

# Minidarmpjes als proefkonijn

*Onderzoekers zetten minidarmpjes in om nieuwe medicijnen te vinden voor taaislijmziekte. Hierbij richten ze zich vooral op zeldzame mutaties. ‘De impact van dit project kan fantastisch zijn.’*

In januari ging het HIT-CF-2.0-project van start. Een met € 6,7 miljoen gefinancierd Europees Horizon2020-project waarbinnen een internationaal consortium op zoek gaat naar nieuwe medicijnen voor taaislijmziekte, ofwel cystic fibrosis (CF). Hoogleraar Kors van der Ent, kinderlongarts in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht en de projectleider van dit onderzoek, legt uit: ‘We willen naar geïndividualiseerde therapieën voor taaislijmziektepatiënten. Er bestaan wel tweeduizend verschillende mutaties die het ziektebeeld taaislijmziekte geven en de meeste studies bestuderen alleen de meest voorkomende mutaties. Wij willen al die andere patiënten, een verloren groep die commercieel niet aantrekkelijk is, ook een kans op genezing geven.’

## Kweken

De deelnemers in het consortium zijn grofweg te verdelen in CF-centra, onderzoekslaboratoria, farmaceutische partners, trialcoördinatoren en patiëntenorganisaties. Van der Ent: ‘CF-centra zoals het UMC Utrecht gaan darmbiopten afnemen bij CF-patiënten. Die biopten sturen zij

naar een van de drie laboratoria in Lissabon, Leuven of Utrecht. Daar gaan de onderzoekers minidarmpjes, ofwel organoïden, kweken van het bioptmateriaal. De farmaceutische partners stellen binnenkort hun allernieuwste middelen beschikbaar en de onderzoekslaboratoria gaan die testen op de organoïden. Uiteindelijk willen ze met de beste middelen klinische trials gaan uitvoeren.’ Bij de trials kijken de onderzoekers onder meer naar longfunctie van de patiënten als uitkomstmaat.

Hoogleraar Christiane De Boeck, kinderlongarts bij consortiumdeelnemer de KU Leuven, vertelt: ‘De drie labs werken samen aan standaardisatie van de test in organoïden. De test op zich is niet zo moeilijk, maar elk detail is belangrijk. Elke variatie moeten wij eruit halen.’ Van der Ent vult aan: ‘Een organoïde dat ze in Leuven maken, moet precies dezelfde druggevoeligheid geven als een organoïde van dezelfde patiënt dat ze in Utrecht testen.’

De minidarmpjes komen voort uit een recumbiopt. De Boeck: ‘Daaruit isoleren we stamcellen. Tijdens het kweken laten we die stamcellen differentiëren in de richting van darmweefsel, maar er blijven altijd een aantal stamcellen behouden die je weer kunt splitsen in nieuwe darmpjes.’ Het voordeel van zo’n kweksysteem waaruit je voortdurend opnieuw materiaal kunt laten uitgroeien, is dat je de patiënt maar een keer lastig hoeven te vallen en je zo materiaal voor lange tijd hebt. ‘Jaar na jaar kunnen we terug naar het uitgangsmateriaal, zodat we in de toekomst ook weer nieuwe



*‘We willen naar geïndividualiseerde therapieën’*

en misschien betere medicijnen, voor diezelfde patiënt, kunnen testen', vertelt De Boeck.

De feitelijke test komt uit de koker van het UMC in Utrecht. Minidarmpjes van een gezond persoon zwellen na stimulatie van het CFTR-kanaal (zie kader), omdat er ion- en waterstromen ontstaan. Minidarmpjes van een CF-patiënt doen dat niet. Maar na toevoeging van een geneesmiddel kunnen ze tóch zwellen. Hoe meer ionkanaalfunctie er is, hoe groter het minidarmpje opzwelt. Er is geen zwelling als het geneesmiddel voor dat minidarmpje niet werkt.

De beoogde farmaceutische middelen bevinden zich nu nog in de ontwikkelingsfase. Van der Ent: 'Klinische trials waarbij we de werkzaamheid in patiënten willen aantonen, gaan pas over anderhalf à twee jaar van start. Studies waarin je veiligheid en geschikte dosering test, zoals fase 1- en

2-studies, vinden dus simultaan plaats met het verzamelen van patiëntmateriaal.'

### Uitproberen

Wat gebeurt er met de flinke som geld die het HIT-CF-project ontving? De organoïden verzamelen en maken, kost ongeveer de helft van het toegewezen projectgeld. Een ander groot deel gaat naar klinische trials, aldus Van der Ent. 'De eerste vijftig bipten zijn al genomen', vertelt hij opgetogen. Ook De Boeck is enthousiast: 'De impact van dit project kan fantastisch zijn, zowel voor patiënten met zeldzaam voorkomende mutaties. Stel, we hebben over tien jaar verschillende medicijnen, dan hoeven patiënten niet eerst het ene en dan het ander medicijn uit te proberen. Met organoïden kunnen we voorttesten en precies dat medicijn kiezen wat het best bij die patiënt werkt.' ●

### ► Taaislijmziekte

Taaislijmziekte is een ongeneeslijke genetische ziekte. Een enkele mutatie, in het gen coderend voor het ionkanaaleiwit *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), geeft een ernstig ziektebeeld. Een functioneel CFTR-eiwit stuurt het transport aan van zouten en vloeistoffen over het epitheliale celmembraan. Een gemuteerd CFTR-gen zorgt er onder meer voor dat het slijm in de longen een lijmachtige structuur aanneemt. Patiënten overlijden doorgaans als jongvolwassenen. De meest voorkomende mutatie, die verantwoordelijk is voor ongeveer 70 % van de mutante allelen, is een deletie van fenylalanine op aminozuurpositie 508.

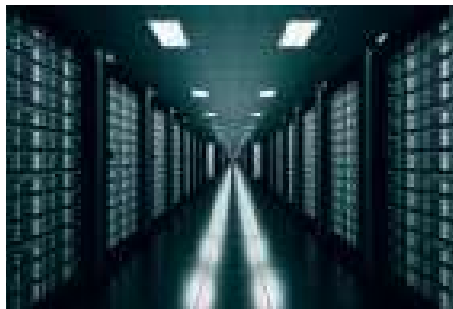
advertentie



SYCL is toepasbaar voor het realtime monitoren van diverse parameters in uw laboratorium of productieomgeving.

Het systeem is beschikbaar bedraad, draadloos of in een combinatie hiervan. Voordelen: webbased, eenmalige software licenties, windows components.

Alarmen kunnen door het systeem, via sms, e-mail, licht- of geluidsignaal genereerd worden op elke gewenste locatie.



Meer weten, bekijk onze demo op YouTube via <https://youtu.be/tHLfXEXRJuM>.

Interesse in een vrijblijvende afspraak? Neem dan contact op met onze afdeling Verkoop op het telefoonnummer 088 221 99 00 of stuur een mail aan [info@hettichbenelux.com](mailto:info@hettichbenelux.com).

Op onze website treft u een overzicht aan van alle producten die wij leveren en fabriceren voor diverse applicaties.

[www.hettichbenelux.com](http://www.hettichbenelux.com)