

Home made

Brain organoids zijn geen échte hersenen, ze zijn niet te gebruiken als vervangend orgaan bij hersenschade. Maar de gekweekte levende mini-breintjes van menselijke cellen bieden wel een unieke kans om de dynamiek in hersencellen uit te pluizen.

Door Marieke Buijs
Beeld: Bram Belloni

Neurowetenschapper Paul Ormel schiet een witte labjas aan en wurmt z'n handen in paarse latex handschoenen. Voor de zekerheid nog een spriets alcohol eroverheen. Nu kan hij bakje '#2 22/11/18 ProLab' uit een schommelende stelling in de warmhoudkast vissen. Het doorzichtig plastic schaal-tje ziet er bedrieglijk alledaags uit als omhulsel van een allerminst alledaagse creatie. Daar, in een dun laagje doorzichtig roze vloeistof, drijven ze. Vier minibreintjes. Mat, bleekroze klonters van ruwweg een halve centimeter doorsnee, met onwillekeurige kuultjes en uitstulpingen. Het zijn brain organoids. Piepkleine breinstructuren van menselijke cellen. Door mensen bedacht en gecreëerd. Tot wasdom gekomen dankzij ingenieuze moleculaire trucs in het high-tech equivalent van een menselijke baarmoeder; voedselrijke vloeistof die zorgvuldig op lichaamstemperatuur wordt gehouden. Dit zijn de creaties die wetenschappers moeten helpen uitvogelen hoe het brein zich ontwikkelt en waar het misgaat bij aandoeningen als alzheimer, ALS en schizofrenie.

Uit het lab

In de zomer van 2013 gaat er een siddering door de wereld van het hersenonderzoek. Biotechnoloog Madeline Lancaster en haar collega's beschrijven in het prestigieuze vakblad *Nature* dat ze minibreintjes hebben weten te kweken in het lab. Voor hoogleraar translationele neurowetenschappen Jeroen Pasterkamp van het UMC Utrecht is meteen duidelijk dat dit een doorbraak betekent. Hij begint met de inrichting van een lab voor het creëren en vooral ook bestuderen van brain organoids. Na de opstart- en ontwikkelfase lopen nu de eerste experimenten naar schizofrenie en ALS, en binnenkort gaat ook een organoïd-studie naar alzheimer van start.

Het menselijk brein is een verzameling van een kleine 90 miljard zenuwcellen, die ieder naar schatting 7000 communicatieverbindingen maken met andere cellen. Dat onvoorstelbaar complexe informatienetwerk speelt een rol in alles wat we doen; van wandelen tot discussiëren in de kroeg en van in slaap vallen tot mijmeren. Een cruciaal orgaan. En daarom goed opgeborgen, drijvend in schokabsorberende her-





senvloeistof en verpakt in een dikke laag bot, de schedel.

Zowel die complexiteit als de grondige verpakking stellen wetenschappers voor een lastig parket. Hoe ontdek je waar het spaak loopt wanneer iemand geheugenproblemen ontwikkelt of wanneer loop of spraak verstoord raken? Even een kijkje nemen, het weefsel betasten of onder de microscoop leggen, gaat zo maar niet.

Hersenonderzoekers hebben in de loop van eeuwen een arsenaal aan noodgrepen opgebouwd om toch inzicht te krijgen in het complexe orgaan. Zo worden de hersenen van overledenen onder de loep genomen, maken wetenschappers met behulp van de fMRI-scanner beelden van het levende brein in actie en zijn de genepakketten van muizen en ratten verbouwd om knaagdieren met bijvoorbeeld alzheimerachtige verschijnselen te creëren en bestuderen.

Al die methoden bieden waardevolle inzichten, maar kennen ook tekortkomingen. Zo is de resolutie van de hersenscanner niet hoog genoeg om echt op celniveau te zien wat er gebeurt en is een ziektemodel

brain organoids

voor ALS in een muis uiteindelijk toch niet helemaal hetzelfde als ALS in een mens. Medicatie die in muismodellen van ALS veelbelovend lijkt, blijkt vaak toch niet te werken bij menselijke patiënten.

