

Publiekssamenvattingen gehonoreerde projecten 'Humane Meetmodellen 3: Next steps in model development'

A High throughput Organoid Platform for drug discovEry (HOPE) for rare genetic brain disorders: FOXP1 syndrome as a use case

Projectleider: Prof. dr. Willeke van Roon-Mom

Ongeveer 80% van zeldzame aandoeningen wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal, het DNA. Er zijn ongeveer 6.000 tot 8.000 van dergelijke ziekten, die de Europese bevolking treffen. Dus alle zeldzame ziekten samen zijn helemaal niet zeldzaam! Voor maar weinig van deze zeldzame ziekten is er een behandelingsoptie. Goede diermodellen zijn belangrijk voor medicijnontwikkeling maar juist voor zeldzame aandoeningen bestaan deze vaak niet. Het kweken van stamcellen van patiënten om zo de aandoening te kunnen modelleren zou een goed alternatief zijn. Daarom bouwen we het HOPE platform (High throughput Organoid Platform for drug discovEry). Dit platform bestaat uit een hersenkweekmodel (hersenorganoids), gemaakt met stamcellen, waarin we in het laboratorium medicijnen willen testen. Daarbij nemen we het FOXP1-syndroom (FOXP1S) als voorbeeld. Het FOXP1S werd geïdentificeerd in 2010 en wordt voornamelijk gekenmerkt door verstandelijke beperking en een spraak- en taalachterstand. In 2021 waren er ongeveer 100 FOXP1S patiënten gedocumenteerd. In een vorig project hebben we stamcellen die het FOXP1S genetisch defect hebben, gekweekt tot 3D hersenkweekmodellen die belangrijke kenmerken hadden die overeenkwamen met FOXP1S. Dit model willen we nu gebruiken om bestaande en nieuwe therapieën te testen. Het vernieuwende aan dit project is dat we het hersenkweekmodel op grotere schaal willen gebruiken zodat we een groot aantal behandelingen tegelijkertijd kunnen testen. We willen niet alleen meer hersenkweekmodel tegelijkertijd maken, maar ook op een grootschaliger manier metingen kunnen doen.

Het project bestaat uit de volgende stappen:

1. Het ontwikkelen van Chips waarin we hersenkweekmodel in grote aantallen kunnen kweken en analyseren,
2. Het testen van het FOXP1S model in de nieuwe Chip,
3. Het testen van bestaande medicijnen, nieuwe medicijnen en medicijnen die we kunnen hergebruiken (repurposed drugs).

Door de resultaten van ons HOPE platform te koppelen aan de ontwikkeling van relevante uitkomstmaten, zetten wij de eerste stappen richting klinische trials, voor FOXP1S en vervolgens andere zeldzame neurologische ziekten te ontwikkelen.

Omdat er geen goedgekeurde therapie voor FOXP1S is, passen artsen een 'trial and error'-benadering toe op. Naast beperkte werkzaamheid, worden ook regelmatig tegenovergestelde effecten zoals heftige bijwerkingen gezien. Stichting Kind Beter verzamelt de ervaringen van families die leven met een kind met FOXP1S. FOXP1-kinderen lijken anders te reageren op medicijnen. Omdat de 'trial and error'-benadering ook op lange termijn niet altijd tot een positief resultaat leidt, zou het een opluchting zijn voor de patiënten en de families als we voorkeursmedicijnen zouden kunnen definiëren. Dit project zou daar zeker aan bijdragen. De resultaten van dit project zullen besproken worden in consortiumbijeenkomsten waar Stichting Kind Beter onderdeel van uit maakt. Zij zullen de resultaten van dit project communiceren met hun nationale en internationale achterban via sociale media en patiënten dagen.

Het HOPE-platform is niet alleen relevant voor FOXP1S maar ook voor vele andere zeldzame hersenaandoeningen. Door de snelle technische wetenschappelijke ontwikkelingen ontstaan er nieuwe mogelijke behandelingen voor aandoeningen waar tot op heden geen medicijn was. Door minder afhankelijk te zijn van duur en langdurig experimenteel dieronderzoek en gebruik te maken van patiënt specifieke hersenkweekmodellen kan het HOPE platform een belangrijke bijdrage leveren.