**Geneesmiddelenonderzoek: Van experimentele modellen tot de toediening van nieuwe geneesmiddelen bij de mens**

**Drug research: From developing experimental models to (first in human) clinical trials**

Verantwoordelijke professor: **Jan de Hoon**

Tel.: 016 34 20 20

E-mail: jan.dehoon@uzleuven.be

Adres: Centrum Klinische Farmacologie, UZ Leuven Campus Gasthuisberg, E330



Dagelijkse begeleiders: **Dorien Bamps** en **Heleen Marynissen**

Tel.: 016 34 22 01

E-mail: dorien.bamps@kuleuven.be

E-mail: heleen.marynissen@uzleuven.be

Project:

Het Centrum Klinische Farmacologie verwelkomt student-onderzoekers die geïnteresseerd zijn in klinisch farmacologische studies in het algemeen en in de eerste studies met nieuwe geneesmiddelen bij de mens in het bijzonder. In ons centrum gaat de aandacht naar de ontwikkeling van experimentele modellen die bruikbaar zijn voor de evaluatie van de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen bij de mens. Het betreft exclusief *in vivo* humaan klinisch farmacologisch onderzoek. Hierbij wordt recent ook onderzoek verricht naar TRP-kanalen als mogelijk doelwit voor de ontwikkeling van nieuwe analgetica. Kanalen die momenteel bijzondere aandacht krijgen zijn: TRPV1, TRPA1 en TRPM3. In het geval van TRPV1 en TRPA1 werden reeds experimentele modellen (*target engagement biomarkers*) ontwikkeld. Momenteel worden deze modellen gebruikt om te onderzoeken of bestaande analgetica mogelijks werken *via* TRPV1 of TRPA1. Daarnaast wordt getracht een vergelijkbaar model op te zetten voor TRPM3.

Geïnteresseerden zijn van harte welkom voor een vrijblijvend gesprek en aanvullende informatie over mogelijke onderzoeksonderwerpen.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* het secretariaat: hilde.goossens@uzleuven.be

Project:

The Center for Clinical Pharmacology invites students interested in clinical pharmacological studies in general and phase-I research (*i.e.* first administration in men) in particular. Apart from contract research with the pharmaceutical industry, our research focus is on the development of experimental models that may be useful in the early evaluation of new medicines in humans. The research is exclusively *in vivo* human research, with a specific interest in biomarkers for the development of analgesics. We focus on TRP channels as potential targets for new analgesics, in particular TRPV1, TRPA1 and TRPM3. The capsaicin and cinnamaldehyde models are validated *target engagement biomarker models* for TRPV1 and TRPA1, respectively. In the near future, we intent to develop a similar model to evaluate TRPM3 activity *in vivo*, in human.

For more information, please contact the secretary of Jan de Hoon (hilde.goossens@uzleuven.be)

**Peri- en postprocedureel management van nieuwe orale anticoagulantia en hemostatische middelen bij patiënten die tandextracties ondergaan**

Verantwoordelijke professor: **Constantinus Politis**

Tel.: 016 33 24 62

E-mail: constantinus.politis@uzleuven.be

Adres: [Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie - Beeldvorming & Pathologie](https://www.kuleuven.be/wieiswie/nl/unit/52641685), Campus Sint-Rafaël blok a

Dagelijkse begeleider: **Reinhilde Jacobs**

Tel.: 016 33 24 52

E-mail: reinhilde.jacobs@uzleuven.be

Project:

De student-onderzoeker zal actief deelnemen aan de EXTRACT-NOAC-studie: een gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie. Met dit onderzoek wil men nagaan of het gebruik van een mondspoelmiddel op basis van tranexaminezuur (Exacyl®) bloedingen na tandextracties bij patiënten op nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) kan verminderen. Het uiteindelijke doel is een richtlijn op te stellen die orale en maxillofaciale chirurgen kunnen aanwenden in de dagelijkse kliniek. Dit project is uitermate geschikt voor een student die graag ervaring wil opdoen en wil bijleren over alle aspecten van wetenschappelijk onderzoek binnen een multidisciplinair team. Specifieke voorkennis is niet vereist; we zien je graag verschijnen met een portie interesse en inzet!

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail naar Constantinus Politis of Reinhilde Jacobs

**De bepaling van drugs en geneesmiddelen in verschillende soorten biologische weefsels**

Verantwoordelijke professor: **Eva Cuypers**

E-mail: eva.cuypers@kuleuven.be

Adres: Toxicologie en Farmacologie, O&N II Herestraat 49

Dagelijkse begeleider: **Laura Van Hese**

E-mail: laura.vanhese@kuleuven.be

Project:

Om drugs en geneesmiddelen op te sporen in weefsels wordt gebruik gemaakt van vloeistof- of gaschromatografie gekoppeld aan massaspectrometrie, respectievelijk LC-MS/MS of GC-MS. Hier gaat echter vaak een staalvoorbereiding aan vooraf. Dit kan o.a. proteïneprecipitatie, vaste fase extractie of vloeistof-vloeistof extractie zijn. Het doel van deze staalvoorbereiding is om uit het onderzochte staal het analyt (bv. drugs en geneesmiddelen) te isoleren en al de andere interfererende componenten van het weefsel te verwijderen. Na staalvoorbereiding wordt het bekomen extract geïnjecteerd over een scheidingskolom waarop de analyten chromatografisch gescheiden worden aan de hand van twee fasen, een stationaire en vloeibare fase. Voor de identificatie en kwantificatie van de analyten (na scheiding) wordt gebruik gemaakt van massaspectrometrie.

