

Organoid Model

Establishment of canine intestinal organoids as alternative model for the assessment of biologics and drugs

Programm / Ausschreibung	Bridge, Brückenschlagprogramm, 26. Ausschreibung Bridge 1	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.04.2018	Projektende	31.08.2021
Zeitraum	2018 - 2021	Projektlaufzeit	41 Monate
Keywords	intestinal organoids; canine; Clostridium difficile; secretory IgA;		

Projektbeschreibung

Bakterielle, gastrointestinale Erkrankungen stellen die Medizin und Veterinärmedizin vor große Herausforderungen, da sie häufig vorkommen und enteropathogene Bakterien zunehmend aggressive, antibiotikaresistente Stämme ausbilden. Entsprechend nimmt die Erforschung solcher Erkrankungen einen hohen Stellenwert ein. Sie stützt sich dabei nach wie vor auf Tiermodelle, die das Infektions- und Krankheitsgeschehen nicht Art- und naturgetreu widerspiegeln. In den letzten Jahren wurde daher intensiv an der Entwicklung aus Stammzellen gezüchteter spezie- bzw. patientenspezifischer Miniaturorgane, so genannter Organoiden, gearbeitet. Diese stellen eine naturgetreue Abbildung des zu erforschenden gastrointestinalen Abschnitts dar und können dreidimensional über längere Zeit kultiviert werden. In der Humanmedizin werden intestinale Organoiden bereits äußerst erfolgreich zusätzlich oder alternativ zu Tiermodellen eingesetzt, um die Darmentwicklung, Homöostase, Wechselwirkungen mit dem Darmmikrobiom und intestinale Krankheitsprozesse zu studieren. In der Veterinärmedizin stehen erst seit diesem Jahr Ileum-Organoiden relevanter Haus- und Nutztiere zur Verfügung, welche jedoch noch unzureichend charakterisiert sind.

Clostridium difficile ist ein gut charakterisierter, medizinisch und veterinärmedizinisch relevanter bakterieller Erreger, dessen Toxine A und B die Integrität der Darmwände zerstören. *C. difficile*-assoziierte Darmerkrankungen treten vor allem in Folge einer Antibiotika-Therapie auf, die die natürliche Darmflora dezimiert. Im Humanbereich ist es bereits gelungen, intestinale Organoiden als *Clostridium difficile*-Infektionsmodell zu etablieren.

In unserem Bestreben, die Organoidtechnologie an der Universität für Veterinärmedizin einzuführen, schlagen wir vor, erstmals

- canine Duodenum-, Jejunum- und Colon-Organoiden zu etablieren
- ein auf diesen Organoiden basierendes Bakterieninfektionsmodell am Beispiel *C. difficile* zu generieren
- den wissenschaftlichen Nutzen dieser *C. difficile*-kolonisierten Organoiden als Modell zur Evaluierung therapeutischer Wirkstoff am Beispiel Toxin-neutralisierender natürlicher versus rekombinanter sekretorischer IgA-Antikörper zu untersuchen
- und zu diesem Zweck mit einem murinen Standard-*C. difficile* Infektionsmodell zu vergleichen.

Aufgrund der einschlägigen wissenschaftlichen und technischen Erfahrung der Projektpartner und -mitarbeiter ist mit einer erfolgreichen Durchführung des Projekts zu rechnen. Wir erwarten, grundlegende neue Erkenntnisse hinsichtlich der Generierung und der Verwendbarkeit unterschiedlicher, caniner intestinaler Organoiden zu erhalten. Letztere sollen helfen,

diese Technologie weiter zu optimieren und auf andere tierische Organe und relevante Tumoren auszudehnen. Darüber hinaus sollen eindeutige Daten zum Toxin-neutralisieren Potential der getesteten Antikörper generiert werden, so dass selbige gemeinsam mit der untersuchten Organoidtechnologie einer baldigen Vermarktung zugeführt werden können.

Abstract

Bacterial GI disease constitutes a challenging medical and veterinary problem because of its high incidence and the increasing occurrence of antibiotic-resistant strains. Therefore, human and animal research focuses since many years on elucidating the biological mechanisms underlying the complex interplay between intestinal epithelia, the microbiota, the (secretory) immune system, and bacterial pathogens for the development of more efficient therapeutic strategies. In this context, research still relies on animal models, which do not mimic GI infection and associated disease in an authentic and species-specific manner. This led to the emergence of a new model system, i.e. stem cell-derived self-organizing species- or even patient-specific miniature organs termed organoids. The latter authentically portray the intestinal segment of interest and can be cultured in 3D over a long period of time. Human intestinal organoids are increasingly used in addition to or instead of standard animal models to study intestinal morphogenesis, homeostasis, gut-microbiome interaction, and pathogenic processes.

Veterinary research is only beginning to exploit organoid technology, with the first ileum organoids derived from companion and farm animals being presented this year.

Clostridium difficile is a well-characterized bacterial human and animal pathogen secreting two toxins (A, B), which are known to destroy the integrity of the intestinal epithelial barrier. *C. difficile*-induced disease mainly occurs following antibiotic therapy, which negatively affects the gut microbiota. Human intestinal organoid-based *C. difficile* colonization models have already been established to study disease pathogenesis on molecular level.

In accordance with pioneering objective to introduce organoid technology at the University of Veterinary Medicine, we propose to

- establish canine duodenal, jejunal and colonic organoids
- generate bacterial infection models based on these organoids using the example of *C. difficile*
- determine the scientific merit of these *C. difficile*-colonized canine organoids as drug assessment models using the example of Toxin A/B-neutralizing natural versus recombinant secretory IgA antibodies
- and, for this purpose, also compare the canine organoid-based with a standard murine *C. difficile* infection model

Based on the comprehensive scientific and technical expertise of project partners and co-workers, it is anticipated that this project will be carried out successfully without serious drawbacks. We expect to gain fundamental new insights regarding the generation and applicability of different types of canine intestinal organoids, that will help us to further refine this technology and to extend it to other animal organs and relevant tumors. Moreover, we will gather significant data regarding the toxin-neutralizing potential of the tested antibodies. Hence this project has a high potential for pioneering the mid-term commercialization of both technologies.

Projektkoordinator

- Veterinärmedizinische Universität Wien Klinisches Department für Kleintiere und Pferde

Projektpartner

- The Antibody Lab GmbH