Mapping the maze: advancing atrial fibrillation models and therapies

Harlaar, N.

List of publications

Full Publications

Majumder R, De Coster T, Kudryashova N, Verkerk AO, Kazbanov IV, Ördög B, **Harlaar N**, Wilders R, de Vries AA, Ypey DL, Panfilov AV, Pijnappels DA. Self-restoration of cardiac excitation rhythm by anti-arrhythmic ion channel gating. Elife. 2020;9:e55921.

Harlaar N, Verberkmoes NJ, van der Voort PH, Trines SA, Verstraeten SE, Mertens BJA, Klautz RJM, Braun J, van Brakel TJ. Clamping versus nonclamping thoracoscopic box ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;160:399-405.

Harlaar N, Dekker SO, Zhang J, Snabel RR, Veldkamp MW, Verkerk AO, Fabres CC, Schwach V, Lerink LJS, Rivaud MR, Mulder AA, Corver WE, Goumans MJTH, Dobrev D, Klautz RJM, Schalij MJ, Veenstra GJC, Passier R, van Brakel TJ, Pijnappels DA, de Vries AAF. Conditional immortalization of human atrial myocytes for the generation of in vitro models of atrial fibrillation. Nat Biomed Eng. 2022;6:389-402.

Harlaar N, Oudeman MA, Trines SA, de Ruiter GS, Mertens BJ, Khan M, Klautz RJM, Zeppenfeld K, Tjon A, Braun J, van Brakel TJ. Long-term follow-up of thoracoscopic ablation in long-standing persistent AF. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34:990-998.

Nyns ECA, Portero V, Deng S, Jin T, **Harlaar N**, Bart CI, van Brakel TJ, Palmen M, Hjortnaes J, Ramkisoensing AA, Zhang GQ, Poelma RH, Ördög B, de Vries AAF, Pijnappels DA. Light transmittance in human atrial tissue and transthoracic illumination in rats support translatability of optogenetic cardioversion of AF. J Intern Med. 2023;294:347-357.

Letters

Harlaar N, Pijnappels DA, de Vries AAF. Conditional immortalization of human cardiomyocytes for translational in vitro modeling of cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2022;118:e105-e107.

Selected peer-reviewed abstracts

Harlaar N, Liu J, Volkers L, Ramkisoensing AA, Schalij MJ, Klautz RJM, van Brakel TJ, Pijnappels DA, de Vries AAF. Massive expansion of native human atrial cardiomyocytes through immortogenetics: generation of the hiAM cell lines. Eur. Heart J. 2019:40;ehz748.0187

Harlaar N, Oudeman MAP, Trines SA, de Ruiter GS, Khan M, Zeppenfeld K, Tjon A, Braun J, van Brakel TJ. Long-term follow-up of thoracoscopic ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2020:41;ehaa946.0625

Harlaar N, Dekker SO, Zhang J, Schalij MJ, Klautz RJM, van Brakel TJ, Pijnappels DA, de Vries AAF. Modelling of atrial fibrillation at physiologically relevant scales enabled by massive expansion of native human atrial cardiomyocytes. EP Europace. 2021:23; euab116.553.

List of abbreviations

Alphabetical order

4-AP, 4-aminopyridine

AAD, antiarrhythmic drug

AF, atrial fibrillation

AFL, atrial flutter

AM, atrial myocyte

AP, action potential

APA_{max}, maximal AP amplitude

APA_{plat}, AP plateau amplitude

APD, action potential duration

$APD_{20/50/80/90}$, action potential duration at 20, 50, 80 and 90% of repolarization

AT, atrial tachycardia

Box, left atrial posterior wall

bp, base pairs

BP, biological process

BSA, bovine serum albumin

CC, cellular component

CFAE, complex fractionated atrial electrograms

CHA_2DS_2-VASc score, congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease and sex score

CHA_2DS_2-VA score, congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke and vascular disease score

