

PPS-eindrapportage

Algemene gegevens	
PPS-nummer	
Titel	Chemotherapy-induced mucositis: The role of intestinal microbial flora in pathogenesis and recovery
Roadmap/Koepel	
Uitvoerende kennisinstelling(en)	<i>Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Kindergeneeskunde, subafdeling Kinderoncologie</i>
Projectleider onderzoek (naam en emailadres)	Dr W.J.E. Tissing w.j.e.tissing@umcg.nl
Penvoerder PPS (namens private partij)	Dr L. Harthoorn lucien.harthoorn@nutricia.com
Contactpersoon overheid	
Werkelijke startdatum	1 april 2015
Werkelijke einddatum	30 maart 2019
Korte omschrijving inhoud (bij voorkeur 4 regels, max. half A4)	Gastrointestinal mucositis is a severe side effect of the treatment of cancer patients and is associated with nutrient maldigestion and malabsorption, leading to worsening of the nutritional state and outcome. Pathophysiologically, mucositis is caused by damage to the stem cells in the crypts of the gut. During mucositis, we found both in patients and in a rat model of chemotherapy induced gastro-intestinal mucositis a major decrease in the number and diversity of bacteria in the gut during mucositis. The presented project aims to intervene in the mucositis process. A methotrexate (MTX)-induced mucositis rat model was used to study the relationship between intestinal microbiota and mucositis in general. An intestinal organoid model was validated and nutritional components will be tested on their protective effect. The rat model will be used to test/ validate the possible effects of the <i>in vitro</i> selected nutritional interventions at the level of mucosal damage, inflammation, histology and relevant biomarkers.

Goedkeuring penvoerder / consortium

De eindrapportage dient te worden besproken met de penvoerder/het consortium. De TKI's nemen graag kennis van evt. opmerkingen over de rapportage.

De penvoerder heeft namens het consortium de eindrapportage	<input checked="" type="checkbox"/> goedgekeurd <input type="checkbox"/> niet goedgekeurd
Evt. opmerkingen over de eindrapportage:	The PhD student is at the time of this PPS-eindrapportage in the third year of his PhD program.

Mutaties ten opzicht van het oorspronkelijke projectplan en follow-up

Zijn er wijzigingen geweest in het consortium / de projectpartners? Zo ja, benoem deze.	No
Zijn er inhoudelijke wijzigingen	No

geweest in het project?	
Is er sprake van knelpunten bij de uitvoering van het project?	No
Is er sprake van afwijkingen van het ingezette budget/de begroting?	No
Is er sprake van een octrooi-aanvraag (evt. first filing) vanuit deze PPS?	Tot op heden zijn er naar aanleiding van resultaten uit dit project geen octrooien aangevraagd.
Is er sprake van spin-offs (contract-onderzoek dat voortkomt uit dit project, aanvullende subsidies die zijn verkregen of spin-off bedrijvigheid)	Tot op heden zijn er geen spin-offs.

Resultaten en deliverables	
1. Welke deliverables zijn opgeleverd? (geef een korte beschrijving per deliverable uit het projectplan)	A. Depletion of the gut microbiota by antibiotics in MTX treated rats resulted in a worsening of the mucositis. Therefore our interim conclusion is that a normal bacterial flora prevents deterioration of mucositis. To further prove this conclusion we are currently performing experiments in which the MTX induced reduction/ change in gut microbiota composition is restored by faecal transfer. B. The validation of an <i>in vitro</i> organoid model for testing nutritional components is almost completed. First intervention studies are currently under way C. In the coming year both a prebiotic mixture and the components tested in the <i>in vitro</i> model will be studied in the MTX induced mucositis rat model
2. Indien bepaalde deliverables niet gehaald zijn, wat was daarvoor de reden?	It is expected that within the 4 years of the PhD project the aimed deliverables will be available
3. Heeft het project onverwachte (neven)uitkomsten opgeleverd, die vooraf niet waren voorzien? Zo ja, benoem deze.	No
4a. Binnen hoeveel jaar zullen de private partijen resultaten uit dit project gaan gebruiken in de praktijk?	When the rat studies show a positive effect of the newly selected components it is expected that the results will be used (tested in a clinical study) within 4 years
4b. Kan het gebruik van de resultaten in de praktijk nog worden versneld, en zo ja, wat is daarvoor nodig?	No
4c. Op welke wijze is over het project en de resultaten gecommuniceerd naar de brede doelgroep (incl. niet-deelnemende bedrijven)?	The results are/ will be communicated at conferences and in peer reviewed journals
5. In hoeverre heeft het project bijgedragen aan de ontwikkeling van de betrokken kennisinstelling(en)? (bijv. wetenschappelijk track record, nieuwe technologie, nieuwe samenwerkingen)	The department of Pediatric Oncology, in collaboration with the dept. of Pediatrics and the dept. of Microbiology, at UMCG / University of Groningen have now an established researchline on chemotherapy-induced mucositis. Via this project we have been able to extend our earlier projects, with in the meantime has led to a new PhD student and a postdoctoral fellow from Adelaide, Australia who will come to Groningen for 2 years to learn from our experience, a/o based on this project. Moreover, the track record of W. Tissing has increased by this project, improving the position of our lab as the national

