



Programma Humane meetmodellen 1.0 en 2.0
Gehonoreerde projecten
Publiekssamenvattingen

Publiekssamenvattingen gehonoreerde projecten (op volgorde projectnummer)

1. Building a multi-tissue microfluidics system of metastatic potential - BIOMEP

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

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.

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

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Ellen van den Bogaard

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.

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

Consortiumleider/penvoerder: Prof. dr. Marcel Karperien

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.

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

Consortiumleider/penvoerder: Prof. dr. Roos Masereeuw

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 nieuwe 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.

5. 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

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.

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

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

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-Organon-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 ejection 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.

7. Virtual Cerebrovascular Responses: Modeling the human cortical vasculature to understand brain function in health and disease

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Natalia Petridou

Aandoeningen aan de kleinste vaten in de hersenen leiden vaak tot hersenschade en worden steeds vaker in verband gebracht met hersenziektes zoals de ziektes van Alzheimer, Huntington en Parkinson, alsmede andere vormen van dementie. Diagnose van dergelijke aandoeningen is echter moeilijk omdat individuele vaatjes ver beneden de detectielimiet van medische beeldvormende technieken liggen. Functionele MRI biedt wel de mogelijkheid om de gezondheid van het microvasculaire bed aan te tonen, maar de interpretatie van deze metingen is moeilijk. Binnen dit onderzoeksproject zal een computermodel van de kleinste hersenvaten en de interactie met neuronen ontwikkeld worden, welke een brug zal vormen tussen de functionele MRI en de onderliggende vaatfunctie. Dit model kan daarna gebruikt worden om functionele MRI te optimaliseren, zodat de ernst van hersenziekte beter in beeld gebracht kan worden en welke zal helpen met de interpretatie van de observaties.

Trefwoorden: computermodel, hersenvasculatuur, humaan brein, MRI, hersenaandoeningen.

8. Retina-on-Chip: Modeling and Treating Eye Diseases in a Dish

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Alex Garanto

Het oog is het venster naar de wereld om ons heen. Het gezichtsvermogen verliezen, zowel vroeger als later in het leven, is een aanzienlijke last voor patiënten. Tegenwoordig worden in toenemende mate gepersonaliseerde therapeutische benaderingen voor oogandoeningen ontwikkeld. Het oog is echter een zeer complex en gespecialiseerd orgaan en het ontbreken van relevante en robuuste modellen belemmert het begrijpen van ziektemechanismen en de ontwikkeling van effectieve behandelingen. In dit project zullen we een systeem creëren op basis van menselijke cellen om een 'oog-op-een-chip' (netvlies-op-een-chip) te ontwikkelen dat licht kan waarnemen, en dat gebruikt kan worden om oogziekten te begrijpen en behandelingen te testen.

Trefwoorden: oog; netvlies; netvliesandoeningen; blindheid; oog-op-een-chip; cellulair model; Oogziekte; maculadegeneratie; organ-on-chip

9. PROPER THERAPY: PROof-of-concePt for a human hEaRt model to test patient-specific THERAPY-responsiveness.

Consortiumleider/penvoerder: Prof. Dr. Jolanda van der Velden

Erfelijke hartspierziekten zoals hypertrofische cardiomyopathie (HCM) komen wereldwijd vaak voor. HCM is een heterogene aandoening: de ernst van de ziekte en de respons op medicijnen verschilt enorm tussen patiënten, zelfs tussen patiënten met hetzelfde genetische defect. In dit project zullen we ernstige HCM-fenotypes nabootsen in vitro met behulp van stamceltechnologie om betere menselijke hartmodellen te maken. We zullen stamcelmodellen valideren door ze te vergelijken met patiëntmateriaal en patiëntgegevens. Ons model wordt blootgesteld aan verschillende metabole stressors en medicijnen om de effectiviteit van de stamcelmodellen te laten zien in patiënt-specifieke behandelstrategieën. Kunstmatige intelligentie wordt toegepast om een high-throughput systeem te bouwen waarin medicijnen gescreend kunnen worden. Het valideren van deze menselijke hartmodellen is een essentiële eerste stap naar klinische toepassingen van stamceltechnologieën om behandelingen op maat te maken voor patiënten met een erfelijke hartziekte.

Trefwoorden: stamceltechnologie, in vitro, validatie, cardiomyopathie, precision medicine.