CI, confidence interval

CL, cycle length

CPM, counts per million

CS, coronary sinus

CTI, cavotricuspid isthmus

CV, conduction velocity

DEG, differentially expressed gene

DI, DNA index

DMEM, Dulbecco's modified Eagle's medium

DMSO, dimethylsulfoxide

dox, doxycycline

FBS, foetal bovine serum

FC, flow cytometry

FDR, false discovery rate

FSC, forward scatter

GO, gene ontology

haAM, human adult atrial myocyte

hESC-AM, human embryonic stem cell derived atrial myocyte

hESC, human embryonic stem cell

hfAM, human foetal atrial myocyte

hiAM, human immortalized atrial myocyte

hiPSC, human induced pluripotent stem cell

hPSC-AM, human pluripotent stem cell derived atrial myocyte

hPSC, human pluripotent stem cell

HR, hazard ratio

HRP, horseradish peroxidase

IAS, interatrial septum

ICC, immunocytochemistry

ICD, implantable cardioverter defibrillator

ICR, interquartile range

ILR, implantable loop recorder

LA, left atrium

LAA, left atrial appendage

LAAI, left atrial appendage isolation

LAVI, left atrial volume index

LPV, left pulmonary veins

LSPAF, long-standing persistent atrial fibrillation

LT, large T

LUMC, Leiden University Medical Center

LV, lentiviral vector

MI, mitral isthmus

MTS, modified Tyrode's solution

NDS, normal donkey serum

OR, odds ratio

PBMC, peripheral blood mononuclear cell

PBS, phosphate-buffered saline

PC, principal component

PD, population doubling

PV, pulmonary vein

RA, right atrium

RAA, right atrial appendage

RCS, reduced Chi-square

RF, radiofrequency

RMP, resting membrane potential

RPV, right pulmonary veins

RT, room temperature

SD, standard deviation

SE, standard error

SEM, standard error of the mean

shRNA, short hairpin RNA

SR, sinus rhythm

SSC, side scatter

SV40, simian virus 40

SVT, supraventricular tachycardia

T3, triiodo-L-thyronine

TIA, transient ischemic attack

TPM, transcripts per million

VCS, vena cava superior

V_{max}, maximum AP upstroke velocity

WB, western blot

List of contributing authors

Alphabetical order

Thomas J. van Brakel, Department of Cardiothoracic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Jerry Braun, Department of Cardiothoracic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Carla Cofiño Fabres, Applied Stem Cell Technologies, University of Twente, Enschede, The Netherlands.

Willem E. Corver, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Sven O. Dekker, Laboratory of Experimental Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Dobromir Dobrev, Institute of Pharmacology, University Duisburg-Essen, Essen, Germany.

Marie José T. H. Goumans, Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Muchtair Khan, Department of Cardiology, OLVG, Amsterdam, The Netherlands.

Robert J. M. Klautz, Department of Cardiothoracic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Lente J. S. Lerink, Laboratory of Experimental Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Bart J. A. Mertens, Department of Biomedical Data Sciences, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Aat A. Mulder, Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Maurice A. Oudeman, Department of Cardiothoracic Surgery, OLVG, Amsterdam, The Netherlands.

Robert Passier, Applied Stem Cell Technologies, University of Twente, Enschede, The Netherlands.

Daniël A. Pijnappels, Laboratory of Experimental Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Mathilde R. Rivaud, Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

Gijsbert S. de Ruiter, Department of Cardiology, OLVG, Amsterdam, The Netherlands.

Martin J. Schalij, Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Verena Schwach, Applied Stem Cell Technologies, University of Twente, Enschede, The Netherlands.

Rebecca R. Snabel, Department of Molecular Developmental Biology, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands.

Andrew Tjon, Department of Cardiothoracic Surgery, OLVG, Amsterdam, The Netherlands.

Serge A. Trines, Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Gert Jan C. Veenstra, Department of Molecular Developmental Biology, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands.

Marieke W. Veldkamp, Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

Niels J. Verberkmoes, Department of Cardiothoracic Surgery, Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven, The Netherlands.

Arie O. Verkerk, Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

Stefan E. Verstraeten, Department of Cardiothoracic Surgery, Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven, The Netherlands.

Pepijn H. van der Voort, Department of Cardiology, Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven, The Netherlands.

Antoine A. F. de Vries, Laboratory of Experimental Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Katja Zeppenfeld, Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Juan Zhang, Laboratory of Experimental Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Dankwoord

Het voltooien van dit proefschrift is geen individuele prestatie maar het resultaat van een gezamenlijke inspanning. Mijn dank gaat uit naar allen die met hun steun, expertise en vriendschap dit mogelijk maakten.

