

Biologie op het niveau van één cel

Dezelfde ziekte kan sterk verschillen van patiënt tot patiënt

Genetische technieken zijn zo gesofisticeerd en snel geworden dat onderzoekers er aan de lopende band individuele cellen mee analyseren. Dat moet op termijn betere medische behandelingen opleveren, zelfs voor ziektes zoals kanker en alzheimer.

Door *DIRK DRAULANS*

Momenteel loopt het meest ambitieuze biologische project van de laatste jaren: de Menselijke Cel Atlas. De twintig jaar oude inspanning om het menselijke genoom in kaart te brengen, verbleekt er zelfs bij. Wetenschappers uit de hele wereld maken zich klaar voor een revolutie. Ze willen alle celtypes in het menselijk lichaam in kaart brengen. Ze willen ook de evolutie van die cellen in een lichaam volgen, en kijken wat er gebeurt als een cel verouderd of in de fout gaat, en zijn drager ziek maakt. Het zal sowieso een huzarenstukje zijn, want ons lichaam zou minstens 30 triljoen cellen bevatten – een triljoen is een 1 met achttien nullen erachteraan.

De cellen bevatten allemaal dezelfde 20.000 genen. Maar niet alle genen worden in elke cel gebruikt. Sommige genen zijn actief in het begin van een leven en worden met het ouder worden vervangen door genen die aanvankelijk slapen. Genen kunnen fouten bevatten,

die maken dat ze niet langer doen wat ze verondersteld worden te doen om hun drager gezond te houden. Er zijn ook epigenetische factoren in het spel: chemische 'vlaggetjes' die op het DNA terechtkomen en bepalen welke genen al dan niet in eiwitten worden overgeschreven.

Toegegeven, het is een chaos. En daarin hopen wetenschappers structuur te brengen. Eind 2016 werd een internationaal project in de steigers gezet: de Menselijke Cel Atlas. Het wordt mogelijk om op het niveau van een individuele cel te kijken welke genen er op welk moment actief zijn. Vroeger was dat omslachtig, maar ondertussen kunnen wetenschappers met speciale apparatuur relatief snel duizenden individuele cellen screenen. Zo krijgen ze inzicht in de verschillen tussen cellen in één lichaam en tussen cellen van verschillende personen. Er zijn ook praktischere toepassingen, zoals het bepalen





Alzheimercel

Pancreascel

Ééncelbiologie

van verschillen tussen cellen in het kankergezweel van een patiënt.

Een vochtig lab

De Menselijke Cel Atlas is bij uitstek een project van *big data*: er wordt gewerkt met enorme gegevensbanken. 'In ons laboratorium hebben wij technici die weken bezig zijn met het prepareren van staaltjes van cellen om er de relevante genetische gegevens uit te halen', vertelt Stein Aerts van het Laboratorium voor Computatieve Biologie aan de Leuvense tak van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). 'Daarna zijn bio-informatici jaren zoet met het analyseren van de gegevens om er bruikbare inzichten uit te halen. Daar hebben we supercomputers voor nodig. De moderne biologie steunt steeds meer op goede wiskundige algoritmen en grote rekenkracht.'

Wetenschappers uit de hele wereld maken zich klaar voor de volgende revolutie: alle celtypes in het menselijk lichaam in kaart brengen.

Aerts is zelf een schoolvoorbeeld van die *merger* van twee disciplines: hij is zowel bio-ingenieur als computerwetenschapper. Hij omschrijft zijn laboratorium als een 'vochtig lab': een mix tussen nat (experimenten met weefsels) en droog (wiskundige modellen en rekenwerk). Zijn team publiceerde in *Nature Methods* een nieuw model om mee te werken aan de menselijke cellenatlas: SCE-NIC. 'Ons model is in

staat om voor één cel te bepalen welke van de 20.000 genen aan staan en welke af', legt hij uit. 'Die informatie brengen we terug tot een tweedimensionaal beeld, waarmee we de profielen van cellen kunnen vergelijken. We kunnen dat biologisch onderbouwen door te kijken hoe een cel zijn genetische informatie concreet in eiwitten laat overschrijven. Daarin schuilt het unieke van onze methodiek.'

De biologie spuit aan de lopende band nieuwe wiskundige modellen, waarmee wetenschappers de genetische geschiedenis van individuele cellen ontrafelen. De Vlaamse bio-ingenieur Bart Deplancke werkt in zijn Laboratorium voor Systeembioïologie en Genetica aan de Federale Technische Universiteit in het Zwitserse Lausanne aan een platform ►

waarop alle modellen beschikbaar zijn. 'Het is *open source*, dus wetenschappers uit de hele wereld kunnen het gebruiken voor de analyse van hun gegevens', zegt Deplancke. 'Nu al gebeuren er met de software op ons platform zo'n 1500 analyses per maand. Dat illustreert dat de zoektocht naar de activiteit van individuele cellen in de lift zit.'

Het uitgangspunt is dat er aanvankelijk vooral gezocht wordt naar de basis: de activiteit van gezonde cellen uit zo veel mogelijk weefsels. Later zullen wetenschappers inzoomen op wat zieke cellen doen. Dat zal makkelijker te bepalen zijn als ze weten wat normale cellen doen, want dan kunnen ze afwijkingen beter opsporen. 'We moeten vooralsnog realistisch blijven in de verwachtingen want hoe snel het ook gaat, onze technieken blijven beperkingen hebben', waarschuwt Deplancke. 'Het blijft moeilijk om alle genen die in een cel tot expressie komen tegelijk te identificeren. Het is nog altijd voor een stuk een loterij: welke bal (gen) komt wanneer uit de buis (cel)? Als je niet goed weet wat gezonde cellen doen, dreig je in de zoektocht naar genezing van ziektes de mist in te gaan. Voorlopig is totale kennis van de genetische activiteit van alle cellen in ons lichaam een utopie.'

Hoe de analyse van enkelvoudige cellen zich onderscheidt van het ruwere werk dat eraan voorafging, is mooi uit te leggen met het beeld van fruitmengelingen dat een wetenschapster in *Nature* gebruikte. Vroeger moest je veel cellen mixen om voldoende DNA voor analyse te verkrijgen. Je kreeg als het ware een homogene smoothie: je proefde een mix van aardbeien, bosbessen en ananas, maar je wist niet hoeveel aardbeien, bosbessen en stukjes ananas erin waren gegaan. Vandaag gaat het om een fruitsalade, waarvan je precies weet hoeveel stukjes van elk type fruit erin zitten. Dat geeft een wereld van verschil in de analyse.

Het project van de Menselijke Cel Atlas wordt financieel gesteund door de Chan-Zuckerberg Stichting van het koppel aan het hoofd van Facebook. Het bedrijf stelt technologie ter beschikking om het efficiënter te laten verlopen. 'Binnenkort zullen de analyses van het eerste miljoen cellen beschikbaar zijn', zegt Aerts. 'De afspraak is dat alles meteen publiek wordt gemaakt, wat ertoe moet leiden dat er sneller inzichten vergaard worden. De

hype is groot, en terecht. Het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer heeft decennialang de tanden stukgebeten op de kwestie dat men niet wist welke cellen in de hersenen in de fout gaan. De eerste analyses van de activiteit van enkelvoudige hersencellen lijken uit te wijzen dat vooral cellen uit het afweersysteem problemen veroorzaken.'

Kwaadaardige cellen

Bart Deplancke geeft een voorbeeld van wat zijn laboratorium met de techniek al heeft verwezenlijkt: 'We kennen de genetische activiteit van stamcellen uit het bloed én de darm. Met de informatie over hun gemeenschappelijke kenmerken zochten we naar stamcellen in andere organen, zoals de pancreas. Die hebben we gevonden. We hebben ook vastgesteld dat bij diabetespatiënten het aantal stamcellen in de pancreas omhoog gaat, wat niet normaal is, want stamcellen zijn in principe vrij eenvoudige basiscellen. Blijkbaar is er een verband tussen diabetes en een regressie van veel cellen naar de oorspronkelijke stamcellen, waardoor ze geen insuline meer produceren. Dat hadden we zonder de analyse van individuele cellen nooit geweten. We gaan nu kijken of we deze kennis kunnen inzetten in de zoektocht naar kankerstamcellen', zegt Deplancke. 'Dat zijn de gevaarlijkste cellen in een tumor, want ze zorgen voor de voornaamste groei van het gezwellen en voor de uitzaaiing naar andere weefsels. Andere onderzoekers hebben vastgesteld dat vooral de kwaadaardige cellen verschillen van patiënt tot patiënt. Ook dat moet het kankeronderzoek vooruithelpen: we zullen door middel van genetische analyse van individuele cellen uit zijn gezwellen kunnen afleiden hoe we bij een patiënt het best een behandeling opzetten om zo veel mogelijk succes te hebben.'