	preclinical lab voor mucositis studies. With the further centralization of Pediatric Oncology research, this has led to the lab remaining in Groningen. Moreover, the project has provided insight and experience in using an organoid model in studies of chemotherapy induced mucositis
6. Krijgt het project een vervolg in de vorm van een nieuw project of een nieuwe samenwerking? Zo ja, geef een toelichting.	It is expected that at the end of the PhD project both partners will continue the collaboration for in depth preclinical or clinical evaluation of the results. Secondly, when the microbiota prove to be related to the severity of mucositis, this project will lead to clinical intervention studies targeting the microbiota in the gut of adults and children with chemotherapy induced mucositis.

Highlights: geef een korte beschrijving van de belangrijkste resultaten	
Studies into the relationship between microbiota changes and mucositis severity in rat mucositis model	
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Microbiota play a protective role in methotrexate (MTX) induced intestinal mucositis in rats:</u> Rats treated with a combination of antibiotics and MTX did clinically worse compared to rats treated with MTX only, as indicated by a decreased survival. This worse state was confirmed when the villus length and crypt depth were compared during mucositis and the blood citrulline levels suggested a slower recovery after mucositis. The microbial composition changed to a predominantly aerobic composition after MTX treatment. - Experiments in which a daily fecal transplant was used to counteract the MTX induced microbiota changes are running at present. 	
In vitro mucositis model validation and components studies	
<ul style="list-style-type: none"> - <u>An MTX-induced mucositis organoid model is setup.</u> Intestinal organoid cultures, incubated with MTX showed a decrease in metabolic activity and citrulline production. In the four days after washing away the MTX the cultures recover. The model can be used for studying the preventive and the treatment effects of nutritional components. Validation studies are finalized at present. - Nutritional components are currently being evaluated for their effectiveness. 	
Intervention studies in Rat mucositis model	
<ul style="list-style-type: none"> - A study into the effect of microbiota modulation with prebiotics on mucositis development will be performed in Q1 2018. - A study into the effect of the <i>in vitro</i> selected nutritional components on mucositis development and or recovery is planned for in Q3 2018. 	

Aantal opgeleverde producten in 2016 (geef in een bijlage de titels en/of omschrijving van de producten of een link naar de producten op openbare websites)			
Wetenschappelijke artikelen	Rapporten	Artikelen in vakbladen	Inleidingen/ workshops
review in preparation	non	non	In 2016 the antibiotic rat study was presented at the MASC conference.

Kosten: Geef in deze tabel aan welke kosten gemaakt zijn. Splits dit uit naar de verschillende projectpartners. Bij private partijen gaat het hierbij om de in kind inbreng in de PPS		
Specificatie van de kosten zijn separaat door het UMCG aangeleverd		
Naam partner	Begroot (k€) (uit projectplan)	Gerealiseerd (k€)

Kennisinstellingen/publieke partijen		
Totaal kennisinstellingen		
Bedrijven/private partijen		
Totaal bedrijven/privaat		
Totaal kosten (publ. + priv.)		

Financiering: Geef in deze tabel de financiering aan. De totale financiering moet even hoog zijn als de totale kosten per partner

Naam	Kvk nr. (bij private partij)	Gerealiseerde private cash bijdrage 1)	Gerealiseerde private in kind bijdrage	Overig publiek (DLO, TNO, NWO, regio, etc.)	TKI toeslag	Totale financiering
Publieke kennisinstellingen						
Kennisinstelling 1			Nvt			
			Nvt			
			Nvt			
			Nvt			
Private partners						
Bedrijf1		***				
Totaal PPS						
Percentage private financiering	%					

** Hier alleen bedragen invullen die niet naar publieke kennisinstellingen gaan.

1) Specificatie van de private cash bijdrage: Geef in onderstaande tabel weer welke bedrijven de private cash hebben geleverd. Let erop dat het totaalbedrag overeenkomt met de totale cash bijdrage van de vorige tabel

Private partner	Kamer van koophandel nr.	Bedrag in €
Totaal		

Bijlage: Titels van de producten of een link naar de producten op een openbare website