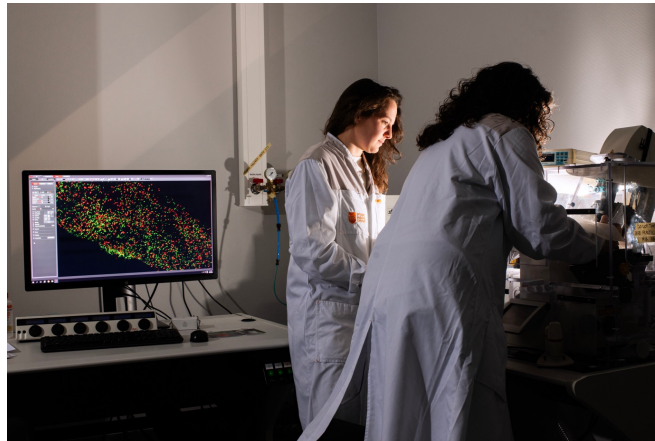


Minihersenen kweken in het lab: een Utrechts team kreeg voor elkaar wat nergens wilde lukken

Levers, darmen, nieren: daar kweken onderzoekers al jaren miniversies van. Hersenen? Dat wilde niet erg lukken. Tot een Utrechts team een ‘voltreffer’ had. Maar welke deur wordt hier eigenlijk geopend? door Maarten Keulemans



Delilah Hendriks en Benedetta Artegiani bestuderen in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie de minihersentjes die zij met hun team ontwikkelden.

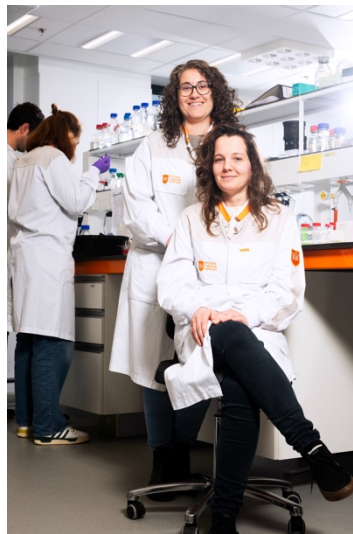
Dáár. Die kleurige blob. Dat moet hem zijn. In een verduisterde ruimte, vijfhoog in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, trekt promovendus Roxy Finger met haar muis het object op het beeldscherm dichterbij. Een soort heelal, gevuld met felgekleurde rode en groene lichtjes. Maar wel een heelal dat, als je wat beter kijkt, een afgerond geheel vormt. Een soort donut.

We zien hier een microscoopopname, legt Finger uit. De lichtvlekjes staan voor cellen, elk lichtje is er een. Menselijke cellen welteverstaan, van binnen gemerkt met een groen of rood fluorescerend eiwit, zodat onderzoekers ze kunnen volgen. Komende tijd, zo is de verwachting, zal het heelal zich uitbreiden. Sommige van de gekleurde cellen zullen zich vermenigvuldigen, steeds sneller, en het geheel overwoekeren.

Hersenkanker. Dat is de ziekte die men dan ziet ontstaan. Een ziekte die beneden in de gang van het Máxima zo aangrijpend de hoofdjes tekent van veel van de kindpatiëntjes die je hier ziet – ‘bewoners’, noemt men ze hier. In een ander lab legt een andere promovendus later deze dag wat tumorweefsel van een van de bewoners onder een microscoop en wijst ernaar. Een grillig gevormde, donkere vlek. Als een donderwolk. Dat is hem nou, de ziekte die beneden zoveel ellende aanricht.

‘We hopen beter te begrijpen hoe een tumor de omgeving van de hersenen benut. Welke mutaties tot groei leiden en welke die groei weerstaan’, vertelt groepsleider Benedetta Artegiani, een uit Rome overgewaaid molecuulair bioloog. Vandaar de lichtjes. Met genetische technieken hebben de onderzoekers mutaties aangebracht in sommige cellen, kleine hikjes in het erfelijk materiaal die de cellen in tumorcellen kunnen veranderen. Dat is wat er de komende tijd gebeurt. De lichtjes op het scherm zijn als smeulende lontjes, die aangeven welke cellen komende tijd kunnen ontaarden in kanker.

Enkele weken geleden waren Artegiani en haar collega’s plotseling wereldnieuws. Een heel nieuwe manier om hersenkanker en andere breinaandoeningen te bestuderen, heeft men hier afgelopen jaren stap voor stap uitgedokterd. En dat trok de aandacht. Van het *NOS Journaal* tot *The New York Times* en het Amerikaanse vakblad *Science* stonden media, al dan niet letterlijk, op de stoep.



Benedetta Artegiani (staand) en Delilah Hendriks leiden in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht het onderzoek naar de hersenorganoïden.

Allemaal begonnen tijdens corona, een pand verderop, in het Hubrecht Instituut, vertelt Delilah Hendriks, die samen met Artegiani het onderzoek leidt. Wetenschappers zaten met een probleem: hoe bestudeer je de details van het levende menselijke brein? Een hersenscan is niet precies genoeg. En een stukje mensenbrein opkweken, vanuit ruwe oercelletjes genaamd de stamcellen, dat gaat maar moeizaam. Kleine, vormeloze bolletjes, is het beste wat je dan krijgt.

