

Lipidenverlagende effecten van cyclodextrine in monocyten van FH-patiënten

J.M. Kraaijenhof MD, PhD student

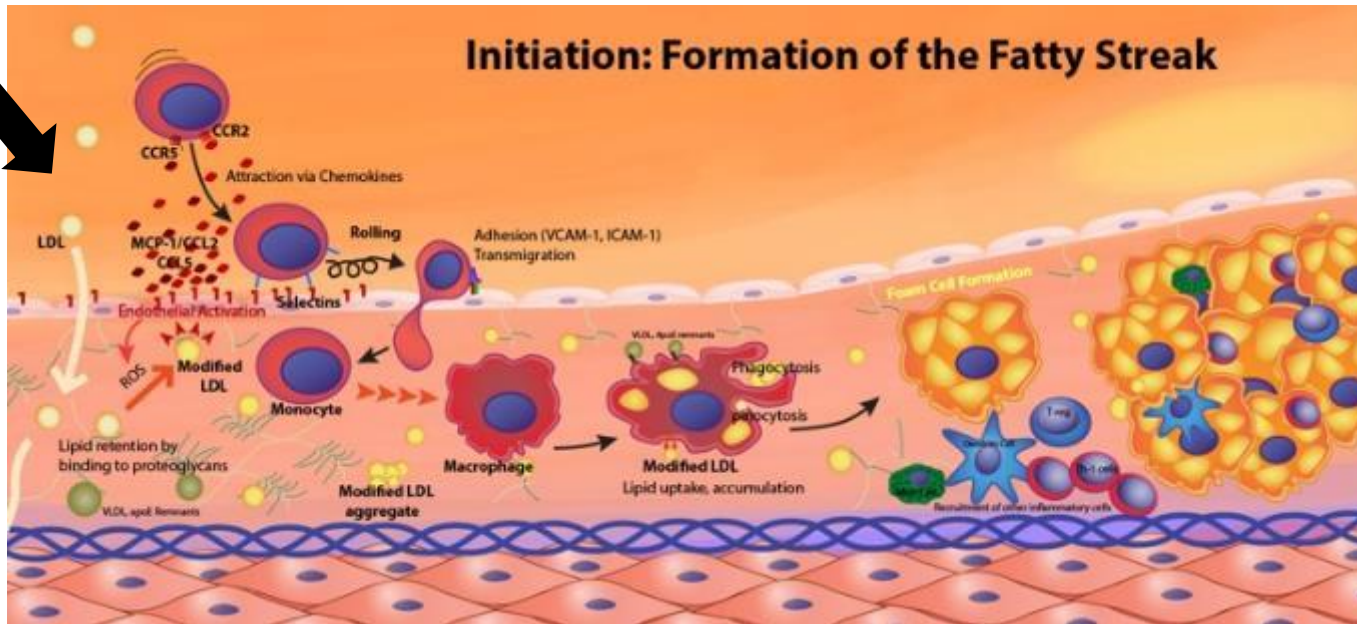


Disclosures

Potentiële belangenverstrengeling	Geen
Voor presentatie mogelijk relevante relaties:	
Sponsoring of onderzoeksgeld	Geen
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	“
Aandeelhouder	“
Andere relatie, namelijk ...	“



