

‘Tien keer eerder gedaan, maar nu lukte het ineens’

De lange weg naar stamcellen uit het lab

Auteur: Anne van Kessel | 19 juli 2023

In een Spaans lab doet Susanne van den Brink onderzoek met embryo-modellen. NEMO Kennislink volgt haar lange en hobbelige zoektocht naar een manier om bloedvormende stamcellen te maken voor beenmergtransplantaties.

Embryo-modellen

Wereldwijd onderzoeken verschillende onderzoeksteams hoe ze met cellen embryo-modellen kunnen maken om zo meer te leren over cruciale fases in de embryonale ontwikkeling. Sommige groepen werken met muizencellen, andere met humane cellen. Er zijn verschillende modellen die ieder andere fases van de ontwikkeling nabootsen. Hiermee hopen de wetenschappers meer te leren over de ontwikkeling van bevruchte eicel tot foetus, proberen ze te achterhalen hoe genetische ziektes ontstaan, willen ze leren hoe ze bloed in het lab moeten maken en bepalen waarom slechts 30 tot 60 procent van de bevruchte eicellen zich in de baarmoeder nestelt. Susanne van den Brink is een van die onderzoekers. NEMO Kennislink volgt vanaf 2022 haar werk en dat van anderen.



Susanne van den Brink

Juni 2022: Bloedvaten!

“Ik ging voor de zoveelste keer naar het lab en zag het niet meer zitten.” Een half jaar lang is Van den Brink al aan het ploeteren in het IMIM Hospital del Mar Medical Research Institute in Barcelona. Met behulp van de cellen van een muis hoopt ze een embryo te ontwikkelen dat bloedvaten vormt. Het is geen levensvatbaar embryo, maar een klompje cellen dat een bepaalde fase van de embryonale ontwikkeling nabootst. Een embryomodel, zoals Van den Brink het noemt. Nog preciezer: een gastruloïde.

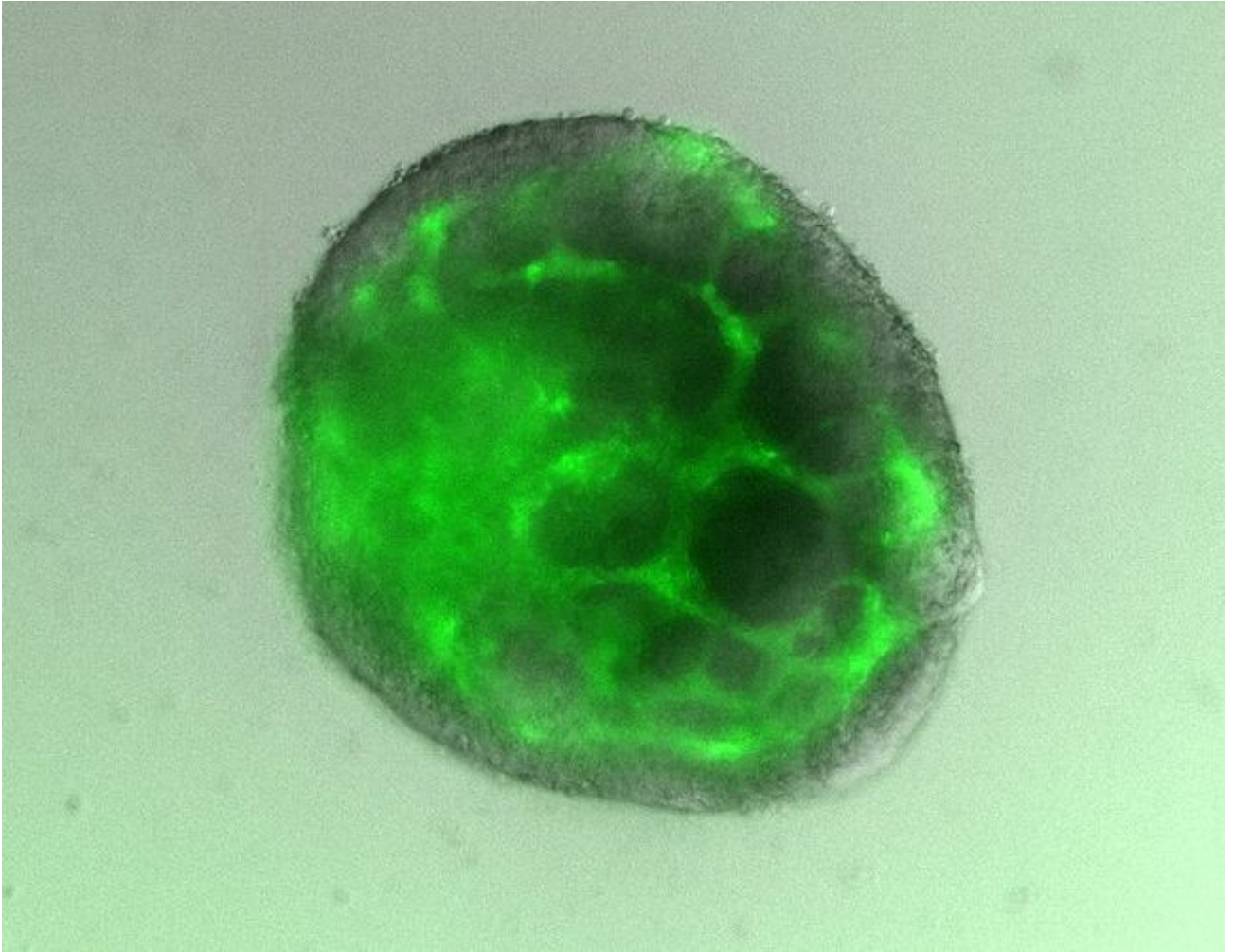
Het is cruciaal dat bloedvaten ontstaan, want zonder bloedvaten geen bloedvormende stamcellen. En daar is het Van den Brink om te doen. Bloedvormende stamcellen ontwikkelen tot, de naam zegt het al, verschillende soorten bloedcellen. Als je weet hoe dat proces verloopt en hoe je het na kunt doen, kun je bloed voor bloedtransfusies ontwikkelen. Van den Brink is geïnteresseerd in de stamcellen zelf. Want die kunnen voor beenmergtransplantaties gebruikt worden, bijvoorbeeld bij mensen met leukemie.

