

1.8 Pluripotente stamcellen bij hartziekten

Prof. dr. C.L. (Christine) Mummery

Afdeling Anatomie en Embryologie
Leids Universitair Medisch Centrum

www.lumc.nl/org/anatomie-embryologie/research/902040935402533/

- Livestream-lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op 4 januari 2021.
- Een video opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.
- Vanwege de sluiting van het theater in verband met COVID-19 werd de lezing vanuit de huiskamer gepresenteerd en was uitsluitend via een livestream te volgen.

Samenvatting van de lezing:

Het humane hart is heel anders dan dat van een muis. Maar de muis is nog steeds het meest gebruikte laboratoriumdier om hartziekten te bestuderen bij de zoektocht naar nieuwe medicijnen. Het muizenhart is niet alleen kleiner, maar het klopt 500 keer per minuut i.p.v. 60 keer zoals bij de mens. Sinds 2007 kunnen we pluripotente stamcellen maken van elk individu d.m.v. "herprogramming". Deze stamcellen kunnen vervolgens alle cellen in het menselijk lichaam worden, dus ook hart- en vaatcellen. Dit is een nieuwe kans om het humane hart en het bijbehorende systeem van bloedvaten te begrijpen, zowel bij gezonde mensen als bij patiënten met hartziekten.

Prof. mummery besprak hoe dit in het laboratorium wordt gedaan. Daarbij passeerden enige misverstanden over wat stamcellen wel en niet kunnen, de revue.

Stamcellen¹⁾

Het menselijk lichaam bestaat uit 10-100 biljoen cellen, met ongeveer 200 verschillende celtypen in 78 organen. Verbazingwekkend genoeg zijn al deze cellen afkomstig van één enkele cel: de zygote, een eicel die bevrucht is door een zaadcel. De vorming van de zygote wordt gevolgd door een snelle celdeling en specialisatie in verschillende celtypen. Dit wordt differentiatie genoemd en de gevormde structuur heet een *blastocyst*. De blastocyst bestaat uit ongeveer 100 cellen die zich binnen enkele uren delen tot vele honderden cellen. De blastocyst is opgebouwd uit een *inner cell mass* (ICM) die leidt tot het embryo zelf en een buitenste laag cellen, *trofoblast* genaamd, die zich ontwikkelt tot de placenta. De ICM kan uit de blastocyst worden gehaald en de cellen kunnen in een petri-schaaltje gestimuleerd worden om zich te gaan delen. Op deze manier worden humane embryonale stamcellen verkregen (figuur 1). Aan menselijke blastocysten is over het algemeen een overschot door het ruime aantal eicellen dat bevrucht moet worden voor een succesvolle *in-vitro* fertilisatiebehandeling (IVF). Humane embryonale stamcellen (hESC's) hebben dezelfde ontwikkelingspotentie als de ICM, ze kunnen elk celtype van het menselijk lichaam worden, behalve de placenta.

Cellen herprogrammeren

Vanwege hun oorsprong kleven aan het gebruik van hESC's ethische bezwaren en in vrijwel alle landen is het gebruik ervan in onderzoek strikt gereguleerd.

1) De tekst van dit artikel is met toestemming overgenomen van eerder gepubliceerde hoofdstukken uit: Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij, 2020;3: 'Miniorganen op chips'. Aan deze tekst is meegewerkt door dr. V.V. (Valeria) Orlova, werkzaam bij het Leids Universitair Medisch Centrum, dr. J. (Janny) van den Eijnden-van Raaij, werkzaam bij hDMT Technology Nederland en prof. dr. ir. A. (Albert) van den Berg, werkzaam bij MESA+, Universiteit Twente. Prof.dr. P.J. (Peter) Sterk heeft de bewerking voor Diligentia verzorgd.