Hyperlipidemie



Monocyten

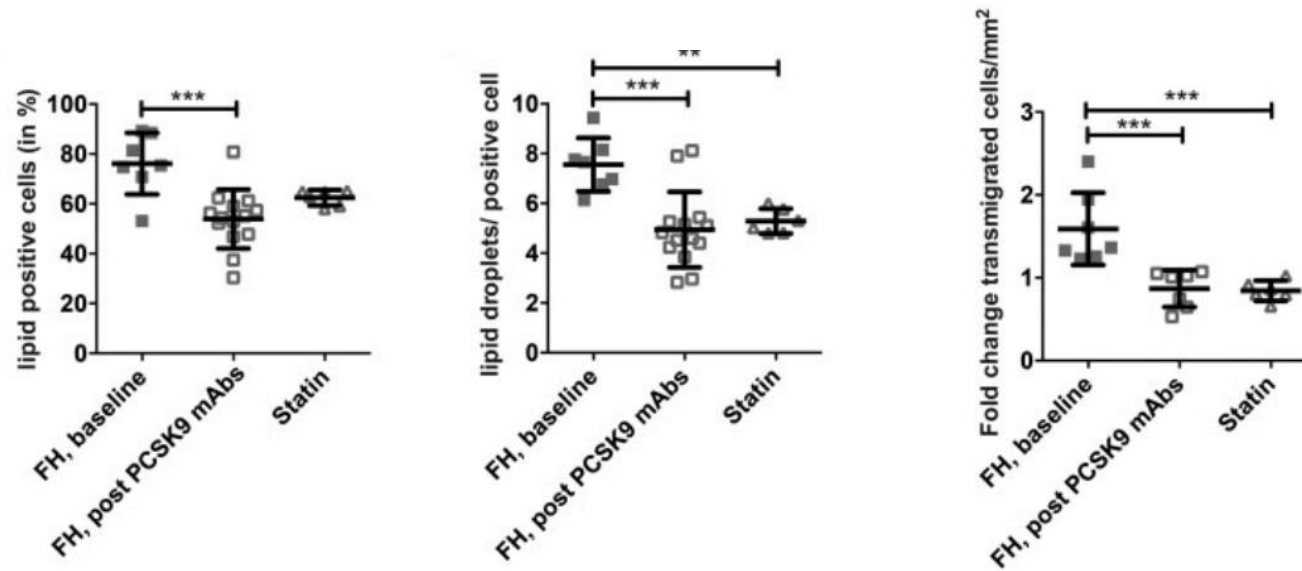
- Toename in aantallen (1,2)
- Hogere migratiecapaciteit (3,4)
- Meer lipide-accumulatie (3,5)

- Huidige medicatie (statines, ezetimibe en PCSK9i)
↓ plasma cholesterol (6-8)



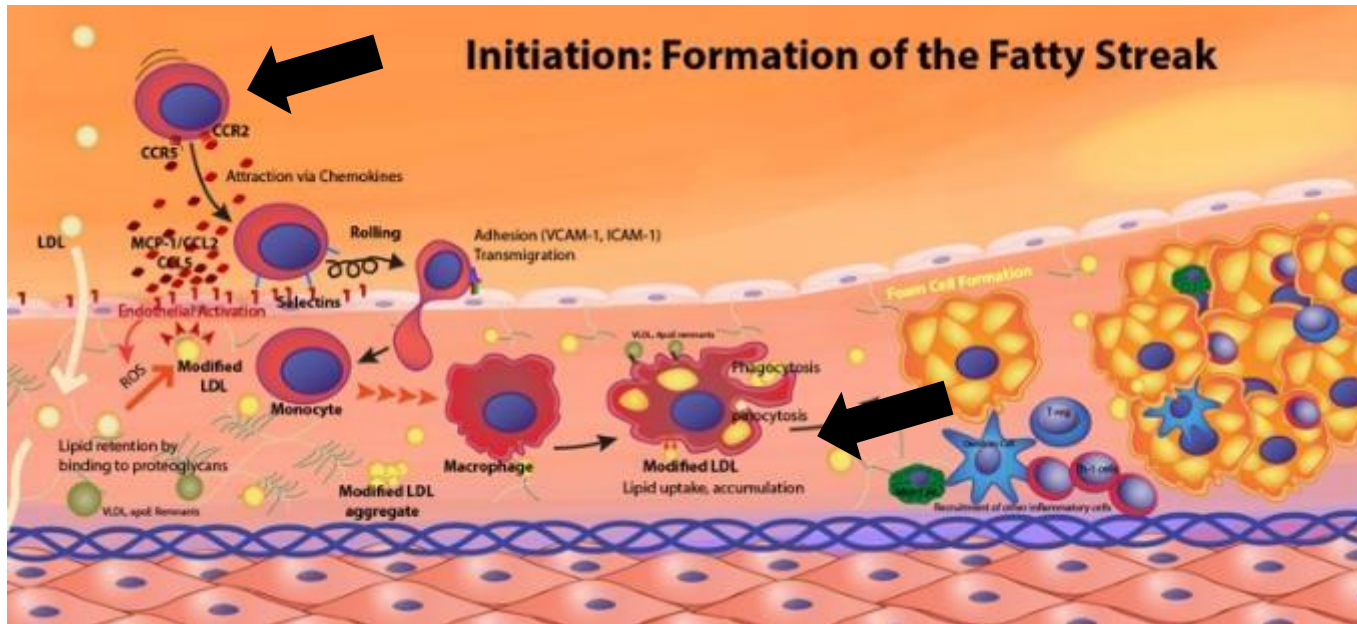
Lipidenverlagende therapiën

- Cholesterol accumulatie in FH-patiënten is deels omkeerbaar (1)
 - Lipid droplets and transendotheliale migratie