Maar daarvoor moet ze dus eerst weten hoe die stamcellen ontstaan. Bloedvormende stamcellen zitten bij volwassenen mensen en muizen in het beenmerg, maar dat is niet waar ze gemaakt worden. Van den Brink: "Deze cellen worden aangemaakt tijdens de embryonale ontwikkeling in de bloedvaten. We denken dat het mogelijk zou moeten zijn ze te maken met behulp van onze embryo-modellen."

Daarnaast wil Van den Brink begrijpen hoe embryonaal bloed ontstaat. "Voordat embryo's bloedvormende stamcellen aanmaken, hebben ze al embryonaal bloed en daar is weinig over bekend. We denken dat we dat ook met gastruloïden kunnen onderzoeken."

De afgelopen maanden was ze dag in dag uit in het lab om voor haar embryo-modellen te zorgen. "Iedere dag moet je het medium, de vloeistof waarin de experimenten plaatsvinden, vervangen zodat de gastruloïden nieuwe voedingsstoffen krijgen. Tijdens dat klusje ben je drie uur aan het pipetteren." Elke dag. Ook in de weekenden. "Mijn lab is naast het strand en ik werk hier al een jaar, maar ik ben nog nooit op het strand geweest."

Maar ineens zag Van den Brink iets groen oplichten toen ze door haar microscoop keek. "Ik riep meteen mijn baas erbij. 'Het is gelukt! Ik zie bloedvaten!'"



Een muizengastruloïde van een paar dagen oud. De delen die groen oplichten zijn bloedvaten.

Susanne van den Brink, IMIM Hospital del Mar Medical Research Institute

Al die maanden ploeteren hadden Van den Brink bespaard kunnen blijven. Door de coronapandemie zijn er grote tekorten in de labindustrie ontstaan. "De fabrikant dat ons medium levert, heeft daar ook last van. Hierdoor wisselde het medium de afgelopen maanden enorm van kwaliteit, omdat hij niet altijd alle ingrediënten op voorraad had. Voor veel experimenten is dat geen probleem, maar voor ons wel. Op een gegeven moment zijn we met ze gaan praten en hebben ze voor ons nieuw medium ontworpen. Toen ging het gelijk goed."

