

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

Midbrain organoids as a tool for pre-clinical personalized testing against schizophrenia (MO-SAIC)

Projectleider: Dr. Silvia Bolognin

Schizofrenie (SCZ) is een complexe mentale aandoening die zich uit in een veranderde perceptie van de realiteit. Geschat wordt dat 0.7-1.3% van de wereldbevolking leidt aan SCZ. De ziekte heeft een enorme invloed op de levenskwaliteit van de patiënt en is daarmee een van de belangrijkste oorzaken van invaliditeit. Ondanks dat de etiologie van SCZ bestaat uit verschillende genetische en omgevingsfactoren, is de pathofysiologie sterk verbonden met afwijkingen in de dopamine- en glutamaatsignalering. De beschikbare medicijnen zijn voornamelijk gebaseerd op selectieve dopamine-receptorremmers. Deze medicijnen zijn alleen niet effectief voor alle patiënten en brengen ernstige bijwerkingen met zich mee. Vanwege de schaarste in humaan hersenweefsel, is hedendaags onderzoek naar SCZ vooral gebaseerd op diermodellen. Een groot nadeel hiervan is dat dieren de genetische diversiteit van de patiënten missen. Ons plan is om middenhersen-organoids te maken van patiënt-afkomstige geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) om medicijnen te testen. Middenhersen-organoids scheiden dopamine uit en kunnen gegenereerd worden van elke van patiënt-afkomstige cellijn. Dit stelt ons in staat om gepersonaliseerde medicijnen te ontwikkelen. Als eerste gebruiken we iPSC-lijnen met een genetische deletie genaamd 22q11DS. 25% van de 22q11DS patiënten ontwikkelt SCZ, wat deze deletie de hoogste bekende risicofactor maakt voor de ziekte. Deze cellijnen gebruiken we verder voor de optimalisatie van de organoid-phenotypering gebaseerd op dopamine afgifte, hoge-content morfometrische analyse van neuronen en astrocyten via imaging en neuronale activiteit via een hoge-dichtheid multi-electrode array. Daarna gebruiken we iPSC-lijnen van goed gekarakteriseerde SCZ-patiënten en vergelijken we de geobserveerde fenotypes met de fenotypes die we hebben verkregen met de 22q11DS lijnen. We gaan de SCZ organoids ook blootstellen aan moleculen die ook gebruikt worden voor de behandeling van de SCZ-patiënten. Dan zullen we gaan evalueren of middenhersen-organoids gebruikt kunnen worden om medicijn-efficiëntie te voorspellen en behandelingsopties te prioriteren. Het project zal een patiënt-gecentreerd organoid platform voor medicijn-screening ontwikkelen, wat een substantieel aandeel kan leveren om diermodellen te vervangen in de context van SCZ.