Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174484

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Rol van lipiden in leverfibrose
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Leverziekten, vitamine A, vet stofwisseling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- X Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ 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)

Leverbeschadiging kan leiden tot littekenvorming (fibrose) door het activeren van een speciaal soort cellen in de lever de zgn. stellaatcellen. In een gezonde lever zijn deze stellaatcellen betrokken bij de opslag van vitamine A in grote vetdruppels. Als er beschadiging van de lever is, worden de stellaatcellen actief en gaan ze de vetdruppels met vitamine A afbreken. Men denkt dat als de stellaatcellen hun vetdruppels niet kunnen afbreken, ze ook niet actief kunnen worden en daardoor geen littekenweefsel kunnen vormen. Door er achter te komen welke eiwitten verantwoordelijk zijn voor de afbraak van de vetdruppels wordt het mogelijk om gerichter geneesmiddellen te ontwikkelen die leverfibrose tegengaan. In deze studie hebben we twee doelstellingen. De eerste doelstelling is om nieuwe eiwitten op te sporen die zowel een rol spelen bij de afbraak van vetten als bij de vorming van littekenweefsel in de lever. De techniek die gebruikt wordt voor het opsporen

		van de eiwitten betrokken bij de afbraak van vetten vergt een relatief groot aantal stellaatcellen. Daarom is voor het opsporen, en het testen of deze eiwitten die een rol spelen bij de vorming van littekenweefsel, gekozen voor de rat als proefdier. Het tweede doel is om bij het kweken van de stellaatcellen in het laboratorium de situatie in de lever beter na te bootsen om zo het ontstaan van littekenweefsel beter te kunnen beïnvloeden. Hiervoor willen we de stellaatcellen uit muizen kweken samen met mini leverachtige orgaantjes, welke andere soorten cellen bevatten die in de lever voorkomen. Hierdoor voelen de stellaatcellen zich beter thuis, omdat we de een situatie creëren zoals in een echte lever. Deze mini leverachtige orgaantjes zijn voorradig en kunnen in het laboratorium gekweekt worden. Dit kan tevens in wat meer algemene zin toe leiden dat toekomstige proeven, waarin levende muizen behandeld worden met farmaca en andere stofjes sterk verminderd kunnen worden. Voor dit onderzoek hebben we stellaatcellen nodig uit de levers van muizen, omdat de mini leverachtige orgaantjes van oorsprong uit muizenlevers komen. In alle proeven vindt de activatie van de stellaatcellen pas plaats tijdens het kweken in het laboratorium, dus er worden geen proefdieren blootgesteld aan stofjes om littekenweefsel (fibrose) op te wekken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Bindweefselvorming in de lever (fibrose) en het soms daarop volgende onomkeerbare proces van het afsterven van levercellen door littekenweefsel (cirrose), zijn veel voorkomende ernstige ziekteverschijnselen bij mens en dier. Er zijn vele oorzaken voor het ontstaan van deze leveraandoening, maar de bekendste zijn hepatitis C infectie en vetzucht (obesitas). Leverfibrose is lastig aantoonbaar, maar komt in hoge mate voor. Zo'n 3% van een gemiddelde populatie mensen boven de 40 jaar heeft de aandoening en onder mensen met vetzucht ligt dit rond de 10%. Jaarlijks overlijden 1.5 miljoen mensen wereldwijd aan de gevolgen van leveraandoeningen. In dit project verwachten we meer kennis op te doen over eiwitten die betrokken zijn bij het ontstaan van leverfibrose. Daardoor zijn er meer gerichte mogelijkheden voor het ontwikkelen van geneesmiddelen tegen leverfibrose. Ook verwachten we om een meer natuurgetrouwe manier van kweken van levercellen in het laboratorium te ontwikkelen. Natuurgetrouw wil zeggen dat de cellen gekweekt worden in een matrix samen met andere soorten levercellen, waarmee de situatie in de lever zo goed mogelijk wordt nagebootst. Dit kan er in meer algemene zin toe leiden dat toekomstige proeven, waarin levende muizen behandeld worden met farmaca en andere stofjes sterk verminderd kunnen worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Ratten 140, muizen 572
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Stress vooraf aan het ondergaan van narcose
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Terminaal
3.6	Wat is de bestemming	De dieren worden gedood, omdat de cellen uit de lever nodig zijn voor het

van de dieren na afloop?	onderzoek.

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.	Op dit moment zijn er geen cellijnen of andere modelsystemen beschikbaar die het zelfde gedrag vertonen als stellaatcellen geïsoleerd uit dieren. Wel zijn in eerder onderzoek, en zullen ook tijdens dit onderzoek op stellatcellen-lijkende cellijnen worden gebruikt waardoor in de huidige opzet zo min mogelijk proefdieren worden gebruikt.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door gebruik te maken van geïsoleerde stelaatcellen kunnen per proefdier meerdere tijdspunten of de werking van stofjes op het vetmetabolisme worden onderzocht. Verder hebben we voor alle proeven in dit project met gangbare statistische formules berekend wat het meest verantwoorde aantal proefdieren is. Bij de berekeningen hebben we rekening gehouden met realistische aannames uit onze eerdere vergelijkbare onderzoekingen.
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.	De processen van leverfibrose in ratten en muizen lijken op die in mensen. Hierdoor is de kennis uit onderzoek aan ratten en muizen goed toepasbaar voor leverziektes bij mensen. De ratten gebruiken we voor proeven waarvoor we relatief veel stellaatcellen nodig hebben. De muizen gebruiken voor het ontwikkelen van het meer natuurgetrouwe kweekmodel. We kiezen hier voor de muis als model proefdier, omdat we over andere gekweekte levercellen (de mini leverachtige orgaantjes) beschikken die oorspronkelijk uit muizen zijn geïsoleerd. Deze mini leverachtige orgaantjes zijn in het laboratorium te kweken en vermenigvuldigen en hier zijn dan ook geen nieuwe dierproeven nodig. Een nadere reden voor het gebruik van stellaatcellen uit muizen is, omdat daar genetische varianten van bestaan die nodig zijn voor ons onderzoek.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We volgen de bestaande richtlijnen voor het huisvesten en onder narcose brengen van knaagdieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 januari 2018

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee