



Programma Humane Meetmodellen 1.0

Gehonoreerde projecten

Publiekssamenvattingen



Publiekssamenvattingen gehonoreerde projecten

1. Validation of Human Cancer Organoids for Drug Development and as Predictive Models for Drug Response.

Consortiumleider/penvoerder: Prof. dr. Hans Clevers

Consortiumpartners: Hubrecht Instituut – onderzoeksinstituut van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (HI-KNAW), Hubrecht Organoid Technology (HUB), Crown Bioscience International

Looptijd: 48 maanden

Tumoroids voor de ontwikkeling en validatie van geneesmiddelen

De organoid-technologie is een Nederlandse vinding en heeft inmiddels een grote vlucht genomen in de academische wereld. Organoids zijn het beste te omschrijven als mini-orgaantjes in een kweekschaal: klompjes cellen die rechtstreeks vanuit gezond en ziek weefsel (bijv. een tumor) van patiënten in kweek worden gebracht. Cruciale eigenschappen van het oorspronkelijke weefsel blijven behouden, waarmee een organoid beschouwd kan worden als een “patiënt-in-the-lab”.

Dit onderzoek beoogt de organoid-technologie te valideren als industriestandaard. Op deze manier kan de technologie ingezet worden voor geneesmiddelenontwikkeling en ‘personalized medicine’. Het onderzoek richt zich op diverse vormen van kanker; hoofd-hals tumor, leverkanker en baarmoederhalskanker en hoopt daarmee te zorgen voor een versnelling van het gebruik van de organoid-technologie in het oncologische veld.

Bij hoofd-hals tumor patiënten worden in dit onderzoek organoiden opgezet om geneesmiddel/bestralingsgevoeligheid van tumor-organoiden rechtstreeks te vergelijken met de klinische patiënt-respons. De eerste ‘real-world trial’ om de voorspellende waarde van het gebruik van organoids voor kankeronderzoek vast te leggen. Voor lever- en baarmoederhalskanker patiënten wordt het kweken van organoids geoptimaliseerd om therapieën te verbeteren. Tot slot worden er organoid-modellen ontwikkeld voor het testen van nieuwe geneesmiddelen-combinaties op het gebied van immunotherapie

2. Building a multi-tissue microfluidics system of metastatic potential - BIOMEPE

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Ir. Wytske M. van Weerden

Consortiumpartners: Erasmus University Medical Center Rotterdam, In Sphero AG

Looptijd: 36 maanden

Biologische test voor het metastaserende vermogen van tumorcellen naar gezond weefsel

Prostaat- en borstkanker worden gekenmerkt door uitzaaiingen naar bot en in een later stadium een verhoogde kans op leveruitzaaiingen. Voor het tegengaan van uitzaaiingen, zijn betere therapieën nodig.

In dit onderzoek wordt een biologische test ontwikkeld dat in staat is om nieuwe stoffen te ontwikkelen en selecteren op hun effect op invasief gedrag van circulerende tumorcellen. We bouwen een kweekstelsel waarbij prostaatkankercellen als circulerende tumorcellen in een vloeistofstroom langs gezond menselijk lever en bot mini-weefsels worden geleid. Met behulp van fluorescente labels aan de tumorcellen kan indringing in de mini-weefsels worden geregistreerd. Deze technologie en de daarbij noodzakelijke celdetectie-methode zullen worden ontwikkeld met behulp van menselijke prostaatkankercellen en mini-weefsels van gezond menselijk lever en bot.

De ontwikkeling van een biologische test voor invasief gedrag van circulerende tumorcellen is een belangrijke stap in de transitie van een onderzoeksveld dat gedomineerd wordt door dierexperimentele studies naar nieuwe, innovatieve, op menselijk weefsel-gebaseerde kweeksystemen. Deze bioassay kan derhalve het aantal dierexperimenten dat gebruikt wordt in metastase-onderzoek en voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën, drastisch verminderen. Het multi-weefsel kweekstelsel zal ook getest worden voor andere solide tumoren met een vergelijkbaar uitzaaiingsprofiel naar lever, zoals voor borst en spier-invasieve blaaskanker.

3.Platform for Alternative Skin Tests for sustainable future science (PAST4FUTURE)

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Ellen van den Bogaard

Consortiumpartners: Radboud universitair medisch centrum, Radboud Universiteit, VU medisch centrum, Leids Universitair Medisch Centrum, Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra in Nederland, CELLnTEC Advanced Cell Systems AG, TropiQ Health Sciences

Looptijd: 48 maanden

Platform voor alternatieve huidmodellen voor duurzame toekomstige wetenschap

Onze gezondheid is in grote mate afhankelijk van een goed functionerende huid. Helaas leiden veel mensen aan huidziekten, variërend van goedaardige milde aandoeningen tot ernstigere chronische ontstekingsziekten zoals psoriasis, atopisch eczeem en huidkanker.