Het doel van dit onderzoek is het type en de concentratie van geneesmiddelen te bepalen in biologische weefsels aan de hand van de hiervoor beschreven technieken.

*De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak via e-mail naar Laura Van Hes*

**Attitudes van zorgverleners met betrekking tot preconceptionele genetische dragerschapsscreening in België**

Verantwoordelijke professor: **Pascal Borry**

Tel.: 016 37 95 17

E-mail: pascal.borry@kuleuven.be

Adres: Interfacultair Centrum voor Biomedische Ethiek en Recht, Kapucijnenvoer 35, blok 3

Dagelijkse begeleider: **Eva Van Steijvoort**

Tel.: 016 32 11 40

E-mail: eva.vansteijvoort@kuleuven.be

Project:

*Achtergrond:*

Genetische dragerschapsscreening maakt het mogelijk om te bepalen of gezonde individuen - zonder gekend verhoogd familiaal risico - drager zijn van bepaalde mutaties voor autosomale of X-gebonden recessieve aandoeningen. Wanneer beide partners drager zijn van een mutatie in hetzelfde gen bestaat er een kans van 25% op het krijgen van een kind met een recessieve aandoening bij elke zwangerschap. Wanneer de moeder drager is van een X-gebonden recessieve aandoening, is er een kans van 50% dat de mannelijke nakomelingen van het koppel de aandoening zullen hebben. Naar schatting lopen ongeveer 1 à 2 % van de koppels het risico om een kind te krijgen met een autosomale of X-gebonden recessieve genetische aandoening. In België heeft de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen dat expanded carrier screening (ECS) preconceptioneel beschikbaar zou worden gesteld voor alle koppels met een zwangerschapswens. De Hoge Gezondheidsraad erkende dat een aantal uitdagingen verder moeten worden onderzocht om een succesvolle implementatie van ECS te kunnen garanderen, zoals een adequate pre- en post-test counseling om geïnformeerde besluitvorming mogelijk te maken. Hierbij worden gezondheidswerkers als gynaecologen en huisartsen die zwangere vrouwen begeleiden of gezinnen helpen bij zwangerschapsplanning gezien als aangewezen personen om informatie over dragerschapsscreening te verschaffen of een verzoek om dragerschapsscreening op te volgen.

*Bijdrage student-onderzoeker:*

Als student-onderzoeker zal je betrokken worden bij het in kaart brengen en analyseren van studies die de attitudes van gezondheidswerkers met betrekking tot genetische dragerschapsscreening hebben onderzocht. Hierbij leer je op een systematische manier literatuur te doorzoeken en te rapporteren. Dit overzicht zal dienen als basis om een vragenlijst op te stellen om een attitude-bevraging te doen bij Belgische huisartsen en gynaecologen. De mogelijkheid bestaat om bij interesse het project verder te blijven volgen tijdens het academiejaar en mee te werken aan het uitschrijven van een wetenschappelijk artikel.

*Referentie:*

<https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9240_carrier_screening.pdf>

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail

**Development of novel strategies for HIV treatment and cure**

Verantwoordelijke professor: **Zeger Debyser**

E-mail: zeger.debyser@kuleuven.be

Adres: Laboratorium voor Moleculaire Virologie en Gentherapie, Campus Sint-Rafaël VCTB+5, Kapucijnenvoer 33

Dagelijkse begeleider: **PhD-student** of **postdoc** betrokken in het project

Project:

*Background:*

Infection with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) remains a substantial global public-health problem. Although a combination of antiretroviral therapy (cART) effectively suppresses HIV replication and profoundly increases survival of patients, a definitive cure is not achievable yet. Interruption of cART typically results in a rebound of virus replication. This is primarily due to the fact that HIV ingeniously escapes from the continuous immune surveillance in reservoirs of latently infected cells that are not susceptible to drug therapy. Moreover, a rapid replication rate, an extensive genetic diversity and suboptimal adherence to treatment sustain the emergence of drug-resistant viral strains resulting in treatment failure. Therefore, there is a continuous demand for novel and better antiretrovirals to control the HIV pandemic with the hope to eventually achieve permanent remission of the disease.

