

Compleet lichaam op een chip

Organen die levend en al in al hun complexiteit worden nagebouwd op een chip. Straks onderling verbonden als in een echt lichaam. De belofte van de organ-on-a-chiptechnologie is enorm.

Martijn de Meulder



Paul Vulto (L) en Joost Joore van Mimetas.

FOTO: GERARD TIL VOOR HET FD

Longen



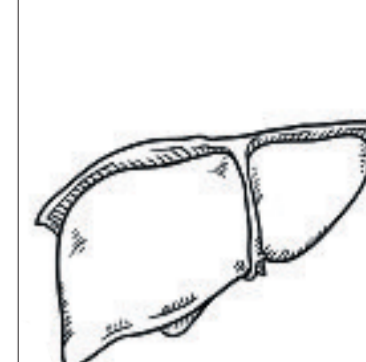
Het revolutionaire van de organ-on-chiptechnologie bestaat eruit dat er een veel complexere en vollediger nabootsing kan

Hart



worden opgezet van de verschillende organen. Dat gaat niet alleen op basis van levend celmateriaal, maar ook door de opzet

Lever



van een driedimensionale weefselweek compleet met voedseltoevoer. De volgende stap is het verbinden van deze chips

met een 'bloedsomloop' tot een volledig lichaam.

ILLUSTRATIE: ISTOCK

Het enthousiasme van Jos Joore is aanstekelijk. Hij staat voor een beeldscherm met iets wat een psychedelisch schilderij lijkt: 'Kijk dan, dit is toch fan-tas-tisch? Hier zie je een tumor, daar de bloedvaten die ernaartoe leiden. Dit speelt zich allemaal op micrometerniveau af.' Het grote verschil is dat in een conventionele labomgeving een kankercel op zeker moment stopt met groeien omdat de kern geen voedingsstoffen meer krijgt, zo legt hij uit. 'Je kunt er dan geen goed onderzoek mee doen. Wat je dan moet doen is de tumor in een muis plaatsen, wachten tot deze is uitgegroeid en weer uit de muis halen. Allemaal vervelend en gedoe.' Dat hoeft nu dus niet meer: de bloedvaten in de simulatie zorgen voor een constante aanvoer van voedingsstoffen waardoor de kankercel in vitro verder kan groeien.

Joore startte in 2013 met Paul Vulto Mimetas, een Leids bedrijfje dat zou gaan onderzoeken of het mogelijk was om met 'microfluidica' een model van menselijke organen te bouwen. 'Microfluidica', de wetenschap van de stroming van vloeistoffen op micrometerniveau, was het onderwerp van de promotie van Vulto aan de universiteit van Freiburg. Joore: 'We wisten aanvankelijk niet zeker welke toepassing we zouden gaan ontwikkelen, maar biotechbedrijf Galapagos gaf aan dat ze interesse hadden in 3D-weefselkweek. De klant hadden we dus al, en daarmee wisten we meteen dat we een organ-on-a-chip-bedrijf zouden worden.'

VOLWASSEN ONDERNEMING

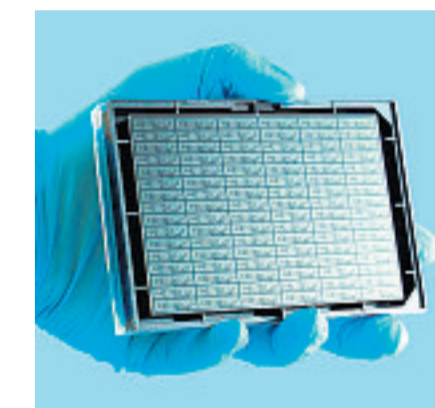
Mimetas is in 2020 uitgegroeid tot een volwassen onderneming met 110 mensen verdeeld over drie vestigingen in Leiden, Tokio en het Amerikaanse Gaithersburg — én een internationale financiering van €19 miljoen in 2018. 'Dit is ons product', vertelt Joore terwijl hij een plastic plaatje met een raatstructuur in zijn hand houdt. Het is een standaard *well plate* voor labgebruik, met 384 gaatjes aan de bovenkant.

'Wij noemen het een organoplate. Hier aan de onderkant zit een glasplaat met daarin ons geheim: als je hem schuin in het licht houdt zie je talloze kleine kanaaltjes lopen die in veertig clustertjes met elkaar zijn verbonden. In de ruimtes ertussen kun je cellen laten groeien. Dat is precies wat je nodig hebt om een organ-on-a-chip te laten groeien. We leveren de platen naar wens met kant-en-klare orgaanmodellen waarmee ze meteen aan de slag kunnen.'

