

Hart & Vaat | Hoe een Leidse muis wereldwijd helpt in de strijd tegen hart- en vaatziekten

10.9.2026 - | Leids Universitair Medisch Centrum - LUMC

Het grote publiek heeft er nog nooit van gehoord maar onder onderzoekers van hart- en vaatziekten is de ApoE*3-Leiden.

CETP-muis net zo bekend als Mickey Mouse. Dit muismodel ontwikkeld door het LUMC en TNO wordt al tientallen jaren wereldwijd gebruikt om slagaderverkalking beter te begrijpen en nieuwe behandelingen te testen. Het verhaal achter dit internationale succes begint verrassend genoeg niet in een laboratorium, maar bij een bijzondere patiënt.

Komt een man bij de dokter

Begin jaren tachtig beschreef de Leidse onderzoeker Louis Havekes een 41-jarige man met extreem hoge waarden van cholesterol en andere vetten in zijn bloed. Ook had hij opvallende vetophopingen in zijn huid. Alles wees erop dat zijn lichaam moeite had om vetten af te voeren, maar waarom was onduidelijk.

De oorzaak van de klachten bleek een verstoorde werking van ApoE, een eiwit dat helpt om vet- en cholesterolrijke deeltjes in het bloed te verwijderen via de lever. Bij deze patiënt werkte dat systeem niet goed waardoor deze deeltjes in het bloed bleven rondzwerven. "Toen bleek dat ook zijn moeder en vier broers en zussen verhoogde cholesterolwaarden en vergelijkbare klachten hadden, werd duidelijk dat het om een erfelijke aandoening ging", legt hoogleraar Ko Willems van Dijk uit.

In 1986 kreeg deze erfelijke variant een naam: ApoE*3-Leiden, vernoemd naar de stad waar de ontdekking was gedaan.

Voorouders uit de 17^{de} eeuw

In de jaren daarna vonden de onderzoekers meer mensen met ApoE*3-Leiden. Op het eerste gezicht hadden zij niets met elkaar gemeen, maar stamboomonderzoek bracht een verrassende overeenkomst aan het licht: ze bleken allemaal af te stammen van dezelfde voorouders uit de zeventiende eeuw.

Later werd ApoE*3-Leiden ook teruggevonden in een groter familieonderzoek. Samen maakten deze onderzoeken duidelijk dat het ging om een erfelijke verandering die al eeuwenlang binnen Nederlandse families wordt doorgegeven.

Van patiënt naar proefdier

De volgende stap was om te onderzoeken of ApoE*3-Leiden daadwerkelijk de oorzaak was van de verhoogde cholesterol- en vetwaarden bij de patiënten. Maar bij mensen kun je niet zomaar in organen en weefsels kijken om alle gevolgen van zo'n erfelijke verandering te bestuderen.

Onderzoekers Rune Frants en Louis Havekes besloten daarom een proefdiermodel te ontwikkelen. Zij wilden de erfelijke eigenschap van de patiënten inbouwen in het DNA van muizen, zodat zij konden onderzoeken wat die verandering in het hele lichaam teweegbrengt.

Het ontwikkelen van zo'n model bleek echter makkelijker gezegd dan gedaan. "Van de eerste 36 muizen lukte het slechts bij zes dieren om de menselijke ApoE*3-Leiden-variant in het DNA in te bouwen. En van die zes waren er maar drie die deze doorgaven aan hun nakomelingen. Uiteindelijk stammen alle huidige ApoE*3-Leiden-muizen af van één van die drie dieren", zegt Willems van Dijk.

Een muis met slagaderverkalking

De nieuwe ApoE*3-Leiden-muizen ontwikkelden met behulp van een speciaal dieet verhoogde cholesterol- en andere vetwaarden, precies zoals gehoopt. Maar de onderzoekers stuitten op een onverwachte bonus: de muizen kregen ook slagaderverkalking. Bij deze ziekte hopen vetten, cholesterol en ontstekingscellen zich op in de wand van slagaders, waardoor ze langzaam vernauwen en uiteindelijk kunnen dichtslibben. Dit vergroot de kans op hart- en vaatziekten zoals een hartinfarct of beroerte.

"Gewone muizen krijgen van nature nauwelijks slagaderverkalking. Juist daarom was dit zo'n belangrijke ontdekking", legt Willems van Dijk uit. "Tegelijkertijd is die ziekte moeilijk te onderzoeken bij mensen. Leefstijl, voeding, leeftijd en erfelijke aanleg spelen allemaal een rol, maar verschillen van persoon tot persoon. Bovendien kun je bij mensen niet jarenlang van dichtbij volgen hoe slagaderverkalking zich stap voor stap ontwikkelt. Dankzij de ApoE*3-Leiden-muizen en andere muismodellen die destijds werden ontwikkeld, konden onderzoekers voor het eerst deze ziekte in detail bestuderen in een levend organisme."

Bovendien konden onderzoekers met de ApoE*3-Leiden-muis ook mogelijke behandelingen testen. Net als mensen reageerden de muizen op vrijwel alle cholesterolverlagende medicijnen zoals onder andere statines. "Een model dat ziek wordt, is interessant. Maar een model dat ook reageert op dezelfde medicijnen als patiënten, is pas echt waardevol", zegt hoogleraar Patrick Rensen.

Een upgrade naar versie 2.0

Hoewel de ApoE*3-Leiden-muis een grote stap vooruit was, bleef er een belangrijk verschil tussen mensen en muizen bestaan. Rensen: "Mensen hebben CETP, een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij het transport van cholesterol in het bloed. Gewone muizen hebben dit eiwit van nature niet." Daarom voegden onderzoekers in 2006 ook het menselijke CETP-gen toe. Zo ontstond de ApoE*3-Leiden.CETP-muis, die de vetstofwisseling van mensen nog beter nabootst.

Die toevoeging bleek een schot in de roos. De nieuwe ApoE*3-Leiden.CETP-muizen ontwikkelden maar liefst zeven keer meer slagaderverkalking dan de oorspronkelijke ApoE*3-Leiden-muizen.

De tekst gaat verder onder het informatieblok.

<https://www.lumc.nl/actueel/2026/muis-helpt-hartonderzoek>