

Op weg naar klinische trials **op een chip?**



TEKST: DR. JANNY VAN DEN EIJNDEN-VAN RAAIJ, DR. ANJA VAN DE STOLPE EN DR. SANNE CLAESSENS – BEELD: MARTIN STRAVER

'Organen op een chip' zullen het op korte termijn mogelijk maken om ziekten op een gecontroleerde manier te bestuderen, de ontwikkeling van nieuwe behandelingen aanzienlijk te versnellen en het gebruik van diermodellen terug te dringen. Een Nederlands technologisch instituut, Institute for human organ and Disease Model Technologies (hDMT), is inmiddels in oprichting.

Organen op chips zijn biologische weefsels die gekweekt zijn in driedimensionale microkweekkamers in een chip. Deze kweekkamers zijn met elkaar verbonden door permeabele membranen of 'microfluidische' kanaaltjes waardoor op een gecontroleerde manier vloeistoffen, zoals bloedsurrogaat, kunnen worden rondgepompt.¹ De chip is zodanig geconstrueerd dat de opbouw, functie en dynamiek van menselijke weefsels, zowel ziek als gezond, op micro-niveau kunnen worden nagebootst. Zo kunnen mechanische actuatoren bewegingen in het weefsel induceren die lijken op de bewegingen in het menselijk lichaam, zoals het samen-trekken van een hartspier of het oprekken van longweefsel tijdens de ademhaling. Door middel van elek-

trische sensoren en geavanceerde microscopie kunnen cellulaire processen en het functioneren van het gekweekte weefsel in kaart worden gebracht.

Klinische trial op een chip

Het is sinds kort mogelijk om pluripotente stamcellijnen te maken van een willekeurig individu, terwijl 'adulte stamcellen' kunnen worden gekweekt uit een weefselbipt.²⁻⁴ Daarmee wordt het voor het eerst mogelijk om in-vitromodellen te ontwikkelen voor aandoeningen waar geen adequate diermodellen voor beschikbaar zijn, omdat de onderliggende humane genetica niet na te bootsen is. Met name de mogelijkheid om cellulaire componenten van het immuunsysteem te incorporeren en de interactie met orgaancellen te bestuderen zal naar verwachting veel nieuwe pathofysiologische inzichten opleveren. De humane model-systemen zullen onder meer worden gebruikt om nieuwe geneesmiddelen 'op maat' (personalized medicine) te ontwikkelen en om de toxiciteit en effectiviteit daarvan te beoordelen. Uiteindelijk zou het mogelijk moeten worden om voorafgaand aan een klinische trial een 'clinical trial on a chip' uit te voeren.

Organen op chips in Nederland

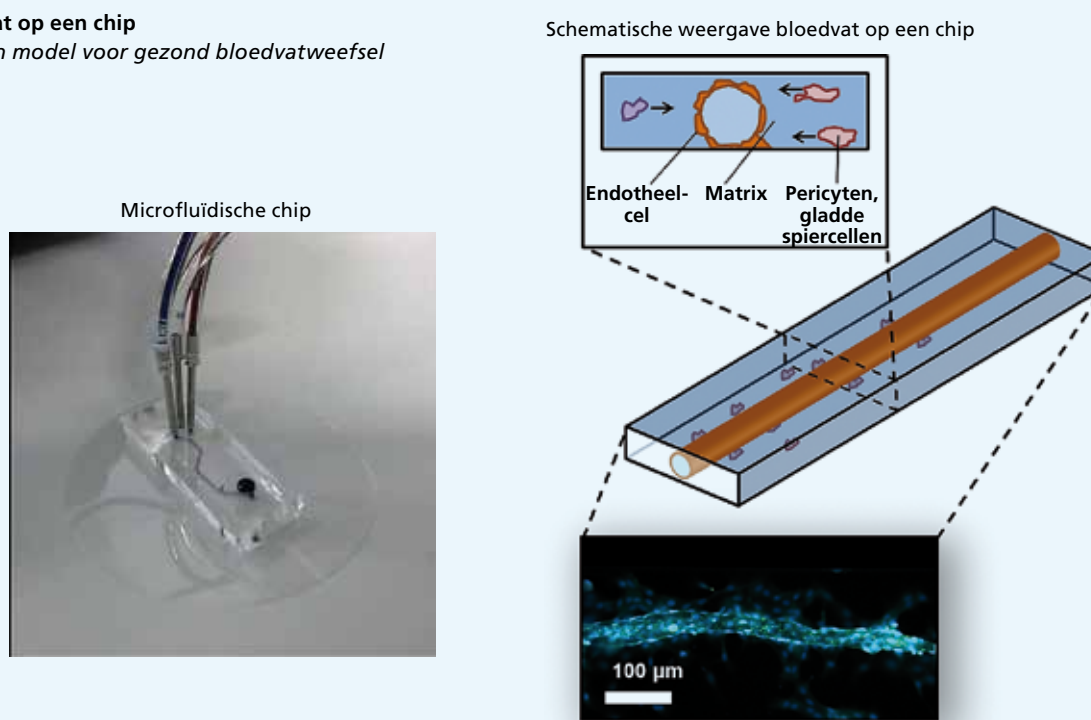
Een paar jaar geleden hebben wetenschappers van Philips, het LUMC, de Universiteit Twente en het Hubrecht Instituut, gezamenlijk een 'Over Grenzen'-subsidie gekregen van de KNAW om een sterk Nederlands netwerk van technologen en biologen op te zetten, waarin wordt samengewerkt aan het ontwikkelen van menselijke organen en ziektemodellen op chips. Vorig jaar is besloten om de bestaande samenwerkingsverbanden binnen het ondertussen verder uitgebreide consortium (TU/e, TU Delft, Galapagos, Genmab, en groepen van Erasmus MC, Radboudumc, Wageningen Universiteit, AMOLF, RIVM, alsmede een aantal kleinere bedrijven werkzaam op het onderwerp) vorm te geven in het Institute for human organ and Disease Model Technologies (hDMT) dat momenteel in oprichting is. Het instituut zal zich in eerste instantie gaan richten op de toepassing van organen op chips voor hart- en vaatziekten en kanker. In een later stadium volgen mogelijk neurologische aandoeningen en auto-immuunziekten.

