

De huisarts komt bij u thuis, maar door de symptomen is het moeilijk te bepalen wat er aan de hand is. De arts pakt een klein instrument, neemt slechts enkele druppels bloed en binnen 5 minuten weet de arts of u wel of niet een lichte hartaanval heeft gehad.

Dit een voorbeeld van wat Lab-on-a-chip technologie ons gaat brengen.



Kader 1 — i-STAT®

Opmerkelijk is dat al in 1992, het Canadese bedrijf i-STAT® met een chip technologie voor Point-of-care diagnostiek op de markt kwam. Deze technologie kan op een eenvoudige manier een scala aan bloedwaarden bepalen met een handzaam apparaat. De rol die i-STAT® apparatuur vervult in ziekenhuizen sluit dan ook volledig aan bij de visie van Point-of-care testen.

Ontwikkeling van Lab-on-a-chip technologie

Enkele woorden vooraf

In de onderstaande tekst wordt allereerst de korte geschiedenis van Lab-on-a-chip technologie beschreven. Hierin wordt ook aangegeven wat de mogelijke effecten zijn van de verschillende ontwikkelingen en wat de huidige stand is van de technologie.

Voor een overzicht van de belangrijkste wetenschappelijke doorbraken verwijst ik u naar het document 'Wetenschappelijke doorbraken'. Dit document is ook te vinden op LoC-workshop.geo.uu.nl.

Deze studie richt zich op medische toepassingen van Lab-on-a-chip technologie. Deze technologie heeft ook invloeden in andere toepassingsgebieden, waaronder de farmaceutische industrie voor ontwikkeling en productie van medicijnen, de voedingsindustrie voor het controleren van de voedselketen, het monitoren van het milieu en forensisch onderzoek. De technische ontwikkelingen die in deze gebieden plaatsvinden hebben invloed op de mogelijkheden voor medische toepassingen, omdat ze het technologieveld Lab-on-a-chip als geheel verder brengen.

Een korte geschiedenis

Eind jaren tachtig kwam bij enkele wetenschappers het idee op om productietechnieken uit de computerchip industrie toe te passen om chips te maken met vloeistofkanalen. Vervolgens kunnen in deze kanalen allerlei (bio)chemische analyses uitgevoerd worden. Dit heeft voordelen ten opzichte van de bestaande technieken en er zijn nieuwe mogelijkheden die met de huidige laboratorium apparatuur ondenkbaar zijn. Het verkleinen (miniaturiseren) van analyse apparatuur biedt snellere en nauwkeurigere metingen, er is minder stof nodig voor één analyse en kan apparatuur draagbaar maken.

Creëren momentum

Al zeer vroeg in het ontwikkelingsproces van deze nieuwe technologie werden grote verwachtingen geschapen over hoe dit nieuwe wetenschapsveld invloed zou hebben op bijvoorbeeld de diagnostische praktijk in ziekenhuizen. Hier binnen spreekt het Point-of-care concept zeer aan (zie ook kader 1). Deze visie houdt in dat diagnostische testen

direct gedaan worden door de arts of het verpleegkundig personeel aan het bed van de patiënt in plaats van in het ziekenhuis laboratoria. Nagenoeg direct zijn de analyse gegevens bekend met als gevolg dat de arts sneller kan handelen. Het UMC Utrecht heeft bijvoorbeeld op een aantal afdelingen deze apparaten (van i-STAT) in gebruik genomen, het laboratorium wordt ontlast en testresultaten zijn nagenoeg direct beschikbaar. Deze werkwijze sluit aan bij de wegwerpgedachte die heerst in dit veld. Chips worden één keer gebruikt. Hierdoor is het niet nodig de chips schoon te spoelen en treedt er geen vervuiling op in de chips. Dit alles is mogelijk, omdat door massaproductie chips goedkoop gefabriceerd kunnen worden. De introductie van dergelijke technologie kan in het begin op de werkvloer weerstand oproepen van laboratorium en verplegend personeel. Het houdt in dat taken en verantwoordelijkheden, van het laboratorium en het verplegend personeel, kunnen verschuiven. Het verplegend personeel doet zelf de analyses waardoor het ziekenhuis

Kader 2 — Vakbladen

Een ander voorbeeld van het creëren van momentum is het verschijnen van gespecialiseerde vakbladen. Voorbeelden zijn Lab-on-a-chip in 2001 en Point-of-care in 2002. Het ontstaan hiervan geeft aan dat het een volwassen onderzoeksveld geworden is en dat deze wetenschapsgemeenschap groot genoeg is voor een eigen vakblad.