1.8 Pluripotente stamcellen bij hartziekten

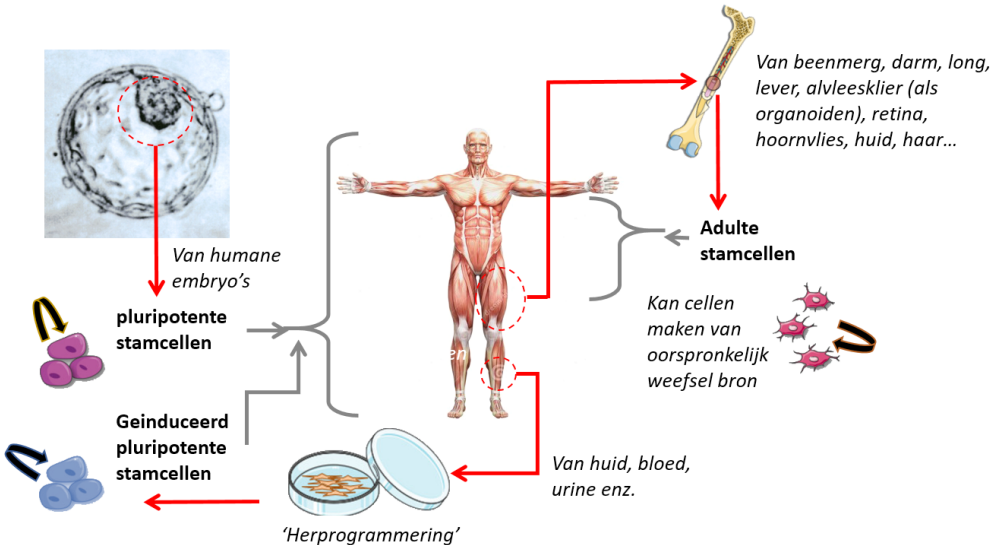
Sommige mensen beschouwen de vernietiging van embryo's gelijkwaardig aan de vernietiging van een levend individu. Een wetenschappelijke doorbraak, die een alternatief bood om deze ethische kwestie te vermijden, was de ontdekking dat cellen die lijken op hESC's kunnen worden verkregen via een moleculaire 'truc' – genetische herprogrammering – waarbij gewone lichaamscellen worden omgezet in menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSC's). Wetenschappers kunnen nu hiPSC's maken uit vrijwel elk volwassen celtype, inclusief huid, bloed- of haarcellen en zelfs cellen die in de urine aanwezig zijn. Net zoals hESC's kunnen ook hiPSC's gebruikt worden om veel verschillende celtypen te maken die aanwezig zijn in verschillende organen van het lichaam en die anders zeer moeilijk te verkrijgen zijn, zoals cellen uit het hart, hersenen, long, lever, darm, en ook bloedvaten.

Het grote voordeel van hiPSC's is dat ze van lichaamscellen van elk afzonderlijk individu kunnen worden gemaakt, zowel van zieke als gezonde mensen. hiPSC's kunnen in het laboratorium voor onbepaalde tijd worden bewaard. Ze kunnen genetisch aangepast worden om verschillende

celtype-specifieke 'markers' te produceren, zoals fluorescerende eiwitten, waardoor het gedrag en de identiteit van de cellen te volgen en te controleren zijn. Ook kunnen specifieke genetische mutaties ingebracht of gerepareerd worden, zoals het vervangen van een enkel DNA-bouwsteentje (nucleotide) maar ook grotere stukken van het DNA (chromosomale translocaties). Hierdoor is het mogelijk om genetisch gelijkwaardige paren van hiPSC's te maken, één met en één zonder de mutatie die de ziekte veroorzaakt, waardoor een juiste vergelijking tussen de zieke en gezonde cellen mogelijk is. hESC's en hiPSC's worden gezamenlijk aangeduid als pluripotente stamcellen of hPSC's, omdat ze zich kunnen ontwikkelen tot alle cellen van alle organen in het lichaam.

Volwassen stamcellen

Naast hPSC's zijn er ook stamcellen in het volwassen lichaam. In tegenstelling tot hPSC's – die nog alle celtypen van het lichaam kunnen worden – zijn volwassen stamcellen ongedifferentieerde voorlopercellen die nog maar één of enkele specifieke celtypen kunnen worden. Ze zijn unipotent of multipotent. Deze cellen zijn gedurende het hele leven van een volwassene aanwezig en bevorderen de

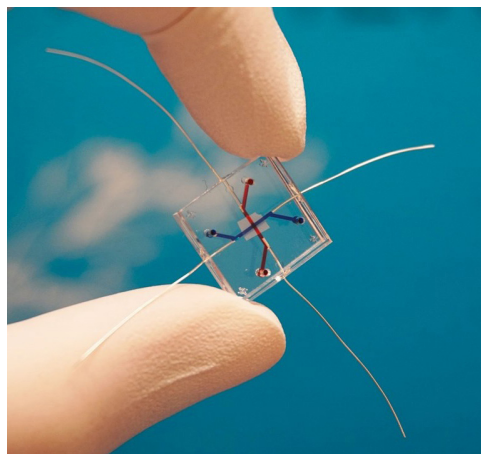


Figuur 1: Drie typen humane stamcellen: embryonale pluripotente stamcellen, volwassen stamcellen en geïnduceerde pluripotente stamcellen.

groei van organen (in de kindertijd) en het herstel ervan. De meest bekende volwassen stamcellen zijn bloedstamcellen (hematopoëtische stamcellen). Deze cellen zijn aanwezig in het beenmerg en maken tijdens ons hele leven alle bloedceltypen aan (rode en witte bloedcellen, en afweercellen). Veel organen die voortdurend worden vernieuwd of zeer gevoelig zijn voor beschadiging bevatten multipotente stamcellen, zoals de darm, de huid, de haarwortels, de lever, het bot en de skeletspieren.