En dat terwijl wetenschappers zoals Hendriks al wel routinematig fraai gedetailleerde kweekfels genaamd ‘organoïden’ kunnen maken van andere organen, zoals darmen, de lever of de nier. Ideaal om in een kweekschachtje medicijnen op te testen, of te bestuderen hoe zo’n orgaan-in-minivorm zich gedraagt. Maar met hersenen: gedoe, gedoe, gedoe. ‘Ze groeien gewoon niet goed’, zegt Hendriks.

‘We zagen een soort lusjes ontstaan’

Tot de dag dat Hendriks en Artegiani het maar eens over een andere boeg gooiden. Ze waren bezig leverorganoïden te kweken met cellen afkomstig uit geaborteerde embryo’s – uiteraard met toestemming van de donoren verkregen – toen ze besloten zich ook over de hersenen te buigen. In plaats van de cellen zoals gebruikelijk eerst chemisch van elkaar los te maken, besloten ze te kijken wat er gebeurt als je een plakje weefsel op kweek zet. In feite niet zo heel anders dan wanneer je een stekje van een plant neemt en het opkweekt.

‘We dachten: laten we eens kijken hoelang we dit weefsel in leven kunnen houden’, zegt Artegiani. ‘En toen begonnen ze te groeien. Ze dijdten uit’, zegt Hendriks. ‘We zagen een soort lusjes ontstaan, met binnenin rijpende hersencellen en stamcellen aan de buitenkant’, vertelt Artegiani. ‘Achteraf kun je zeggen: wat simpel eigenlijk. We hebben ons wel afgevraagd: waarom heeft niemand dit eerder geprobeerd?’, zegt Hendriks.

Dit was een voltreffer, zegt later aan de telefoon ook Hans Clevers, de moleculair geneticus van het Hubrecht Instituut die in 2009 ’s werelds eerste organoïden beschreef. ‘In dit deel van de ontwikkeling maken hersencellen een enorme expansie door. Delilah en Benedetta zijn erin geslaagd ze precies in dat ontwikkelingsstadium te vangen. Daardoor kunnen ze eindeloos doorgroeien. Bijzonder dat je de expansie van die cortex zo te pakken hebt.’



Een klein, wit vlokje in een badje kweekvloeistof: de hersenorganoïden gezien met het blote oog.

Wacht, wacht. Groeiende hersenen, in een kweekschaaltje? Menselijke hersenen? Wat zouden die er zelf eigenlijk van vinden? Niet zo gek dat boven de publicatie in vakblad *Cell* waarin het team de minihersentjes beschrijft, ook de naam staat van medisch ethicus Annelien Bredenoord. Maar geen zorgen: de hersenen merken er niets van. Net zo min als afgeknipte haren enig benul hebben van hun toestand. ‘Onze hersenorganoïden missen alle connectiviteit. Ze voelen niets, ervaren niets. Het is eenvoudigweg onmogelijk dat ze bewustzijn kunnen bevatten’, zegt Artegiani.

Niet groter dan een sneeuwvlok

Boven in het Prinses Máxima Centrum opent Finger een kweekkast en pakt er een doorzichtig plastic bakje uit. In het bakje zitten twaalf putjes. Een soort contactlenzendoosje, maar dan voor iemand met twaalf ogen. Op de bodem van ieder putje, gedrenkt in een badje kweekvloeistof, ligt een klein, wit vlokje, niet groter dan een sneeuwvlok. Dat zijn ze, in het echt, zichtbaar met het blote oog. De zelforganiserende ‘humane foetale hersenorganoïden’ die Artegiani en Hendriks drie jaar geleden bedachten.

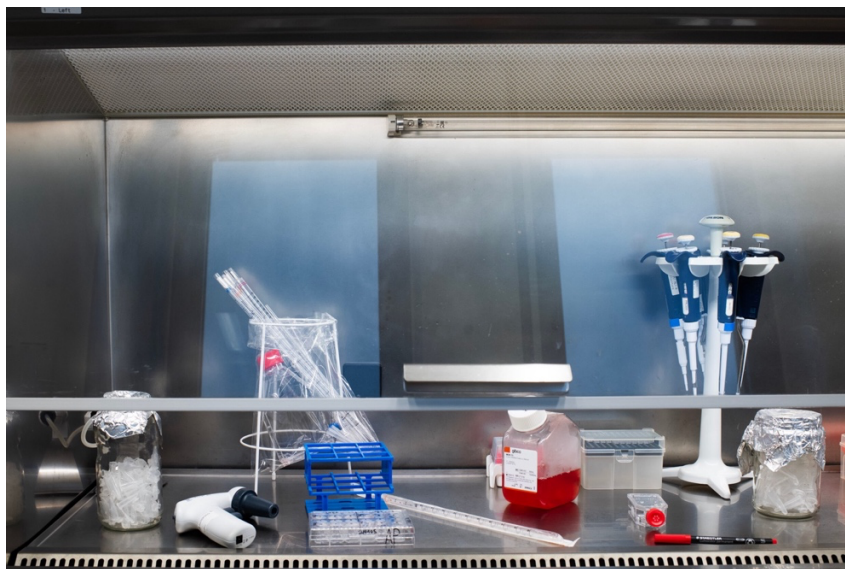
De groei stopt vanzelf, legt Artegiani uit, als het vlokje te groot wordt en de cellen niet goed meer bij de voeding kunnen. Maar ze doormidden snijden en er meerdere organoïden uit kweken, dat kan wel. In vakblad *Cell* licht de groep de levende vlokjes hersenweefsel technisch door: ze groeien mooi aan de buitenkant, dragen een soort biologische ‘echo’ van het hersengebied waaruit ze komen, en dat ze zo groot worden, komt waarschijnlijk doordat ze eiwitten aanmaken waarmee cellen in het echt ook weefsel bouwen.