Door de verdere ontwikkeling van diagnostische testen zou het in de toekomst mogelijk kunnen zijn om met uw persoonlijke DNA profiel voor een reeks aan ziektes te bepalen in welke mate u er aanleg voor heeft.

*Dat is toch prachtig?
Of is dit toch geen wenselijk toekomstbeeld?*

Kader 3 — Zelftesten

Zelftesten houdt in dat u zonder tussenkomst van een arts, bijvoorbeeld via de drogisterij of het internet, diagnostische testen kan kopen en zelf kan uitvoeren. De maatschappelijke wenselijkheid van deze ontwikkeling staat al jaren ter discussie en wordt door de nieuwe mogelijkheden van Lab-on-a-chip technologie eerder sterker dan zwakker. Een geaccepteerd voorbeeld is de bloedsuikerspiegel voor diabetes patiënten, maar wat doen we met het zelf testen op HIV, of andere ziektes waarbij de persoonlijke impact zeer groot is?

laboratorium ontlast wordt en de organisatie hiervan kan veranderen. Deze weerstand heeft weerslag op hoe snel deze technologie breed wordt toegepast. Een langzame adoptie door meer en meer ziekenhuizen (met name in Amerika, maar sinds een jaar of 5 ook in Nederland) heeft reeds voor een positieve verschuiving gezorgd van hoe ziekenhuizen tegen Point-of-care testen aankijken. Deze ontwikkeling heeft ook uitwerking op andere terreinen, denk hier bijvoorbeeld aan de signalering van beleidsmakers of interesse vanuit de financiële wereld voor het opstarten van bedrijven.

Met Point-of-care als voorbeeld zien we dat Lab-on-a-chip technologie een momentum gecreëerd heeft die een belangrijke basis legt voor toekomstige ontwikkelingen.

Naamswijziging

In de begin jaren van ontwikkeling waren het met name analytisch chemici¹ die de bestaande analyse technieken wilden miniaturiseren op chips. Een belangrijk aandachtspunt was toen het integreren van meerdere functies op één chip, bijvoorbeeld het scheiden en tegelijk detecteren van stoffen in een mengsel. In deze tijd werd de term Lab-on-a-chip niet gebruikt. Met name de term Micro Total Analysis Systems (μ TAS), zoals in 1990 door Andreas Manz geponeerd, werd gebruikt. In deze term ligt sterk de integratiegedachte opgesloten. Echter, doordat het veld langzaam breder werd, werd rond 1995 meer en meer de term Lab-on-a-chip gebruikt, wat aangeeft dat deze techniek meer in zich heeft dan puur analyse, maar bijvoorbeeld ook testen met op de chip in leven gehouden cellen. Tevens spreekt deze term voor de niet wetenschappelijke wereld meer aan en geeft het veld daarom meer zichtbaarheid.

Uitbreiding door werving

Door de ontwikkelingen werd het aantal groepen dat aan Lab-on-a-chip verwante onderwerpen werkte groter, kwamen er meer publicaties over dit onderwerp (zie ook kader 2) en kreeg ook het wetenschappelijke veld als geheel meer zichtbaarheid. Dit heeft geresulteerd in een zoektocht van wetenschappers uit dit veld naar toepassingen buiten hun eigen veld, maar ook van andere wetenschapsdisciplines binnen het Lab-on-a-chip veld. Het aantal disciplines werd uitgebreid met onder andere biologen en synthetisch chemici. Tegenwoordig spreekt men van het bestuderen van cellen op chips. Dit kan nuttige informatie opleveren over hoe cellen functioneren hetgeen bijvoorbeeld belangrijk is voor het begrijpen en behandelen van vele ziektebeelden. Ook het produceren van stoffen op chips² is nu een mogelijkheid. Hiermee kunnen de analysestappen waar reacties voor nodig zijn ook geïntegreerd worden op de chips.