Stein Aerts houdt zich ook bezig met kanker, vooral huidkanker: 'Het verschil tussen de kankercellen van twee patiënten



'Ik acht het niet uitgesloten dat we ooit hersenen namaken. Maar dat zal niet voor morgen zijn.'

Stein Aerts

met huidkanker kan even groot zijn als het verschil tussen een hartcel en een zenuwcel. Dat is een gigantisch probleem, want daardoor kan een

behandeling bij de ene patiënt wel succes hebben en bij de andere niet. We zoeken ook naar de verschillen die maken dat de ene kanker makkelijk weerstand biedt tegen behandelingen en de andere niet. Blijkbaar verschilt de beginfase van kanker sterk van patiënt tot patiënt, maar de evolutie van het gezwellen achteraf blijkt uniformer te verlopen. Misschien zal dat ons geluk zijn. We willen natuurlijk weten naar welke cellen we bij een behandeling moeten mikken. Dat is een van de onmiddellijke uitdagingen voor het kankeronderzoek.'

De methode moet ook toelaten om na te gaan hoe een weefsel evolueert. 'De samenstelling van ons bloed kan sterk wijzigen onder invloed van veranderingen in de activiteit van genen in bepaalde ►►

bloedcellen', stelt Aerts. 'Er zijn ook cellen die evolutionair sterk geconserveerd zijn, en andere die makkelijk wijzigen. Zo zijn er gemeenschappelijke cellen in de hersenen van muizen en mensen, maar er zijn ook hersencellen die sterk verschillen van de ene mens tot de andere. Met ons model kunnen we die uit elkaar halen. Het is een complex verhaal, zeker omdat er nog altijd geen goede definitie van een celtipe is. Vanaf wanneer onderscheidt een bepaalde cel zich van een andere? Daar wordt intens over gedebatteerd. Het is op dit moment onbegonnen werk te speculeren over de vraag hoeveel celtypes er zijn. Het zullen er in elk geval vele honderden zijn.'

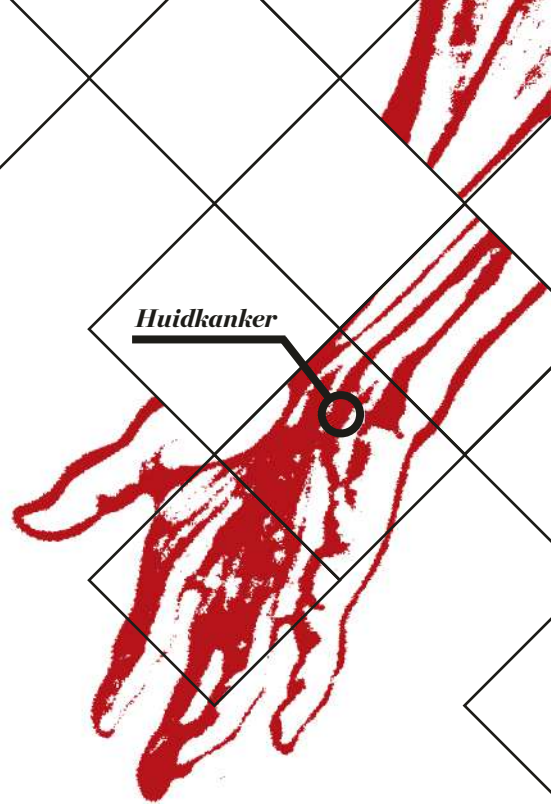
Hoewel het project een 'atlas' wordt genoemd, is er een grote hiaat in de kennis: de plaats van een geanalyseerde cel in een weefsel is niet bekend. Een cel kan ook maar één keer onderzocht worden, want ze sterft in het analyseproces. Het is dus evenmin makkelijk om de evolutie van de genetische activiteit in dezelfde cel te onderzoeken – om dat te doen zijn veel cellen en gesofisticeerde statistiek nodig. Desondanks stapelen de inzichten zich op. Zo blijken niet alle cellen uit een vroeg embryo gelijkwaardig in de latere weefsels te worden verdeeld: sommige oorspronkelijke cellen maken een veel groter deel van het latere lichaam uit dan andere, misschien omdat ze zich sneller delen. Er zijn ook meerdere manieren om een bepaald orgaan te maken. Niemand weet hoeveel genetische en cellulaire wegen er zijn om een goed functionerend hart te bouwen. Het is goed mogelijk dat uw hart anders gefabriceerd is dan dat van uw partner.

