



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Using human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to understand genetic variant pathogenicity in the ion channelopathy LQT2

Brink, A.H. van den

### Citation

Brink, A. H. van den. (2022, September 1). *Using human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to understand genetic variant pathogenicity in the ion channelopathy LQT2*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3454737>

Version: 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/1887/3454737>

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

# Curriculum vitae

Lettine van den Brink was born in Veenendaal, The Netherlands, on August 10<sup>th</sup> in 1992. She obtained her bachelor degree in Life Sciences *cum laude* at the Hogeschool Utrecht in 2013. During this study she was employed in the Clinical Chemistry and Haematology laboratories of UMC Utrecht as well as OLVG Amsterdam where she participated in several projects and diagnostics. In 2013-2014, she continued her career for one year as endocrinological technician in UMC Utrecht.

She was introduced to the field of cardiovascular research when she started her master in Cardiovascular Research and carried out an internship in the laboratory of Prof. dr. Jolanda van der Velden at the Department of Physiology in Amsterdam. Here, she studied the effect of extracellular matrix stiffness on cardiac contractility in heart failure, under supervision of Dr. Elza van Deel. The subsequent 7-month internship at Pluriomics in Leiden (currently NCardia) introduced her to the field of stem cell biology for the heart where she contributed to the development of predictive human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte (hiPSC-CM) assays for safety pharmacology, by combining multiple cardiac cell types. Here, she worked under the supervision of Dr. Arie Reijkerk. In 2016, she obtained her master degree Cardiovascular research *cum laude* from the VU University of Amsterdam. For five months, she continued her participation in R&D projects at Pluriomics as Assistant Scientist.

In 2017, she pursued a doctorate degree in the Leiden University Medical Center (LUMC), under supervision of Prof. dr. Christine Mummery and Dr. Richard Davis. Her main research focus was to unravel genetic variant pathogenicity in Long QT syndrome type 2 using hiPSC-CMs but also evaluate the robustness of storage techniques for these cardiomyocytes. She developed and pursued several assays to resolve the functional status of hiPSC-CMs with the patch clamp technique being taught by Dr. Arie Verkerk. The results of the research are demonstrated in this thesis.

Since 2022, Lettine combines her scientific expertise with project management as a member of the Clinical Operations team at Avania Clinical in Bilthoven to establish, maintain, and support clinical trials domestically and internationally. Her main responsibility is to oversee and manage clinical trial activities that advance the research of medical devices, novel technologies, and therapeutics.



# List of publications

## **Optogenetic reporters delivered as mRNA facilitate repeatable action potential and calcium handling assessments in human iPSC-derived cardiomyocytes**

Loukia Yiangou, Albert Blanch-Asensio, Tessa de Korte, Duncan C. Miller, Berend J. van Meer, Mervyn P.H. Mol, **Lettine van den Brink**, Karina O. Brandão, Christine L. Mummery, and Richard P. Davis

Published in *Stem Cells* (2022), 10.1093/stmcls/sxac029

## **The linkage phase of the polymorphism KCNH2-K897T influences the electrophysiological phenotype in hiPSC models of LQT2**

**Lettine van den Brink**, Karina O. Brandão, Loukia Yiangou, Albert Blanch-Asensio, Mervyn P. Mol, Christine L. Mummery, Arie O. Verkerk, and Richard P. Davis

Published in *Front Physiol* (2021), 10.3389/fphys.2021.755642

## **Isogenic sets of hiPSC-CMs harboring distinct *KCNH2* mutations differ functionally and in susceptibility to drug-induced arrhythmias**

Karina O. Brandão, **Lettine van den Brink**, Duncan C. Miller, Catarina Grandela, Berend J. van Meer, Mervyn P.H. Mol, Tessa de Korte, Leon G.J. Tertoolen, Christine L. Mummery, Luca Sala, Arie O. Verkerk, and Richard P. Davis

Published in *Stem Cell Reports* (2020), 10.1016/j.stemcr.2020.10.005

## **Cryopreservation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes is not detrimental to their molecular and functional properties**

**Lettine van den Brink**, Karina O. Brandão, Loukia Yiangou, Mervyn P.H. Mol., Catarina Grandela, Christine L. Mummery, Arie O. Verkerk, and Richard P. Davis

Published in *Stem Cell Res* (2020), 10.1016/j.scr.2019.10169



**Inherited cardiac diseases, pluripotent stem cells and genome editing combined - the past, present and future**

**Letline van den Brink**, Catarina Grandela, Christine L. Mummery, and Richard P. Davis

Published in *Stem Cells* (2019), 10.1002/stem.3110

**Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries**

Talip E. Eroglu, Grimur H. Mohr, Marieke T. Blom, Arie O. Verkerk, Patrick C. Souverein, Christian Torp-Pedersen, Frederik Folke, Mads Wissenberg, **Letline van den Brink**, Richard P. Davis, Anthonius de Boer, Gunnar H. Gislason, and Hanno L. Tan

Published in *EHJ* (2019), 10.1093/ehjcvp/pvz038

# Dankwoord

Voluit dank aan velen die op de reis naar deze dissertatie hebben meegelopen en meegedacht. Zoals het een PhD etappe betaamd was het soms zonnig en vlak, meestal heuvelachtig en uitdagend. Ik ben dankbaar voor gezelschap, steun en hulp, meer dan woorden kunnen vangen.