Cyclodextrine

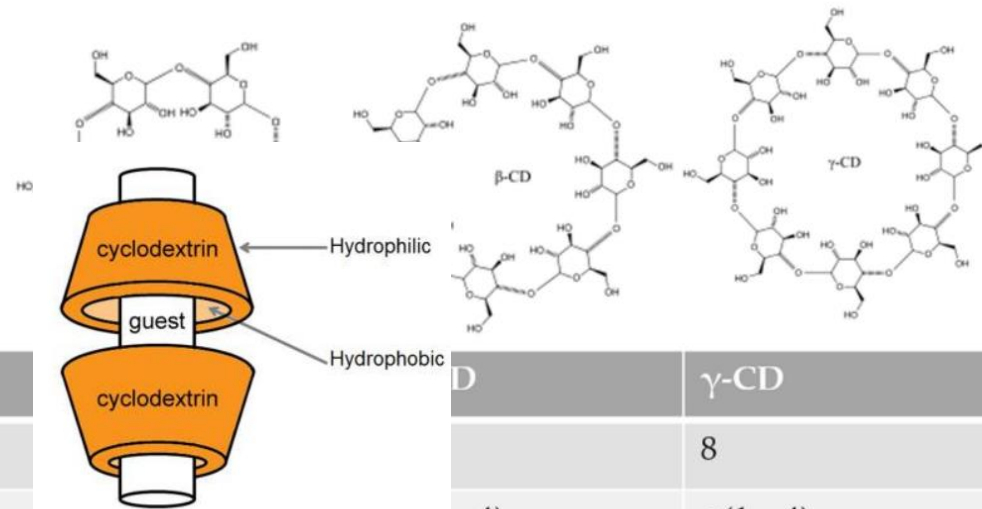


- Middel dat cholesterol accumulatie kan verminderen

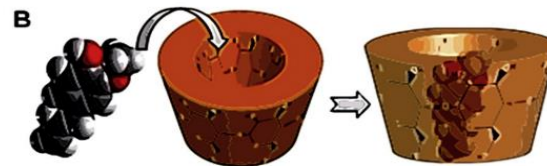


Cyclodextrine

- Cyclische oligosacharide
 - Oplosbaar maken en stabiliseren van moleculen
- Mechanisme is specifiek voor cholesterol