*Objectives:*

We study the **integration and nuclear import of retroviruses**. In order to fulfill a successful infection cycle, viruses employ host-cell proteins, cellular cofactors that assist the virus. Among these proteins, we identified and characterized LEDGF/p75 as a cellular protein that tethers HIV integration into gene bodies, and more recently BET proteins as tethers for MLV (De Rijck *et al.*, *Cell Reports*, 2013). In 2010 our research group developed first-in class inhibitors of the interaction between integrase and LEDGF/p75 (Christ *et al.*, *Nat Chem Biol*, 2010). These LEDGINs are now in (pre)clinical development.

*Techniques:*

Molecular biology (cloning, sequencing, qRT-PCR, etc.), cell culture, retroviral integration-site analysis, bioinformatics, biochemistry (Western blotting, ELISA, luciferase assay, etc.), viral-vector technology, cell biology, and confocal microscopy.

*Reference:*

Debyser Z, Christ F, De Rijck J, Gijsbers R (2015) Host factors of retroviral integration site selection. *Trends Biochem Sci* **40**, 108-116

*Note:*

Students are not allowed to handle infectious HIV due to safety concerns.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak

**LEDGF/p75 als doelwit voor de behandeling van Mixed Lineage Leukemia**

Verantwoordelijke professor: **Zeger Debyser**

E-mail: zeger.debyser@kuleuven.be

Adres: Laboratorium voor Moleculaire Virologie en Gentherapie, Campus Sint-Rafaël blok i, Kapucijnenvoer 33

Project:

Virussen hebben een beperkt genoom en rekenen op de gastheercel voor de vervollediging van hun replicatiecyclus. Cellulaire eiwitten die hierin betrokken zijn noemen we ‘cellulaire cofactoren’. Onze groep bestudeert de cellulaire eiwitten die betrokken zijn bij de integratie van retrovirussen zoals HIV‑1 in het gastheergenoom. Deze integratie gebeurt niet *ad random*. In 2003 identificeerden we een cellulair eiwit, LEDGF/p75, dat een brug vormt tussen het HIV pre-integratiecomplex en het cellulaire chromatine. LEDGF/p75 bindt hoofdzakelijk actieve genen wat leidt tot integratie van HIV in deze regio’s. Het wegnemen van LEDGF/p75 resulteert in een verminderde integratie en een meer random verdeling van de resterende integraties in het gastheergenoom. Kleine moleculen die de interactie tussen LEDGF/p75 en HIV blokkeren, inhiberen de virale replicatie en zijn momenteel in vroege klinische ontwikkeling.

In 2008 werd aangetoond dat LEDGF/p75 eveneens betrokken is bij oncogene transformatie door de lokalisatie van het MLL/menin-complex op het chromatine. Chromosomale translocaties die leiden tot de expressie van fusiegenen met het mixed-lineage leukemia 1-gen zijn een mijlpaal in de ontwikkeling van acute leukemie (Mixed Lineage Leukemia, MLL) met een veelal slechte prognose.

Er is een zeer opvallende overlap in de functie van LEDGF/p75 bij de ontwikkeling van MLL en AIDS. In beide gevallen vormt LEDGF/p75 de brug tussen een cargo en het chromatine. Hieruit volgt dat we mogelijks met eenzelfde strategie zowel MLL als een HIV-infectie kunnen behandelen. In dit verband konden we aantonen dat een aantal van de strategieën die werden gebruikt voor de onderdrukking van de HIV-replicatie ook in staat zijn MLL-gemedieerde oncogene transformatie te onderdrukken in cellulaire en muismodellen.

In dit project willen we de functie van LEDGF/p75 in de hematopoëse onderzoeken en ontwikkelen we kleine moleculen die de interactie tussen MLL en LEDGF/p75 blokkeren voor de behandeling van MLL. In de loop van dit project zal je kennis maken met de belangrijkste moleculair-biologische technieken (kloneren, PCR, Western blotting, etc.), cellulaire technieken (celkweek, FACS, etc.), het gebruik van virale vectoren, en het ontwikkelen van diermodellen.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail

**Effect van protonpomp inhibitoren op het duodenale microbioom in gezonde vrijwilligers**

Verantwoordelijke professor: **Tim Vanuytsel**

Tel.: 016 34 19 73

E-mail: tim.vanuytsel@uzleuven.be

Adres: Secretariaat Maag-, darm-, en leverziekten, UZ Leuven Campus Gasthuisberg

Dagelijkse begeleider: **Lucas Wauters**

Tel.: 016 37 20 93

E-mail: lucas.wauters@kuleuven.be

Project:

Chronisch gebruik van proton pomp inhibitoren (PPI) zonder strikte indicatie zoals reflux zonder slokdarmontsteking en verteringsklachten of dyspepsie met normale gastroscopie is frequent en leidt op lange termijn tot een verhoogd risico van infecties. De maagdarmflora is gewijzigd door het zuurremmend effect met een toename van orale flora, welke ook in de stoelgang gedetecteerd werden. Recent werden ook veranderingen in de duodenale flora beschreven, welke mogelijks aan de basis liggen van de verstoorde darmpermeabiliteit en lokale ontstekingsreactie in functionele dyspepsie (FD), zoals eerder onderzoek uit Leuven heeft aangetoond.

