



Niet-technische samenvatting 2016743

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe diagnostische en therapeutische benaderingen voor niet-alcoholische steato-hepatitis (NASH)
1.2 Looptijd van het project	5 Jaren
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leververvetting, Ontsteking, Metabole ontregeling, Immuunsysteem, Diagnose & Behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	☐ Hoger onderwijs of opleiding
	☐ Forensisch onderzoek
	☒ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Ongezonde (vette) voeding, roken, hoge bloeddruk, hoog cholesterol en gebrek aan lichaamsbeweging dragen bij aan een chronisch ontregelde stofwisseling in o.a. de lever, het hart, het bloedvatstelsel, de spieren en het vetweefsel. Deze factoren vergroten het risico op het ontwikkelen van leververvetting. In onze Westerse samenleving neemt het aantal mensen met vetstapeling in de lever de laatste jaren ernstig toe. Een deel van deze mensen ontwikkelt hierdoor niet-alcohol-gerelateerde leverontsteking (NASH). Vanwege het feit dat leverontsteking vaak te laat of zelfs helemaal niet wordt opgemerkt, wordt de diagnose meestal pas gesteld wanneer de lever onherstelbaar beschadigd is.
---	--

Op den duur kan NASH overgaan in levercirrose, een onomkeerbaar proces waarbij levercellen vervangen worden door littekenweefsel. Als gevolg van levercirrose kunnen zeer ernstige complicaties ontstaan, waardoor de kans op leverkanker toeneemt. Omdat er nog géén specifieke therapie bestaat voor NASH, wordt er in dit project gekeken naar de onderliggende mechanismen die ten grondslag liggen aan NASH.

Uit ons eerder onderzoek is gebleken dat de ophoping van cholesterol in de levermacrofaag (immuuncel, ook wel bekend als Kupffer cel) resulteert in een verhoogde leverontsteking. Wij hebben gevonden dat deze cholesterol-stapeling plaatsvindt in een cel-specifiek compartiment, ookwel lysosoom genoemd. Gezien dit organel hierdoor niet meer naar behoren functioneert, neemt de leverontsteking toe.

In-vitro resultaten (ondersteund door literatuurstudies) zullen in dit project de basis vormen voor proefdieronderzoek. Enerzijds zullen we gebruik maken van goed gekarakteriseerde genetisch gemodificeerde muismodellen die humaan NASH nabootsen. Deze proefdieren worden wereldwijd gebruikt voor het testen van experimentele therapieën en het bestuderen van het ontstaan en/of de progressie van leverontsteking. Anderzijds zullen we gebruikmaken van muismodellen met een (spontane) genetische verandering die verantwoordelijk is voor het ontstaan van cholesterolstapeling in het lysosoom. Op deze manier verwachten we beter inzicht te krijgen in het moleculaire mechanisme dat ten grondslag ligt aan NASH. Omdat we in dit project op zoek zijn naar nieuwe diagnostiek en behandelmethode voor NASH zullen muizen (zowel gezonde als genetisch gemodificeerde) diverse interventies ondergaan. Gezien leverontsteking een systemische ziekte is die invloed heeft op verschillende organen (zoals het hart, vetweefsel, darmen, hersenen) kunnen we door middel van proefdieronderzoek ook beter begrijpen hoe de verschillende weefsels elkaar onderling beïnvloeden.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Door middel van de combinatie van *in-vitro*- en proefdieronderzoek zullen we met dit project gericht onderzoek doen naar nieuwe moleculaire aangrijpingspunten, niet-invasieve markers en therapieën voor NASH. Met dit onderzoek verwachten we bij te dragen aan het ontwikkelen van nieuwe methodes voor eerdere opsporing en verbeterde behandelingen van NASH en gerelateerde chronische aandoeningen. Op termijn zal dit onderzoek de socio-economische kosten van de maatschappij doen dalen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden muizen gebruikt.

Geschatte aantallen: 18675 muizen totaal over een periode van 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Gering ongerief kan ontstaan tijdens bloedafname (staartvene) of tijdens het toedienen van dieet of farmacologische stoffen via injecties. Matig ongerief kan ontstaan tijdens beenmergtransplantaties. Zoals eerder aangetoond, gaat de genetische verandering die verantwoordelijk is voor het ontstaan van lysosomale stapelingsziekte gepaard met hoog ongerief, waaronder neurodegeneratie in het centrale zenuwstelsel (afsterven zenuwcellen) en lever/miltvergroting.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

35% licht
60% matig
5% ernstig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de geplande interventies (bijv. dieet) zullen de dieren worden geëuthanaseerd; organen zullen worden verzameld en opgeslagen voor analyse.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Voor het vaststellen van de onderliggende mechanismen betrokken bij NASH, inclusief orgaan-gebonden effecten (d.w.z. de communicatie tussen organen), zijn momenteel geen proefdiervrije methoden beschikbaar. Studies in de mens vormen een uitdaging, aangezien patiënten pas in een later ziektestadium gediagnostiseerd worden, terwijl ons doel is om het ontwikkelingsproces van NASH vanaf een vroeg stadium te detecteren en te volgen. Echter, daar waar mogelijk, zullen *in-vitro* studies worden uitgevoerd met behulp van relevante cel modellen. Enkel wanneer bevindingen relevant blijken te zijn, zullen we experimenten met geïsoleerde cellen of organen overwegen, om zo beter inzicht te krijgen in specifieke (cel)biologische processen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Op basis van onderstaande principes zal er vermindering van proefdiergebruik worden mogelijk gemaakt:

- 1) een ruime ervaring met dit soort onderzoek binnen ons team waardoor heruitvoering van experimenten wordt voorkomen
- 2) gebruikmaking van in het verleden gebruikte controle groepen, daar waar mogelijk
- 3) gedegen statistische onderbouwing van het aantal dieren zodat dit tot een verantwoord minimum kan beperkt worden
- 4) een gefaseerde uitvoering en afstemming van experimenten zodat eerdere bevindingen de opzet en het verloop van vervollexperimenten mede bepalen.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

In ons onderzoeksteam is binnen het kader van lopend onderzoek ruime ervaring opgebouwd met het gebruik van muismodellen. Omdat er getracht wordt de resultaten zoveel mogelijk te extrapoleren naar de humane situatie, maken we gebruik van muizen, gezien zowel de anatomie als de bijbehorende biologische/fysiologische processen van de muis vergelijkbaar is met die van de mens. We hebben bewust gekozen voor een 'trechter-opzet' waarbij we eerst testen uitvoeren *in-vitro*, dan pas *ex-vivo*, en dan pas *in-vivo*.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Goede monitoring zal ongerief beperken. Bij zichtbaar ongerief zal de toegang tot voer worden gefaciliteerd door middel van het toevoegen van zacht voer in de kooi. Indien humane eindpunten bereikt worden, zal het experiment worden beëindigd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	19 december 2016
------------------	------------------

Beoordeling achteraf	Ja
----------------------	----

Andere opmerkingen	Nee
--------------------	-----