Toepassingen

Hierna volgen enkele voorbeelden van orgaan- en ziektemodellen op chips die momenteel in ontwikkeling zijn binnen het consortium. ■

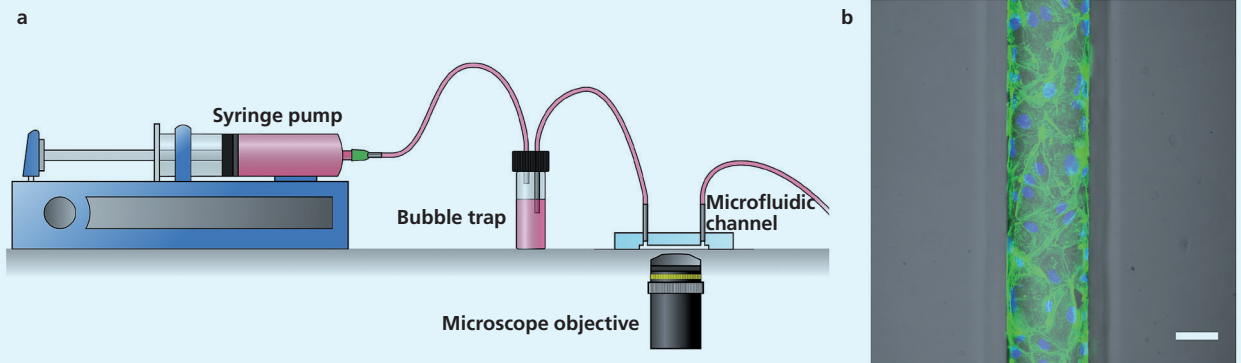
Bloedvat op een chip

Humaan model voor gezond bloedvatweefsel



Figuur 1. Humane endothelcellen en pericyten verkregen vanuit pluripotente stamcellen worden ingebracht in een microfluidisch kanaal. De cellen organiseren zich daar vervolgens tot een 3D-bloedvatstructuur (endotheel-pericytinteractie). Deze structuren kunnen worden gebruikt als modelstelsel om bijvoorbeeld de effecten van geneesmiddelen te testen en de factoren te definiëren die van belang zijn voor normale bloedvatvorming.⁵
Bron: V. Orlova (lab C. Mummery) en A. van der Meer (lab A. van den Berg) (unpublished results)

Humaan model voor atherosclerotische bloedvatvernauwing



Figuur 2. Opstelling voor onderzoek naar trombusvorming in de context van atherosclerotische bloedvatvernauwing. Hierbij wordt bloed door een microkanaal gepompt, waarvan de wanden zijn bedekt met humane endotheelcellen en waarin een vernauwing is aangebracht, die het lumen tot 80% verkleint. Direct achter de vernauwing vindt aggregatie van bloedplaatjes plaats. Mede met dit in vitro-model is aangetoond dat dit proces sterk afhankelijk is van het vrijkomen van de von willebrandfactor.⁶ Bron: A. van den Berg en A. van der Meer (unpublished results)

