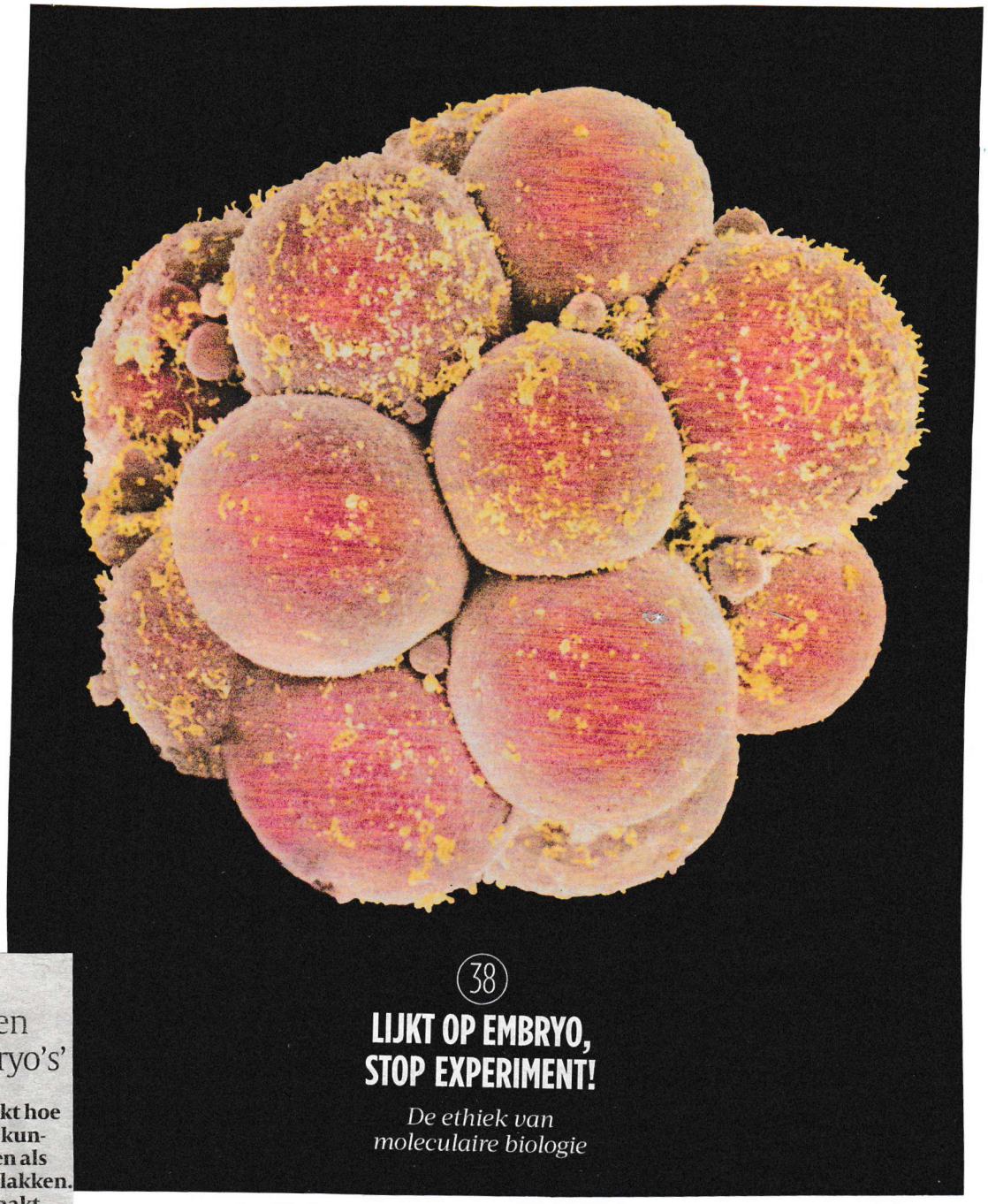
uit de VOLKSKRANT van 15 april 2017



Een embryo in de zestiencellige fase, vier dagen na de bevruchting.