Kleiner dan echt

Promovendus Ormel houdt nu een veelbelovende uitbreidingsset van de wetenschappelijke gereedschapskist tussen zijn vingers. 'Voor het eerst hebben we een driedimensionale structuur van levend menselijk hersenweefsel in een petrischaaltje, waarmee we de hersenen van een levende patiënt nabootsen en die we op microscopisch niveau kunnen bestuderen,' aldus de neurowetenschapper. Ook mooi: de organoids zijn ontstaan vanuit het bouwplan dat de cellen zelf in hun DNA bij zich dragen. Ze nemen in zekere mate dus hun natuurlijke vorm aan.

Laat er geen misverstand over bestaan: brain organoids zijn geen echte hersenen. Ze zijn niet te gebruiken als vervangend orgaan voor mensen met hersenschade – iets wat in het geval van een labgekweekte blaas bijvoorbeeld wel gebeurt. Je kunt ze ongeveer als volgt zien. Stel je geeft honderd peuters ieder het Duplo-pakket van een ridderkasteel en laat de kinderen daarmee hun gang gaan. De resulterende bouwwerken verhouden zich ongeveer tot het bedoelde kasteel zoals de brain organoids tot het menselijk brein. De een lijkt wat meer dan de ander, maar bij de meeste bouwwerken zijn de belangrijkste elementen wel aanwezig. In de brain organoids zijn bijvoorbeeld de structuren van de hippocampus te zien, een hersengebied betrokken bij leren en navigatie en ook de cortex is zichtbaar, de buitenste hersenschors, verantwoordelijk voor onder meer impulsbeheersing en planning. Maar de hersengebieden zitten niet consequent op de juiste plek en sommige onderdelen ontbreken. Bovendien zijn de organoids vele malen kleiner dan het echte brein. Er lopen geen bloedvaten doorheen en dus is de moeizame verspreiding van voedingsstoffen een beperkende factor voor groei en onderhoud. Zonder die voedselvoorziening naar de binnenste cellen van de organoid blijven de hersentjes relatief klein – al bevatten ze binnen die paar millimeter alsnog miljoenen cellen. Met dagelijkse verzorging overleven ze zo'n tweehonderd dagen in het lab.



Waardevol venster

Ondanks hun geringe omvang bieden de minibreintjes een unieke kans om de dynamiek in hersencellen uit te pluizen. Bijvoorbeeld in het geval van ALS, waarnaar Pasterkamp onderzoek doet. Bij die motorische aandoening sterven de hersencellen die verantwoordelijk zijn voor de aansturing van de spieren. Het gevolg: de patiënt kan steeds minder goed lopen en verliest geleidelijk de kracht in spraak en ademhaling tot hij of zij na een paar jaar overlijdt. Er is een aantal genetische afwijkingen bekend die mensen een sterk verhoogde kans op ALS geven. Maar de grote vraag is: hóé leidt zo'n mutatie tot het afsterven van de aansturingscellen? En hoe zou je dat proces een halt toe kunnen roepen? De vergelijking tussen brain organoids gemaakt van cellen van ALS-patiënten met organoids op basis van gezonde cellen, biedt Pasterkamp een waardevol venster op het ziektemechanisme.

Die vergelijking wordt deels gemaakt in een verduisterde kamer, een paar deuren naast het lab met de warmhoudkasten voor de organoids. In het halfduister staan twee grote microscopen, verbonden aan indrukwekkende computerschermen. Op verschillende momenten in de ontwikkeling van de ALS- en controle-organoids nemen Pasterkamp en zijn collega's de breintjes onder de loep. Stap één daarbij is het ontkleuren. Door de vetten uit het weefsel te onttrekken, verandert de mat roze materie in een doorzichtige, gelatinepuddingachtige

substantie. Binnen die doorzichtige weefsels kleuren de onderzoekers alleen die cellen aan waarin ze geïnteresseerd zijn, bijvoorbeeld alle microglia, de opruimcellen van de hersenen. Vervolgens leggen ze de organoids onder een microscoop, die in de loop van uren laagje voor laagje het weefsel scant en al die laagjes vervolgens digitaal op elkaar plakt tot een 3D-afbeelding van het organoid in extreem hoge resolutie. Op die afbeeldingen zoomen de onderzoekers in: wat gebeurt er in het weefsel op celniveau? Hoe zien bijvoorbeeld de synapsen, de contactpunten tussen hersencellen, eruit? Zijn die nog intact of worden die aangevallen door de opruimcellen in het brein, zoals bij ALS lijkt te gebeuren? Parallel daaraan analyseren de wetenschappers wat er intern gebeurt in de hersencellen. Worden er bepaalde genen afgelezen voor de productie van eiwitten wanneer het spaak loopt in de ALS-organoid? Genen die niet actief zijn in de gezonde organoids? Pasterkamp: 'Als we aan de ene kant ongeregelde zaken zien in de 3D-opnames van de ALS-organoids en anderzijds afwijkingen in de eiwitproductie in die organoids, dan krijgen we een idee van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de verstoringen op celniveau.'