Daniël, bedankt voor jouw continue steun en begeleiding sinds ik als 19-jarige geneeskundestudent het lab binnenkwam, een tijd die mij niet alleen gevormd heeft, maar waar ik ook met enorm veel plezier op terug kijk. Twan, de hoeveelheid kennis waar je over beschikt is net zo ongelimiteerd als jouw enthousiasme, dank voor je inzet en motivatie die dit proefschrift tot een succes hebben gemaakt. Thomas, dank voor de fijne begeleiding en je betrokkenheid. Je bent voor mij als jonge dokter een voorbeeld van de goede combinatie van clinicus en onderzoeker.

Aan alle collega's van het Laboratorium Experimentele Cardiologie, de afdelingen Hartziekten en Thoraxchirurgie van het LUMC en de afdeling Cardiologie van het Alrijne, die ik de afgelopen jaren heb leren kennen: hartelijk dank voor de fijne samenwerking en de vele waardevolle momenten, zowel binnen als buiten het ziekenhuis. Cindy, Minka en Juan, dank voor jullie ondersteuning en vooral ook jullie gezelligheid. Sven, bedankt voor je eindeloze inzet. Het was niet alleen ontzettend plezierig, maar ook cruciaal voor onze overwinning op het (academische) slagveld.

Emile, met zekerheid kan ik zeggen dat mijn tijd in het lab er heel anders had uitgezien zonder jouw aanwezigheid. Dank voor de goede vriendschap, de mooie momenten binnen het lab en daarbuiten, en vooral ook de gezonde rivaliteit die dit proefschrift mede mogelijk heeft gemaakt.

Angelos en Rogier, ik ben enorm blij dat ik samen met jullie ook dit traject heb kunnen doorlopen. Dank voor de waardevolle vriendschap. Ik kijk uit naar een mooie toekomst van ons Verloskundig, Oogheelkundig en Cardiologisch verband.

Tot slot wil ik mijn diepe dank uitspreken aan mijn familie en dierbaren. Papa, Mama, Romy en Isabelle, mijn dank aan jullie is de allergrootste, voor jullie onvoorwaardelijke liefde en steun die mij de vrijheid gaf mijn dromen te volgen. Opa, u bent een voorbeeld voor mij, ik ben enorm blij dat u mijn promotie nog kan meemaken. Lieve Isabel, de afronding van dit proefschrift had ongetwijfeld nog langer op zich laten wachten zonder jou, dankjewel dat je altijd het beste in mij naar boven haalt, ik kijk uit naar een mooie toekomst samen.

Curriculum Vitae

Niels Harlaar was born on August 8, 1995 in Alkmaar. He obtained his atheneum diploma *cum laude* in 2013 at the Jac. P. Thijsse College in Castricum, after which he started medical training that same year at Leiden University. During his second year, he was selected to participate in the MD/PhD-program of the Leiden University Honours College, for which he joined the Laboratory of Experimental Cardiology under the supervision of prof. dr. D.A. Pijnappels and dr. A.A.F. de Vries. After obtaining his Bachelor degree *cum laude* in 2016, he decided to turn this line of research into a full-time PhD program, now also involving the Department of Cardiothoracic Surgery with the additional guidance of dr. T.J. van Brakel. For this research, he obtained a PhD-fellowship from the LUMC Executive Board as a part of the MD/PhD-program. The results obtained during his PhD training are described in this thesis. During his training he won several awards, including the Young Investigator Award at EHRA 2021 and the Hugo van Poelgeest award from Stichting Proefdiervrij. He finished his medical training in 2023 and became a Cardiology resident at the Leiden University Medical Centre in 2025 (supervisor dr. Trines), currently in the pre-Cardiology phase in Internal Medicine at the Alrijne Ziekenhuis (supervisor dr. L. Hardi).

Selected grants and awards

2022 - Winner Hugo van Poelgeest Award (Stichting Proefdiervrij)

2021 - Winner Young Investigator Award (EHRA congress)

2019 - PhD-fellowship (LUMC Executive Board)

2019 - Best oral presentation (Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout)

2019 - Travel grant (EHRA congress, Lisbon)

2019 - Highest rated abstract award (NVT spring congress, Utrecht)

2019 - Basic science travel grant (ESC congress, Paris)

2019 - Finalist Young Investigator Award competition (CES/HRS, San Francisco)

2018 - Basic science travel grant (ESC congress, Munich)

2015 - MD/PhD program starting grant (LUMC)