Christine Mummery, dank voor de mogelijkheid om deze research uit te voeren in het succesvolle stamcellab en voor je betrokkenheid en input bij mijn onderzoeksprojecten als promotor. Ik ben onder de indruk van de vele facetten die je overziet in het onderzoeksveld en het enthousiasme waarmee je het weet over te brengen.

A great thanks to my co-promotor Richard Davis, for valuable support, guidance, and sharing your in-depth knowledge of (molecular) biology. You helped me to face the challenging aspects of science and I was fortunate to learn from your excellent writing skills.

Arie Verkerk, mijn dank is groot voor je aanmoedigende houding in de boeiende wereld van de elektrofysiologie. Ik bewonder je kennis van en toewijding voor dit mooie vak, ik heb er van genoten met je samen te werken. Dank ook aan de medische biologie afdeling in het Amsterdam UMC voor de gastvrijheid in de eerste jaren van mijn PhD waarbij ik Vincent Portero en Ronald Wilders in het bijzonder noem.

Karina, good friend and team mate. I keep you close at heart and miss the laughter you brought into the lab. Thanks a lot for sharing your knowledge, thoughts and dreams. I will always remember the hours we spend in the lab together. And of course Albert, Catarina, Duncan, Loukia, Mervyn, and Tessa for your very appreciated help and collaborations over the recent 4-5 years. It was a pleasure to be part of this diligent Davis' team.

To all my additional Anatomy and Embryology department colleagues, thanks a lot for any support, chat and company. I particularly mention Berend, Claire, Connie, Dorien, Jeroen, Lisa, Marga, Maria, Nannan, Oleh, Ruben, Sophie, Xu, Xueing, and Yang. Special thanks to Giulia, Leon, and Luca for the technical support in the electrophysiology LUMC lab. Atie, Btissame (secretariaat) en Daniël (IT), jullie inzet wil ik bij deze zeker niet onbenoemd laten. Margot, ik heb genoten van je gezelligheid en aanwezigheid. Dank ook aan Jelle Goeman van de Medische Statistiek afdeling voor advies.

Een speciaal woord van dank aan mijn paranimfen, Carla en Tessa. Carla, dank voor je vertrouwen, luisteren, zus-zijn en de vrijheid om te gaan 'vliegen'. Tessa, je goede dosis aan positieve energie zowel in als buiten het lab is mooi om te zien en zijn een voorbeeld. Dank voor je support.

Financieel werden de projecten mede mogelijk gemaakt door het European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme van de European Research Council (ERC), een VIDI fellowship van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en een Netherlands Organ-on-Chip Initiative; een NWO Gravitation project gefinancierd door het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap. Het was een voorrecht om dit onderzoek uit te voeren met subsidie afkomstig van de gemeenschap met het oog op de gemeenschap.

Vriendschap geeft een glans aan het leven, het is het samen stappen zetten door de branding van de zee en het reflecteren op het leven. Soms te spiegelen, meestal te vieren. Dank Ans, Cor, Corrie, Jan, Linda, en Willeke voor jullie support en vriendschap de afgelopen jaren.

Dank aan mijn vader die me geleerd heeft trouw te zijn, mijn woorden na te komen en de schoonheid van de natuur in al haar details te zien. Mijn moeder die mij heeft voorgedaan wat liefhebben is, uitblonk in zorgzaamheid en liet zien dat doorzetten een levenshouding is. Annetta voor stabiliteit, vertrouwen en liefde. Broers en zussen die mij doen realiseren dat ik vrij ben bij jullie, ik ben trots op jullie.

Annemarie, ik geniet ervan samen met jou dit leven te leven. Je aanwezigheid, rust en geduld brengen een lach in mijn hart. Ik koester je. Dank voor je luisteren, je kenmerkende bemoedigende woorden en het samen te reflecteren op de vele facetten van het leven, inclusief een PhD.

In weerklink op het devies van de Universiteit Leiden *Praesidium Libertas*, 'bolwerk van de vrijheid', wil ik dit dankwoord afsluiten met de woorden uit het Nieuwe Testament (Handelingen 17:28) die mij na aan het hart liggen: 'In Him we live and move and have our being'.



