

# Mijn eigen organoid

Ashna Ram

**Ashna Ramkisoensing**

Ashna Ramkisoensing; A.Ramkisoensing@lumc.nl

Instantie voor Dierenwelzijn Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum

De Nederlandse overheid heeft de ambitie om als land voorloper te zijn in proefdiervrije innovaties. Onder leiding van het platform Transitie Proefdiervrije Innovatie worden onderzoekers uitgedaagd om kritisch naar hun dierproef te kijken met de vraag: "is er een alternatieve methode mogelijk?". Bij de IvD vragen wij ons dit ook af tijdens het lezen van een projectaanvraag. Immers, de Wet op de dierproeven stelt dat een dierproef alleen gerechtvaardigd is als er geen geschikt alternatief voor handen is. Maar wat zijn deze alternatieven dan? Zijn deze beschikbaar voor algemeen gebruik? En wanneer is het mogelijk om dierproeven te vervangen door bijvoorbeeld geavanceerde *in vitro* modellen? Om een beter beeld te krijgen van de huidige stand van zaken heb ik deelgenomen aan de Summer School Advanced *in vitro* models. Deze cursus vond plaats in de week van 15-19 juli, werd georganiseerd door de Universiteit Utrecht en werd ondersteund door Stichting Proefdiervrij. De cursus werd bezocht door een gemêleerd internationaal gezelschap van startende tot ervaren wetenschappers. Het was een nuttige cursus waarin ik zelf met alternatieven aan de slag kon en die mij een waardevolle blik hebben gegeven in de discussie rond alternatieven voor dierproeven.

## Traditioneel *in vitro* onderzoek

*In vitro* onderzoek met behulp van celkweek bestaat al meer dan honderd jaar en is bijzonder waardevol gebleken in onder andere toxiciteits-, proliferatie-, en expressiestudies. Vandaag de dag wordt onderzoek naar een potentieel nieuw medicijn altijd gestart met een traditioneel *in vitro* experiment. Ook ik heb tijdens mijn studie gebruik gemaakt van deze techniek. De basistechniek is straight-forward; je zaait cellen uit op de bodem van een petrischaal of kweekfles en groeit ze op met behulp van groei en/of differentiatie-medium. Vervolgens test je de stof van interesse op je cellen. Maar deze vrij simplistische vorm van celkweek heeft ook een »

nadeel. De transleerbaarheid van deze *in vitro* assays is relatief laag. Dat betekent dat de resultaten *in vitro* in veel gevallen niet overeen met de effecten die *in vivo* in het diermodel worden gevonden. De reden hiervoor is dat bij traditionele cellkweek vele belangrijke eigenschappen van een weefsel of orgaan ontbreken.

### Geavanceerde *in vitro* modellen

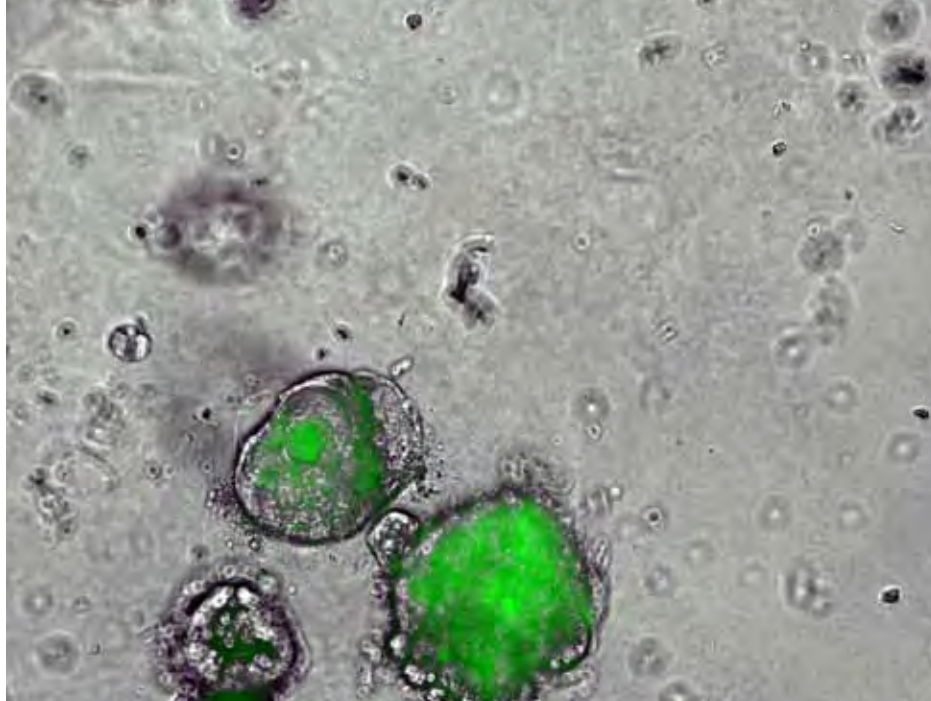
De laatste jaren is er veel geïnvesteerd in geavanceerde *in vitro* modellen die de eigenschappen van weefsels beter nabootsen. Zo bestaan er inmiddels verschillende modellen voor de hersenen, de longen, het hart en de darmen. Een goed functionerend 'mini-orgaan' ofwel organoïd is opgebouwd uit verschillende celtypes die interactie met elkaar hebben, of wel direct, of via een membraan of via medium. Het is daarbij ook mogelijk dat de cellen uit zichzelf een 3-dimensionale (3D) configuratie aannemen of gekweekt worden op een 3D ondergrond of matrix. Een ander bijkomend voordeel is dat organoïds opgekweekt kunnen worden uit patiëntenmateriaal, waarop therapieën kunnen worden uitgetest. Professor Beekman van de Universiteit Utrecht hield een inspirerende presentatie over een patiënt met zeldzame vorm van cystic fibrosis die was geholpen met een therapie die is ontwikkeld dankzij de *in vitro* kweek van patiënt-eigen epitheel cellen. Deze vorm van personalized medicine levert voor de kliniek meer informatie op dan wat verkregen kan worden met behulp van een dierproef, waardoor het de potentie heeft om specifieke dierexperimenten te vervangen.

