



Alles wat je altijd  
al wilde weten over  
orgaan-op-een-chip  
technologie en  
hDMT

(maar nooit durfde te vragen)

#### Waarom hebben we orgaan-op-een-chip technologie nodig?

Een belangrijk probleem bij het ontwikkelen van nieuwe medicijnen is de beperkte beschikbaarheid van menselijke modelsystemen voor preklinisch onderzoek naar aangrijpingspunten voor het behandelen van ziekten, naar de effectiviteit van het medicijn en naar de toxiciteit. Dit is er voor een groot deel voor verantwoordelijk dat het klinisch onderzoek naar een medicijn in een laat stadium afgeblazen moet worden, met alle kosten van dien. Laboratoriumdieren of cellen in standaard weefselkweken reageren (zelfs wanneer menselijke cellen gebruikt worden) vaak niet op dezelfde manier op medicijnen als cellen in intacte menselijke organen in het lichaam. Orgaan-op-een-chip technologie op basis van menselijke cellen zou oplossingen kunnen bieden voor deze uitdaging om test-systemen te ontwikkelen die het lichaam zo goed mogelijk benaderen.

#### Hoe werkt orgaan-op-een-chip technologie?

Organen-op-chips zijn apparaatjes met één of meer biocompatibele microfluidische kamers (zogenoemde 'chips') die verschillende celtypen in een 3D-celkweek bevatten; tussen de levende cellen (in de vorm van miniaturorganen of miniaturtumoren) vindt een interactie plaats die overeenkomt met die in weefsels. Door het ontwerp van de chip kan voortdurend een vochtstroom in de celkweek plaats vinden, wat een normale orgaanfysiologie nabootst. Ook kan de chip mechanisch of elektronisch gemanipuleerd worden en zo gebruikt worden om ziekteprocessen op orgaan- of weefselniveau te veroorzaken. Het is zelfs mogelijk om chips met verschillende organen en weefseltypen aan elkaar te koppelen. Dat zou belangrijk kunnen zijn als een weefsel (bijvoorbeeld de lever) een bestanddeel omzet in een afbraakproduct dat gevolgen heeft voor bijvoorbeeld de nieren, de hersenen of het hart. Dat is bijzonder relevant voor het screenen op toxiciteit van medicijnen.

#### Wat is er zo bijzonder aan de chips?

1. De microfluidische kamers kunnen cellen onder gecontroleerde en steriele omstandigheden laten groeien en in stand houden. De microfluidische stroom kan voedingsstoffen, medicijnen, immuuncellen, bacteriën of virussen naar de celculturen binnen in de chip vervoeren, afhankelijk van wat er nodig is voor de onderzoeksvraag. Ook kunnen synthetische bloedvaten in de chip verwerkt worden waar echt of synthetisch bloed doorheen stroomt.
2. Op de chips kan de fysieke (micro)omgeving van de cellen gemanipuleerd worden. Bijvoorbeeld door het variëren van de stijfheid van de celomgeving (zoals in bot), variëren van druk of belasting (zoals in spieren of stromend bloed), of het teweegbrengen van vacuümgestuurde druktrillingen (zoals in longweefsel of een kloppende hartspier). Deze mechanische prikkels zijn uitermate belangrijk bij het maken van miniaturorganen.
3. Het is mogelijk de processen op de chips moleculair en functioneel te volgen en real-time microscopische beelden van levende cellen te maken.

#### Zijn er door organen-op-chips minder dierproeven nodig?

Jazeker. Organen-op-chips ondersteunen het 3V-beleid voor dierproeven: vermindering, verfijning en vervanging.

#### Waarom worden er geen complete menselijke testorganen gebouwd?

Omdat het veel gemakkelijker en betrouwbaarder is om laboratoriumonderzoek naar ziektes en medicijnen te doen met miniaturorganen, of 'minimaal functionele (complexe) weefseeenheden'. Organen-op-chips zijn zo eenvoudig als mogelijk, maar zo complex als nodig is.

