



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 2016743-BA

1.1	Titel van het project	1 Algemene gegevens Nieuwe diagnostische en therapeutische benaderingen voor niet-alcoholische steato-hepatitis (NASH).
-----	-----------------------	---

2 Gebruik dieren

2.1	Welke diersoorten zijn gebruikt?	Muizen
2.2	Hoeveel dieren zijn gebruikt?	212
2.3	Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	Licht: 152 Matig: 19 Ernstig: 41

3 Opbrengsten

3.1	Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	<p>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.</p> <p>Hieronder een overzicht van de drie meest belangrijke bevindingen/prestaties vanuit deze studie:</p> <ol style="list-style-type: none">1. In deze muisexperimenten is bewijs gevonden dat de remming van het enzym cathepsine D (CTSD) buiten de lichaamscellen, aanwezig in lysosomen (de afvalcontainer binnen de cel), voordelige effecten heeft op zowel de stofwisseling maar ook op ontstekingsreacties binnen het gehele lichaam. Dit is opvallend ten opzichte van de resul-
-----	--	---

taten van CTSD-remming direct binnen de lichaamscel. Deze remming speelt namelijk een rol in essentiële normale processen binnen de lichaamscellen. Verder tonen onze experimenten ook aan dat specifieke stoffen die de CTSD-activiteit buiten de cel remmen, een mogelijke behandeling kunnen vormen voor NASH.

2. 27-hydroxycholesterol (27-HC) is een in het lichaam aanwezig en actief product van cholesterol en heeft meerdere biologische functies. Door middel van experimenten met proefdieren, die ook werden bevestigd in proefpersonen, hebben we ontdekt dat 27-HC geslachtsafhankelijke effecten heeft op ontstekingsreacties in het lichaam. Deze reactie wordt (deels) veroorzaakt door verschillen in de werking van oestrogenen binnen het lichaam.
3. Er kon worden bevestigd dat cyclodextrine (een suikerverbinding), cholesterol-verlagende effecten heeft. Echter, er is ook ontdekt dat er een tijdsafhankelijk en concentratie-afhankelijk schadelijk ontstekings-effect van cyclodextrine aanwezig is tijdens reeds bestaande afwijkende stofwisseling. Vandaar dat bij een mogelijk toekomstig therapeutisch gebruik van cyclodextrine, deze effecten duidelijk in het oog moeten worden gehouden om ongewenste bijwerkingen te voorkomen.

4 Nieuwe inzichten

- 4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Naast onze experimenten in cellen uit het beenmerg van de muizen in deze studie, hebben we tevens soortgelijke proeven uitgevoerd met monocytten (witte bloedcellen) uit vrijwillige proefpersonen. De resultaten hiervan laten zien dat afhankelijk van de onderzoeksvraag, deze monocytten een goed alternatief (vervanging) kunnen zijn voor de beenmergcellen waarvoor normaal muizen worden gebruikt. Toekomstige experimenten zullen aantonen of op deze manier het gebruik van proefdieren verder verminderd kan worden.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

11-9-2023

Andere opmerkingen

Nee