### Praktische opdrachten

Door SYRACLE Radboud UMC werd er een workshop "Systematische literatuuronderzoek voor dierexperimenteel onderzoek (SYRACLE)" verzorgd waarin de meerwaarde van systematische literatuuronderzoek als basis van dierexperimentele studies werd benadrukt. Daarnaast werd er een introductie gegeven in farmaco-kinetische modellen en het *in silico* modelleren van de beweging van toxische stoffen en de concentratie ervan in de verschillende lichaamscompar-

*Afbeelding 1: In de organoïds zonder behandeling (controle) zou de kleurstof in het lumen terecht moeten komen en in de organoïds met de remmer zou de kleurstof in de cellen moeten accumuleren.*





Afbeelding 2: Organoids met behandeld met een transportfunctieremmer. Hier zou de kleurstof in de cellen moeten accumuleren.

timenten over tijd. Het combineren van deze *in silico* modellen kan in de toekomst het aantal dierproeven voor bijvoorbeeld toxiciteitsstudies omlaag brengen.

Ook was er tijd ingeroosterd om onze handen uit de mouwen uit de laboratoriumjas te steken. We kregen de opdracht om zelf lever organoïds te kweken en deze te testen op transportfunctie. Of het is gelukt kun je zelf beoordelen (zie afbeelding 1 en 2), maar het was in ieder geval erg leuk en interessant om zelf met organoïds aan de slag te gaan!

## Uitdagingen

Tijdens de cursus zijn er veel verschillende modellen en technieken de revue gepasseerd. Ik ben overtuigd van de wetenschappelijke relevantie van deze innovatiemodellen. Uit onderzoek is ook gebleken dat de effecten in geavanceerde *in vitro* modellen overeenkomen met de effecten *in vivo*. In mijn werk bij de IvD ga ik onderzoekers meer gericht vragen naar het vooronderzoek *in vitro* en om waar mogelijk ook gebruik te maken van geavanceerde modellen. We zijn bezig om te inventariseren welke modellen al in huis zijn bij onze instellingen. De implementatie van de innovatieve modellen als vervanging van de dierproef ligt denk ik iets ingewikkelder. Voor het opzetten van een techniek is, naast tijd en geld, in veel gevallen biologische en technische kennis nodig. Een samenwerking tussen een academisch medisch centrum en een technische universiteit kan een uitkomst bieden. Ook zal het model gevalideerd moeten worden, maar hoe valideer je een nieuw model? Ook hier zal nog nader onderzoek naar gedaan moeten worden. Dus persoonlijk denk ik dat de geavanceerde technieken nog niet direct binnen handbereik van onderzoeker liggen. Daarom betwijfel ik of deze technieken op korte termijn, zeg bij 2025, volledig het onderzoek wat nu in dierproeven gedaan wordt kan overnemen. Dat zeggende, ik denk dat Nederland in die tijd zeker koploper zal zijn in proefdiervrij innovaties!

## Literatuur

Kratochvil et al. (2019). *Engineered materials for organoid systems*. Nature Reviews Materials 4: 606-622

«