Het doel van dit project is het bestuderen van het ‘gezonde duodenale microbioom’ en het effect van een standaardbehandeling met PPI (Pantomed® 40 mg/d gedurende 4 weken) hierop. Een gastroscopie met biopsies, brushing en nalaten van een nasoduodenale sonde wordt gepland bij inclusie, na 4 weken baseline om de spontane evolutie over de tijd in kaart te brengen, en na 4 weken PPI. *Via* aseptische biopsies en brushing worden de bacteriën in het duodenum geanalyseerd. *Via* klassieke biopsies en aspiratie van galzouten worden de permeabiliteit en galzoutenpool geanalyseerd. Om het effect van PPI op de bacteriële flora nog meer in detail te bestuderen, wordt thuis ook regelmatig stoelgang verzameld. Speeksel- (voor het stresshormoon cortisol) en bloedstalen (hs-CRP voor laaggradige inflammatie) worden afgenomen en vragenlijsten ingevuld om hun relatie met de bacteriële samenstelling te documenteren.

Dit project zal toelaten om de bevindingen van een parallelle studie naar het duodenale microbioom in FD en PPI te vergelijken met gezonde vrijwilligers. Door het mechanisme en de snelheid van ontstaan van overgroei met orale flora te bestuderen, kunnen bijkomende argumenten geformuleerd worden om geen PPI te starten zonder strikte indicatie en het lange-termijn gebruik te beperken.

Experimenten die in dit project aan bod komen:

- Steriele biopsies en brushing tijdens een gastroduodenoscopie op endoscopie,

- Galzoutenaspiraties na plaatsen van een nasoduodenale sonde onder fluoroscopische begeleiding,

- DNA-extractie uit biopsies, brushing, speeksel en stoelgang en voorbereiding voor sequencing van bacterieel genetisch materiaal in het labo van prof. J. Raes (REGA Instituut),

- Ussing-kamer experimenten voor analyse van darmpermeabiliteit in TARGID,

- RNA-extractie voor PCR (genexpressie) of eiwitten (Western blotting) in TARGID,

- Verwerking van biopsies voor immunohistochemie en elektronenmicroscopie.

De student-onderzoeker wordt actief betrokken bij het verzamelen van zowel klinische informatie als diverse humane stalen (biopsies, bloed, galzouten, speeksel) en hun verwerking in het labo. Op die manier kan de student kennis maken met het steeds groeiende onderzoek naar de darmflora en participeren in het hele translationele onderzoekstraject. Bovendien is er de mogelijkheid om bij interesse het project verder te blijven volgen tijdens het academiejaar.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail naar Lucas Wauters

**Effect van protonpomp inhibitoren op het duodenale microbioom in functionele dyspepsie patiënten**

Verantwoordelijke professor: **Tim Vanuytsel**

Tel.: 016 34 19 73

E-mail: tim.vanuytsel@uzleuven.be

Adres: Secretariaat Maag-, darm-, en leverziekten, UZ Leuven Campus Gasthuisberg

Dagelijkse begeleider: **Lucas Wauters**

Tel.: 016 37 20 93

E-mail: lucas.wauters@kuleuven.be

Project:

Chronische maagklachten zijn frequent en zo geen afwijkingen gezien worden bij gastroscopie, spreekt men van “functionele dyspepsie” (FD). Proton pomp inhibitoren (PPI) zijn nog steeds de eerste keuze therapie, maar leiden slechts bij een kleine groep van patiënten tot verbetering van de klachten. Onderzoek van onze groep toonde een verhoogde permeabiliteit met een lokale ontstekingsreactie en veranderde samenstelling van de galzouten aan in het duodenum van FD patiënten. De bacteriële flora ligt mogelijks aan de basis van deze veranderingen. De flora kan bovendien nog worden beïnvloed door het zuurremmend effect van PPI t.h.v. de maag met overgroei van orale flora, welke reeds in de stoelgang gedetecteerd werden. Het verband tussen de verschillende factoren in het ontstaan van dyspepsie werd nog niet eerder onderzocht en kan cruciale informatie opleveren over de ontstaansmechanismen van FD en op termijn uitzicht geven op een meer gerichte en duurzame behandeling.