Sommige organen, zoals het hart, hebben echter geen volwassen stamcellen. Daarom zijn hiPSC's of hESC's voor het hart de enige manier om orgaan-specifieke cellen in het laboratorium te kweken. De afgelopen jaren is uitgebreid onderzoek gedaan om niet alleen betere methoden te ontwikkelen voor de differentiatie van hESC's en hiPSC's naar orgaan-specifieke celtypen, maar ook om nieuwe manieren te ontwikkelen voor het zogenaamd 'direct herprogrammeren' van volwassen cellen of hPSC's naar orgaan-specifieke cellen.

De belangrijkste vraag is hoe vergelijkbaar zijn de cellen die zijn afgeleid van hPSC's met de oorspronkelijke cellen in het menselijk lichaam. Veel van de



Figuur 2: De nieuwste ontwikkeling: orgaan-op-**een-chip**. Dit zijn de kleinste functionele eenheden/structuren van gezonde/zieke weefsels of organen, gekweekt in 3D op een chip onder gecontroleerde omstandigheden.

cellen die momenteel afkomstig zijn uit hPSC's zijn zeer onvolwassen, ze lijken meer op cellen van een foetus. Of het mogelijk is om deze cellen tot meer volwassenheid te kunnen laten uitrijpen (matureren) in het laboratorium en of ze gebruikt kunnen worden om leeftijdsgebonden aandoeningen na te bootsen, is een vraag die de komende jaren beantwoord moet worden.

Organen-op-chips

Hoewel het eerste orgaan-op-chipmodel al 10 jaar geleden is beschreven, staat de orgaan-op-chiptechnologie als geheel nog steeds in de kinderschoenen. Orgaan-op-**een-chip**modellen zijn nog niet breed omarmd door de farmaceutische industrie, en ze zijn ook nog niet geaccepteerd door de regelgevende instanties voor het testen van geneesmiddelen. Echter het recente gebruik van humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSC) heeft de weg gebaad voor grote stappen voorwaarts: organen-op-chips staan nu op het punt om ingezet te worden voor een groot aantal biomedische toepassingen (figuur 2).

Toxiciteits- en ziektemodellen

Er zijn al verschillende voorbeelden van organen-op-chips, waaronder een handvol hiPSC-gebaseerde modellen, die duidelijk laten zien wat de potentie van de technologie is (figuur 3). Zo zijn er toxiciteitsmodellen, waarmee de veiligheid van medicijnen getest kan worden, bijvoorbeeld voor de nieren in een **nier-op-**een-chip****, en voor het hart in een **hart-op-**een-chip****. Het voorspellen van toxiciteit van nanodeeltjes met **long-op-**een-chip**modellen** is al in een ver gevorderd stadium. Ook zijn er ziektemodellen ontwikkeld, waaronder een model voor trombose in **bloedvaten-op-**een-chip****. Door een vernauwing in het vloeistofkanaaltje van de chip aan te brengen wordt slagaderverkalking (atherosclerotische plaque) nagebootst, waardoor zich bloedstolsels vormen net na de vernauwing. Voor een andere ziekte, genaamd erfelijke hemorragische telangiëctasie (HHT), is een **3D-bloedvat-op-**een-chip**model** ontwikkeld (zie onder). Mensen met HHT hebben last van zwakke bloedvaten die tot ernstige bloedingen kunnen leiden. Met het bloedvatmodel

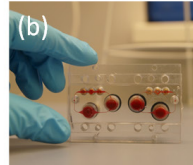
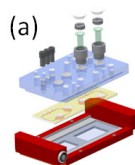
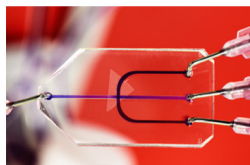
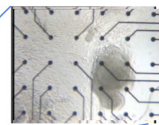
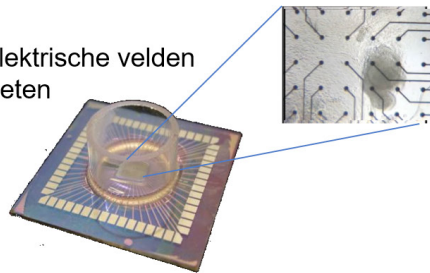
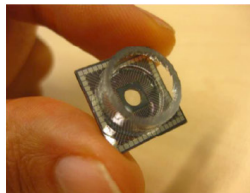
1.8 Pluripotente stamcellen bij hartziekten

wordt onderzocht of bestaande medicijnen de zwakke vaten kunnen stabiliseren. **Hart-op-een-chipmodellen** kunnen de essentiële processen van hartcellen nabootsen, zoals het samentrekken, de schommeling van calciumconcentraties en de elektrische actiepotentiaal die gezamenlijk de hartactiviteit bepalen. De modellen kunnen ook de hartcellen van patiënten met hartfalen bevatten. Momenteel worden deze modellen toegepast voor het testen van medicijnen om de ziekte te behandelen. De resultaten worden gebruikt om medicijnen te selecteren voor klinische trials. **Modellen voor longinfectie en astma** zijn al zover ontwikkeld dat ze ingezet worden voor het ontdekken van nieuwe medicijnen.

