



Deutsche Version (siehe unten)  
Version française (ci-dessous)

## Lay Summary

<b>Project title</b>	A microelectronics-based in-vitro platform for testing major arrhythmic events in the rare cardiac disease ARVC/D
<b>Main applicant</b>	Andreas Hierlemann, ETH Zurich, Department BSSE, Basel
<b>Consortium</b>	Firat Duru, University Hospital Zurich, Zurich
<b>Short Summary</b>	This project is about developing an <i>in vitro</i> model of the arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) disease by using patient-derived tissue. We will characterize the electrophysiological activity of various ARVC mutation types using high-density microelectrode arrays (HD-MEAs) to extract characteristic cardiac signatures and disease biomarkers. The use of HD-MEAs is pivotal as cell-to-cell communication and electrical-signal propagation need to be assessed. Moreover, we will develop an analytics pipeline to extract those cardiac signatures from large-volume electrical recordings.
<b>Background</b>	Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) is a rare disease, affecting 1:5000 patients in the general population. As ARVC/D causes sudden death, diagnosis is often only post-mortem. Currently, ARVC/D treatment is limited to a symptomatic approach with a combination of beta-blockers to stabilize the heart rhythm and an implanted pacemaker or defibrillator to prevent sudden cardiac death.
<b>Goal</b>	The core objective of this grant is to develop an <i>in vitro</i> model of the arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) disease. This model will be electrophysiologically characterized by high-density microelectrode arrays and validated by comparison with clinical results.
<b>Significance</b>	Political efforts and regulatory aspects in the EU and US indicate that improved <i>in vitro</i> human microtissue-based systems are needed. Due to their increased predictive capacities, <i>in-vitro</i> systems as proposed here will be applicable to research and development in pharmaceutical industry.

**Deutsch**

<b>Projekttitle</b>	Eine Mikroelektronik-basierte in-vitro Plattform zur Detektion von arrhythmischen Ereignissen der seltenen Herzkrankheit ARVC/D
<b>Hauptgesuchsteller</b>	Andreas Hierlemann, ETH Zurich, Department BSSE, Basel
<b>Konsortium</b>	Firat Duru, Universitätsspital Zürich, Zürich
<b>Kurzzusammenfassung</b>	Das Hauptziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines in-vitro Modells der seltenen Herzkrankheit «Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Dysplasie» (ARVC/D) unter Verwendung patientenspezifischer Gewebe. Die Herzzellen werden mit Hilfe von Anordnungen sehr dicht gepackter Mikroelektroden elektrophysiologisch charakterisiert. Dichtgepackte Elektroden sind wichtig, um die Ausbreitung elektrischer Signale und Zell-Zell-Kommunikation zu untersuchen. Zudem wird eine Analysepipeline entwickelt, um die erhaltenen Daten und Ergebnisse auszuwerten und mit klinischen Resultaten abzugleichen.
<b>Hintergrund</b>	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Dysplasie (ARVC/D) ist eine seltene Herzkrankheit, die einen aus 50'000 Herzpatienten befällt. Da (ARVC/D) meistens zum plötzlichen Herztod führt, ist die Diagnose oft nur nach dem Tod. Derzeit gibt es keine spezifische Therapie, sondern es werden Betablocker verabreicht, um den Herzrhythmus zu stabilisieren oder Herzschrittmacher eingesetzt, um den plötzlichen Herztod zu verhindern.
<b>Ziel</b>	Das Hauptziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines in-vitro Modells der seltenen Herzkrankheit «Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Dysplasie» (ARVC/D). Ein weiteres Ziel ist die elektrophysiologische Charakterisierung der Patientenzellen mit Hilfe von Mikroelektrodenanordnungen. Die erhaltenen Daten und Ergebnisse werden mit klinischen Resultaten abgeglichen.
<b>Bedeutung</b>	Zahlreiche regulatorische und politische Initiativen haben zum Ziel, verbesserte und repräsentative human-basierte in-vitro Testsysteme zu entwickeln, die dann auch Tierversuche ersetzen können. Eine breite Anwendbarkeit in der pharmazeutischen Industrie ist angestrebt.

**Français**

<b>Titre du projet</b>	Une plate-forme in-vitro basée sur la microélectronique pour tester des événements arrhythmiques majeurs dans la maladie cardiaque rare ARVC/D
<b>Requérant principal</b>	Andreas Hierlemann, EPF Zurich, Département BSSE, Bâle
<b>Consortium</b>	Firat Duru, Hôpital Universitaire de Zurich, Zurich
<b>Résumé</b>	Le but principal de ce projet est le développement d'un modèle in vitro de la maladie cardiaque rare «cardiomyopathe/dysplasie arrhythmogène du ventricule droit» (CDAVD) en utilisant des tissus de patients. Les mutations des cellules cardiaques seront caractérisées électrophysiologiquement avec des réseaux de haute densité d'électrode afin d'identifier des signatures cardiaques caractéristiques et des biomarqueurs pathologiques. L'utilisation de ces réseaux denses d'électrodes est critique car les communications intercellulaires et les propagations de signaux électriques doivent être évaluées. Nous développerons aussi un pipeline analytique pour extraire ces signatures cardiaques d'une grande quantité d'enregistrement électriques.
<b>Contexte</b>	La cardiomyopathie/dysplasie arrhythmogénique du ventricule droit (CDAVD) est une maladie rare touchant 1:5000 patients dans la population générale. Comme la CDAVD cause des morts subites, son diagnostic est souvent fait post-mortem. Actuellement, le traitement de la CDAVD se limite à une approche symptomatique avec une combinaison de bêtabloqueurs pour stabiliser le trouble du rythme et avec l'implantation de pacemaker ou de défibrillateur pour prévenir la mort subite.
<b>But</b>	L'objectif principal de cette bourse est de développer un modèle <i>in vitro</i> de la maladie CDAVD. Ce modèle sera caractérisé électrophysiologiquement par des réseaux à haute intensité de microélectrodes et validé par des comparaisons avec des résultats cliniques.
<b>Importance</b>	Les efforts politiques et les aspects réglementaires en Europe et aux USA indiquent que les systèmes in vitro humains basés sur des micro-tissus sont nécessaires. De par leur capacités prédictives améliorées, les systèmes in vitro proposés ici seront applicables à la R&D industrielle pharmaceutique.