Organ-on-a-chip is een technologie die even exotisch is als het klinkt. De wieg ervan stond ruim een decennium geleden bij het Amerikaanse Wyss-instituut, gelieerd aan universiteit van Harvard. Microbioloog Donald Ingber startte er naar Japans voorbeeld met het experimenteren met longweefsel op een klein plaatje — de 'chip' — en vond de term uit. Want anders dan in het klassieke petrischaaltje bestaat een organ-on-a-chip uit een vloeistofsysteem met microkanalen, dat kleine holtes met levend celmateriaal verbindt.

Dat celmateriaal kan van alles zijn, hartweefsel bijvoorbeeld, longweefsel of levercellen. De 'organen' worden opgekweekt uit stamcellen, staan met elkaar in verbinding via de kanaaltjes en krijgen daar hun voedingsstoffen geleverd. Op die manier kan de situatie in het menselijk lichaam worden nabootst. Zo wordt het bijvoorbeeld niet alleen mogelijk om de reactie van hartcellen op medicatie te testen. Maar ook hoe de lever daarop reageert.

Joore: 'Dat is een situatie die je in een klassieke labopstelling niet kunt simuleren. Daar werk je met losse, niet-verbonden celstructuren in een plat vlak. In een organoplate kun je in een soort gel driedimensionale structuren met meerdere celsoorten opbouwen.' Hij laat een foto in psychedelische kleuren zien: 'Zo kun je bijvoorbeeld een darm nabouwen. Hier zie je een dwarsdoorsnede, met een bloedvatstructuur eromheen. En dat geheel kun je via de kanaaltjes weer verbinden met de rest van het



De organoplate van Mimetas: kanaaltjes in clusters met elkaar verbonden, cellen groeien ertussen. FOTO: MIMETAS

'lichaam'. Dit is technologie die tijdens mijn studietijd nog sciencefiction was.'

De belofte van deze technologie is heel groot, stelt Janny van den Eijnden-Van Raaij, managing director van het Nederlandse 'Institute for human Organ and Disease Model technologies' (hDMT), een club van veertien Nederlandse universiteiten en onderzoeksinstituten en daaromheen honderdvijftig onderzoeksgroepen en bedrijven in de organ-on-a-chipwereld. Van den Eijnden legt uit hoe voor een groot aantal ziekten nog geen medicijnen bestaan of slechts een beperkt deel van de patiënten er baat bij heeft. Ook zijn er veel medicijnen met ernstige bijwerkingen. Dat heeft te maken met de manier waarop tot nu toe naar medicijnen wordt gezocht. Die worden eerst in een laboratorium getest op de cellen waarvoor het medicijn wordt gemaakt. Als het werkt wordt het in dieren getest en daarna op mensen.

