



PROF. DR. MICHEL FERRARI

'Het menselijk brein op een chip'

Het hersenonderzoek heeft er een nieuw krachtig model bij: een uit menselijke stamcellen gekweekt stukje brein, compleet met bloedvaten en gliacellen, in nauwe samenhang met verfijnde meetapparatuur. Een interview met de Leidse neuroloog prof. dr. Michel Ferrari over de ongekende mogelijkheden van dit brain on a chip. 'De toekomst is nu.'

'Dit is een volgende stap in het hersenonderzoek', zegt Ferrari. 'Tot dusver konden we vrijwel niet rechtstreeks meten aan hersencellen van patiënten. Straks hebben we een stukje hersenweefsel op een chip dat genetisch identiek is aan een patiënt.' Het gesprek vindt plaats naar aanleiding van de Zwaartekrachtsubsidie die NWO onlangs heeft toegekend aan het *Netherlands Organs-on-Chip Consortium (NOCI)* bestaande uit onderzoekers van het LUMC, Universiteit Twente, UMCG, TU Delft en het

Hubrecht Instituut. Voor de komende tien jaar is daarmee 19 miljoen euro beschikbaar gekomen voor het ontwikkelen en bestuderen van *organs on chips*. Het consortium richt zich op de darm, hart en bloedvaten, en de hersenen, waarvoor Ferrari verantwoordelijk is. Experts in nanotechnologie van de twee technische universiteiten ontwikkelen chips met microkanalen met daarin specifieke groeifactoren waardoor stamcellen kunnen uitgroeien tot mini-organen. De chips hebben ook geavanceerde meetmetho-

den om biologische eigenschappen van deze mini-organen te kunnen onderzoeken.

De basis voor de nieuwe ontwikkeling is de ontdekking van de Japanse celbioloog Yamanaka dat cellen van een volwassen organisme te transformeren zijn tot pluripotente stamcellen. Ferrari: 'Je neemt van een patiënt of een gezonde vrijwilliger een klein huidbiopt af. In het laboratorium worden de fibroblasten getransformeerd tot hiPSC, *human induced pluripotent stem cells*. Door de juiste kweekomstandigheden en groeifactoren kun je die hiPSC laten differentiëren tot vrijwel ieder gewenst celtype. Zo kunnen we bijvoorbeeld verschillende types neuronen maken, gliacellen of endotheel – kortom alle celtypen die theoretisch betrokken zijn bij migraine. We werken daarbij nauw samen met anderen (zie het kader). Ik vind het nog steeds pure magie. En het mooie is: die cellen vormen samen

spontaan een architectuur die sterk lijkt op een echte cortex, of op cerebrale bloedvaten of andere delen van de menselijke hersenen.’ De techniek is nog volop in ontwikkeling. Sommige structuren vormen nog een grote uitdaging, maar men kan al gedeelten van de hypothalamus (onder meer ook betrokken bij clusterhoofdpijn) en de hersenstam nabouwen in het laboratorium. Dankzij de nanotechnologische meetmethoden kunnen van deze structuren de elektrische activiteit, de in- en uitstroom van calcium en andere ionen, neurotransmitters en andere chemische signalen gemeten worden. Ferrari: ‘Het is duidelijk dat ik als clinicus hiervoor volledig afhankelijk ben van een grote schare gemotiveerde fundamentele onderzoekers.’

Genetici en neurobiologen

Ferrari's eigen migraineonderzoek heeft zich altijd al kenmerkt door een sterke wisselwerking met genetici en neurobiologen. In de afgelopen decennia hebben zij de oorzaken van verscheidene monogenetische syndromen ontdekt waarbij ook migraine optreedt. Hierbij ontstaat migraine dus door een afwijking in een enkel gen. Patiënten met deze ziektes hebben naast migraine ook andere verschijnselen, zoals epilepsie, herseninfarcten, oogafwijkingen of, zoals bij familiäre hemiplegische migraine, halfzijdige verlammingen tijdens een migraineaanval. De bijbehorende genetische mutaties zijn ontrafeld en er is een groeiend inzicht in de moleculair biologische impact van deze mutaties, mede dankzij onderzoek aan transgene diermodellen. Hoewel dit veel kennis heeft opgeleverd, blijft er een kloof tussen bevindingen bij de muis en de mens.

