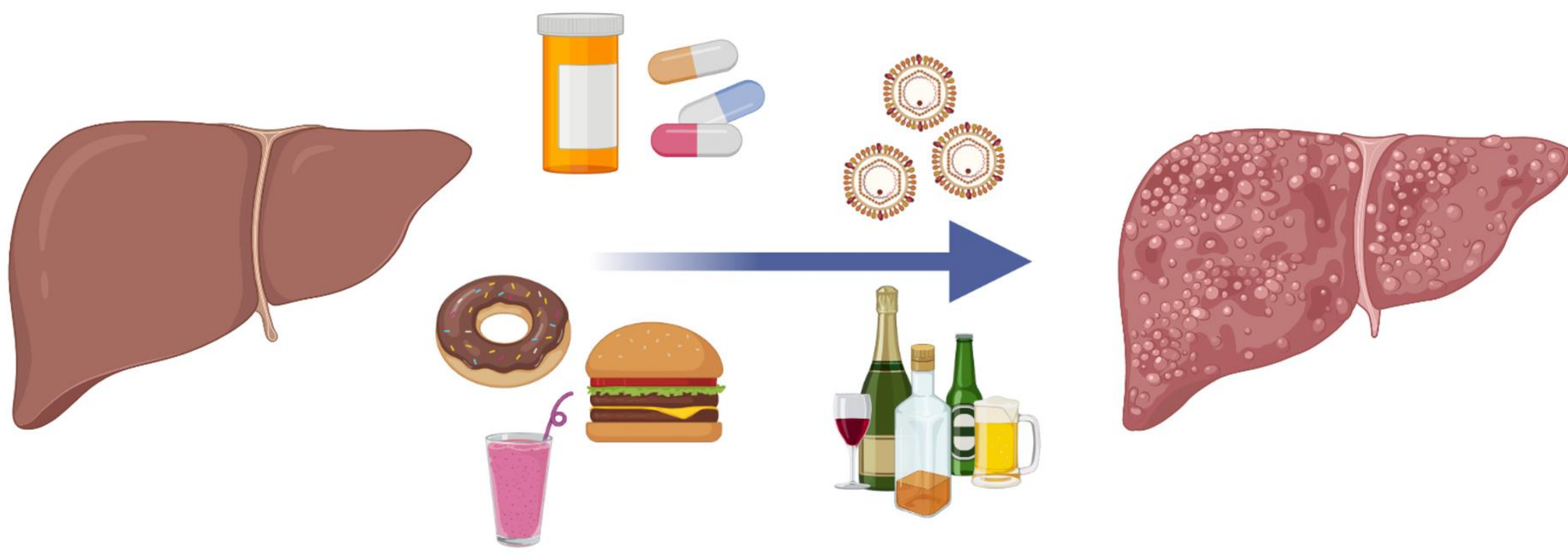


PROEFDIER(VRIJ) ONDERZOEK IN HET LIVR LABO

Leverfibrose



Geneesmiddelen, ongezonde levensstijl, alcohol en virussen zijn belangrijke oorzaken van leverlijden

- ❖ Chronische leverschade leidt tot **fibrose** (=litteken) en evolueert naar **cirrose en leverkanker**
→ 1 miljoen doden/jaar wereldwijd
- ❖ **Geen geneesmiddelen** beschikbaar om fibrose te genezen
→ meer onderzoek nodig om de ziekte te begrijpen
- ❖ Leverfibrose en -cirrose zijn het gevolg van leverschade en stellaatcelactivatie
→ Kunnen we al nabootsen *in vitro*
- ❖ In een muis zijn stellaatcellen omringd door ander levercellen en de bloedstroom
→ Kunnen we nog niet volledig nabootsen *in vitro*

Onze alternatieven voor procedures op dieren

❖ Bij LIVR gebruiken we twee soorten *in vitro* modellen voor leverfibrose en stellaatcelactivatie:

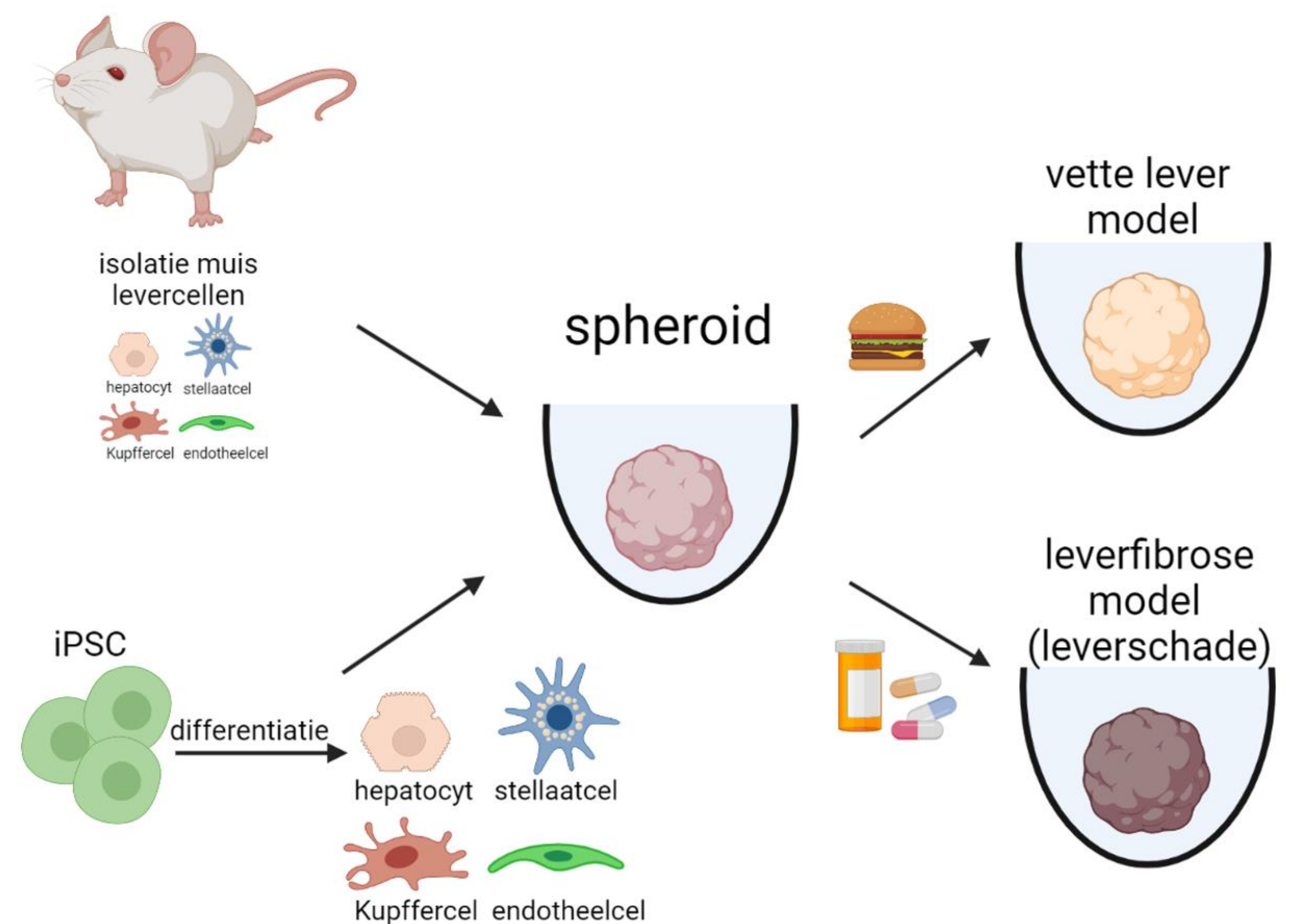
1. *In vitro* modellen o.b.v. dieren → vermindering van aantal dieren
2. Dierlijke stamcel modellen → vervanging van dieren

❖ We ontwikkelen nieuwe *in vitro* modellen met meerdere levercelsoorten in een 3-dimensionele structuur (= sferoid)

→ daardoor kunnen we verschillende ziekteoorzaken nabootsen, wat dan zal leiden tot stellaatcelactivatie

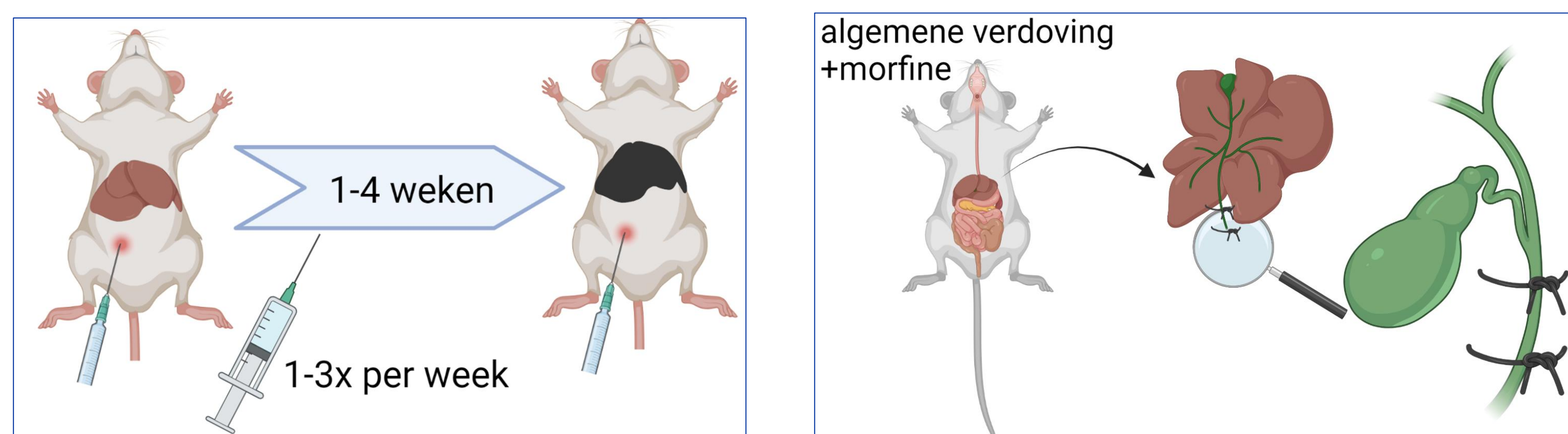
❖ In deze modellen testen we mogelijke geneesmiddelen

