Tekst *Gerben Stolk*

Nieuw onderzoekmodel medicatie hartpatiënten



De waarde van ziek weefsel

Kan de werking van medicijnen voor hartpatiënten nóg beter worden getest dan in proefdieren? Op initiatief van het Erasmus MC verkennen onderzoekers en bedrijven een nieuwe weg: gekweekt menselijk hartweefsel. ▶

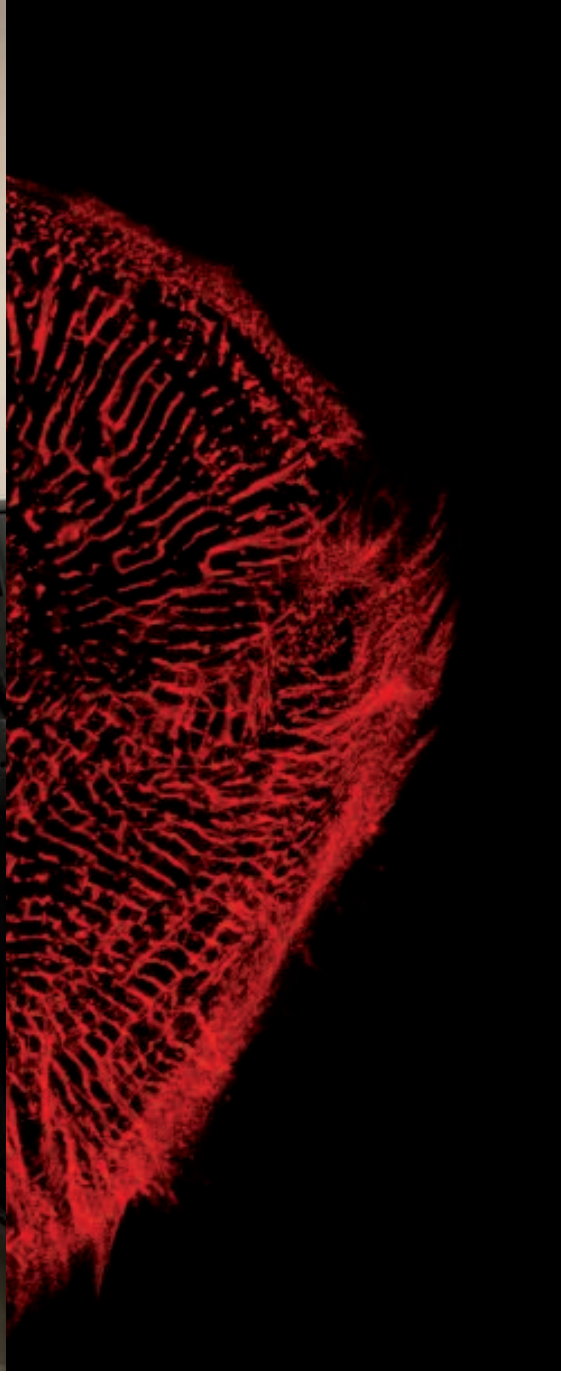


In het laboratorium cellen, weefsels of zelfs organen maken in de hoop hier vervolgens een patiënt mee te kunnen helpen. Wereldwijd proberen steeds meer medisch-wetenschappelijk onderzoekers op deze manier nieuwe behandelmogelijkheden te creëren.
In Amerika lukte het bijvoorbeeld al weefsel van stembanden te kweken. Misschien kan het in de nabije toekomst via een transplantatie worden ingebracht bij mensen die hun stem zijn kwijtgeraakt. Andere onderzoekers slaagden erin een mini-nier te ontwikkelen. Mogelijk is het de voorbode van een kweeknier, zodat patiënten niet meer zouden hoeven wachten op een donororgaan.
De overeenkomst tussen de vele mooie initiatieven is dat het gaat om *gezond* weefsel. De patiënt die het gekweekte weefsel of orgaan ontvangt mag natuurlijk geen schade worden berokkend. Het Erasmus MC heeft onlangs de aanzet gegeven tot iets anders, iets wat nog maar zelden gebeurt: kweek van *ziek* weefsel. Vanzelfsprekend niet om het bij patiënten in te brengen en hen nog zieker te maken, maar om er in het laboratorium het effect van medicijnen op te testen. De ambitie: gekweekt menselijk hartweefsel als nieuw en beter onderzoekmodel.

Aspiraties

Het idee was van Jeroen Essers en Ingrid van der Pluijm. De twee moleculair biologen betrokken andere Erasmus MC-afdelingen en -groepen bij de aspiraties; onder meer Farmacologie, Klinische Genetica, Experimentele Cardiologie en Medische Informatica en Radiologie. Verder legden ze contact met een Nederlands en Duits bedrijf. Daarna werd hun onderzoekaanvraag gehonoreerd door het EU-fonds Eurostars. In mei ging de driejarige studie van start.
Essers: “Ingrid en ik hebben altijd gewerkt met genetisch gemodificeerde muizen. Je voert dan een genetische verandering door die leidt tot een ziekte die ook voorkomt bij mensen. Vervolgens test je een medicijn op de proefdieren. Heeft het een positief effect of niet? Wij vroegen ons al een tijd af of we een onderzoekmodel konden ontwikkelen waarmee we nog beter de werking van een medicijn in mensen kunnen voorspellen. Een goede bijkomstigheid daarvan zou zijn dat je weinig tot geen proefdieren meer nodig hebt.”
Van der Pluijm: “In het nieuwe onderzoek draait het om de zieke hartspier. Maar we zien het graag breder: als het een





succes wordt, zou het model mogelijk ook kunnen worden gebruikt bij onderzoeken naar medicijnen voor andere hartziekten."

