excursie

- Donderdag 4 April, ergens tussen 10 en 13h
- Erasmus MC,
- Geeske v Woerden
- https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/sophia/patientenzorg/centra/encore#e57269de-45f5-4788-be6f-1439143b484e

- **Pre-klinisch (basaal) onderzoek**.
- Dit (laboratorium) onderzoek richt zich met name op muis-modellen en is bedoeld om meer inzicht te verkrijgen in de biologie die ten grondslag ligt aan de aandoeningen. Deze nieuwe inzichten moeten leiden tot het ontwikkelen van nieuwe medicijnen die de kwaliteit van leven van de patiënten verbetert.

=> college 3

Muizen als proefdier model

✓***Door genetische verandering is een aangeboren ziekte zeer goed na te bootsen***

✓***Bouw van hersenen lijkt op mensen (macroscopisch, microscopisch en moleculair)***

Van muis naar behandeling

1. *Genereer een mutante muis*
2. *Test of de mutant een goed model is voor de ziekte*
3. *Onderzoek de onderliggende mechanismen*
4. *Test of de symptomen reversibel zijn*
5. *Zoek naar een behandeling*
6. *Test het in patienten*

Excursie, centrale hal, verzamelplek
Labs in gebouw Ee (links op de foto)
Kunt u het niet vinden: bel 06-81609576

Vervolgcursus Biotechnologie.

DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

Lezen wetenschappelijke literatuur, hoe werkt wetenschap?

Excursie?

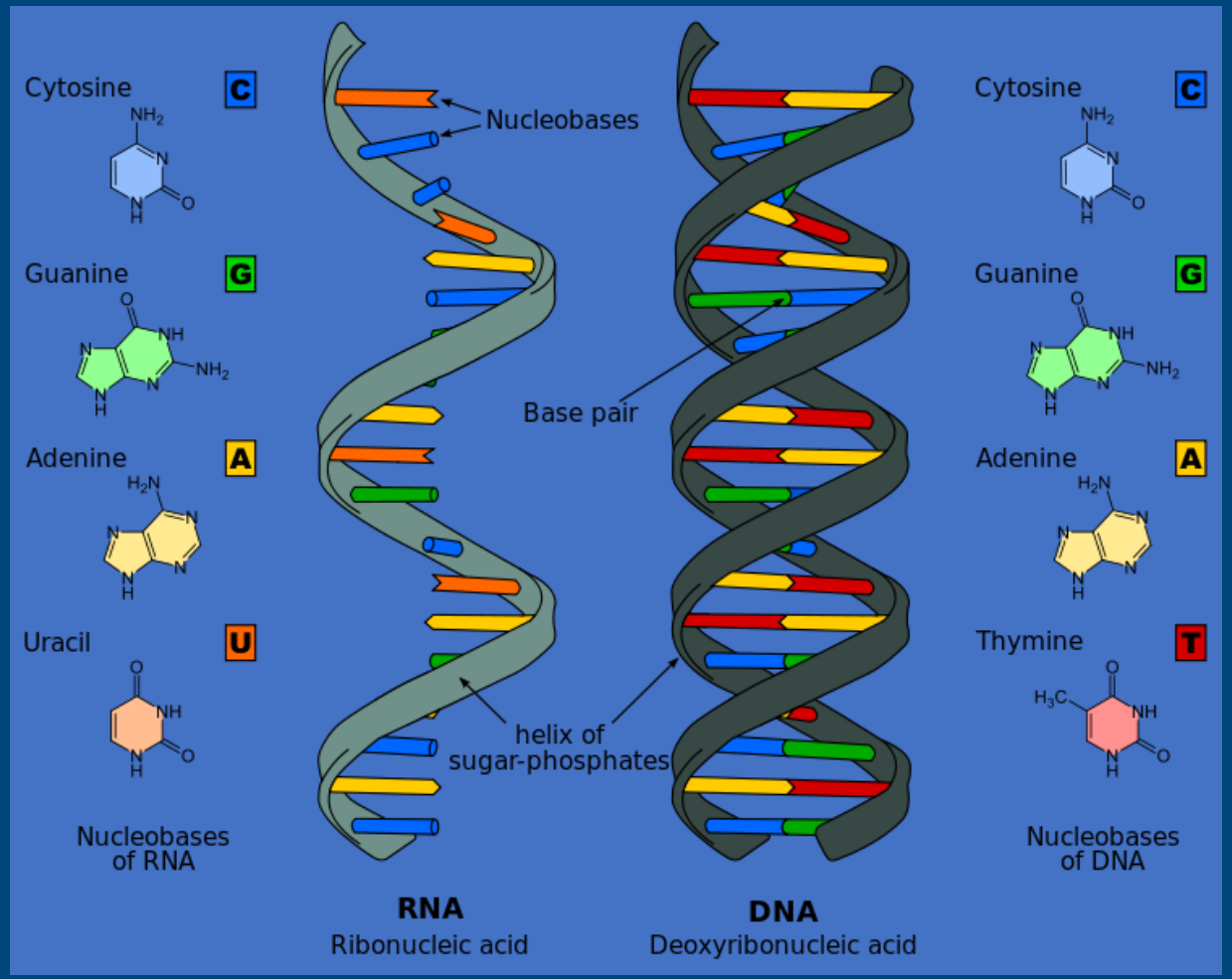
Celbiologie 1:
DNA/RNA, de taal (informatie) van het leven