Nanotechnologie

Recent is ook de opkomst van nanotechnologie³ te merken op ontwikkelingen in het veld van Lab-on-a-chip. Ten eerste kunnen de vloeistofkanalen zelf verkleind worden wat de stroming van stoffen in de chips sterk beïnvloed. Dit kan gebruikt worden om stoffen zeer nauwkeurig te scheiden en te detecteren. Ten tweede kunnen er functionele onderdelen voor Lab-on-a-chip technologie op nanometerschaal gemaakt worden, denk hierbij bijvoorbeeld aan naalden die stoffen in cellen kunnen inbrengen. Beide aanpakken maken vele nieuwe analyse technieken mogelijk.

¹ De analytisch chemici werkten in deze tijd wel samen met bijvoorbeeld materiaalkundigen en elektrisch technici voor de realisatie van de chips.

² In Nederland heeft de aandacht hiervoor geleid tot een door de overheid gefinancierd onderzoeksprogramma Process-on-a-chip. Het basisidee van Process-on-a-chip, volgens de officiële programma beschrijving, is dat het volledige productieproces van hoogwaardige verbindingen kan worden uitgevoerd op één chip, inclusief de besturingslogica en de meefaciliteiten.

³ De nanotechnologie houdt zich bezig met het controleren van processen op de schaal van nanometers. Een nanometer is één miljardste meter en meet enkele atomen. Een virus is bijvoorbeeld 10-100 nm groot. Nanotechnologie wordt wel omschreven als de revolutie voor de 21^{ste} eeuw, echter het feit dat de technologie slechts begrensd is door het werken op een bepaalde schaal valt er zeer veel onder en is het dus een paraplueterm waar vele verschillende wetenschapsdisciplines onder vallen.

In Nederland wordt met name in het consortium NanoNed onderzoek gedaan op het gebied van nanotechnologie. NanoNed is een samenwerking tussen de toonaangevende universiteiten op dit gebied en Philips. In het programma wordt ook aandacht geschonken aan sociale en economische aspecten van technologie ontwikkeling via het Technology Assessment programma.

Kader 4 — In vitro diagnostica

In vitro diagnostica is de verzamelnaam voor alle medische testen die buiten het lichaam gedaan worden. Dit kan in een laboratorium of door u zelf uitgevoerd worden. Medische toepassingen van Lab-on-a-chip technologie zullen hier dan ook doorgaans ondervallen. Voor *in vitro* diagnostica zijn op Europees niveau richtlijnen opgesteld, hetgeen zich in Nederland vertaalt in het Besluit In Vitro Diagnostica. Een keurmerk (CE-merk) dat sinds 7 december 2003 verplicht is, bewaakt de veiligheid van de vermarkte toepassingen.

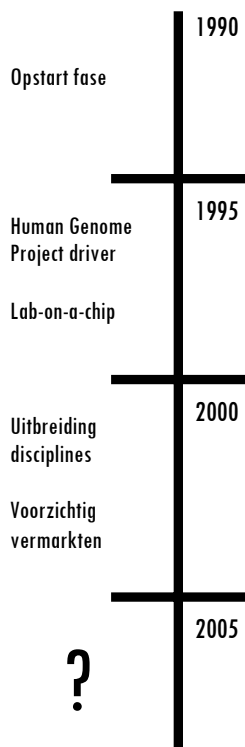
DNA analyse

Lab-on-a-chip technologie maakt het snel en accuraat analyseren van vele stoffen, waaronder ook DNA (de drager van ons erfelijk materiaal) mogelijk. Een wereldwijd project, dat het menselijk DNA in kaart heeft gebracht, werd in 2003 afgerond. Door dit zogenaamde Human Genome Project ontstond er een grote vraag naar technieken die zeer snel analyses van DNA mogelijk maken. Dit had ook invloed op de ontwikkeling van chip technologie voor het analyseren van DNA. Hierdoor werd meer onderzoek opgestart naar technieken voor snellere DNA analyse. De vraag naar nog snellere technieken bestaat nog steeds, onder andere om persoonsgebonden DNA analyses te doen wat kan bijdragen tot het opsporen en behandelen van ziektes. Echter, persoonsgebonden DNA informatie is ook sterk verbonden met eenieders privacy. Denk hierbij aan de debatten in de tweede kamer over het vastleggen van DNA gegevens voor het opsporen van criminelen en aan het mogelijk lekken van informatie richting zorgverzekeraars.