❖ De geneesmiddelen die stellaatcelactivatie verminderen in de *in vitro* modellen, worden nadien getest in dieren



Voor *in vitro* leveronderzoek gebruiken we ook dieren. We isoleren levercellen uit de muis en maken daarna sferoiden van 2000-3000 cellen met een grootte van 200 micrometer. Uit 1 muislever kunnen we ongeveer 500 sferoiden produceren om 1) stellaatcelactivatie en fibrose te onderzoeken en 2) geneesmiddelen te testen. **Tegelijk werken we aan een dierlijk *in vitro* model** door gebruik te maken van menselijke stamcellen die we omvormen tot levercellen. Voorlopig slagen we er al in om deze stamcellen te veranderen in lever-achtige cellen, die jammer genoeg nog niet alle functies van volwassen levercellen hebben.

Dierproeven bij LIVR zijn een aanvulling op *in vitro* modellen



De injectie van een **levergif** is het oudste model in het LIVR labo, waarbij de dieren weinig ongemak ondervinden en waar we op relatief korte tijd fibrose kunnen zien. Het **galziekte-model** heeft een grotere invloed op het dier, daarom gebruiken we dit model pas als een geneesmiddel fibrose vermindert in het levergifmodel. Om pijn te beperken worden de dieren geopereerd onder algemene verdoving en krijgen ze morfine toegediend tot de wonde geheeld is. Het is wel noodzakelijk om niet enkel 1 model te gebruiken omdat ook in patiënten de oorzaken voor leverlijden gevarieerd zijn.



Leververvetting is een toenemend probleem in de Westerse wereld, in België wordt geschat dat ongeveer 40% van de volwassenen een vette lever heeft. We vinden het daarom noodzakelijk ook voor deze leverziekte een diermodel te gebruiken en het effect van mogelijke anti-fibrotische therapieën in dit model te testen. De dieren in deze studies krijgen voedsel waarin het vet- en suikergehalte hoog zijn (vergelijkbaar met een Westers dieet).

❖ Bij de dierproeven is de vraag: "of fibrose vermindert door de behandeling?"

❖ Om dit te kunnen testen, moeten we dus eerst fibrose veroorzaken

❖ Zoals bij de mens fibrose verschillende oorzaken heeft, kunnen we in het labo ook bij de muizen op verschillende manieren fibrose veroorzaken:

1. Door een levergif te injecteren ~geneesmiddelen/alcohol
2. Door de galstroom te blokkeren ~galstenen
3. Door de muizen een vet- en suikerrijk dieet te geven ~leververvetting

❖ Fibrose is een pijnloze ziekte in muis en mens, maar de procedures om fibrose te veroorzaken hebben wel een invloed op de dieren:

1. de dieren die het levergif krijgen, krijgen meerdere keren een prik
2. de dieren met galziekte ondergaan een korte operatie (~20 min) onder volledige verdoving, zij krijgen ook morfine de eerste 3 dagen na de operatie
3. De dieren op vet- en suikerrijk dieet krijgen overgewicht

→ Tijdens de proef wordt elk dier dagelijks gecontroleerd. In geval van gewichtsverlies of mindere beweeglijkheid, zullen we het doden om lijden te vermijden

CONCLUSIE

Het gebruik van muizen blijft nog noodzakelijk omdat we de bloedstroom, de communicatie tussen verschillende organen en het immuunsysteem (nog) niet volledig kunnen nabootsen *in vitro* in een reageerbuis.

Het LIVR labo probeert **proefdieronderzoek te beperken** door het ontwikkelen van relevante en betrouwbare *in vitro* modellen en door enkel nog de meest belovende moleculen uit de *in vitro* modellen te testen in dieren.