Ondanks dit soort tegenslagen, geeft Van den Brink nooit op. "Ik heb in al die jaren onderzoek wel geleerd dat als je maar blijft proberen je, vaak door toeval, iets nieuws ontdekt waardoor je verder kunt. Mijn onderzoek heeft geen strakke verhaallijn, ik weet niet waar deze weg heengaat."

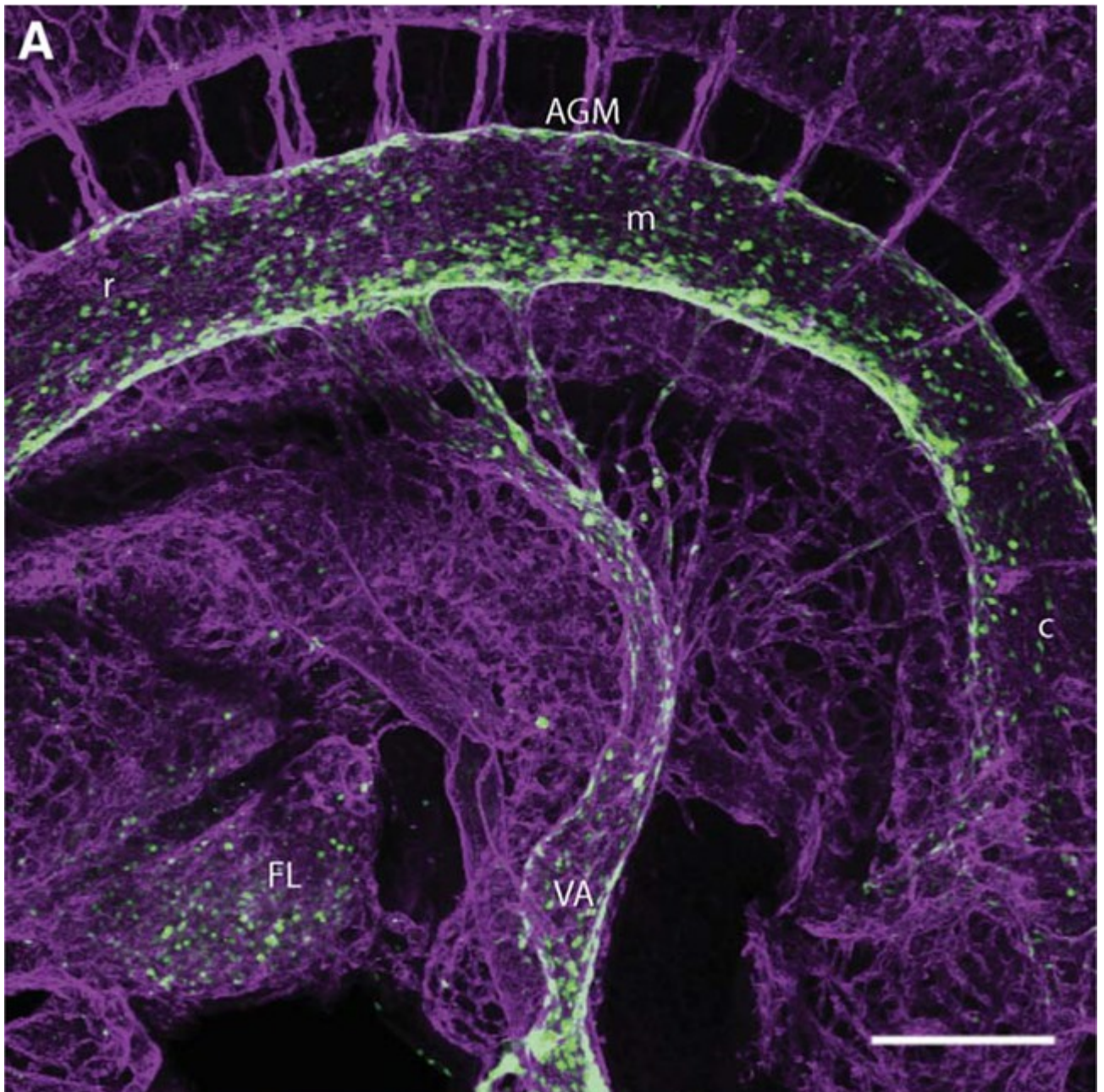
April 2023: Alle transplantaties mislukken