DNA
Erfelijke eigenschappen

Toepassingen:
- Gentherapie
- Synthetische biologie

RNA
Belangrijk regelsysteem
Epigenetica

Toepassingen:
- RNAi
- Stamcellen (iPS)
- mRNA vaccins



Transgenic fluorescent fish

Informatie systeem is hetzelfde in al het leven

Informatie is overdraagbaar

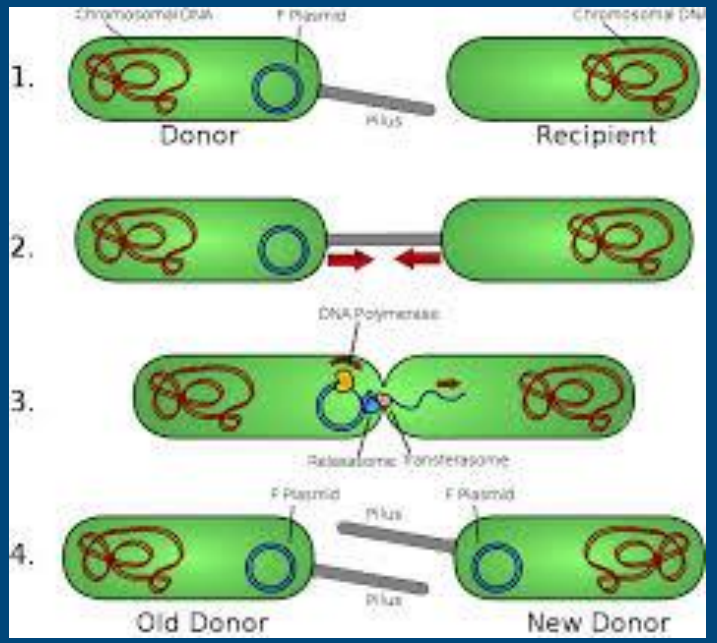
⇒ Je kunt maken wat je wilt

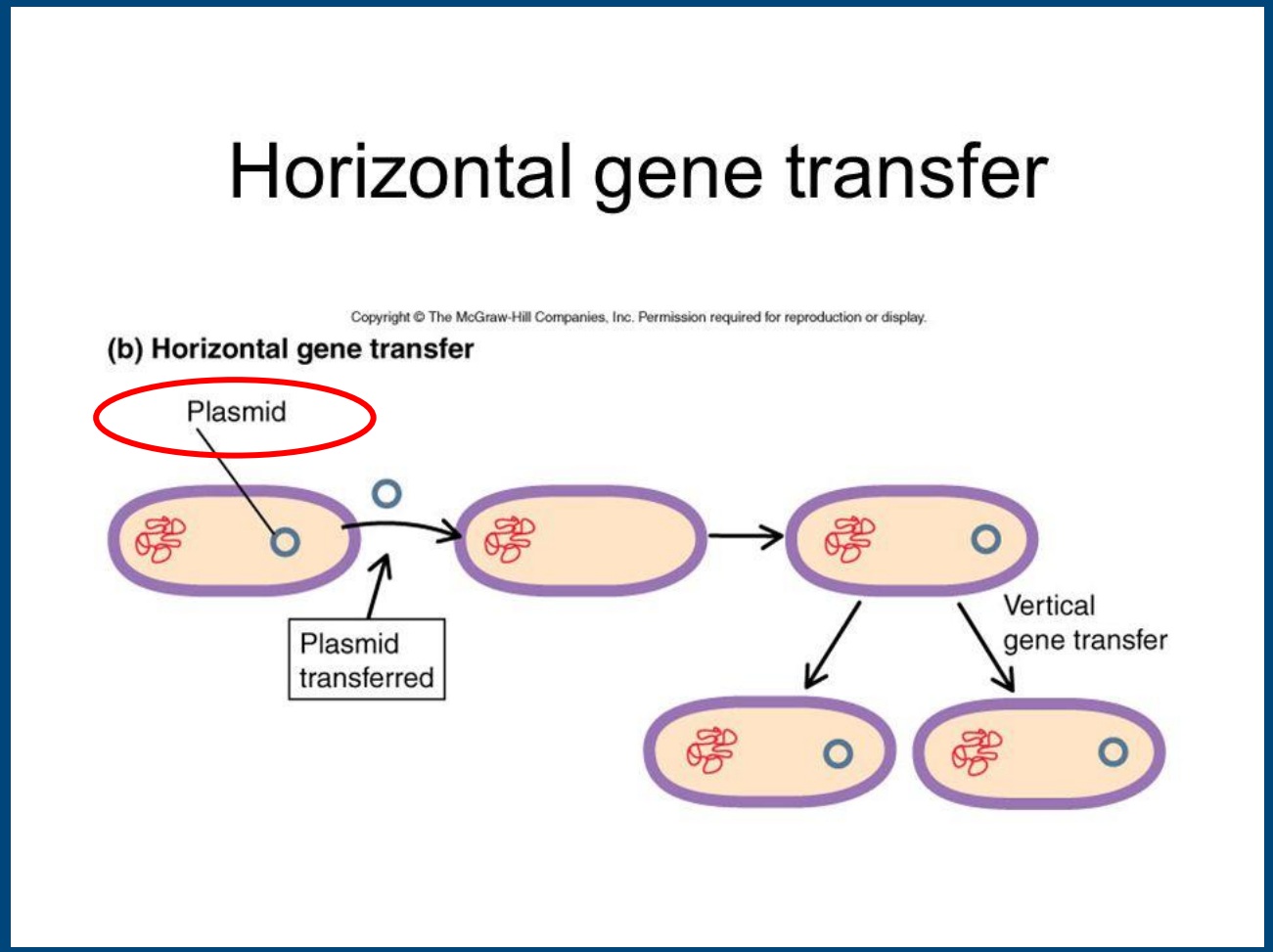
⇒ Maar moet je dat ook doen?

Plasmides:

Bij uitstek geschikt voor het Uitwisselen van DNA want dat doen ze van nature.

=> Truc lenen van de natuur

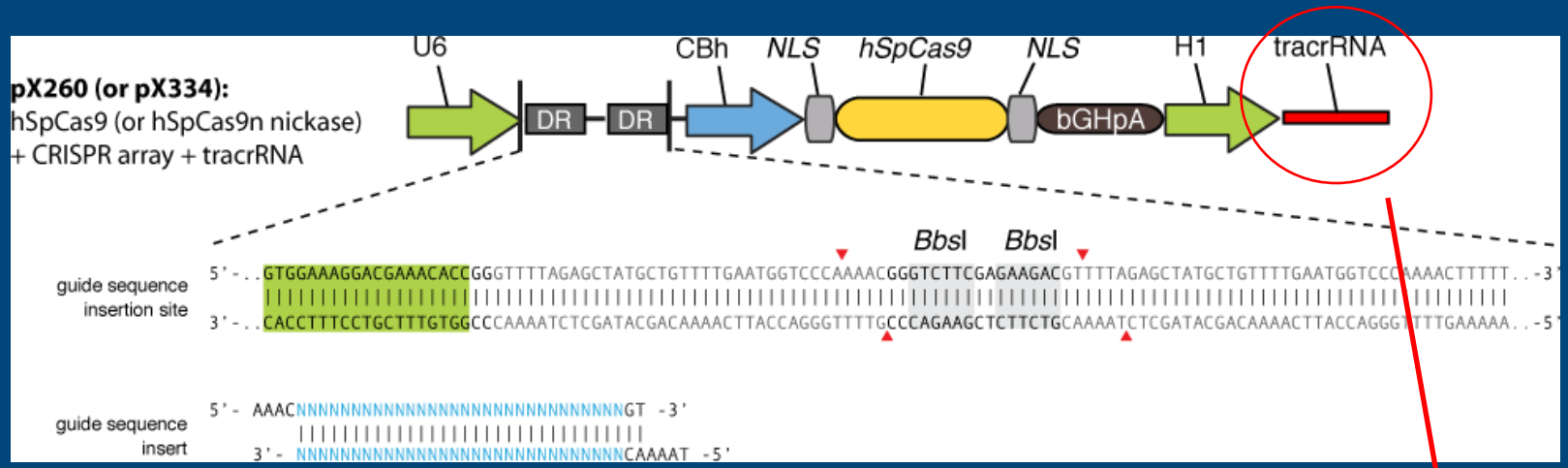


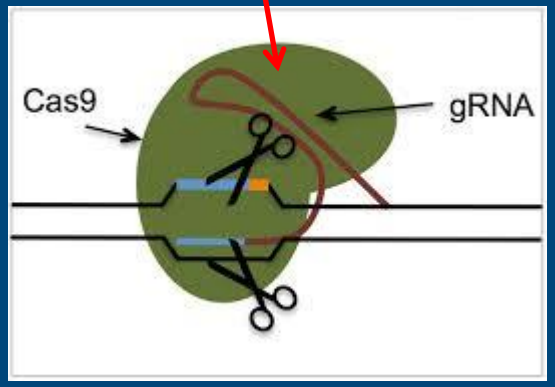


https://www.bioplek.org/animaties/celtotaal/bacterie.html

CRISPR GENOME ENGINEERING TOOLBOX

Truc 2





CRISPR (**C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats) is a microbial nuclease system involved in **defense against invading phages and plasmids**. CRISPR loci in microbial hosts contain a combination of CRISPR-associated (Cas) genes as well as **non-coding RNA elements** capable of programming the specificity of the CRISPR-mediated nucleic acid cleavage. We have recently harnessed the type II CRISPR nuclease system to facilitate genome editing in mammalian cells