Humane huidmodellen zijn een bewezen goed alternatief voor proefdieren en bieden veel mogelijkheden voor onderzoek naar de huidfunctie, huidziekten en het testen van geneesmiddelen. Vanuit wetenschappelijk en ethisch oogpunt zijn deze humane meetmodellen onmisbaar in het onderzoeksveld. De huid van de muis is namelijk wezenlijk anders dan die van de mens. De toepassing van deze huidmodellen in de fundamentele wetenschap blijft echter achter, omdat moleculaire manipulatie niet mogelijk is in de gestandaardiseerde, commercieel verkrijgbare huidmodellen.

Met dit project wordt een nieuw platform opgericht: "Platform voor alternatieve huidmodellen voor duurzame toekomstige wetenschap", afgekort PAST4FUTURE. Het platform heeft als doel algemene, veelzijdige en duurzame materialen en technologieën te genereren voor de ontwikkeling en implementatie van weefselkweek modellen (huid organoiden). Dit zijn in feite kleine stukjes gekweekte huid, waarin huidbiologie en huidziekten bestudeerd kunnen worden en nieuwe geneesmiddelen kunnen worden getest. Het openbaar maken van de ontwikkelde technologieën in PAST4FUTURE creëert een krachtig momentum om het experimenteel en industrieel gebruik van humane huidmodellen te stimuleren.

4.Towards osteoarthritis fingerprinting – combining imaging biomarkers and multi-organ-on-chip technology for improved in vitro models

Consortiumleider/penvoerder: Prof. dr. Marcel Karperien

Consortiumpartners: Universiteit Twente, Erasmus Medisch Centrum, Percuros B.V., Stichting Proefdiervrij

Looptijd: 36 maanden

Ontwikkeling van een “multi-orgaan-op-chip model’ voor het testen van de pathofysiologie van artrose

In Nederland zijn er meer dan 1.4 miljoen patiënten die aan artrose lijden. Ondanks decennia van klinische onderzoeken is een genezende behandeling nog niet gevonden. Een essentieel probleem hierin is het gebrek aan een representatief menselijk test model. In dit project wordt dit probleem aangepakt door een menselijk in vitro model, een zogenaamd gewricht-op-chip, te ontwikkelen. Er wordt een nieuw testplatform opgezet en getest dat geschikt zal zijn om meerdere vraagstukken betreffende de pathofysiologie van artrose te beantwoorden. Het model is een volledig autonome nabootsing van het menselijke gewricht waarin essentiële weefsels die hard getroffen worden door artrose getrouw worden nagebootst in één kweekplatform. Daarnaast is het model ook geschikt om de fysieke belasting mee te nemen, namelijk door de complexe bewegingen van onze gewrichten tijdens beweging na te bootsen.

Het consortium verwacht met dit platform de ontwikkeling en klinische translatie van effectieve artrose medicijnen te versnellen. Tevens draagt het bij aan de verdere ontwikkeling van innovatieve technologieën voor multi-orgaan/weefsel modellen en een volgende generatie orgaan-op-chip modellen, zodat het gebruik van dierproeven geminimaliseerd kan worden en voor bepaalde testen zelfs vervangen.

5. Drug disposition On-a-Chip: a multi-organ-on-chip model tailored to mimic ADME/PK in vitro

Consortiumleider/penvoerder: Prof. dr. Roos Masereeuw

Consortiumpartners: Universiteit Utrecht (Farmaceutische wetenschappen, Bètafaculteit en Klinische wetenschappen van gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde), TNO, Novartis Pharma AG, Nestegg Biotech BV, Cell4Pharma

Looptijd: 48 maanden

Wat doet een lichaam met een geneesmiddel? Menselijk weefsel op een chip geeft inzicht

Het ontwikkelen van nieuwe medicijnen is een traag en kostbaar proces. Slechts één op de negen kandidaten resulteert in een nieuw medicijn. De belangrijkste oorzaak is dat een nieuwe stof niet zo effectief of veilig blijkt te zijn als eerder werd voorspeld op basis van, voornamelijk op proefdieren gebaseerde, resultaten. Dit komt voor een groot deel doordat de opname, verspreiding door het lichaam, het metabolisme en de uitscheiding van een medicijn in een proefdier heel anders kunnen verlopen dan in de mens.