‘Uit het werk van de afgelopen jaren zijn verscheidene interessante hypothesen naar voren gekomen, die we nu kunnen gaan toetsen in menselijke *brains on a chip*’, zegt Ferrari. Dat kan om te beginnen door stukjes hersenweefsel te kweken uit iPSC van patiënten en te kijken hoe deze verschillen van hersenweefsel uit iPSC van gezonde personen of met andere vormen van migraine. Om de wisselwerking tussen verschillende genen te bestuderen, willen de onderzoekers ook gebruikmaken van de nieuwste techniek uit de moleculaire toverdoos: CRISPR-CAS, oftewel *gene editing*. ‘In iPSC van patiënten kan zo de genmutatie verwijderd worden, of

‘Dit is het begin van een nieuw tijdperk in het hersenonderzoek’

omgekeerd, in iPSC van gezonde mensen kan een ziekmakende mutatie ingebracht worden. Besef wel, alle andere genen in de iPSC blijven hetzelfde.’ Door de *organs-on-a-chip* met en zonder *gene editing* te vergelijken willen de onderzoekers de neurobiologische effecten van genmutaties ontrafelen. Zij zullen zich hierbij in eerste instantie opnieuw richten op enkele zeldzame monogenetische vormen van migraine waarvan inmiddels bekend is waar de mutaties zich manifesteren: in hersenvaten, gliacellen of glutamaterge of GABA-erge neuronen. De grote uitdaging zal zijn om vervolgens de stap te zetten naar de veelvoorkomende, genetisch complexe multifactoriële vormen van migraine. Ferrari: ‘We hebben straks beschikking over een model waarin de wisselwerking tussen de verschillende betrokken celtypen gedetailleerd bestudeerd kan worden.’

Uit grote epidemiologische onderzoeken komt consistent naar voren dat migraine een verhoogd risico geeft op beroerten en hartinfarcten, met name bij vrouwen. Daarnaast is duidelijk dat vrouwelijke geslachtshormonen een rol spelen bij het krijgen van migraine en het uitlokken van aanvallen. Zo komt migraine driemaal zo vaak voor bij vrouwen en krijgen veel vrouwen aanvallen bij belangrijke hormonale schommelingen, zoals vlak voor de menstruatie of tijdens de menopauze. Daartegenover verdwijnen aanvallen juist tijdens zwangerschappen. Ferrari vertelt hoe hij samenwerkt met groepen die hart- en bloedvaten en vrouwspecifieke cerebro- en cardiovasculaire risicofactoren bestuderen (zie kader): ‘We proberen meer vat te krijgen op de onderliggende mechanismen. We gaan bijvoorbeeld de reactiviteit van hersen- en hartbloedvaten van mensen met en zonder migraine vergelijken en de effecten van geslachtshormonen hierop.’

Nieuwe geneesmiddelen

De uitkomsten van dit soort studies zullen in eerste instantie vooral het inzicht in de

pathogenese van migraine en geassocieerde aandoeningen vergroten. Ferrari: ‘Het zal even duren voordat deze aanpak ook nieuwe targets voor therapie oplevert, of modellen om de werking van nieuwe middelen te onderzoeken. Maar dat is wel wat we er op termijn van verwachten.’

Hij benadrukt ten slotte dat de *brain on a chip* benadering voor diverse neurologische aandoeningen ingezet kan worden. ‘Migraine is nu eenmaal mijn belangrijkste onderzoeksthema, dus daar kan ik het meeste over zeggen. We willen in het consortium ook aandacht besteden aan de ziekte van Huntington. En zodra we de techniek eenmaal in de vingers hebben, kunnen ook verscheidene andere ziekteprocessen op deze manier bestudeerd worden. Dit is het begin van een nieuw tijdperk in het hersenonderzoek.’ ←

Brain on a chip: multidisciplinaire samenwerking

Bij *brain on a chip* zijn specialisten uit verschillende disciplines betrokken, zoals vanuit het Erasmus MC neurobiologisch psychiater prof. dr. Steven Kushner en de neurobiologen prof. dr. Ype Elgersma, prof. dr. Joost Gribnau en dr. Femke de Vrij, en vanuit het LUMC de genetici prof. dr. Arn van den Maagdenberg en dr. Willeke van Roon en neurobioloog dr. Else Tolner. Daarnaast werkt Ferrari bij dit onderzoek ook samen met groepen die onderzoek doen naar hart- en bloedvaten, zoals celbioloog prof. dr. Christine Mummery (LUMC), en naar vrouwspecifieke cerebro- en cardiovasculaire risicofactoren: farmacoloog dr. Antoinette Maassen van den Brink (Erasmus MC) en neuroloog dr. Gisela Terwindt en dr. Marieke Wermer (LUMC). Voor meer informatie over de ZwaarteKracht-subsidie en het consortium zie <https://www.nwo.nl/actueel/nieuws/2017/meer-dan-100-miljoen-voor-nederlands-topwetenschap.html>. Het consortium wordt gefaciliteerd door hDMT (human organ and Disease Model Technologies), zie ook <https://www.hdmt.technology>.