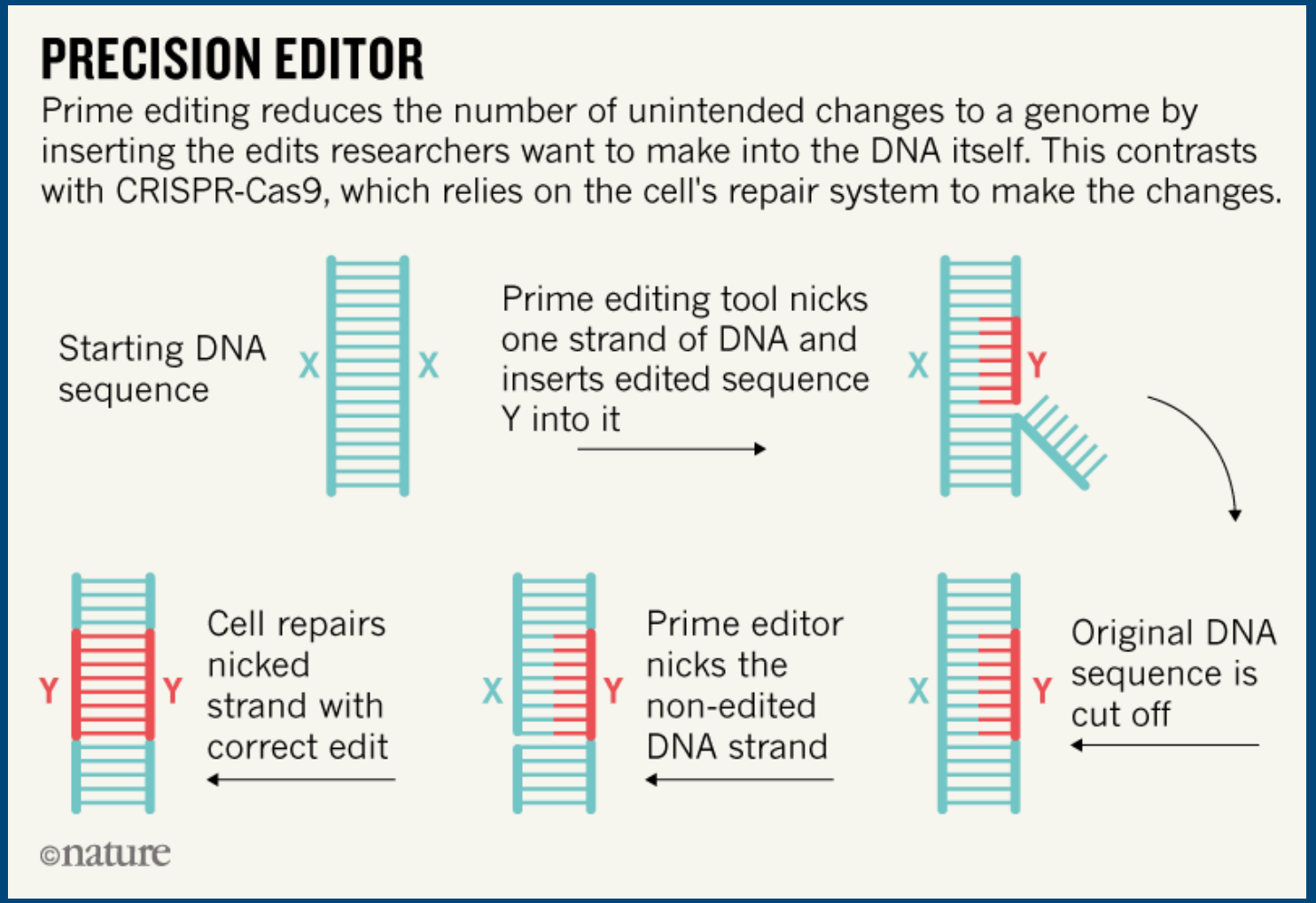
The CRISPR/Cas system can be implemented in mammalian cells by co-expressing the bacterial Cas9 nuclease along with **the guide RNA**. Two forms of guide RNAs can be used to facilitate Cas9-mediated genome cleavage, using a CRISPR RNA array and tracrRNA or a **synthetic guide RNA** fusing the CRISPR RNA with the tracrRNA. These two systems are described below.