#### Hoe zullen organen-op-chips de medische en farmaceutische wereld veranderen?

De verwachting is dat orgaan-op-een-chip modellen een paradigmaverschuiving kunnen veroorzaken voor biomedisch onderzoek en de farmaceutische industrie en kunnen leiden tot nieuwe manieren om effectieve medicijnen te vinden en de kwaliteit van de medische zorg te vergroten bij veel voorkomende en ernstige ziekten. Ze kunnen testsystemen voor (pre)klinisch onderzoek opleveren die het menselijk lichaam zo goed mogelijk benaderen, met een grote relevantie voor individuele patiënten. Dit zou de ontwikkeling van nieuwe behandelmodaliteiten faciliteren en het mogelijk maken om de invloed van ontstekingen en het immuunsysteem op behandelingen en ziekten te onderzoeken. Daarbij kunnen medicijnen hierdoor sneller op de markt gebracht worden en gaan de kosten hiervan omlaag. Een goed voorbeeld is de Cytostretch chip, waarop hartcellen die afkomstig zijn van menselijke stamcellen zich aanspannen in het ritme van een kloppend hart tijdens rust of tijdens inspanning. Een vaak voorkomende reden waarom klinisch onderzoek afgebroken moet worden is dat hartritmestoornissen tijdens inspanning optreden als bijwerking van het medicijn. Dit kan nu vroeg in het ontwikkelproces van het medicijn opgespoord worden. Door organen-op-chips wordt gepersonaliseerde geneeskunde mogelijk.

#### Hoe makkelijk zal het zijn om de resultaten te interpreteren?

Modellen die het menselijk lichaam zo goed mogelijk benaderen zijn niet hetzelfde als het menselijk lichaam, daardoor zijn er rekenmodellen nodig om de resultaten van organen-op-een-chip te analyseren.

#### Wat zullen de economische gevolgen van organen-op-chips zijn?

Organen-op-chips zouden de kosten van gezondheidszorg flink omlaag kunnen brengen, omdat de ontwikkeling van medicijnen daardoor beter, veiliger, sneller en goedkoper zou worden. Momenteel duurt de ontwikkeling van een nieuw medicijn, vanaf de start totdat het op de markt komt, ongeveer twaalf jaar en de kosten bedragen minimaal 1 miljard euro per medicijn. Dit komt doordat het ontwikkeltraject niet efficiënt verloopt en teveel medicijnen laat in de ontwikkeling toch niet bruikbaar blijken. Organen-op-chips zullen dit proces versnellen, waardoor de



kosten teruggebracht worden. Herbestemmen van geneesmiddelen – het gebruik van een medicijn om een aandoening te behandelen waarvoor het oorspronkelijk niet ontwikkeld was – is een gebied dat waarschijnlijk het meest baat heeft bij deze modellen.

### Kunnen organen-op-chips gebruikt worden voor gepersonaliseerde geneeskunde?

Organen-op-chips kunnen ook op de individuele patiënt afgestemd worden, wanneer gebruik wordt gemaakt van de eigen cellen van de patiënt. Deze specifieke vorm van gepersonaliseerde geneeskunde kan uiteindelijk het volgende opleveren:

- snellere en goedkopere ontwikkeling van medicijnen
- snellere bepaling van aangrijpingspunten voor medicijnen
- betere resultaten van medicijnen in klinisch onderzoek
- minder medicijnen die onbruikbaar blijken
- betere medicijnen, zonder dierproeven
- effectievere behandelingen
- minder negatieve bijwerkingen
- betere en goedkopere gezondheidszorg
- betere voorspelling van het optreden van een ziekte in personen met een erfelijke aandoening
- tijdige aanpassing van levensstijl of voorschrijven van medicijnen om achteruitgang in de gezondheid te vertragen
- meer kennis over de mechanismen die aan complexe ziekten ten grondslag liggen
- alles bij elkaar: een betere kwaliteit van leven

### Voor welke ziektes zouden organen-op-chips goede modellen zijn?

Momenteel worden organen-op-chips ontwikkeld voor kanker, cardiovasculaire aandoeningen, neurologische en cognitieve (hersens)ziekten, (auto)immuunziekten, huidziekten en een scala aan andere aandoeningen met een complexe genetische oorsprong of met een etnische achtergrond die de ernst van de ziekte beïnvloedt.