Het doel van dit project is het bestuderen van de duodenale bacteriële flora in FD patiënten en de interactie met symptomen, galzouten, mucosale permeabiliteit en ontstekingsreactie. Hiervoor worden extra biopsies en een oppervlakkige brushing genomen tijdens een geplande gastroscopie met nadien aspiratie van de galzouten *via* een nasoduodenale sonde. Bij FD patiënten welke nog niet behandeld werden met PPI volgens de huidige richtlijnen, plannen we een bijkomende gastroscopie voor en na een standaardbehandeling met PPI (Pantomed® 40 mg/d gedurende 4 weken). Bij FD patiënten welke reeds minimaal 1 maand behandeld werden met PPI maar zonder klinisch effect, plannen we een bijkomende gastroscopie 12 weken na stopzetten van PPI. *Via* steriele biopsies en brushing worden de bacteriën geanalyseerd. *Via* klassieke biopsies en aspiratie van galzouten *via* de sonde worden de permeabiliteit en galzouten geanalyseerd. Regelmatig wordt stoelgang verzameld door de patiënten thuis. Het effect van stress en ontsteking wordt geëvalueerd met vragenlijsten, speeksel- (cortisol) en bloedstalen (hs-CRP).

Experimenten die in dit project aan bod komen:

- Steriele biopsies en brushing tijdens een gastroduodenoscopie op endoscopie,

- Galzoutenaspiraties na plaatsen van een nasoduodenale sonde onder fluoroscopische begeleiding,

- DNA-extractie uit biopsies, brushing, speeksel en stoelgang en voorbereiding voor sequencing van bacterieel genetisch materiaal in het labo van prof. J. Raes (REGA Instituut),

- Ussing-kamer experimenten voor analyse van darmpermeabiliteit in TARGID,

- RNA-extractie voor PCR (genexpressie) of eiwitten (Western blotting) in TARGID,

- Verwerking van biopsies voor immunohistochemie en elektronenmicroscopie.

De student-onderzoeker wordt actief betrokken bij het verzamelen van zowel klinische informatie als diverse humane stalen (biopsies, bloed, galzouten, speeksel) en hun verwerking in het labo. Op die manier kan de student kennis maken met het steeds groeiende onderzoek naar de darmflora en participeren in het hele translationele onderzoekstraject. Bovendien is er de mogelijkheid om bij interesse het project verder te blijven volgen tijdens het academiejaar.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail naar Lucas Wauters

**Effect van anti-inflammatoire therapie op het duodenale microbioom in Crohn-patiënten**

Verantwoordelijke professor: **Tim Vanuytsel**

Tel.: 016 34 19 73

E-mail: tim.vanuytsel@uzleuven.be

Adres: Secretariaat Maag-, darm-, en leverziekten, UZ Leuven Campus Gasthuisberg

Dagelijkse begeleider: **Lucas Wauters**

Tel.: 016 37 20 93

E-mail: lucas.wauters@kuleuven.be

Project:

De ziekte van Crohn is een chronisch inflammatoire darmaandoening, veroorzaakt door een abnormale immuunrespons tegen de darmflora in genetisch voorbeschikte personen. Dysbiosis of een veranderde samenstelling van de darmflora werd duidelijk aangetoond in patiënten met de ziekte van Crohn en hun familieleden, waarbij ook de darmpermeabiliteit is toegenomen zonder duidelijke inflammatie. De bacteriële flora ligt mogelijks aan de basis van deze veranderingen door translocatie van bacteriële antigenen of producten vanuit het lumen door de darmwand heen. Terwijl het meeste onderzoek op stoelgang enkel de bacteriën in het lumen onderzoekt, speelt de mucosale flora t.h.v. de darmwand zelf vermoedelijk een belangrijkere rol. De ziekte komt meestal voor in het ileum maar kan de hele gastro-intestinale tractus aantasten en ook gastroduodenale letsels en symptomen veroorzaken, vooral in jonge patiënten met een slechtere prognose.

Het doel van dit project is het bestuderen van de bacteriële flora in het lumen en de darmwand van het duodenum en ileum in Crohn patiënten en de interactie met mucosale permeabiliteit en inflammatie. Hiervoor worden extra biopsies en een oppervlakkige brushing genomen tijdens een geplande gastro- (duodenum) en coloscopie (ileum). Crohn patiënten met een nieuwe diagnose worden na de start van anti-inflammatoire therapie opgevolgd met klinische en endoscopische controle. Crohn patiënten welke reeds behandeld worden met anti-inflammatoire therapie of biologicals worden gepland voor een gastroscopie indien suggestieve klachten of voorgeschiedenis. *Via* steriele biopsies en brushing worden de bacteriën geanalyseerd. *Via* klassieke biopsies worden de permeabiliteit en inflammatie geanalyseerd. Het effect van stress en ontsteking wordt ook geëvalueerd met vragenlijsten en bloedstalen (hs-CRP).

Experimenten die in dit project aan bod komen:

- Steriele biopsies en brushing tijdens een gastroduodenoscopie op endoscopie,

- Galzoutenaspiraties na plaatsen van een nasoduodenale sonde onder fluoroscopische begeleiding,

- DNA-extractie uit biopsies, brushing, speeksel en stoelgang en voorbereiding voor sequencing van bacterieel genetisch materiaal in het labo van prof. J. Raes (REGA Instituut),

- Ussing-kamer experimenten voor analyse van darmpermeabiliteit in TARGID,

- RNA-extractie voor PCR (genexpressie) of eiwitten (Western blotting) in TARGID,

- Verwerking van biopsies voor immunohistochemie en elektronenmicroscopie.