→ 20

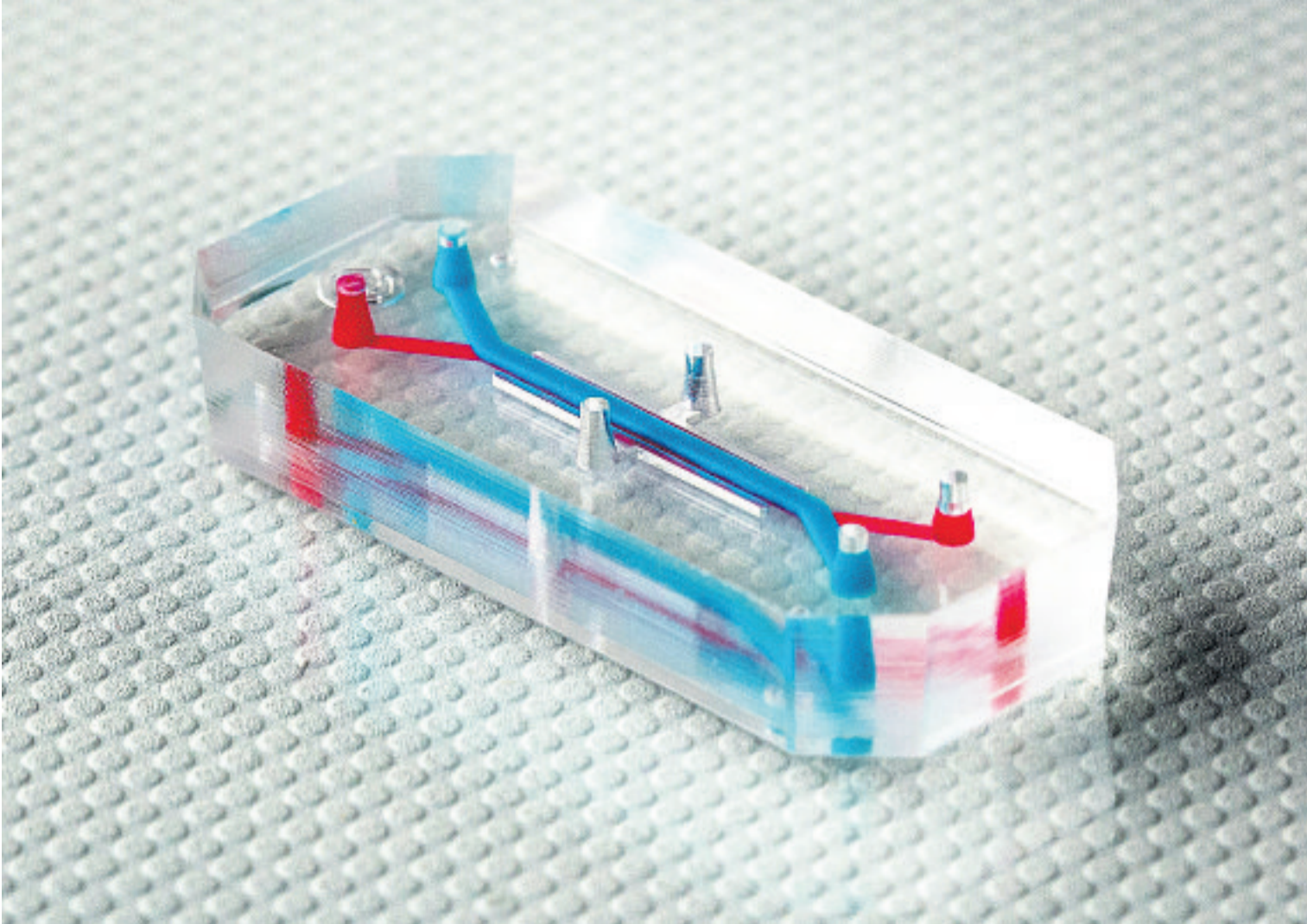
HET NABOUWEN VAN ORGANEN EN ZELFS EEN LICHAAM OP EEN CHIP IS AL NIET MEER WEG TE DENKEN

Organ-on-chiptechnologie maakt een test van medicijnen mogelijk met een veel adequater beeld van de werking. In dit geval een chip van Emulate die is ontwikkeld samen met de Brits-Zweedse farmareus AstraZeneca.

ILLUSTRATIE: ASTRAZENECA

19 mln

Mimetas kreeg in 2018 een financiering van 19 mln euro van internationale investeerders om zijn organoplate te ontwikkelen.



← 19

Dat is een moeizaam proces omdat er veel medicijnen in dat traject afvallen. Wat werkt in een dier, hoeft immers niet te werken in een mens. Van Den Eijnden-Van Raaij: 'Met organ-on-chip kun je vooraf al een menselijk orgaan simuleren en daarop het medicijn testen. Dat zou het ontwikkelproces efficiënter en goedkoper moeten maken.'

Ook kan het aantal dierproeven flink omlaag, 'Al is dat niet ons directe doel', benadrukt ze. 'Het zou wel een prachtig neveneffect zijn, maar wat wij met hDMT vooral willen bereiken is het ontwikkelen van nieuwe modellen die beter kunnen voorspellen wat er gebeurt in het lichaam van een mens. We willen standaarden opstellen binnen Nederlandse en Europese samenwerkingsverbanden. Dat is nodig om grootschalige toepassing mogelijk te maken. Als dat lukt zijn er ook veel minder dierproeven nodig.'

Aan de verre horizon gloort ook de belofte van medicijnen die niet voor groepen patiënten worden toegepast, maar voor één patiënt. Aan de universiteit van Twente doet hoogleraar Albert van den Berg onderzoek naar dergelijke persoonlijke medicijnen.

'Ieder lichaam is anders. Sommige medicijnen werken bij de ene persoon wel en bij de ander niet. Het is al mogelijk om een persoonlijke organ-on-a-chip te bouwen met gewone cellen afkomstig van de patiënt: die kunnen we omzetten via zogenoemde pluripotente stamcellen in orgaanspecifieke cellen. Hierdoor kunnen we bijvoorbeeld een medicijn tegelijk toepassen op een stukje kankertumor en een stukje werkende hartspier. En dan kun je onderzoeken wat het effect van bepaalde medicatie is op zowel de tumor als de hartspier. Wat slaat het beste aan bij deze persoon?'

MASSALE TOEPASSING

Het klinkt prachtig. Toch is de massale toepassing van de organ-on-chip in de medische praktijk nog niet zo ver, 'We zijn op het punt beland dat we heel goed in staat zijn verschillende organen te

'HET NABOUWEN VAN EEN ORGAAN WAS TIJDENS MIJN STUDIETIJD NOG SCIENCEFICTION'

Donald Ingber: overtuigend bewijs van bio-mimicry.