WETENSCHAP

Celbiologen bouwen 'synthetische embryo's'

Celbiologen hebben ontdekt hoe ze 'synthetische embryo's' kunnen maken door losse cellen als legoblokjes aan elkaar te plakken. De kweeksels worden gemaakt door ongespecialiseerde 'stamcellen' bij elkaar te stoppen en ze biochemische signalen toe te dienen. Daardoor organiseren ze zich als een echt embryo. Dat noopt tot debat, vinden ethici. Vrijdag nog beschreven Britse onderzoekers hoe ze een synthetisch embryo met een beginnende placenta hadden gekweekt. Nuttig voor onderzoek naar embryo's, miskramen en bepaalde geboortedefecten, zeggen de onderzoekers. Het maken van menselijke embryo's voor onderzoek is in Nederland verboden. Voor synthetische embryo's zijn nog geen regels.

Moleculaire biologie

Als het kweekje op een embryo gaat lijken

Neanderthalers klonen? Mensencellen in een muizenmal laten groeien? Het Amerikaanse lab van George Church loopt erin voorop en stuit daardoor op allerlei ethische vraagstukken. De Nederlandse bio-ethicus Jeantine Lunshof staat Church daarin bij. Een vraaggesprek aan de hand van drie intrigerende experimenten.

Door **Maarten Keulemans**

De synthetische menselijke dinges

De wetenschappers hadden iets raars gekweekt. Een... ja, wat was het eigenlijk? Een embryo, misschien?

Dat was waar het gezien door de microscoop wel op leek. Een dun plakje weefsel menselijke stamcellen, die aan elkaar begonnen te groeien. Maar het was vooral die dunne, donkere streep in het midden die de aandacht trok. Het leek wel een 'primitiefstreep', de eerste aanzet tot een zenuwstelsel, besefte iedereen die het zag. Alleen kon dat helemaal niet. De wetenschappers in het laboratorium van de vermaarde synthetisch-bioloog George Church waren helemaal niet in de weer met bevruchte eicellen of embryo's; ze probeerden gewoon weefsel te kweken uit losse cellen.

Een veelbelovende onderneming, die weefselkweek. Nu al lukt het om brandwondpatiënten te helpen met huid gekweekt uit eigen cellen en slaagt men er steeds beter in om 'organoïden' te kweken, mini-orgaantjes waarop je bijvoorbeeld medicijnen kunt uitproberen. Aan de horizon lonken fantastische dromen, uiteenlopend van harten en breinen die zichzelf herstellen na ziekte, tot op de persoon toegesneden donororganen, gekweekt in het lab.

En dan nu opeens deze dinges met die streep, zichzelf organiserend onder de microscoop. Klusje voor Jeantine Lunshof. De pientere Nederlandse bio-ethicus, die tien jaar geleden naar Boston kwam om in dit soort gevallen te helpen de gedachten te bepalen.

Na enig overleg besloot men het celklompje in elk geval een naam te geven, een die op de poster van een B-film uit de jaren vijftig niet zou misstaan: *synthetic human entities with embryo-like features*, ofwel 'synthetische menselijke entiteiten met embryo-achtige kenmerken'.

Brrrr.

Maar skypend vanuit Boston moet Lunshof, een spraakzame vrouw met een cateye-bril en een schijnbaar onverwoestbaar humeur, er onbedaarlijk om lachen. 'Ja, vreselijk hè? Maar dat heb je met iets nieuws. Al moet ik zeggen: embryo-achtig, dat klinkt op de een of andere manier heel anders dan *embryo-like*.'

Uw lab probeert uit losse, genetisch omgeprogrammeerde mensencellen weefsels te kweken. En dan begint zo'n weefsel zich opeens te gedragen als een ontluikend embryo?

'We zijn niet de eersten die dit tegenkomen. Een van de uitdagingen is om cellen zover te krijgen dat ze samen een structuur vormen. Bij dit experiment had onze postdoc Eswar Iyer de cellen in rijen geprint op een soort microscopisch schaakbord, om te zien of ze zichzelf dan zouden organiseren.'

En dat deden ze.