De student-onderzoeker wordt actief betrokken bij het verzamelen van zowel klinische informatie als diverse humane stalen (biopsies, bloed, galzouten, speeksel) en hun verwerking in het labo. Op die manier kan de student kennis maken met het steeds groeiende onderzoek naar de darmflora en participeren in het hele translationele onderzoekstraject. Bovendien is er de mogelijkheid om bij interesse het project verder te blijven volgen tijdens het academiejaar.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail naar Lucas Wauters

**Evaluatie van de geschiktheid van 2 type ringdosimeters voor de opvolging van de vingerdosis van het personeel dat hoog-energetische beta radionucliden manipuleert binnen radiofarmacie**

Verantwoordelijke professoren: **Niki Bergans** en **Ria Bogaerts**

Tel.: 016 34 20 92

E-mail: niki.bergans@uzleuven.be

E-mail: ria.bogaerts@uzleuven.be

Adres: Expert Group Radiation Protection and Dosimetry, Laboratorium Experimentele Radiotherapie, UZ Leuven Campus Gasthuisberg, bureel radioprotectie, grijs niv.-1, administratief gebouw

Dagelijkse begeleiders: **medewerkers** radioprotectie en dosimetrie onder supervisie van Niki Bergans

Project:

De Expertgroep Radioprotectie en Dosimetrie, behorende tot het laboratorium Experimentele Radiotherapie, is sterk verbonden met de dienst preventie en milieu - radioprotectie en personendosimetrie van het UZ Leuven. Deze nauwe samenwerking creëert de mogelijkheid om data ter beschikking te stellen vanuit de dosisdatabank voor opvolging van de beroepshalve blootstelling van gezondheidswerkers en om nieuwe TLD’s voor opvolging van de vingerdosis te kunnen testen en evalueren in functie van de specifieke beroepstoepassingen.

De algemene doelstelling van ons onderzoek is om na te gaan of voor een specifiek takenpakket binnen de dienst radiofarmacie - nucleaire geneeskunde het zo goed mogelijk opvolgen van de blootstelling afhankelijk is van het type gekozen ringdosimeter en welke specificaties hierbij in rekening moeten genomen worden.

Dit onderzoek wordt gedaan door retrospectieve en geanonimiseerde testmetingen met verschillende types ringdosimeters met elkaar te vergelijken. Deze gegevens kunnen dan vergeleken worden met literatuurreviews die hierover ter beschikking zijn.

Als student-onderzoeker zal je kennismaken met de verschillende types van TLD’s en hun inzetbaarheid voor verschillende toepassingen (of doeleinden). Je zal mee de bevragingen opstellen i.v.m. de specifieke beroepstoepassingen en zal je mee betrokken worden bij het analyseren en interpreteren van de dosisgegevens. De student-onderzoeker krijgt de gelegenheid om deze analyse/literatuurreview in te dienen als abstract op nationale of internationale congressen.

Naar keuze kan er meegewerkt worden aan het schrijven van een wetenschappelijk artikel.

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak

**Understanding and developing novel treatments for rare *CFTR* mutations that cause severe cystic fibrosis**

Verantwoordelijke professor: **Marianne Carlon**

E-mail: marianne.carlon@kuleuven.be

Adres: Laboratorium voor Moleculaire Virologie en Gentherapie, Campus Gasthuisberg

Dagelijkse begeleider: **PhD-student** of **postdoc** betrokken in het project

Project:

*Background:*

With approximately 70.000 patients worldwide, cystic fibrosis (CF) is the most common life-shortening monogenic disorder. CF is caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*) gene, which encodes a chloride/bicarbonate channel expressed in the apical membrane of epithelial cells. More than 2.000 *CFTR* mutations have been described. There are now three CFTR modulator drugs approved that correct the mutant CFTR protein by improving its folding (‘corrector’) or function as an ion channel (‘potentiator’). The potentiator Kalydeco significantly improves lung function of CF patients with gating mutations (~8% of CF patients). The combination therapy Ukambin/Symdeko, containing a corrector and a potentiator, is available for F508del homozygous patients (~45%) but lung function improvement is only modest. Many rare CFTR mutations however do not respond to the available CFTR modulators at all and are not well characterized. There is therefore a high unmet medical need to develop therapeutic strategies for these mutations.

*Objectives:*

We study specific relatively rare *CFTR* mutations that show defective processing, folding and function and that do not respond to current CFTR modulators. We aim at identifying their often multiple cellular defects in cell lines and primary patient derived intestinal organoids. We recently performed a small drug screen to identify new molecules that rescue CFTR folding and trafficking to the plasma membrane where it needs to reside in order to function as an ion channel. Promising hits will be studied in the above mentioned cell models.