### Wat hebben stamcellen te maken met organen-op-chips?

Stamcellen kunnen gebruikt worden als basis om de miniatuurorganen uit te laten groeien. Dit kunnen stamcellen zijn die afkomstig zijn van gezonde personen of van patiënten. De miniatuurorganen die hieruit ontstaan zijn modellen met de genetische eigenschappen van de persoon in kwestie. Dit zou je zelfs 'patiënten-op-een-chip' kunnen noemen. Met deze chips kan een gepersonaliseerde analyse van de reactie op medicijnen gemaakt worden, waarmee vòòr de aanvang van de behandeling bepaald zou kunnen worden wat het meest effectieve medicijn is voor een individuele patiënt. Dit zou tijd en geld besparen en onnodig ongemak voorkomen.

### Welk ander onderzoek kan er gedaan worden met organen-op-chips?

Het is niet moeilijk om andere interessante manieren te bedenken voor het gebruiken van deze biologische testsystemen. Een paar mogelijkheden:

- ontdekken van biomarkers voor bijpassende diagnostiek
- ontdekken van nieuwe behandelmodaliteiten voor radiotherapie of hyperthermie
- bepalen van de gevolgen van vervuilingen in het milieu
- testen van voedseladditieven en cosmetica op veiligheid (dit wordt steeds belangrijker, omdat Europa in 2013 het gebruik van proefdieren voor het testen van cosmetica en de ingrediënten hiervan volledig heeft verboden)

### Wat kan hDMT bijdragen aan de vooruitgang op het gebied van orgaan-op-een-chip technologie?

Het ontwikkelen van organen-op-chips brengt het integreren van enkele van de nieuwste technologieën met zich mee. Hiervoor moeten brede interdisciplinaire onderzoeksteams opgezet worden. Het instituut voor human Organ and Disease Model Technologies (hDMT) is een consortium van internationaal erkende wetenschappers met een achtergrond in de biologie, natuurkunde, chemie, farmacologie, geneeskunde of techniek. hDMT-onderzoekers werken bij wetenschappelijke onderzoeksinstellingen, universitair medische centra en farmaceutische bedrijven in Nederland. In dit 'laboratorium zonder muren' delen multidisciplinaire teams hun kennis, expertise en faciliteiten om de humane ziektemodellen van morgen te ontwikkelen.

### Wat zijn de plannen van hDMT?

hDMT richt zich op twee soorten onderzoeksprojecten: op het ontwikkelen van technologieplatformen voor orgaan-op-een-chip, en op innovatie van orgaan- en ziektemodellen voor mensen.

Technologieplatformen zijn belangrijk vanwege de voortschrijdende technologische ontwikkeling, om de schaalbaarheid van apparaatonderdelen te vergroten en om tot reproduceerbare productie te komen.

Voor innovatieve ziektemodellen heeft hDMT de volgende vier thema's als prioriteit gesteld: vaten-op-een-chip, hart-op-een-chip, kanker-op-een-chip en brein-op-een-chip. Andere modellen zullen binnenkort toegevoegd worden, waaronder de darm, levensstijlmodellen (huid en haar) en omgevingsmodellen (voeding en infectie).

### Wat is hDMT?

hDMT is een pre-competitief, non-profit technologisch instituut voor onderzoek en ontwikkeling. hDMT gaat orgaan-op-een-chip modellen die uit de ontwikkelde biomedische en biofysische technologieën voortkomen valoriseren bij farmaceutische en biotechnologische bedrijven, zowel binnen Nederland als internationaal. hDMT zoekt ook actief mondiale samenwerking met andere onderzoekers op het gebied van het modelleren van menselijke organen of ziekten en stimuleert zo de open uitwisseling van kennis en samenwerking aan de grenzen van de orgaan-op-een-chip technologie.