'We weten nog lang niet hoe dat in zijn werk gaat', geeft Deplancke toe. 'Veel zal afhangen van de vraag welke embryonale begincellen genetisch bevoordeeld zijn ten opzichte van andere, en hoe dat vertaald wordt in de latere ontwikkeling. Maar cellen hebben altijd een sterk proces van zelforganisatie in een weefsel, waardoor er finaal toch een normaal werkend hart ontstaat. We hebben de genetische analyse op het niveau van individuele cellen nodig om dat te kunnen doorgronden. In feite zijn de meeste wetenschappelijke doorbraken het gevolg van een nieuwe manier om met meer detail te kunnen kijken. Wat we nu doen, was nooit mogelijk geweest zonder belangrijke technische doorbraken.'

Vetcellen als een ballon

Deplancke focust met zijn team ook op de ontwikkeling van vetweefsel. Dat gaat minder makkelijk dan bij andere organen, omdat er in vet geen zichtbare structuur zit. 'We weten bijna niets over de stamcellen die vet vormen. Wie overmatig eet, maakt in eerste instantie vetweefsel bij. Maar op een gegeven ogenblik stopt dat. Van dan af worden de bestaande vetcellen opgeblazen als een ballon. Ook opvallend: als je te veel calorieën binnenkrijgt, reageren je onderhuidse vet en je buikvet helemaal anders. Onderhuids vet zal zich makkelijker uitbreiden dan buikvet. Misschien zit het 'm in een verschil in de stamcellen in elk type vet. Als we dat zouden weten, zou die kennis ons kunnen helpen om problemen zoals obesitas aan te pakken. Uiteindelijk moet ons onderzoek ons meer inzicht in stofwisselingsziekten opleveren. Het is wel duidelijk dat een ziekte bij de ene patiënt anders kan ontstaan dan bij de andere. Waarom iemand ziek wordt, is een steeds persoonlijker wordende vraag.'

Aerts en Deplancke hebben elkaar gevonden in een gemeenschappelijk project: een variant van de menselijke cellenatlas voor fruitvliegjes. 'Dat klinkt uiteraard minder sexy, waardoor het moeilijker is om er financiering voor te vinden, maar misschien zal dit sneller tot doorbraken leiden omdat een vlieg veel minder complex is dan een mens', zegt Aerts. 'We hebben binnenkort in Leuven een eerste grote meeting over onze vliegencellenatlas. Bart werkt met zijn team aan het in kaart brengen van de ontwikkeling van de darm van verschillende vliegjes, om na te gaan hoe groot de verschillen in individuele ontwikkelingspatronen kunnen zijn. Wij proberen na te gaan hoe celtypes in de hersenen van de fruitvlieg veranderen bij veroudering en degeneratie. We willen onder meer weten welke cellen het snelst verouderen. Dat moet een mooi referentiekader opleveren voor later



‘Als je niet weet wat gezonde cellen doen, dreigt de zoektocht naar genezing van ziektes de mist in te gaan.’

Bart Deplancke

werk met complexere organismen zoals de muis en de mens.'

Toepassingen voor de menselijke geneeskunde blijven om de hoek loeren. 'Iedereen

in onze discipline stort zich momenteel op de biologie van enkelvoudige cellen, omdat de mogelijkheden van de technologie eindeloos zijn', besluit Aerts. 'Ik ben ervan overtuigd dat de medische toepassingen groot zullen zijn, misschien vooral in het domein van de regeneratieve geneeskunde. Bij de ziekte van Parkinson is een belangrijk probleem dat er te weinig hersencellen zijn die dopamine produceren. Als we zouden weten hoe dat celtipe ontstaat, zouden we het kunnen kweken en vervolgens inplanten in een patiënt. Er wordt al gewerkt met miniorgaantjes die een echt orgaan, zoals een lever, nabootsen. Ik acht het zelfs niet uitgesloten dat we ooit echte hersenen namaken. Maar dat zal niet voor morgen zijn.'●