Stamcellen

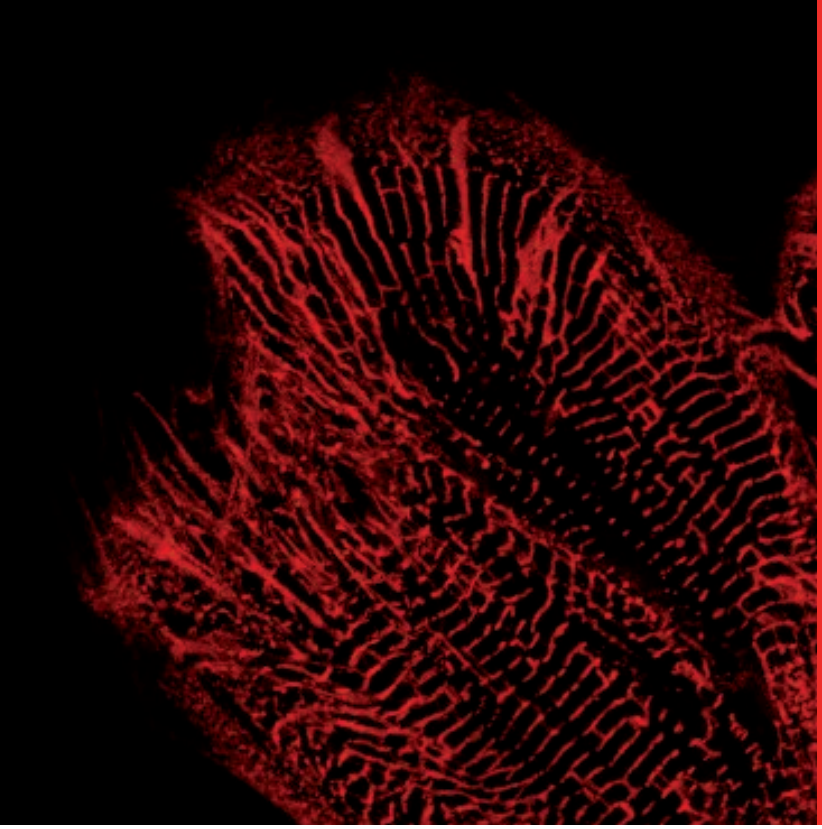
Wat is de opzet? Alles begint met menselijke stamcellen. Deze zogeheten IPS-cellen kunnen nog alle kanten uit. Afhankelijk van de manier waarop ze worden gestimuleerd - met groeifactoren - worden het huidcellen, spiercellen, zenuwcellen of welk celtype dan ook. Zo gaat het in het menselijk lichaam en zo kunnen onderzoekers het ook proberen te doen in het lab. Essers en Van der Pluijm betrekken menselijke stamcellen via biotech-bedrijf Pluriomics. Deze spin-off van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) kweekt IPS-cellen op basis van cellen die ooit zijn weggenomen bij patiënten.
Van der Pluijm: "In Rotterdam komen de IPS-cellen terecht in de IPS-faciliteit van de afdeling Ontwikkelingsbiologie. Ons doel is een deel van de IPS-cellen te muteren. We voeren een wijziging door in het DNA, zodat een gezonde cel verandert in een cel met erfelijke aanleg voor een zieke hartspier." Essers: "Dat doen we met een nieuwe technologie waarover de laatste tijd veel is gezegd en geschreven: CRISPR/Cas9. Hiermee kun je snel mutaties aanbrengen in het DNA. De overige IPS-cellen wijzigen we niet, want ter vergelijking hebben we later ook gezond materiaal nodig."

Grote ambities op klein glasplaatje

Uitdaging

Na de Rotterdamse behandeling gaan de IPS-cellen retour naar Leiden. Essers: "We willen menselijk hartweefsel nabootsen buiten het menselijk lichaam. Voor de vorming van hartweefsel zijn verschillende celtypes nodig. De twee belangrijkste zijn hartspiercellen (cardiomyocyten) en cellen die de boel bij elkaar houden en als bindweefsel fungeren (fibroblasten). Pluriomics zorgt ervoor dat de in Rotterdam bewerkte IPS-cellen zich ontwikkelen tot hartspiercellen. De ene helft van de hartspiercellen heeft straks dus een erfelijke aanleg voor een ziekte van de hartspier, de andere helft niet. De totstandbrenging van hartspiercellen is de specialiteit van het bedrijf. De uitdaging voor Pluriomics is straks vooral andere IPS-cellen uit Rotterdam om te vormen tot fibroblasten."