In dit project worden verschillende ontwikkelingen op het gebied van orgaankweken gecombineerd in één model dat erop gericht is om het verloop “*in vitro*” (buiten het lichaam van het mens) van een geneesmiddel na te kunnen bootsen. Vier “Organ-on-Chip” (OoC) modellen, die de belangrijkste orgaansystemen vormen voor opname, verdeling, omzetting en uitscheiding van geneesmiddelen, worden zodanig aan elkaar gekoppeld dat dit sterk lijkt op hoe deze organen in ons lichaam samenwerken. De humane darm-, nier-, lever- en galgangmodellen zijn reeds individueel ontwikkeld en vormen de basis van het complete OoC-model.

Dit project zal resulteren in een modulair model dat een grote bijdrage kan leveren aan de ontwikkeling van medicijnen.

6. Brain@home: real-world clinical neurophysiological and neurobehavioral markers as novel human measurement models for personalised treatment in epilepsy and migraine

Consortiumleider/penvoerder: Dhr. dr. R.D. Thijs

Consortiumpartners: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) Kempenhaeghe, Universiteit Leiden (UL), Universiteit Utrecht (UU), Twente Medical Systems International B.V. (TMSi), Clinical Science Systems (CSS)

Looptijd: 48 maanden

Brain@home; meten van hersenactiviteit in de thuisomgeving

Epilepsie en migraine zijn veelvoorkomende hersenaandoeningen. Patiënten hebben last van aanvallen die veel impact hebben op het dagelijkse functioneren. Een goede behandeling van epilepsie en migraine wordt sterk belemmerd door het ontbreken van goede manieren om de veranderde hersenactiviteit te meten. Het meten is moeilijk, omdat de aanvallen er maar even zijn en de hersenactiviteit zich na een aanval weer herstelt. Hersenmetingen in het ziekenhuis bieden daarom vaak geen uitkomst. Het is maar een momentopname en de ziekenhuisomgeving is onvergelijkbaar met de thuisomgeving alleen al omdat belangrijke stressfactoren die aanvallen kunnen uitlokken hier ontbreken. Het ontbreken van goede metingen kan ertoe leiden dat een diagnose te laat gesteld wordt of dat iemand een verkeerde behandeling krijgt.

Er wordt al vele jaren gezocht of proefdieronderzoek kan helpen, maar de waarde voor de klinische praktijk blijft beperkt. Aanvallen bij proefdieren moeten opgewekt worden en de dieren worden vaak maar korte tijd gevolgd in een kunstmatige omgeving.

Nieuwe technieken om hersenactiviteit te meten bieden een unieke kans om nieuwe meetmodellen te ontwikkelen als alternatief voor proefdieronderzoek. Met Brain@home willen we met slimme EEG caps en het monitoren van smartphone gebruik aanvallen beter meten & voorspellen en zo de behandeling van epilepsie en migraine verbeteren.

7. Bio-Informatic Qualification of Multi-organ disease Models: Evolution Through in vitro and Computational Symbiosis

Consortiumleider/penvoerder: Dr B.W.M. van Balkom

Consortiumpartners: UMC Utrecht, TissUse GmbH, Certara UK Ltd

Looptijd: 48 maanden

Complexe ziekten in het lab onderzoeken door een symbiose tussen orgaan-op-een-chip- en computermodellen

In de Westerse wereld nemen leeftijd- en leefstijl-gerelateerde ziekten, zoals diabetes, hart- en vaatziekten en nierziekten drastisch toe. Onderzoek is nodig om hier effectieve therapieën voor te ontwikkelen. Wat dit onderzoek complex maakt is dat in dergelijke ziekten verschillende organen elkaar negatief kunnen beïnvloeden. Zo kan diabetes leiden tot chronische nierschade, en is chronische nierschade een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hartfalen.

Dankzij nieuwe ontwikkelingen waardoor menselijke organen beter nagebootst kunnen worden in het lab, zoals 3D-kweekmethoden en de organoïdenttechnologie, gecombineerd met technologieën op het gebied van miniatuur circulatiesystemen is het mogelijk geworden om interacties tussen verschillende (zieke of gezonde) menselijke organen in het lab na te bootsen. Door experimentele gegevens uit deze zogenaamde "Multi-Organ-on-a-Chip" (MOC) door middel van computermodellen te koppelen aan klinische en experimentele gegevens die beschikbaar zijn in databases en in wetenschappelijke publicaties kunnen ziektemechanismen en effecten van therapieën onderzocht worden.

In dit project worden MOC modellen ontwikkelen voor twee complexe ziekten, namelijk diabetisch nefropathie, waarbij diabetes leidt tot chronisch nierfalen, en hartfalen met gepreserveerde ejectie fractie, waarin chronisch nierfalen een belangrijke rol heeft in het ontstaan en de progressie van het hartfalen, met als doel deze ziekten beter te begrijpen en mogelijke therapieën te testen.