Netwerken

Ook zijn er in de loop der jaren in binnen- en buitenland netwerken opgestart die de ontwikkeling van o.a. Lab-on-a-chip technologie bevorderen. Dit kunnen netwerken zijn waar met name bedrijven, wetenschappers, of een mix van beide partijen in vertegenwoordigd zijn. Doordat deze netwerken er zijn, wordt er meer informatie uitgewisseld, wordt er sneller contact gelegd en kunnen nieuwe bedrijven eenvoudiger worden opgestart. Zelden zien we echter dat er ook gebruikers betrokken worden in deze netwerken en zo blijft de wens die gebruikers hebben vaak onderbelicht. In de meer wetenschappelijk gedreven netwerken worden veelal overheidsgefinancierde onderzoeksprogramma's gekoppeld. Deze financiering is een erkenning van het veld en zo maakt de overheid duidelijk dat ze dit veld wil versterken, omdat er mogelijkheden gezien worden voor economische groei op lange termijn. Het speelt daardoor in op beloftes in en om het veld en versterkt deze tegelijkertijd ook.

Volgende fase?



Figuur 1 — drie fases van ontwikkeling in Lab-on-a-chip technologie.

Samenvattend zijn er grofweg drie fases te onderscheiden in de nog prille geschiedenis van Lab-on-a-chip technologie (figuur 1). Tot 1995 kan de ontwikkeling bestempeld worden als een opstart fase. Hierin werd met name door wetenschappers gekeken wat eigenlijk haalbaar was door de mogelijkheden die geschapen werden met de technieken die kwamen overwaaien uit de computerchip industrie. In de tweede fase, tot 2000 was het humaan genoom project een sterke drijfveer voor de ontwikkelingen en werden de eerste toepassingen die de naam Lab-on-a-chip droegen geïntroduceerd. Vanaf 2000 tot nu is er een uitbreiding geweest in het aantal wetenschapsdisciplines dat betrokken is bij het onderzoek, onder andere biologen, synthetisch chemici en nanotechnologen. Ook worden er voorzichtig enkele producten vermarkt, bijvoorbeeld de BioAnalyzer van Agilent voor gebruik in laboratoria. Dit heeft geleid tot een nog bredere basis voor dit veld.

De volgende fase zal moeten bestaan uit het adresseren van wensen die leven bij de gebruikers en het komen tot een aantal succesvolle toepassingen. Vanuit de industrie en eindgebruikers is er met name een roep om

robuustheid en reproduceerbaarheid van deze toepassingen. Dit wordt ook door de wetenschappers erkend, hoewel het een vraag is of dit probleem wel bij de wetenschappers moet liggen en niet bijvoorbeeld bij de toeleveranciers van apparatuur. Daarnaast is het niet bij alle betrokken partijen duidelijk welke toepassingen er precies ontwikkeld moeten worden. Waar is behoefte aan vanuit de praktijk van ziekenhuizen en artsen (bijvoorbeeld DNA tests of hogere integratie huidige chips)? Hoe ver gaan we met zelftesten (zie kader 3)? Welke ruimte is er voor de verschillende partijen om te handelen? Wat is de rol van de overheid (zie kader 4)? Bij welke trends kan worden aangesloten om innovatieprocessen beter te laten verlopen? Welke rol dienen de verschillende belangenorganisaties binnen de gezondheidszorg te spelen? Welke patronen zijn reeds ontstaan waar nu bij aangesloten kan worden? Het goed kunnen adresseren van deze vragen is belangrijk voor het bereiken van een volgende fase. Deze en andere vragen kunnen helpen bij het maken van de scenario's en in de discussies tijdens de workshop in het participatietraject.