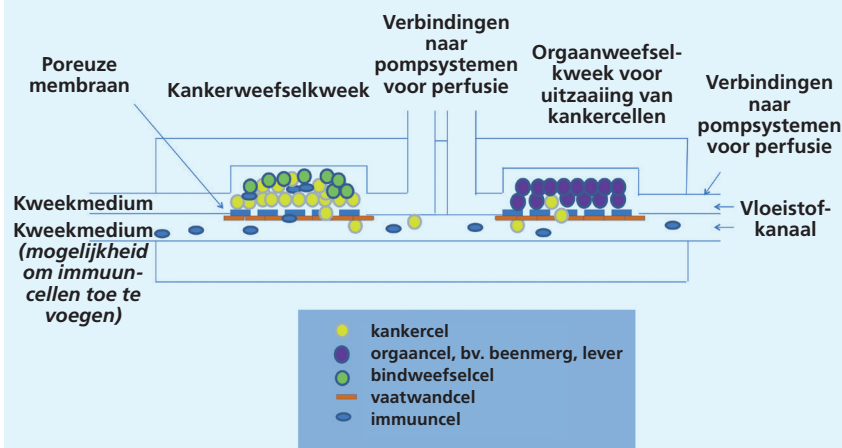
Hart op een chip

Hartcellen verkregen uit stamcellen groeien op een dunne rekbaar membraan met geïntegreerde elektroden waarmee de elektrische veldpotentiala, vergelijkbaar met een ECG, kan worden gemeten. Via de mate van rek van de membraan kan de Frank Starling-curve worden nagebootst op de chip. Dit model zal worden gebruikt om cardiotoxiciteit van geneesmiddelen te onderzoeken voordat ze beschikbaar komen. De chip kan daarnaast ook worden gebruikt om menselijke modellen voor aandoeningen zoals hartfalen te ontwikkelen.⁷

Neuronaal netwerk op een chip

In aparte compartimenten kunnen verschillende soorten neuronen worden gekweekt, die via kleine verbindende microkanaaltjes synapsen vormen. Zowel de elektrische activiteit van individuele neuronen als de connectiviteit tussen de neuronale populaties kan worden gemeten. Dit model-systeem kan worden gebruikt voor het testen van geneesmiddelen en verder worden ontwikkeld tot een model voor neurologische aandoeningen.⁸

Ontwerp voor een 'kanker-op-een-chip'-kweksysteem



Figuur 3. Artistieke impressie van kanker op een chipsysteem met een primaire tumor (linker compartiment) en een orgaan met uitzaaiingen (rechter compartiment)

Kanker op een chip

Doel van het hDMT-programma 'kanker op een chip' is om een systeem te bouwen waarin groei van de tumor en het proces van de uitzaaiing van een tumor naar andere weefsels in detail en real time kan worden bestudeerd. Het te ontwikkelen microsysteem kan bijvoorbeeld bestaan uit meerdere compartimenten. In een van de compartimenten kan primair tumorweefsel worden gekweekt, in een ander bijvoorbeeld leverweefsel dat kan worden geïnfiltrerd door tumorcellen. Een microkanaal bedekt met endotheelcellen, dat als bloedvat functioneert, verbindt de compartimenten met elkaar. Bekijk voor een zeer korte animatie ook: <https://www.youtube.com/watch?v=DOvDMut0Vx4>

Referenties

1. Van de Stolpe A, den Toonder J. Workshop meeting report Organs-on-Chips: human disease models. *Lab Chip*. 2013;13:3449-70.
2. Bellin M, Marchiotti C, Gage F, Mummery CL. Induced pluripotent stem cells: the new patient? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:713-26.
3. Mummery C, van de Stolpe A, Clevers H, Roelen BAJ. *Stem Cells*. Scientific Facts and Fiction. Elsevier, 2014, ISBN 978-0-12-381535-4.
4. Sato T, Clevers H. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. *Science*. 2013;340:1190-4.
5. Van der Meer AD, Orlova VV, ten Dijke P, van den Berg A, Mummery CL. Three-dimensional co-cultures of human endothelial cells and embryonic stem cell-derived pericytes inside a microfluidic device. *Lab Chip*. 2013;13:3562-8.
6. Westein E, van der Meer AD, Kuijpers MJE, Frimat JP, van den Berg A, Heemskerk JWM. Atherosclerotic geometries exacerbate pathological thrombus formation poststenosis in a von Willebrand factor-dependent manner. *PNAS*. 2013;110:1357-62.
7. Khoshfetrat Pakazad S, Savov A, van de Stolpe A, Dekker R. A novel stretchable micro-electrode array (SMEA) design for directional stretching of cells. *Micromech. Microeng.* 2014;3:034003.
8. Kanagasabapathi TT, Ciliberti D, Martinoia S, Wadman WJ, Decré MM. Dual-compartment neurofluidic system for electrophysiological measurements in physically segregated and functionally connected neuronal cell culture. *Front Neuroeng*. 2011;4:13.