'Inderdaad, spontaan. De cellen formeerden zich, en er ontstond die streep, een kenmerk dat je ook ziet bij een heel vroeg embryo. Je weet niet waarom. Het gebeurt gewoon.'

Het klinkt, als u mij niet kwalijk neemt, als het begin van een enge sciencefictionfilm.

'Ja, maar dat heb je dus met fundamenteel onderzoek. Feit blijft: het is geen embryo. Gewoon, niet. Maar wat er in die cellen dan wel gebeurt?'

Je handen gaan jeuken om het te laten groeien en te zien hoe het verder gaat. Maar het experiment werd gestaakt.

'Bij embryo's zijn de regels helder: na veertien dagen, het tijdstip waarop er uit het embryo geen tweeling meer kan ontstaan, moet je stoppen. Óf bij het verschijnen van die primitiefstreep, meestal rond diezelfde dag. Die regels gelden hier eigenlijk niet, omdat het geen embryo is. Toch hebben we besloten te doen alsof het dat wél was. We willen wachten tot hierover meer gedachtenwisseling is geweest onder vakgenoten.'

Nadenken over wat de dingen zijn: dat is grofweg het werk van de 'philosopher scientist', zoals ze haar in het George Church Lab plegen te noemen. Verwar haar vooral niet met een schooljuf die toeziet of de experimenten niet te Frankensteinachtig worden. 'Mijn rol is om vragen te identificeren. Wat is dit eigenlijk? Kenden we dit al? Bij het Church Lab zijn we daar proactief in. Betekent het ethisch iets? Hoe moet je het plaatsen?'

En ja, als er één vakgebied is waar die vraag geregeld opspeelt, is het wel de moleculaire biologie. Een wetenschapstak in volle revolutie, die steeds bedrevener raakt in het naar zijn hand zetten van cellen, weefsels en hele organismes. Een verkenningstocht in het leven zélf.

De mens-in- een-muis

De wetenschappers hadden iets raars gekweekt. Een... ja, hoe moet je dít nou toch weer noemen?

Toen ik erover las, noteerde ik in de kantlijn: AAAAAH!!!

'Zo van: yuck, yuck, yuck?'

Uw collega's hadden een muizenembryo ontdaan van cellen en ingezaaid met mensencellen.

'Tja, kijk. We werken met stamcellen, menselijke cellen die kunnen differentiëren tot verschillende soorten orgaanweefsel. Alleen: hoe krijg je die stamcellen zover dat ze zich ontwikkelen tot het weefsel dat je wilt hebben? Het moet driedimensionaal zijn. Je moet dus iets hebben waar ze op gaan groeien, waar ze zich thuis voelen. Daar zijn allerlei pogingen voor gedaan.'

En dan zit je opeens een muis leeg te lepelen en in te zaaien met mensencellen.
'Nou ja, het was een muizenembryo van vijftien dagen hè? Dit was dus echt microscopisch werk. En het was verkennend onderzoek: zou het werken? Zodoende waren die muizencellen chemisch weggehaald – dat is dus yuck, nietwaar? – zodat je alleen een soort vage vorm overhoudt, de extracellulaire matrix. Die zaaide men in met stamcellen. De vraag was of er niet toch nog iets over zou zijn wat die differentiatie in een bepaalde richting zou sturen: de lever hoort hier, het zenuwstelsel daar, het brein hier.'

Ik zie nu een soort menselijk wezen voor me, geperst in de pasvorm van een muis.
'Zoals bij zoveel experimenten bleek het niet echt te lukken. Dat weet je dan ook weer.'

Moet zo'n experiment maar kunnen?
'Een van de redenen waarom we ermee bezig zijn is dat we het op de voet willen volgen. Dat je erbij bent en misschien op een bepaald moment zegt: hier moet discussie over komen. Maar het is ook heel moeilijk om vooruit te denken, dat zie je met die embryo's. En een experiment kan mislukken. Zit je allemaal richtlijnen te maken en theorieën te ontwikkelen voor iets dat een doodlopende weg blijkt.'