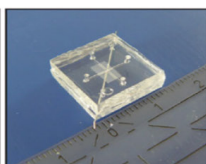
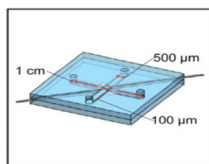
Zenuwcellen en gliacellen-op-een-chip, gemaakt met cellen van patiënten met een (zeldzame) genetische zenuwaandoening zoals de ziekte amyotrofische lateraal sclerose (ALS), worden gebruikt om de ziekteoorzaak te achterhalen. Ook vormen deze modellen de basis voor het screenen

van mogelijke medicijnen tegen deze ziekte. Dit is belangrijk, want er is nog geen behandeling beschikbaar en er zijn ook geen geschikte diermodellen die deze ziekte daadwerkelijk kunnen nabootsen. Een ander model is het **bloed-hersenbarrièremodel**. Hiermee is bevestigd dat het antibioticum minocycline, dat veel gebruikt wordt voor de behandeling van acne, mogelijk zou kunnen werken tegen het ontstaan van schizofrenie, met name in families met aanleg hiervoor. **Kanker-op-een-chipmodellen**, met daarin driedimensionaal gevormde bloedvaten worden gebruikt om het mechanisme van uitzaaiingen van kankercellen te bestuderen en te testen welke behandelingen dit proces tegengaan. **Darm-op-een-chipmodellen** zijn nu in opmars. Gevouwen darmepitheel, de cellaag die de darmwand bedekt, kan gemaakt worden van volwassen menselijke stamcelorganoiden of van pluripotente stamcellen en kan worden uitgerold tot een laag (2D) om ze in orgaan-op-een-chip formaat te groeien. De stroming van het darmvocht langs het epitheeloppervlak kan worden

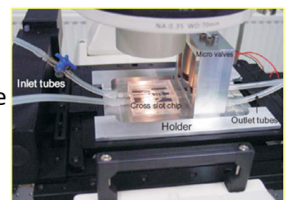
MicroElectrodeArray Chip om elektrische velden te meten



Met "microfluidic" stroom om bv bloed na te bootsen



"dubbeldeks" chip om de scheiding tussen bloedbaan en hersenen na te bootsen



onder een microscoop

Figuur 3: Een orgaan-op-chip model bestaat uit vloeistofkanalen met humane cellen of weefsels. Het systeem is geïnspireerd door 'micro-environment engineering', waardoor een fysiologisch realistisch systeem ontstaat.

nagebootst, en het darmmicrobioom en afweercellen kunnen worden geïntegreerd. Op deze manier is het mogelijk te onderzoeken hoe een complex geheel van darm, microbioom en afweersysteem die met elkaar interacteren, een effect heeft op de gezondheidstoestand van de mens en hoe ziekte kan ontstaan.

Multi-orgaanchips

Hoewel de basisfuncties van verschillende organen inmiddels zijn nagebootst, en orgaanmodellen zijn gecombineerd tot multi-orgaanchips, blijft de grootste uitdaging om het vaatstelsel, zenuwen en afweercellen in de modellen te integreren. Het ultieme doel is om in deze modellen het inwendige milieu, de omgeving van de organen, constant te houden. Dat wordt homeostase genoemd en is van belang voor het goed functioneren van de organen in het lichaam. Een andere uitdaging is het precies meten van de farmacokinetiek en farmacodynamiek in de multi-orgaansystemen. Bij farmacokinetiek wordt gekeken wat het lichaam doet met een geneesmiddel, hoe het middel wordt opgenomen, omgezet en verdeeld in de verschillende organen van het lichaam. Bij farmacodynamiek kijkt men waar een geneesmiddel (biochemisch) op aangrijpt, hoe de wisselwerking verloopt tussen de organen en welke processen of stoffen de werking verstoren. De verwachting is dat het precies meten hiervan, naarmate het onderzoeksveld zich meer en meer ontwikkelt, op termijn mogelijk is.

Adoptie en acceptatie

De vele beschreven voorbeelden zullen naar verwachting de adoptie van orgaan-op-een-chiptechnologie door de industrie en de acceptatie door regelgevende instanties stimuleren. Dit zal de ontdekking van nieuwe, werkende medicijnen bevorderen. De 'early adopters' in de farmaceutische industrie hebben aangegeven de orgaan-op-een-chipmodellen al te gebruiken voor interne besluitvorming bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen; is een medicijn kansrijk of niet om verder te ontwikkelen? Echter, de meeste testen met orgaan-op-een-chipmodellen worden momenteel gedaan buiten het reguliere farmaceutische

onderzoeksprogramma om. Dit onderzoek gebeurt in een precompetitieve setting: de onderzoeksfase voordat er concurrentie tussen verschillende industrieën optreedt. Vanuit een gezamenlijk belang werken gebruikers, ontwikkelaars en regelgevende instanties samen aan de orgaan-op-chiptechnologie om die in te zetten in allerlei toepassingen.