FOTO: INGBER



kweken. Over heel de wereld zijn onderzoeksgroepen bezig: de een met een long op een chip, de ander met kraakbeen en weer een ander met ingewanden. En zo zijn wij in Twente bijvoorbeeld bezig met bloedvaten. De belangrijkste vraag waar nu aan wordt gewerkt is: hoe knoopt je die aan elkaar? Dat is niet altijd even makkelijk en een van onze belangrijkste aandachtsgebieden.'

Het integreren van de onderzoeksgebieden gaat elders weer een stap verder. Eind januari publiceerden Donald Ingber en zijn team twee onderzoeken naar de volgende fase: het lichaam-op-een-chip. Het team bleek in staat om acht verschillende orgaanchips — met ingewanden, lever, nieren, hart, long, huid, de bloed-hersenbarrière en hersenen — met een 'bloedsomloop' te verbinden en drie weken lang in interactie met elkaar te kunnen monitoren.

Zo kon de invloed van nicotine op menselijke organen exact in een organ-on-a-chipmodel worden geïmitteerd. 'Dit is wat we graag doen: sciencefiction omzetten in science fact,' tekende de Harvard Gazette op uit de mond van een vergulde Ingber. Hij hoopt dat dit 'bewijs van biomimicry' de farmaceutische industrie overtuigt van de waarde van deze technologie.' Van Den Berg daarover: 'je ziet dat dat proces al in gang is gezet. Het vakgebied is enorm in opkomst, in heel de wereld ontstaan bedrijven die kant en klare platen met organen leveren aan bijvoorbeeld de farmaceutische industrie. We staan pas aan het begin van de ontwikkeling, maar dit is nu al niet meer weg te denken.'

Richard Janssen is hoofd externe innovatie bij het Leidse beursgenoteerde biotechbedrijf Galapagos, dat als eerste klant van Mimetas beslissend was voor de ontwikkeling van de organ-on-a-chip. Hij beaamt dat het product aan het begin staat van zijn praktische toepassingsgebied. 'We gebruiken organ-on-a-chip op dit moment vooral in onze vroegste researchfase', vertelt hij. 'Galapagos heeft als doel medicijnen te ontwikkelen tegen verschillende ziektes zoals darmontstekingen. Om dat te bereiken proberen we te ontdekken welke eiwit-

ten een rol spelen bij ziekteprocessen.' In het verleden werd daarbij veel gebruik gemaakt van organoids, dat zijn relatief eenvoudige celkweken die uitgroeien tot mini-orgaanjes. Met de aanzienlijk complexere organ-on-a-chip, die wordt ontwikkeld samen met leveranciers als Mimetas en publiek-private samenwerkingen met universiteiten en onderzoeksinstituten, is een nieuwe stap gezet. Het grootste deel van het fundamentele werk, het ontwikkelen van standaardssystemen, is inmiddels gebeurd.

PLATFORMEN

'Je ziet nu dat er platformen verschijnen waarmee bedrijven aan de slag kunnen. Daarmee bedoel ik een kant-en-klaar model om bijvoorbeeld darm-, nier- en leverziekten te simuleren. Zo'n organ-on-a-chip-platform vertelt je veel meer over een ziekte, omdat ze meer op een echt orgaan lijken.'

Of dat uitmaakt voor het ontdekken van nieuwe medicijnen is voornamelijk de vraag, benadrukt Janssen. Maar theoretisch gezien kan dat volgens hem haast niet anders. 'Dat zullen we in de komende jaren gaan ontdekken.'

De markt is nog volop in ontwikkeling zo laat Mimetas duidelijk zien. 'We maken nog geen winst', erkent Jos Joore. 'Dankzij de investering houden we ons voorlopig alleen bezig met groeien, want de potentie is enorm. We hebben in Enschede een productielijn opgezet voor onze organoplates. Daar maken we er nu twintigduizend per jaar van, die voor 95 procent naar buitenlandse klanten gaan.' Alle farmaceutische multinationals zijn inmiddels klant.

Afnemers zijn daarnaast evenredig verdeeld tussen de commerciële en academische wereld. De mogelijkheden van deze technologie beginnen volgens Joore nu pas echt duidelijk te worden, compleet met steeds nieuwe toepassingen. 'De capaciteit van onze productielijn is honderdduizenden stuks per jaar', glimlacht Joore. 'Dus dan weet je waar wij naartoe werken.'

Martijn de Meulder is freelancejournalist.