Aanpakken

Met de afwijkende eiwitten die Pasterkamp op die manier identificeert, moet je een beetje mazzel hebben, vertelt hij. 'Soms

zijn dat eiwitten waar je de functie van kent. En een enkele keer blijkt dat een functie te zijn waarvan je ook al weet hoe je daarop in kunt grijpen. Als de afwijkende eiwitten bijvoorbeeld een rol spelen in het besturen van de ion-kanalen die bepalen of een zenuw geactiveerd raakt, dan kun je daar meteen met anti-epileptica op ingrijpen.' Dat brengt de hoogleraar tot het volgende wondertje van de organoids. In plaats van het opzetten van dure en riskante medicijnonderzoeken bij echte patiënten, kun je een potentieel nieuw medicijn eerst testen op de organoids in het petrischaaltje. Gaan die zich 'normaler' gedragen wanneer je wat anti-epileptica in hun badje druppelt? Pasterkamp: 'Je kunt meteen zien wat het effect van medicatie is. Dat kan een indicatie geven welke stoffen de moeite van verder onderzoek bij mensen waard zijn.'

Ook voor onderzoek naar psychische stoornissen bieden organoids soelaas. Hoogleraar gliobiologie Elly Hol heeft zich toegelegd op het ondergeschoven kindje in het brein: de gliacellen. Deze cellen zijn

net zo talrijk als zenuwcellen, maar vielen oorspronkelijk minder in de smaak bij hersenonderzoekers omdat hun activiteit moeilijker meetbaar is. Hun naam alleen al is ominus; glia is oud-Grieks voor 'lijm', lang werden ze gezien als het cement dat de hersencellen ondersteunt. Inmiddels blijkt dat ze wel degelijk een actieve rol spelen. Ze doen mee in de chemische communicatie tussen cellen, helpen signaaloverdracht versnellen en zijn verantwoordelijk voor het opruimen van afvalstoffen. Hol vermoedt dat de cellen een cruciale rol spelen in alzheimer, waar ze het gros van haar onderzoek aan wijdt, en in schizofrenie, waar ze een onderzoeksuitstapje naar maakt als begeleider van het promotieonderzoek van onder andere Paul Ormel.

Bij de complexe ontwikkelingsstoornis schizofrenie staan gliacellen onder verdening. Schizofreniepatiënten hebben periodes van ernstig verstoord waarnemen en denken, ze horen bijvoorbeeld stemmen die hun handelen becommentariëren. Dat zou weleens samen kunnen hangen met

verstoring van een van de wonderlijke vormingsprocessen in het brein. Tijdens leren en ontwikkeling in de jeugd ontstaan talloze verbindingen tussen hersencellen. Die verbindingen zijn een soort probeersels van het brein. Sommige blijken zinvol – ze helpen bijvoorbeeld bij het nieuw aangeleerde oplossen van differentiaalvergelijkingen – worden vaker gebruikt en beklijven. Andere blijken weinig nut te hebben, raken in onbruik en worden tenslotte 'gesnoeid' door de opruimerige microglia. Bij schizofreniepatiënten blijken veel verbindingen verdwenen. Wellicht wordt dat veroorzaakt door overrijverige opruimcellen die – misschien als gevolg van miscommunicatie – te veel verbindingen wegsnoeien en een soort kortsluiting veroorzaken, is de gedachte. Analooq aan het uitpluizen van de verschillen tussen brain organoids van ALS-patiënten en gezonde mensen, doen Hol en Ormel eenzelfde verkenning naar de verschillen op cel-, gen- en eiwitniveau die te zien zijn tussen organoids van patiënten met schizofrenie en die van gezonde mensen. ■