Samenvattend zijn de belangrijkste toepassingsgebieden van orgaan-op-een-chipmodellen toxiciteitstesten, medicijnontwikkeling (werkzaamheid en herbesteding van medicijnen) en het ontrafelen van ziektemechanismen. Personalisering van de modellen zal wellicht voor elk individu, of meer waarschijnlijk voor specifieke groepen, een behandeling op maat mogelijk maken door de effecten van medicijnen te relateren aan verschillen in geslacht, leeftijd en bevolkingsgroep.

Bloedvaten-op-een-chip

Bloedvaten vormen een 60.000 kilometer lang netwerk van onderling verbonden kanalen in ons lichaam. Dit netwerk bestaat uit een grote aorta en slagaders, die zuurstofrijk bloed vanaf het hart verder vervoeren. Deze vertakken zich vervolgens in kleinere slagaders die zich op hun beurt vertakken in een uitgebreid netwerk van haarvaten om de cellen in allerlei organen efficiënt van zuurstof en voedingsstoffen te voorzien. Het zuurstofarme bloed wordt vervolgens via een netwerk van haarvaten en aders naar het hart teruggestuurd. De diameter van de bloedvaten varieert van vijf tot tien micrometer in de haarvaten tot twee tot drie centimeter in de aorta.

De binnenbekleding van de bloedvaten bestaat uit endotheelcellen. De buitenkant van kleine haarvaten is bedekt met pericyten, en die van de grotere bloedvaten met gladde spiercellen. Deze buitenste cellen stabiliseren het bloedvat en regelen de grootte ervan. Een slechte werking van de bloedvaten kan leiden tot veel verschillende ziekten, waarbij allerlei organen, zoals het hart, de hersenen, de longen en de darmen kunnen worden aangetast. Daarnaast zijn mutaties in genen die afwijkingen veroorzaken in endotheelcellen,

pericyten en gladde spiercellen, gekoppeld aan een reeks van vasculaire aandoeningen. Daarom kunnen therapieën die de gezondheid van de bloedvaten verbeteren, helpen om orgaanziekten te voorkomen of te behandelen.

Bloedvaten namaken

Uit elk individu kunnen tegenwoordig menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSC's) worden gemaakt en gebruikt om er alle celtypen van het lichaam mee te maken. Die hiPSC's zijn de basis voor het kweken van de celtypen die nodig zijn voor de bouw van bloedvaten op een microfluidische chip. In de vloeistofkanaaltjes van de chip worden eerst de endotheelcellen geïntroduceerd, waarna pericyten of gladde spiercellen worden toegevoegd om het bloedvat te vormen. Leidse onderzoekers hebben bloedvaten van verschillende diameters kunnen namaken; kleine bloedvaten van 10 tot 20 micrometer in diameter tot grote bloedvaten en aders van 300 tot 500 micrometer in diameter. Met zeer nauwkeurige pompjes kunnen de bloedvaatjes van namaakbloed worden voorzien en zo kan ook de vloeistofstroom in de vaten worden nagebootst.

Door deze chips onder een microscoop te plaatsen is te volgen hoe de cellen zich ontwikkelen en bewegen. De cellen plakken aan elkaar en vormen aftakkingen met een holte in een netwerk, net als echte bloedvaten in het lichaam. Dit is heel belangrijk, omdat het gedrag inzicht geeft in het al dan niet goed functioneren van de bloedvaten en wat er veranderd moet worden om dit te corrigeren. Met deze bloedvatmodellen kunnen onderzoekers verschillende vaatziekten bestuderen en zoeken naar behandelingen.

Neusbloedingen

Een van die vaatziekten die in het Leids Universitair Medisch Centrum samen met het St Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein bestudeerd wordt met een bloedvat-op-een-chip gemaakt van patiëntcellen, is erfelijke hemorragische telangiectasie (HHT). HHT-patiënten lijden aan zware en terugkerende neusbloedingen die meerdere malen per week kunnen voorkomen en minutenlang duren met

gemiddeld een halve liter bloedverlies per keer. De enige echt succesvolle behandeling die de ernst van de bloedneuzen vermindert, is het vervangen van het neusslijmvlies (het slijmvlies in de neusholte) door een stukje huid als transplantaat.

Omdat de therapeutische mogelijkheden zeer beperkt zijn, is er veel interesse in de ontwikkeling van een in-vitromodel voor deze ziekte dat kan worden gebruikt om nieuwe geneesmiddelen te selecteren die de bloedvaten bij HHT-patiënten herstellen. Hiervoor zijn van deze patiënten eerst hiPSC's gemaakt, die vervolgens zijn gedifferentieerd tot vaatcellen om een HHT-bloedvat-op-een-chipmodel te maken. De bloedvaten op de chip zijn net als bij HHT-patiënten onstabiel en gevoelig voor 'bloedingen'. Het HHT-bloedvat-op-een-chipmodel wordt nu gebruikt om te zoeken naar betere geneesmiddelen om neusbloedingen bij HHT-patiënten te verminderen. Deze aanpak kan ook worden gebruikt voor andere ziekten die worden veroorzaakt door een defecte bloedvatfunctie. Het toevoegen van bijvoorbeeld hartspiercellen of zenuwcellen aan het bloedvat-op-een-chipmodel zou kunnen helpen om de onderliggende mechanismen voor ziekten zoals hartfalen en vasculaire dementie te ontdekken en betere therapieën te vinden.