Moet je net in het lab van George Church zijn. De visionaire moleculair-bioloog met de woeste baard en de vaak grootse uitspraken. Die mammoets probeert te klonen en speculeerde dat dat met de Neanderthaler misschien ook zou kunnen. Die een lijst opstelde van menselijke genen die je met genetische manipulatie zou kunnen verbeteren. Die werkt aan kunstmatige cellen met bouwstenen die in de natuur niet voorkomen. Die varkens genetisch wil 'vermenselijken' zodat de organen geschikt worden voor donatie – díé George Church.

Lunshof leerde hem ruim tien jaar geleden kennen, toen ze samen medisch-ethisch pionierswerk deden aan een nieuwe vorm van toestemming voor weefselonderzoek. Begon gewoon met een mailtje, vertelt ze.

En nu heeft wildebras George Church een ethicus uit het keurig aangeharkte Nederland in zijn lab. '*It made my thinking evolve*', noteerde ze in 2008 in haar proefschrift. 'Als er iemand géén cowboy is, is het George', zegt ze anno 2017. 'Ja, hij heeft een heel eigen manier om dingen over te brengen. Maar ik zou nooit met hem samenwerken als ik niet overtuigd was van zijn zeer hoge integriteit.'

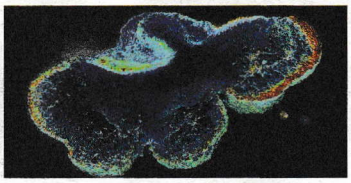
De enige cowboy is het leven zelf: dat malle, zachte spul, dat groeit en zich organiseert als het maar even de kans krijgt, desnoods in de vage schijngestalte van een muis. 'Je hoeft er maar een schop tegen te geven en het organiseert zich', zoals de Utrechtse stamcelpionier Hans Clevers in deze krant eens zei.

Jeantine Lunshof knikt driftig en instemmend als je haar dat citaat voorhoudt.

Het menselijke minibrein

Wat zijn de wetenschappers nou toch weer aan het kweken? Enfin, een naam is er al, dat scheelt: 'breinorganoïden'. Dat zijn kleine stukjes gekweekt menselijk hersenweefsel, bedoeld om ziekten buiten het lichaam na te bootsen om ze beter te kunnen bestuderen. Niet groter dan een speldeprik, maar levend en wel.

'Iedereen verwacht dat die breinorganoïden heel belangrijk gaan worden', zegt Lunshof. 'Onder meer als vorm van gepersonaliseerde geneeskunde. Je neemt stamcellen van een patiënt, kweekt er breinorganoïden uit, en je kunt onderzoeken wat er met de patiënt aan de hand is en welke medicijnen je mogelijkerwijs kunt inzetten.'



Breinorganoïden.

Gekweekte mensenhersenen. Ze kunnen toch zeker niet denken?
Weer die lach: 'Nee, en ze kunnen ook niet praten. Het zijn gewoon cellen, hè? Ik geloof niet dat afzonderlijke cellen kunnen denken. Maar inderdaad, ik denk dat deze technieken nog indringender vragen gaan oproepen dan die synthetische *embryo-like entities* die helemaal geen embryo zijn. Wat zijn het precies, als we mini-organen buiten het lichaam kweken? Bij lever- of huidcellen speelt die vraag niet.'

Onlangs verscheen uw artikel over de embryo-achtigen. Hoe gaat zoiets nu verder?
'We wilden dit signaleren. Wat je meestal ziet, is dat allerlei onderzoeksgroepen daarover vervolgens workshops en conferenties organiseren, die de componenten leveren van de discussie. Want wetenschap is een sociaal ingebedde activiteit. De onderzoeksgemeenschap is nu aan zet.'

U krijgt vast weleens te horen: brrr, eng, Frankenstein.
'Daarom is het voor ons ook van het grootste belang om uit te leggen wat we wel en vooral ook wat we níét doen. Mensen lopen soms met de raarste ideeën rond over wat er in de biologie zou gebeuren. Vandaar dat we zo open en transparant mogelijk willen zijn. Zeker in deze tijd waarin de ontwikkelingen soms snel gaan, is dat zó belangrijk.' ●