“We weten bijna zeker dat de gastruloïden bloedstamcellen maken, maar we zien ze niet”, vertelt Van den Brink. De onderzoekers kunnen testen of stamcellen aanwezig zijn door een beenmergtransplantatie bij een muis te doen. “Daarvoor mixen we de gastruloïden zodat de 3D-structuur verdwijnt en we losse cellen hebben. Die losse cellen transplanteren we naar het beenmerg van een muis zonder bloedstamcellen. We hebben die transplantaties nu meerdere keren geprobeerd, maar nooit zagen we stamcellen van ons embryo-model terug in het bloed en beenmerg van de muis.”

Het is flink wat maanden verder sinds de laatste keer dat we elkaar spraken. Eerst moest Van den Brink nieuwe embryo-modellen maken. Dat neemt ongeveer drie maanden in beslag. En na de transplantatie-experimenten moest ze een tijd wachten voordat ze het bloed en beenmerg van de muis kon bekijken. Zo gingen er nog eens vier maanden voorbij. Het kan zijn dat de bloedvormende stamcellen wel gevormd worden, maar dat ze veel te snel differentiëren naar andere type bloedcellen en dus geen stamcel blijven. “Waarom dat zo is, weten we niet.”

Een bekend probleem bij de gastruloïden is dat de bloedvaten niet goed georganiseerd zijn. Bij ‘echte’ embryo’s zijn bloedvaten normaal gesproken heel goed georganiseerd: elk bloedvat ligt precies op de juiste plek. En die organisatie is belangrijk, want de bloedstamcellen ontstaan in de bloedvaten. Als de bloedvaten goed georganiseerd zijn, krijgen de cellen precies de juiste signalen op het juiste moment.

In de embryo-modellen van Van den Brink is het bloedvatennetwerk een zootje: alle bloedvaten lopen kriskras door elkaar heen. En dat zou volgens haar weleens kunnen verklaren waarom de bloedstamcellen in de huidige gastruloïden-modellen niet goed gevormd worden. “We zouden graag een manier vinden om het bloedvatennetwerk beter georganiseerd te krijgen. Maar we hebben momenteel nog geen idee hoe.”



Bloedstamcellen (groen) vormen in het georganiseerde bloedvaten-netwerk (paars) van een muizenembryo. Het grote horizontaal lopende bloedvat waar het grootste deel van de groene cellen in zitten is de aorta. Bloedstamcellen ontstaan voornamelijk in de aorta.

Cherry Ee Lin Ng and others, *Stem Cells*, Volume 28, Issue 10, October 2010, Pages 1869–1881, <https://doi.org/10.1002/stem.507>

27 mei 2023: Restjes

“Ik kwam het lab in en stopte de gemixte gastruloïden in een laserapparaat dat de eigenschappen van cellen kan meten”, vertelt Van den Brink opgewekt. “Ineens zag ik een groepje cellen dat op de ongedifferentieerde voorlopers van bloedstamcellen leek. Vreemd: ik had dit experiment al tien keer eerder gedaan en niet eerder had ik zulke cellen gezien. Maar nu lukte het ineens!”

Het enige verschil met de andere keren was dat ze nu geen vers medium had gebruikt. "Dat spul is heel duur en ik had nog wat restjes in de koelkast staan, dus ik besloot die te gebruiken." Van den Brink vermoedt dat in de drie maanden dat het medium in de koelkast stond, één van de ingrediënten is afgebroken, en ze denkt dat dit weleens vitamine A kan zijn. "Ik heb nog meer restjes, dus mijn volgende stap is om dit experiment te herhalen."

Van den Brink kweekt de gastruloïden in een medium met 120 verschillende ingrediënten. Ze denkt dat er één ingrediënt is dat de vorming van bloedstamcellen remt, en dat zou weleens vitamine A kunnen zijn. "Vitamine A is nodig voor de vorming van bloedstamcellen, maar om ze volwassen te krijgen, moet de concentratie laag zijn." Naast dat ze het experiment gaat herhalen met oud medium, gaat ze een screening doen waarbij ze alle ingrediënten één voor één weglaat. Vitamine A staat bovenaan het lijstje. "Ik heb het gevoel dat we een klein beetje dichterbij zijn nu!"