*Techniques:*

Molecular biology (cloning, sequencing), cell culture (cell lines and organoids), biochemistry (Western blotting), viral-vector technology to introduce CFTR mutants into cell models, functional assays (swelling assay in organoids, electrophysiology, YFP quenching), flow cytometry and confocal microscopy.

*Note:*

Students are not allowed to handle viral vectors due to safety concerns.

*Reference:*

Vidovic D (joint first author), Carlon MS (joint first author), Da Cunha MF, Dekkers JF, Hollenhorst MI, Bijvelds MJC, Ramalho AS, Van den Haute C, Ferrante M, Baekelandt V, Janssens HM, De Boeck K, Sermet-Gaudelus I, De Jonge HR, Gijsbers R, Beekman JM, Edelman A, Debyser Z, (2016) rAAV-CFTRAR rescues the cystic fibrosis phenotype in human intestinal organoids and cystic fibrosis mice. *Am J Respir Crit Care Med* **193**, 288-298. [doi: 10.1164/rccm.201505-0914OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0914OC).

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak

**Bijdrage van (epi)genetische profilering tot de diagnostische karakterisering van sarcomen en hersentumoren**

Verantwoordelijke professor: **Isabelle Vanden Bempt**

Tel.: 016 34 32 70

E-mail: isabelle.vandenbempt@uzleuven.be

Adres: Centrum Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven Campus Gasthuisberg

Dagelijkse begeleiders: **Isabelle Vanden Bempt**, **Sara Vander Borght**, **Lien Spans** en **Liesbet Vliegen**

Project:

Voor de diagnostiek van frequente tumortypes zoals borst-, colon- of longcarcinoma worden complexe moleculair genetische testen zoals next generation sequencing (NGS) steeds meer gebruikt in de dagdagelijkse praktijk en wordt de implementatie gefaciliteerd door allerlei (nationale) initiatieven. Voor meer zeldzame tumortypes daarentegen, zoals weke delen/bottumoren (sarcomen) en hersentumoren, zijn dergelijke initiatieven en mogelijkheden veel schaarser ondanks toenemende wetenschappelijke evidentie die het klinisch nut van bijkomende analyse met technieken zoals next generation sequencing (DNA & RNA) en methylatieprofilering binnen dit domein aantoont.

Het huidige project beoogt innovatieve, complexe moleculair genetische testen te introduceren binnen de diagnostiek van sarcomen en hersentumoren, de haalbaarheid en plaats van dergelijke testen te definiëren en uiteindelijk *via* gefundeerde data RIZIV terugbetaling te bekomen. Integratie van dergelijke genetische testen in de huidige diagnostiek zal leiden tot een betere karakterisering van zeldzame tumoren, potentiële identificatie van prognostische en predictieve doelwitten en uiteindelijk tot een verbeterde patiëntenzorg. Voor vaste weefsel tumoren gaat de uitvoering van dergelijke complexe genetische testen steeds hand in hand met morfologische weefseldiagnostiek.

We verwelkomen enthousiaste en gemotiveerde studenten met een speciale interesse in diagnostiek en genetica van tumoren. Het huidige project is dienst overschrijdend waarbij pathologische ontleedkunde, het centrum menselijke erfelijkheid en de dienst algemene medische oncologie actief betrokken zijn. De student zal kennismaken met verschillende innovatieve genetische testen, en zal de kans krijgen die eventueel ten dele mee uit te voeren, de bekomen data mee te analyseren en te interpreteren in de context van de morfologische en klinische bevindingen.

Referenties:

Capper D, Jones DTW, Sill M et al. (2018) DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* **555**, 469-474

Cancer Genome Atlas Research Network (2017) Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcoma. *Cell* **171**, 950-965

Wu SP, Cooper BT, Bowman CJ et al. (2017) DNA methylation-based classifier for accurate molecular diagnosis of bone sarcomas. *JCO Precis Oncol*, ter perse

De beschikbare data voor uitleg: op afspraak *via* e-mail naar Isabelle Vanden Bemp

**The ocular surface microbiome: a cross-sectional study**

Verantwoordelijke professor: **Marie Joossens**

E-mail: marie.joossens@kuleuven. be

Tel.: 016 37 25 41

Adres: Laboratorium Moleculaire Bacteriologie, Campus Gasthuisberg Rega Instituut

Dagelijkse begeleider: **Heleen Delbeke**

E-mail: heleen.delbeke@uzleuven.be

Tel.: 016 33 29 20

Adres: Dienst Oogziekten, UZ Leuven Campus Gasthuisberg

Project:

We zoeken een gemotiveerde student-onderzoeker die, in het kader van een onderzoeksproject, de brug legt tussen oogziekten en moleculaire bacteriologie. De student-onderzoeker zal zelf oogoppervlak stalen afnemen en studiegegevens verzamelen en verwerken.

