

Pijler Modelsystemen

Contactpersonen UMD bestuur: Dirk Lefeber (Radboudumc), Irene Keularts (MUMC+)

1. Probleem/unmet (medical) need

“Inzicht in de onderliggende mechanismen van erfelijke metabole ziekten is van essentieel belang om nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen.” (Kennisagenda Erfelijke Metabole Ziekten, vraag 3). Waar onderzoek naar metabole ziekten zich tot nu toe met name richt op het onderliggende genetisch defect door onderzoek op metaboliet-, enzym-, en genniveau, vraagt dit een meer systeem-biologische kijk op metabole ziekten. Het deficiënte enzym is immers onderdeel van een groter geheel en steeds vaker zien we dat biologische afwijkingen in verder afgelegen processen het klinisch beeld bepalen.

“Hoe kunnen therapievormen worden ontwikkeld voor de grote groep erfelijke metabole ziekten waarvoor nog geen therapie beschikbaar is?” (Kennisagenda Erfelijke Metabole Ziekten, vraag 7). Aangezien hypothesen voor een nieuwe vorm van therapie niet meteen in patiënten getest kunnen worden zijn modelsystemen nodig. Alhoewel diverse modelsystemen (organismen, cellen) voor individuele metabole ziekten al sterk hebben bijgedragen aan ontwikkeling van therapie is het voor veel modellen, waaronder moderne human organ on chip models en computermodellen, nog niet goed mogelijk om het metabolisme in detail te onderzoeken.

Binnen het UMD is al veel kennis en expertise aanwezig om deze beide vragen aan te kunnen pakken, echter, vaak is deze nog versnipperd aanwezig.

2. Oplossing

De overkoepelende oplossing is het beschikbaar maken van experimentele en computationele modelsystemen, die een versnellende rol spelen in het ontwikkelen van therapieën voor metabole ziekten. Ondersteunende oplossingen daarbij zijn hoe we dit (enigszins) gemeenschappelijk kunnen doen in het UMD en hoe we kunnen zorgen voor een ‘lerende’ organisatie (m.a.w. dat data geproduceerd uit UMD/Metakids projecten ook breed het onderzoek in het UMD ten goede komen).

Goede modelsystemen kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het inzicht in ziektemechanismen en als platform dienen om hypothesen voor nieuwe therapieën te testen. Dit gaat hand in hand, waarbij (nieuwe) ziektemechanismen gebruikt zullen worden als uitleesmaat voor de te testen behandelingen maar soms ook al direct inzicht geven hoe een metabole ziekte beter behandeld kan worden, bijvoorbeeld door supplementen.

De werkgroep kan de hieronder genoemde onderwerpen als leidraad gebruiken om deze pijler uit te werken:

- Wat is een goed modelsysteem om metabole ziekten te onderzoeken?
- Hoe kunnen we de ‘voorspellende’ waarde van modelsystemen vergroten voor uiteindelijk effectieve therapie?
- Hoe kunnen genetische vormen van therapie getoetst worden in modelsystemen? (ism pijler Genetische therapie)
- Hoe kunnen *nutrients/drug repurposing* getoetst worden in modelsystemen? (ism pijler Voeding en geneesmiddelen)
- Hoe kunnen moleculaire afwijkingen in modelsystemen bijdragen aan het vinden van nieuwe “therapiemarkers” om behandelingen in patiënten te vervolgen? (ism pijler Datasharing en implementatie)

3. Doelstellingen

Doelstellingen zullen door de werkgroep zelf nog nader worden geformuleerd. Voorbeelden van doelstellingen waaraan wordt gewerkt en die verder uitgewerkt kunnen worden binnen deze pijler zijn:

- Ontwikkelen van een UMD kennishub rondom modelsystemen, incl. overzicht beschikbare (dier)modellen en computationele modellen.
- Ontwikkelen van human organ-on-chip modellen voor metabole ziekten, waarbij onderzoek van metabolisme en fysiologie gecombineerd is. En hierbij continuering/uitbouwen van de samenwerking UMD met hDMT (zoals ingezet tijdens de eerste 5 jaar van UMD).
- Molecular profiling (metabolomics, proteomics, RNA, etc) in modelsystemen om ziektemodellen beter te karakteriseren en voorspelling van therapeutic targets, incl mogelijkheden voor modeling.
- Protocollen voor toepassen genetische vormen van therapie in modelsystemen.
- Molecular profiling van moleculaire interventies (drug repurposing/nutrients/genetic) om het effect beter te leren voorspellen.