MYO
Imager.



Keuze van fouten

Welke erfelijke fouten worden tijdens het onderzoek in IPS-cellen gecreëerd om een zieke hartspier na te bootsen? Cardiovasculair geneticus Danielle Majoor-Krakauer was betrokken bij de bepaling hiervan.

Hiervoor zijn fouten in genen gekozen die ziekte van de hartspier en hartfalen kunnen veroorzaken. Het inzicht hierin komt voort uit de samenwerking tussen de afdelingen Cardiologie en Klinische Genetica. In het Erasmus MC worden patiënten met een zieke hartspier gezien op het cardio-genetisch spreekuur. Bij hen wordt diagnostisch DNA-onderzoek verricht naar de genen die betrokken zijn bij de meest voorkomende erfelijke ziekten van de hartspier. Dankzij deze informatie weten de moleculair biologen Jeroen Essers en Ingrid van der Pluijm welke mutaties zij straks moeten aanbrengen in de IPS-cellen.

Speldenknop

Duitsland is de volgende stop van de reis. Hier moeten de hartspiercellen en fibroblasten worden samengebracht en zich samen ontwikkelen tot een heel klein stukje hartweefsel; een stukje dat klopt, net als een echt hart, en dat niet eens zo groot is als een speldenknop. Dit gebeurt bij het bedrijf Ibidi. De cellen worden samengevoegd op een glasplaatje in de hoop dat ze hartweefsel gaan vormen. De benodigde bloedtoevoer wordt nagebootst met behulp van een medium dat voedingsstoffen bezorgt.
Essers: “Het is allemaal in miniatuur-vorm; een heel klein buizensysteem bijvoorbeeld, met kraantjes die je open- en dicht kunt draaien. Zodra elektroden zijn ingebouwd, spreek je niet meer over een glasplaatje, maar over een chip. Dan kan geleiding van elektrische signalen worden gemeten. Belangrijk, want hartspiercellen maken veel gebruik van deze signalen; ze moeten immers kloppen en groter en kleiner kunnen worden.”
Hij voegt toe: “We weten nog niet of het gaat lukken weefselgroei tot stand te brengen. We gaan in elk geval op zoek naar de condities waarbij de twee celtypes elkaar stimuleren tot groei. Misschien hóeft het overigens niet eens tot hartweefsel te komen en kunnen we voor het onderzoek volstaan met een celcultuur waarin deze twee types zich bevinden.”
Een belangrijke ambitie is dat de ‘heart-on-a-chip’ 3D wordt bestudeerd. Als cellen groeien op een glasplaatje, is sprake van 2D. Maar als het lukt een stapeling van cellagen te creëren, komt het model meer overeen met wat in het menselijk lichaam gebeurt, kan de complete weefselstructuur met alle daarbij horende invloeden worden onderzocht en is 3D een feit.

Aan de slag

Als alles goed gaat, wordt uiteindelijk hartweefsel gevormd waarmee onderzoekers in het Erasmus MC aan de slag kunnen gaan. Kortweg: dien medicijnen toe aan zowel het zieke als gezonde hartweefsel en bestudeer de resultaten.
Van der Pluijm: “Afdelingshoofd Farmacologie Jan Danser heeft ons geadviseerd over de te testen geneesmiddelen. Hij weet bijvoorbeeld met welke middelen je het best de bloeddruk kunt beïnvloeden. Het zijn stuk voor stuk bestaande medicijnen, want het gaat ons zoals gezegd in eerste instantie om de ontwikkeling van een nieuw onderzoekmodel en niet om een nieuw medicijn.”
Ze vervolgt: “Jeroen en ik gaan moleculair onderzoek verrichten. Wat zijn de uitkomsten na toediening van medicatie? Verdwijnen cellen bijvoorbeeld? Of verandert hun structuur? Herstelt de celstructuur zich? We bestuderen dat onder de microscoop.”
Essers: “Pas als we de normale en verstoorde mechanismen in een cel begrijpen, kunnen we beoordelen of het medicijn het mechanisme daadwerkelijk corrigeert en dus niet alleen het symptoom wegneemt. Met andere woorden: keert de gezonde celstructuur terug? Bij de verwerking van de microscopische opnamen speelt Erik Meijering van de afdeling Medische Informatica en Radiologie een belangrijke rol.”
Van der Pluijm: “In het ideale scenario kunnen we over drie jaar zeggen dat we een methode hebben ontwikkeld om uitstekend de effectiviteit van de medicijnen te analyseren.” Essers: “In dat geval is er kans op méér toepassingen. Denk niet alleen aan het kweken van weefsels met andere hartziekten of aangeboren hartafwijkingen. Ingrid en ik werken in het Erasmus MC beiden ook binnen Vaatchirurgie. Ons streven is dat het tot een technologie komt die eveneens kan worden toegepast in vaatonderzoek.”

eurostars™