Sinds het Humaan Microbioom Project in 2008 wordt veel onderzoek verricht naar de samenstelling van microbiële gemeenschappen op en in het menselijk lichaam en de invloed ervan op onze gezondheid. Een aantal studies hebben al aangetoond dat er bacteriën aanwezig zijn ter hoogte van het oogoppervlak, ook als er zich geen oogproblemen manifesteren. De onderzoeksresultaten tot nu toe zijn echter gebaseerd op een beperkt aantal individuen met variabele resultaten tot gevolg.

Het doel van ons onderzoeksproject is om in een grote groep vrijwilligers de verschillende kenmerken van de microbiële gemeenschap op het oog, het oogmicrobioom, te bestuderen. Hiervoor zullen we bij een 500-tal vrijwilligers stalen verzamelen van gezonde conjunctiva voor moleculair onderzoek samen met extra informatie over de deelnemers.

Op basis hiervan zullen we nagaan of we het bestaan van een ‘basis’ oogoppervlak microbioom op gezonde conjunctiva kunnen bevestigen1 en proberen de kenmerken ervan op te lijsten. Verder zullen we onderzoek doen naar potentiële verschillen tussen beide ogen en verschillen tussen bovenste en onderste bulbaire conjunctiva per individu. Omdat een aantal kleinere studies al verschillen aantoonden op basis van leeftijd en geslacht2,3, gaan we ook extra gegevens van onze deelnemers verzamelen aan de hand van vragenlijsten. Met die extra data willen we nagaan welke factoren een belangrijke invloed hebben op de samenstelling van het oogmicrobioom.

Er wordt verwacht dat de student-onderzoeker helpt met het afnemen van oogoppervlak stalen en het verzamelen en verwerken van studiegegevens. We willen de bestaande studies niet alleen in aantal overtreffen maar vooral veel nadruk leggen op de kwaliteit van de verzamelde stalen en de informatie over onze deelnemers. We zoeken daarvoor een nauwkeurige en communicatieve student-onderzoeker. We beogen stalen af te nemen zowel op de dienst oogziekten als tijdens de dag van de wetenschap in november 2019.

Referenties:

1. Doan. T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A, Shestopalov V, Lee CS, Lee AY, Van Gelder RN (2016) Paucibacterial microbiome and resident DNA virome of the healthy conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **57**, 5116-5126. doi: 10.1167/iovs.16-19803

2. Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, Joof H, Roberts CH, Mabey DC, Bailey RL, Burton MJ, Weinstock GM, Burr SE (2014) The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: A case control study. *Genome Med* **6**, 99. https://doi.org/10.1186/s13073-014-0099-x

3. Wen X, Miao L, Deng Y, Bible PW, Hu X, Zou Y, Liu Y, Guo S, Liang J, Chen T, Peng GH, Chen W, Liang L, Wei L (2017) The influence of age and sex on ocular surface microbiota in healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **58**, 6030-6037. doi: 10.1167/iovs.17-22957[sy1]

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: op afspraak *via* e-mail

**Human pluripotent stem cell derived hepatocytes as an *in vitro* model to study hepatitis B virus and test antiviral drugs**

Verantwoordelijke professor: **Catherine Verfaillie**

Tel.: 016 33 02 95

E-mail: catherine.verfaillie@kuleuven.be

Adres: Department of Development and Regeneration, Stem Cell Institute Leuven

(SCIL), O&N4

Dagelijkse begeleider: **Tine Tricot (PhD student)**

Project:

Worldwide, an estimated 260 million people are chronically infected with the hepatitis B virus

(HBV) and at high risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Although the

currently available nucleos(t)ide viral polymerase inhibitors are highly efficient in lowering viral

load, they are unable to eradicate the virus. Consequently, life-long treatment is mostly

necessary as the covalently closed circular DNA (cccDNA) is retained in the hepatocyte

nucleus. Hence, there is an urgent need for therapeutics that allow to cure patients from their

infection. Primary human hepatocytes (PHH) are currently the standard for HBV studies.

However, because of shortage of donor organs and the labour-intensive work with PHH,

alternatives are needed. Therefore, the goal of this research is to explore the use of human

pluripotent stem cells (hPSC) derived hepatocyte-like cells (HLCs) in HBV infection models,

which also offer the advantage of diverse genetic backgrounds.

Motivated students, interested in stem cell differentiations, virology and genome-engineering,

are encouraged to apply. During your internship, you will learn techniques such as cell culture,

gene and protein expression analysis, cloning, genome-engineering and HBV infections.

Meer informatie over het laboratorium: http://www.kuleuven.be/samenwerking/scil/

De beschikbare data voor uitleg/bezoek: neem contact op met Christina Vochten voor een afspraak

Tel.: 016 33 02 95

E-mail: christina.vochten@med.kuleuven.