4. Methodes/activiteiten

De werkgroep zal haar doelstellingen uitwerken in concrete activiteiten. Men kan denken aan:

- Samenbrengen van UMD onderzoekers op dit onderwerp om projecten en aanvragen te bespreken (ongeacht bron financiering).
- Organiseren UMD webinar; knowledge dissemination op nieuwste inzichten.
- Faciliteiten voor onderzoek in modelsystemen toegankelijk voor UMD gelieerde centra.
- Uitwerken subsidie calls die als basis kunnen dienen voor Metakids projectrondes:
 - Waar zou in de call aandacht voor moeten zijn? Doel, scope, randvoorwaarden, etc.
 - Met welke andere pijlers zou de call gecombineerd kunnen worden?
 - Onderzoek proactief de opties met pijler Genetische therapie, met pijler Voeding en geneesmiddelen
- Catalyst grant-aanvragen stimuleren.
- Communicatie / zichtbaarheid van het UMD en de pijler vergroten.

5. Deliverables en tijdsplan

- Werkgroep samenstellen: Q2 2024
- Overlegstructuur vaststellen: Q3 2024
- Projectplan schrijven inclusief begroting voor Metakids *multiplier* en *innovation* funding projecten indien calls beschikbaar, voor het versterken van modelsystemen bij metabole ziekten: Q3 2024
- Inventarisatie mogelijkheden grote projecten binnen UMD: Q3-4 2024
- Overleg tussen werkgroep en kartrekkers grote projecten om te kijken hoe UMD dit kan ondersteunen: 1-2 x per jaar
- Verder valt te denken aan: ondersteuning Metakids bij calls therapie, updates van de nieuwsbrief op het gebied van modelsystemen, presentatie van activiteiten op ESN meeting.

6. Beoogde output en impact

- Samenwerking UMD onderzoekers.
- Jaarlijkse bijdrage aan UMD/ESN symposia/webinars.

- Goedgekeurde “innovation funding” UMD voor 1 project.
- Metakids research grant en/of Catalyst grant goedgekeurd op gebied modelsystemen.
- Ondersteuning minimaal 1 groot project.

7. Team en partners

- Werkgroep binnen pijler
- Researchgroepen
- Expertisecentra
- Patiëntenverenigingen
- ERNs

8. Categorieën volgens Metakids subsidiematrix

Ondersteuning: alle grant types in *Research funding*.

Eigen projecten: *Catalyst grants*, *Multiplier funding* en *Innovation projects*.

Category	Grant type ¹	Purpose
Research funding <i>yielding novel insights</i>	Excellent research	Supporting excellent, individual researchers in different stages of their career. Often not limited to a specific thematic call topic.
	Thematic research	Supporting excellent research groups to research a specific thematic topic, in line with the Knowledge agenda.
	Catalyst grants	Provide limited budget to work out first ideas, to collect data or to work out a concept for a new research project.
Multiplier funding <i>yielding additional funding</i>	Grant development support	Provide funds for hiring consultants to develop a successful large grant application (e.g. large NWO or EU grants).
	In cash matching	Provide in-cash funding for large funding programmes that require in-kind or in-cash contributions from academy and/or industry.
Innovation funding <i>yielding 'ready-to-use' services, products and networks</i>	Innovation projects	Provide funds for developmental work that is close to implementation in daily practise (research, patient, or clinical daily practise). This could include improvements in healthcare provision, collaboration and data-sharing for all UMD-members. This grant type is firstly accessible for UMD-wide applications only. In case this does not yield a timely, competitive UMD-wide application, Metakids may open the call for other collaborative grant applications.
	UMD core funding	Overarching, supporting activities