Jouw lichaam-op-een-chip

Hoe mooi zou het zijn, als een patiënt over tientallen jaren met hartklachten bij de dokter komt, deze dan eerst wat huidcellen afneemt om hiPSC's te laten maken voor een minihart-op-een-chip, waarmee de arts kan testen welke medicijnen specifiek voor zijn of haar patiënt geschikt zijn. Of dat wanneer iemand kanker heeft, de arts het tumorweefsel-op-een-chip laat kweken en test welke chemotherapie gegarandeerd aanslaat. Dat laatste begint nu eigenlijk al met tumororganoiden.

Stap voor stap

Het is mogelijk, maar dan moeten er nog hele grote stappen gemaakt worden in de efficiëntie en snelheid waarmee dit gebeurt. De chips moeten nog kleiner worden om kosten te besparen en bij

voorkeur wordt alles door robots gedaan. Niet alleen is dat nauwkeuriger maar een robot kan dag en nacht doorwerken, en aan duizenden chips tegelijk. Alleen dan is er kans dat echte gepersonaliseerde organen-op-chips beschikbaar komen voor de reguliere geneeskunde. Maar zover is het nog lang niet. De kennis van de immunologie en het microbioom is nog niet zodanig ontwikkeld dat er mee 'gespeeld' kan worden in de organen-op-chips. Het afweersysteem en microbioom is voor iedereen anders dus het is moeilijk te voorspellen hoe dat de uitkomst van medicijntesten kan beïnvloeden, ook al zijn de cellen in de chip van de patiënt in kwestie.

Voorlopig zet men steeds een stapje verder, van een enkele cel tot meerdere celtypen-op-een-chip, van een enkel orgaan tot koppeling van een aantal organen-op-chips aan elkaar. Komt het daarmee ooit tot een heel lichaam-op-een-chip? En nog afgezien van de vele uitdagingen, zowel technisch als in tijd en kosten, is het wel zinvol?

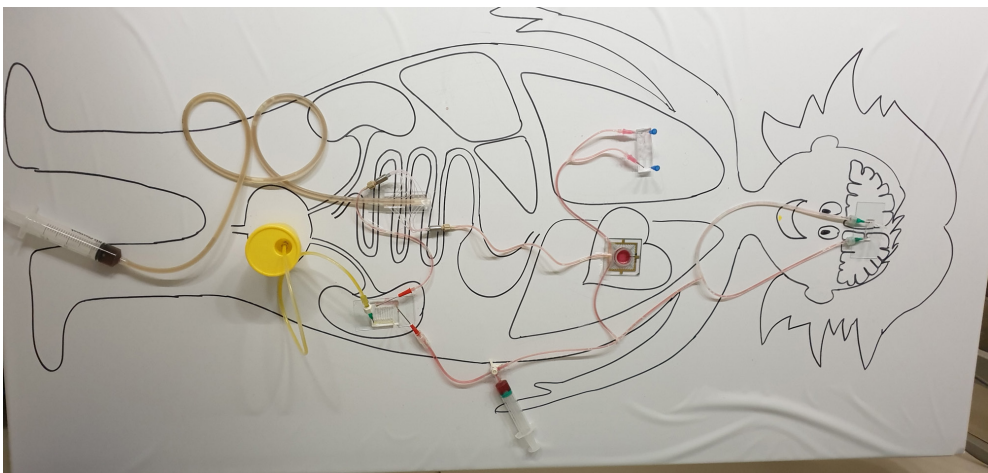
Verbindende factor

Een van de technische uitdagingen is hoe de verschillende organen-op-chips met elkaar verbonden moeten worden. De verschillende microfluidische kanalen van de ene chip op de andere aansluiten is niet zo simpel. Elk cel- en orgaantype heeft zijn

eigen type 'leefvloeistof' nodig: met verschillende voedingsstoffen, verschillende zuurgraden en verschillende energiebronnen, zoals glucose, andere suikers of vetzuren. In het lichaam zijn onze organen verbonden door bloedvaten. Maar niet ieder bloedvat is hetzelfde. Sommige transporteren zuurstofrijk bloed (arteriën), andere zuurstofarm (venen). Soms zijn ze heel dun met langzaam lopend bloed (capillaire bloedvaten), soms zijn ze heel breed en hebben een dikke wand (bijvoorbeeld de aorta) waarvan de binnenste laag bestaat uit endotheelcellen en de buitenste laag uit heel veel laagjes gladde spiercellen voor de stevigheid. Als de verbindingen tussen verschillende organen-op-chips op bloedvaten zouden lijken, dan zou het mogelijk zijn om dezelfde vloeistof voor alle organen te gebruiken.