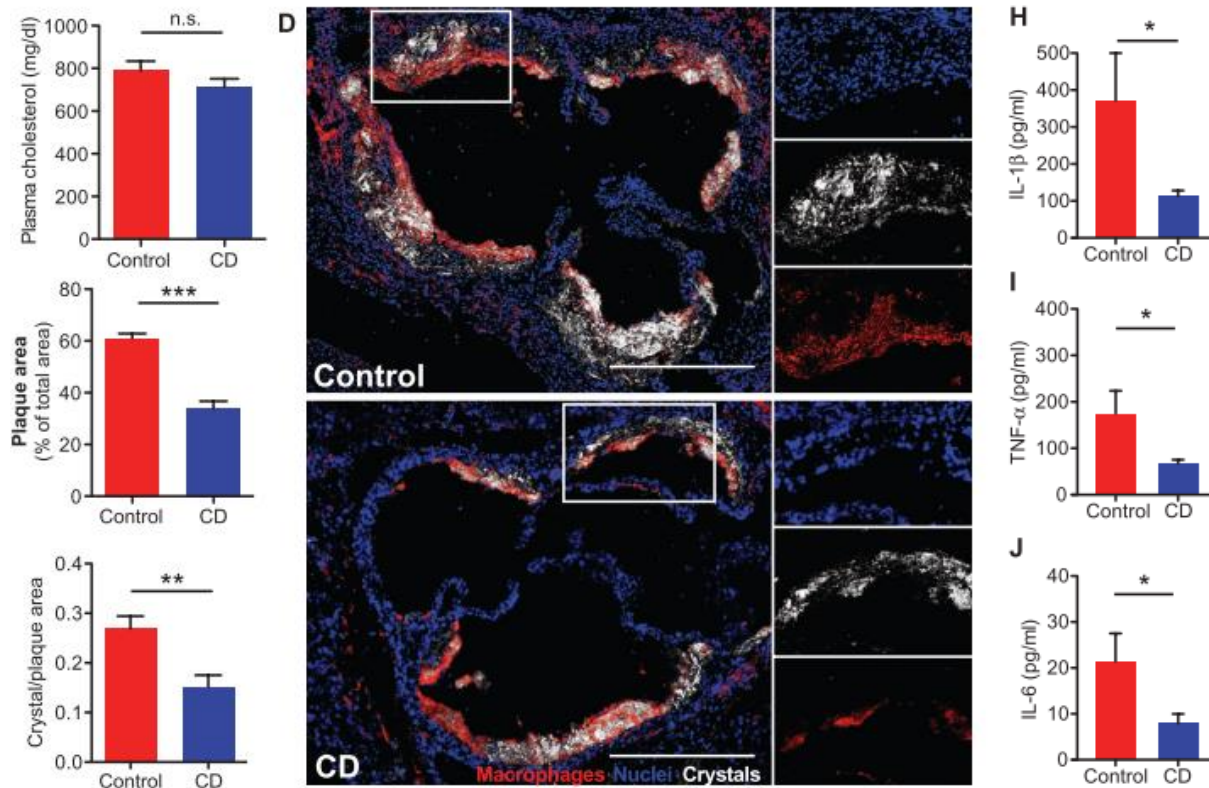


Name	D		γ -CD
Glucose units			8
Linkage	→4)		$\alpha(1\rightarrow4)$
Cavity diameter (nm)	0.47	0.60	0.75





CD/placebo behandeling in ApoE-/- muizen

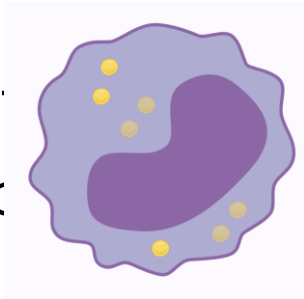




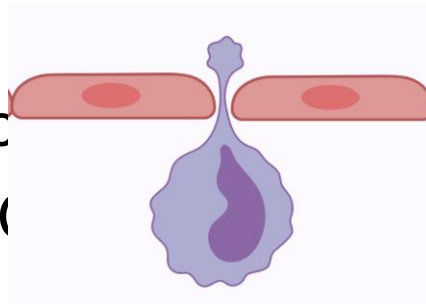
CLARIFY studie

- Effecten van cyclodextrine in monocyten van FH patiënten ex vivo
 - Kan cyclodextrine cholesterol accumulatie reversibiliseren in atherogene monocyten?
- 13 FH patiënten met LDL-C >5 mmol/L

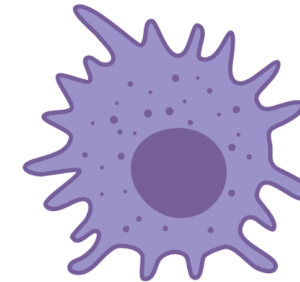
- Isolatie
 - Incubatie
- 4-bead monocyt
24 uur met (



Lipide content



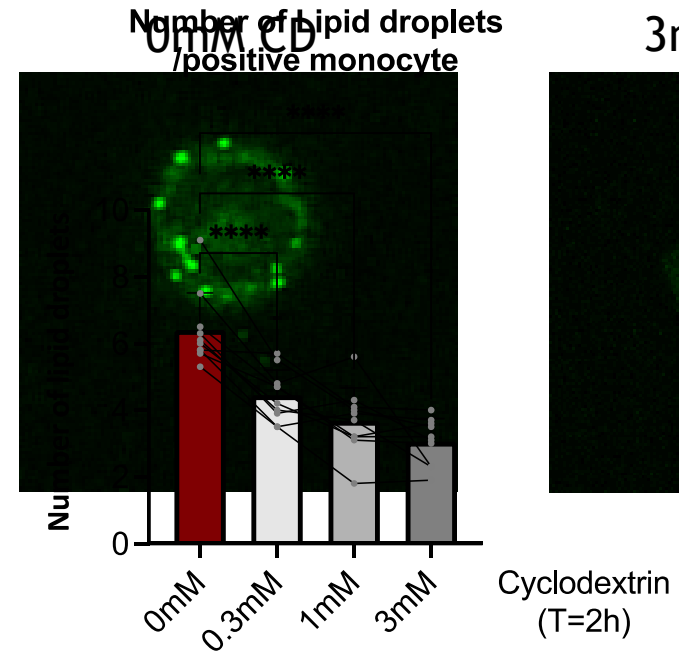
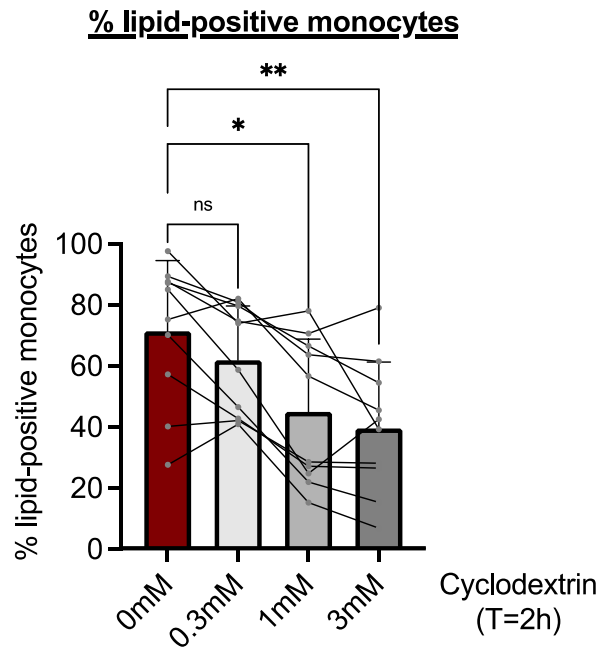
Transendotheliale migratie