10. Non-invasive continuous gut microbial fermentation measurement for health and disease

Consortiumleider/penvoerder: Prof. Dr. Ellen E. Blaak

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat het darm microbioom een rol speelt in het ontstaan van chronisch metabole ziekten, inflammatoire ziekten en hersenziekten. Darm microbiota zijn in staat om onverteerbare voedingsbestanddelen te fermenteren, waardoor belangrijke metabolieten ontstaan die het metabolisme van de gastheer beïnvloeden. Medicatie, voedingsproducten en andere omgevingsfactoren kunnen de samenstelling en fermentatiecapaciteit van de darm microbiota veranderen. Een omslag in microbiële fermentatie zal bijdragen aan preventie/behandeling van ziekte. Momenteel is het niet mogelijk om microbiële fermentatie bij de mens in real-time te bestuderen, wat de ontwikkeling en het testen van nieuwe producten en behandelingen beperkt. In dit project zullen we een innovatief niet-invasief continu meetstelsel creëren en valideren om de kinetiek van de fermentatie en het metabolisme van voedsel, leefstijlfactoren of medicatie te bestuderen.

11. Interoceptive Processing Associated with Bladder Control: Mind the Gap (IP-ABC study)

Consortiumleider/penvoerder: Prof. Dr. Gommert van Koeveeringe

In een vergrijzende samenleving zijn problemen met de opslag en/of uitscheiding van urine steeds vaker voorkomend en toenemend relevant voor verzorgenden, klinici en beleidsmakers. Samen met een afname in mobiliteit, leidt dit er vaak toe dat mensen moeite krijgen zichzelf te verzorgen. Controle over de sluitspier en de blaas wordt aangestuurd door de hersenen en het ruggenmerg. Er is al veel, moeilijk vertaalbaar, proefdieronderzoek gedaan om de communicatie tussen blaas en hersenen in kaart te brengen wat nog maar sporadisch tot een verbetering van de zorg heeft geleid. In dit project wordt een nieuwe meetmethode ontwikkeld om met hersenscans in mensen een gepersonaliseerde "vingerafdruk" te maken van hersenactiviteit gerelateerd aan waarneming en controle van orgaanfuncties, zoals van blaas en sluitspier. Hiermee kunnen precieze werkingsmechanismen worden ontdekt en daardoor nieuwe behandelingen worden ontwikkeld en opgevolgd met minder gebruik van proefdieren.

Trefwoorden: Hersenen, ruggenmerg, orgaanfuncties, incontinentie

12. CONNECT: Connecting the Blood-Brain Barrier to Cerebral Organoids

Consortiumleider/penvoerder: Prof. Dr. Elly (EM) Hol

Tot op heden is het lastig om patiënten die lijden aan ernstige hersenaandoeningen effectief te behandelen. De Bloed-HersenBarrière (BHB) voorkomt dat allerlei ongewenste stoffen de hersenen in kunnen, maar houdt helaas ook geneesmiddelen tegen. Daarnaast wordt de ontwikkeling van geneesmiddelen voor hersenziektes belemmerd doordat de huidige diermodellen maar beperkt de ziekte, zoals we die kennen in patiënten, nabootsen. Er is daarom een enorme vraag naar een humaan cel-model waarin niet alleen de opname van stoffen door de BHB, maar ook tegelijkertijd de effecten hiervan op hersencellen kunnen worden getest. In CONNECT gaan we een functionele BHB aan mini-hersenen koppelen, om zo een uniek humaan meetmodel te ontwikkelen om medicatie en nutriënten te testen voor hersenziekten. Deze innovatieve aanpak leidt tot een humaan meetmodel dat dicht bij de patiënt staat dan de huidige cel en diermodellen.

Trefwoorden: Bloed-hersenbarrière, mini-hersenen, pluripotente stamcellen, 3D celweek, human meetmodel, herseninfarct, neurologische ziekten, neuroinflammatie, reactieve gliose.

13. CELLSYSTEMICS: Platform for characterisation of cellular system dynamics for tissue disease staging and programming for repair

Consortiumleider/penvoerder: Dr. Ir. K. Reesink, PhD, Maastricht UMC

Vaatweefselziekten zoals aderverkalking en aneurysmavorming hebben gemeen dat de wisselwerking tussen gladde spiercellen en het omliggende weefselnetwerk verstoord is. CELLSYSTEMICS onderzoekt welke 6 regelmechanismen hierbij een rol spelen, en waar en wanneer in het ziekteproces. Hiervoor is kwantitatief inzicht nodig in de complexe onderlinge verbanden tussen de biomechanische, biochemische en mechanobiologische mechanismen. Het onderzoek richt zich daarom op de ontwikkeling van een platform waarin de benodigde technologieën en werkwijzen worden geïntegreerd. Dit innovatieve platform maakt een uitgebreidere karakterisatie van cellen mogelijk. Door stamcellen op te werken naar zieke cellen kan zo de patiënt-eigen ziektegeschiedenis nauwgezet worden gereconstrueerd. CELLSYSTEMICS vormt zo een klinisch toepasbaar humaan meetmodel, voor de ontwikkeling van (1) preciezere diagnostiek en (2) (preventieve) behandelstrategieën waarin cellen worden ingezet voor herstel van weefsels, zoals de bloedvatwand.