Lichaam-op-een-chip

Door de organen-op-chips met elkaar te verbinden via de vloeistofkanaaltjes kunnen processen in het menselijk lichaam worden nagebootst (figuur 4). Zo wordt het niet alleen mogelijk om de reactie van medicijnen op het hart, de lever, of een long te testen maar ook of de organen elkaar beïnvloeden. Bijvoorbeeld of een effect van een hartmedicijn anders is, wanneer de lever aan het hart is gekoppeld, omdat de lever het hartmedicijn omzet naar een andere vorm die niet, minder goed of zelfs



Figuur 4: Een impressie van 'jouw lichaam-op-een-chip'. Met dank aan de promovendi Berend van Meer, Mees de Graaf, Claire Glashan.

averechts werkt. Hier wordt al door enkele laboratoria in de wereld aan gewerkt.

Zo verbond het team van Don Ingber, de Amerikaanse pionier op gebied van organen-op-een-chip, acht verschillende orgaanmodellen – darm, lever, nier, hart, long, huid, de bloed-hersenbarrière en hersenen – drie weken lang met een ‘bloedsomloop’ om de interactie te kunnen monitoren. Ook werd de invloed van nicotine op de menselijke organen in een multi-orgaan-op-chipmodel nagebouwd. De uitdaging is nu om een standaardplatform, een soort printplaat waarop verschillende componenten zijn vast te ‘klikken’, te ontwikkelen om mini-organen en vaatstelsels aan elkaar te koppelen, en ook het afweersysteem en het microbioom hierin mee te nemen. Het is niet de vraag of dit lukt, maar wanneer dit realiteit is.

Covid-19: rol voor orgaan-op-een-chip-modellen?

Eind 2019 begon het langzaam duidelijk te worden dat een heel besmettelijk en bijzonder virus veel mensen ziek maakte in China. Een ziekte die mogelijk begon op een markt waar verschillende exotische dieren in de voedselketen kwamen. Voor het einde van het eerste kwartaal 2020 was de wereld helemaal in de grip van deze ‘griep’ pandemie die zijn gelijke niet kent in onze tijden. Covid-19 heet de ziekte. Niet iedereen wordt ziek door het virus en sommigen hebben slechts lichte verschijnselen, maar een deel van de mensen wordt ernstig ziek. Naast koorts lijkt het virus eerst de longen van een patiënt aan te tasten en moet een besmet persoon vaak heel veel hoesten. Het is inmiddels duidelijk dat ook veel andere organen worden aangetast: bloedvaten zijn ‘lek’ geworden, longen vullen zich met vocht en bloedklontjes ontstaan bij sommige patiënten door het hele lichaam. De darmen kunnen ook worden aangetast en patiënten hebben dan buikpijn en diarree. De lever laat ook ziekteverschijnselen zien en het virus vermeerderd zich razendsnel in al die organen.

Het is dan ontzettend moeilijk om te weten hoe de patiënten behandeld moeten worden. Artsen

geven bekende middelen zoals chloroquine tegen malaria, maar dat kan bijwerkingen hebben op het hart, zo erg dat er zelfs plotselinge hartstilstand kan optreden. En mogelijk werkt het niet eens tegen het virus. Moeten artsen het eigen afweersysteem van de patiënt activeren of juist remmen om een zogenaamde ‘cytokinestorm’ te voorkomen, een verschijnsel dat lijkt op de gevolgen van bloedvergiftiging (sepsis) en waaraan veel mensen nog steeds overlijden. De nier is ook vaak aangetast: sommige patiënten moeten permanent aan de nierdialyse na herstel van de virusinfectie.

Wat kunnen orgaan-op-een-chipmodellen bieden? Er zijn voor de long, hart, lever, darm en bloedvaten, orgaan-op-een-chipmodellen in ontwikkeling. Allemaal organen die zijn aangetast in Covid-19-patiënten. Deze modellen in combinatie met organoïden van verschillende organen, of met lichaamcellen afkomstig van hiPSC's, of adulte stamcellen zouden heel goed een grote bijdrage kunnen leveren aan het begrijpen en behandelen van deze nieuwe ziekte. Niet alleen kunnen de modellen inzicht geven in hoe het virus in het lichaam werkt maar ook wat de effecten en bijeffecten van nieuwe of bestaande medicijnen zijn. Een nieuw Nederlands consortium NOCI (Netherlands Organ-on-Chip Initiative Project) heeft zich ten doel gesteld dit voor bovenstaande toepassingen te ontwikkelen (figuur 5).