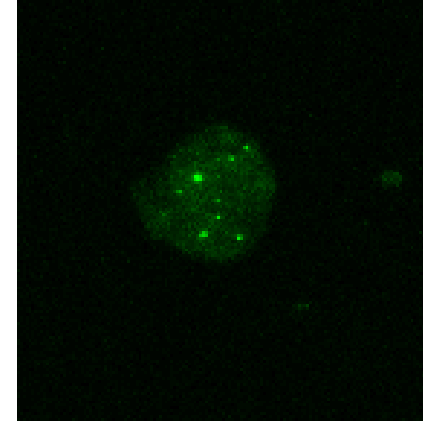
Inflammatoire fenotype



Eerste resultaten - Lipid droplets



3mM CD

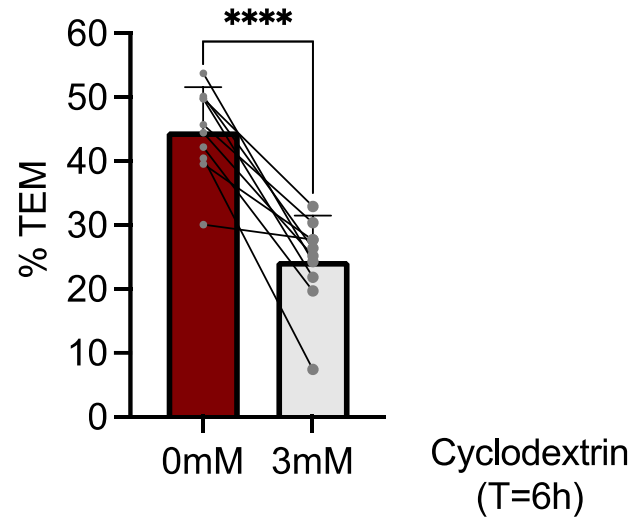


Mean with SD, N=10



Eerste resultaten - TEM

% of transmigrated monocytes

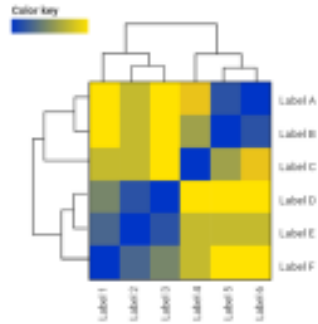


Mean with SD, N=10



Volgende stappen

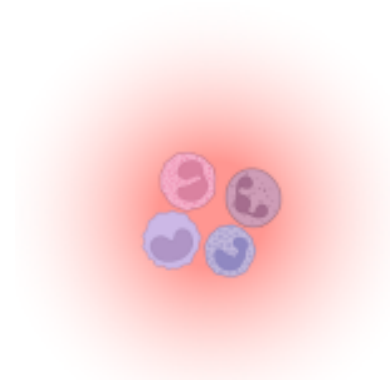
- Mechanistische effecten en inflammatie



RNAseq



Staining
experimenten



ELISA/qPCR



Conclusie

- In monocyten van FH-patiënten ex vivo leidt cyclodextrine tot:



- Eerste aanwijzingen voor potente reversibiliteit van atherogene cholesterol accumulatie