Strips met hersenorganoïden.

En, zeer nuttig: aangezien de minihersentjes uit Utrecht vereeuwigd zijn in hun groeispuur, waaieren genetische veranderingen die je erin aanbrengt makkelijk uit – zie de sterrenhemel op Fingers computerscherm. Dat maakt de weefselvlokjes geschikt voor allerlei toepassingen waarbij men wil uitzoeken welke rol bepaalde genen spelen bij ziekte en genezing.

‘Fascinerend dat dit kan. Goed uitgezocht en goed gekarakteriseerd’, vindt ook Lot de Witte (Radboud Universiteit), een van de wetenschappers die nog werkt met de oude, minder goed groeiende hersenorganoïden, na lezing van het Utrechtse onderzoek. Toch zien gebruikers zoals De Witte ook een nadeel: heb je net de ene techniek onder de knie, staat het volgende, nog hipper kweeksel alweer voor de deur. ‘Het duurt soms jaren voordat je zo’n organoïde kunt gaan gebruiken. Je moet je verdiepen in het kweekprotocol, alle benodigde reagentia verzamelen (waarmee je een chemische reactie teweegbrengt, *red.*), stap voor stap doorgronden hoe je zo’n experiment opzet.’



In een labkast in het Prinses Máxima Centrum liggen de spullen klaar die nodig zijn voor het kweken van de hersenorganoïden.

Plus dat al die innovatie niet per se goed is voor de goede wetenschappelijke gewoonte om onderzoeksresultaten te ‘repliceren’ – ze te controleren door experimenten te herhalen. ‘Voordat je je data kunt repliceren, zijn er alweer twintig nieuwe modellen gepubliceerd’, zegt De Witte. Zelf onderzoekt De Witte hoe psychiatrische ziekten ontstaan: ‘En ik zou wel willen weten: voor welke toepassingen is dit model nu beter?’

Dat is nog zoeken, erkennen ook Hendriks en Artegiani. Hun aandacht gaat, vanzelfsprekend, vooral uit naar kanker, de ziekte die zo zichtbaar is op de gezichten van de kinderen op de verdieping beneden. Kijken hoe tumoren ontstaan en groeien, uitvogelen welke moleculaire en genetische seintjes daarbij opspelen, medicijnen testen: dat zijn wat van de toepassingen waaraan ze denken. 'We hebben samen veel plannen voor de toekomst', aldus Hendriks.

Alzheimer en parkinson

'Ik zou ook erg geïnteresseerd zijn in de toepassing van dit model in onderzoek naar hersenaandoeningen zoals alzheimer en parkinson', voegt Clevers toe. Ook Hendriks denkt aan hersenziekten: 'Het moet mogelijk zijn organoïden te kweken van ziek weefsel, om zo'n ziekte beter te bestuderen. Dat kan het syndroom van Turner zijn, downsyndroom, van alles. De mogelijkheden zijn legio.'

En de kweektechniek zelf inspireert ook. Zo wil het nog steeds niet lukken om organoïden te maken van het hart of van andere spieren, of van bot of vet, vertelt Clevers. Zelf werkt hij aan nieuwe miniversies van de hormoonproducerende weefsels van de alvleesklier. 'Ook daarin zit een stamcel die maar kortdurend leeft, rond de veertiende en vijftiende week van de zwangerschap. Misschien kunnen we die ook in dat stadium houden, en daarmee een lijn organoïden maken. Er is geen latere fase waarin dit kan.'

En wie weet wat de witte vlokjes nog te vertellen hebben. 'Ons onderzoek is erg visueel. We leren onze studenten: kijk goed wat er gebeurt', zegt Hendriks. 'Heb je de organoïden vandaag al gecheckt? En ze écht bekeken, of je iets interessants zag? Om een goede wetenschapper te zijn, moet je eigenlijk elke ochtend een halfuur gaan zitten om ze te bekijken en na te denken over wat je ziet. Hoe ontwikkelen ze zich? Zijn ze van vorm veranderd, zijn ze wat rimpelig geworden? Ik weet aardig wat onderzoeksprojecten die op die manier zijn ontstaan.'