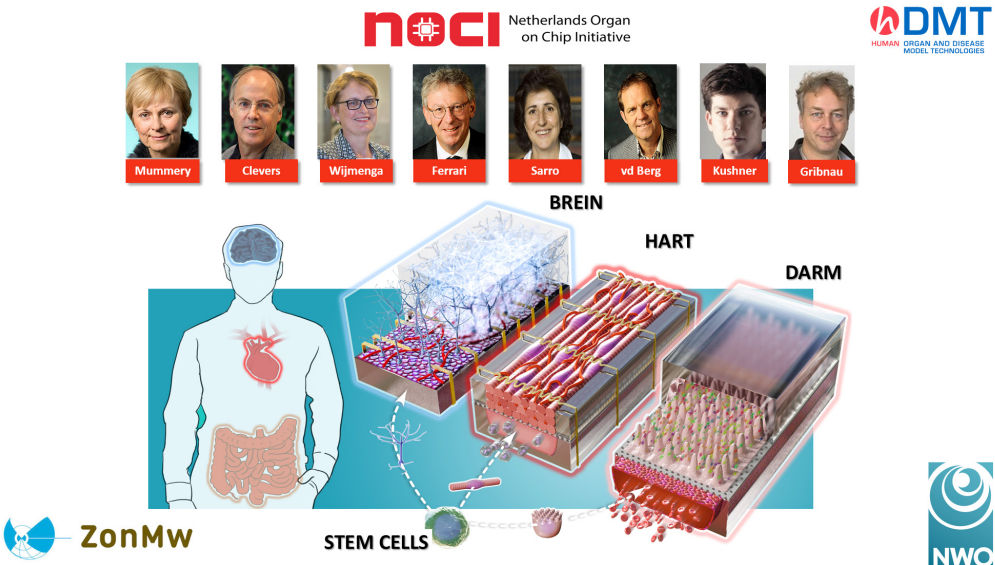
Digital Twin

Een ander toekomstbeeld is dat iedere patiënt of zelfs burger straks een ‘Avatar’ heeft, een soort virtuele digitale tweeling (Digital Twin) waar niet alleen alle medische gegevens in zitten maar ook gegevens over iemands conditie, leefwijze en sociaal gedrag. Natuurlijk moet hiervoor de privacy absoluut gewaarborgd zijn, maar zo'n Avatar zou de perfecte (huis)arts na kunnen bootsen: alle ooit genomen röntgenfoto's, medicaties, gevolgen van ongevallletjes en oorzaken van ziekenhuisopnamen zitten in de Avatar, wellicht ook hoeveel en welke voedingsmiddelen ingenomen zijn, alsmede sportactiviteiten en gegevens van allerlei zelfmeetapparaten (fitbits).

In deze ontwikkeling kunnen gegevens van organen-op-chips een heel belangrijke aanvulling zijn: hoe organen reageren op bepaalde externe factoren en op medicatie kan worden verwerkt in de Digital Twin. Met kunstmatige intelligentie kan een patiënt dan een advies op maat krijgen over zijn of haar optimale therapie, en misschien nog beter, ook preventieve voedings- en gedragsadviezen krijgen om ziekten te voorkomen. Onderzoek heeft laten zien dat 80% van de gezondheidskosten preventief te voorkomen is, terwijl slechts 3% van alle gezondheidskosten wordt besteed aan preventie. Kortom, zo'n Digital Twin zou, mits gevoed met de juiste informatie zoals uit orgaan-op-een-chipmodellen, een enorme efficiëntieslag in de gezondheidszorg kunnen betekenen. Wanneer het privacy aspect goed geregeld en gegarandeerd is, dan zijn Digital Twins met organen-op-chips misschien wel de redding van de momenteel uit de pan rijzende kosten van het gezondheidssysteem!

Verder lezen

1. Cochran A, Albers HJ, Passier R, Mummery CL, van den Berg A, Orlova VV, van der Meer AD, 2019, *Advanced in vitro models of vascular biology: Human induced pluripotent stem cells and organ-on-chip technology*, *Adv Drug Deliv Rev* 2019;140:68-77.
2. Tang H, Abouleila Y, Si L, Ortega-Prieto AM, Mummery CL, Ingber DE, Mashaghi A., 2020, *Human Organs-on-Chips for Virology*, *Trends Microbiol* 2020;28:934-946.
3. de Korte T, Katili PA, Mohd Yusof NAN, van Meer BJ, Saleem U, Burton FL, Smith GL, Clements P, Mummery CL, Eschenhagen T, Hansen A, Denning C., 2020, *Unlocking Personalized Biomedicine and Drug Discovery with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Fit for Purpose or Forever Elusive?*, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020;60:529-551.



Figuur 5: Het multidisciplinaire Netherlands Organ-on-Chip consortium (NOCI) heeft zich ten doel gesteld om het orgaan-op-een-chip model zo ver te ontwikkelen waardoor uitgebreide toepassing in de geneeskunde mogelijk wordt.

1.8 Pluripotente stamcellen bij hartziekten

4. Mummery CL, 2018, *Perspectives on the Use of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in Biomedical Research*, Stem Cell Reports 2018;11:1306-1311.
5. Bellin M, Marchetto MC, Gage FH, Mummery CL, 2012, *Induced pluripotent stem cells: the new patient?*, Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13:713-26.

- - -