrates towards Solutions

Acknowledgements

Acknowledgements – Dankwoord

Hoewel promoveren in opzet een taak voor één persoon is, wordt deze nooit alleen volbracht. Ik zou iedereen die bij de totstandkoming van dit boekje betrokken is geweest dan ook hartelijk willen bedanken, te beginnen bij iedereen van het laboratorium Experimentele Cardiologie. Daniël, ik heb veel van je mogen leren en altijd kon ik bij je terecht voor discussies ongeacht het tijdstip: bedankt voor de begeleiding, je capaciteit te motiveren, je begrip en doorzettingsvermogen. Twan, de waarde van jouw grote hoeveelheid moleculair biologische kennis wordt slechts overtroffen door je enthousiasme voor wetenschap; ik vind je een groot voorbeeld. Dick, dank voor alle wijsheden en adviezen. Wilbert, dank voor alle interessante discussies. Minka, je bent altijd behulpzaam en vriendelijk geweest, dankjewel. Margreet, dank voor de samenwerking en de gezelligheid. Cindy, je hulp bij veel proeven was onmisbaar, maar de gezelligheid bij het uitvoeren daarvan maakt de samenwerking onvergetelijk.

Aan behulpzame en gezellige collega promovendi is er geen gebrek geweest in het lab. Melina, je wist het lab altijd meer ontspannen achter te laten dan dat je het aantrof. Vanessa, dankjewel voor de gezelligheid. Zeinab and Iolanda, I wish you the best of luck in completing your theses, it was nice working with you. Jim, bedankt voor de moeite die je hebt gestoken in de virale constructen. Arti, dankjewel voor de laboratorium-opvoeding die niet beperkt is gebleven tot het (inmiddels meestal) opruimen van lab-apparatuur, maar zich ook uitte in de mentale steun die je bent geweest tijdens de vele ups en downs van een promotie. Mark, je hebt hart voor de zaak en ik heb er vertrouwen in dat je iets moois maakt van je promotie. Brian, als je middels dit dankwoord moet merken dat ik je waardeer zowel als vriend als collega, heb je niet goed opgelet de laatste paar jaar. Tijdens mijn promotie was zowel je vriendschappelijke als je wetenschappelijke bijdrage van zeer groot belang, ik ben dan ook blij dat je mijn paranimf wilt zijn. Graag wil ik ook alle klinische collega-promovendi bedanken. In het bijzonder Sebastiaan, Gijs, Mihaly, Jeffrey, Maurits en Marieke: zowel de wetenschappelijke discussies als de gezellige congressen waren een verrijking van mijn promotietijd, bedankt!

Zonder de hulp van de afdeling Instrumentele Zaken waren broodnodige nieuwe gereedschappen het ideeën stadium nooit gepasseerd. Alex, Jerry, Michael en Sander bedankt voor jullie inzet. In het bijzonder moet Huybert in het zonnetje worden gezet; ik kon altijd bij je terecht voor allerlei verzoekjes voor nieuwe gadgets en discussies over technologische hoogstandjes. Zonder jou was mijn onderzoek nooit zo voorspoedig gelopen, dankjewel.

Hoewel de meeste tijd is doorgebracht binnen de muren van het LUMC, zijn mensen daarbuiten ook van groot belang geweest tijdens mijn promotieonderzoek. Leden van de BMC; Russ, Kerem, Mariët, Wouter, Brian (deja vu) en Femke: alhoewel onze ambities frequent contact bemoeilijken zijn de etentjes steeds weer gezellig en ik ben dan ook blij dat ik jullie tot mijn vrienden mag rekenen. Navin, onze meetings zorgden altijd voor zeer welkome ontspanning, dankjewel. Tim, nu het boekje af is kunnen we hopelijk vaker afspreken. Marcel, dank voor je inzet bij instrumentele zaken en de altijd gezellige intermezzo's. Tenslotte wil ik graag mijn familie bedanken. Fathy and Tamer, thank you for all your efforts. Youssry, dankjewel voor alle emotionele steun, de wetenschappelijke discussies die we hopelijk nog lang kunnen voeren en dat je mijn paranimf wilt zijn; je bent het beste broertje dat ik me kan wensen. Samira, het is fijn een nieuw zusje erbij te hebben, zeker als ze zo'n mooie omslag voor mijn proefschrift weet te maken, bedankt! Lieve pappa en mamma, bedankt voor alle mentale, emotionele en andere vormen van steun die jullie mij hebben gegeven. Jullie vertrouwen in mijn capaciteiten hebben in grote mate bijgedragen aan mijn eerdere en toekomstige prestaties. Bedankt!

**Cellular and Molecular Mechanisms of
Arrhythmias in Cardiac Fibrosis and Beyond:**
From Symptoms to Substrates towards Solutions

Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Saïd Fathy Abbas Askar was born on March 12th, 1986 in The Hague. In 2004, he graduated from secondary school (IMC, Rijswijk), after which he started his medical studies in Leiden. During the course of the study, he became increasingly interested in cardiovascular subjects as well as basic science. The research internship at the department of Vascular Surgery in Leiden University Medical Center is a prime example of this interest, during which he investigated the presence of an inflammatory component of thoracic aortic aneurysms of Marfan patients. Due to his then discovered affinity with research, Saïd decided to start his PhD traineeship in 2009 under Dr. Daniel Pijnappels and Prof. dr. Martin Schalij, even before finishing his medical studies. The results of his research are described in this thesis. During his research, the author won several awards and prizes. Since januari 2013, the author has resumed his medical studies and will graduate medical school by the end of 2014 while remaining active as a researcher at the Laboratory of Experimental Cardiology in Leiden.

Scientific Awards:

- 2011:** Young Investigator Award at EHRA Europace 2011, Madrid, Spain
- 2012:** Dr. Snellen Poster Prize for best Poster Presentation, Dutch Society of Cardiology congress, Noordwijkerhout, the Netherlands
- 2012:** Best Speaker, NHRA congress, Ermelo, the Netherlands