Bacteriofagen

https://youtu.be/MnYppmstxIs
https://youtu.be/4YKFw2KZA5o

Super-precise new CRISPR tool allows more control over DNA changes

- CRISPR wordt in de toekomst nog beter, en verscheidener



CRISPR
muscle-dogs

Bedoeld voor slechter => normaal

Opstapje voor normaal => beter

- scientists in China say they have created dogs that are twice as strong as they would be naturally, through genetic engineering.
- The process we have been developing could help prevent muscular dystrophy and Parkinson's disease," Professor Xiang Gao told CNN.
- "The mutant dogs look much stronger than the others. They are overgrown in the thighs," Gao said. "We have not observed any negative side effects. The dogs are not in pain."
- Their larger size and strength is expected to allow them to be better and stronger runners.
- "Their extra strength means that they may have uses in hunting, even the military," said Professor Gao.

Normaal is variabel

- Beter

=> nieuwe normaal

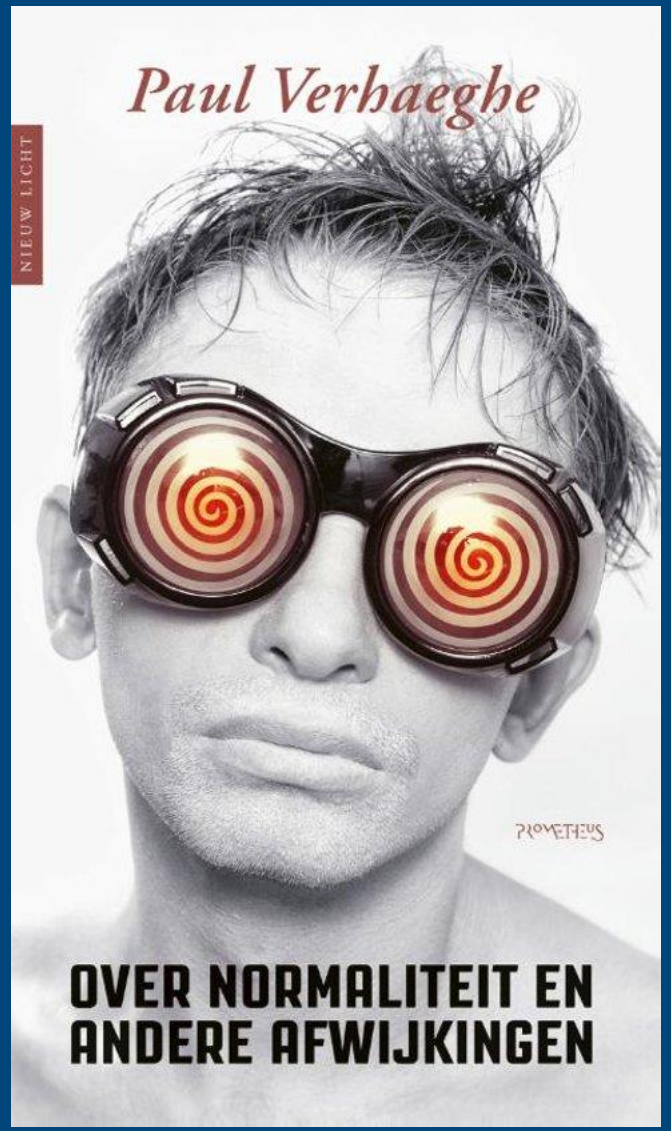
- Normaal
- Slechter

NB Slechter dan normaal repareren is OK. Van normaal naar beter is vaak niet OK

Toch streven we allemaal naar beter (Instragram)?

Wat is normaal ?

- Auteur: Paul Verhaeghe
- Uitgever: Prometheus
- Nederlands
- 9789044643220
- november 2019



He Jiankui affair
https://en.wikipedia.org/wiki/He_Jiankui_affair

The **He Jiankui affair** is a scientific and bioethical controversy concerning the use of genome editing following its first use in humans by Chinese scientist He Jiankui, who edited the genomes of human embryos in 2018.[1][2] The affair led to legal and ethical controversies, resulting in the indictment of He and two of his collaborators, Zhang Renli and Qin Jinzhou.

He Jiankui, working at the Southern University of Science and Technology (SUSTech) in Shenzhen, China, started a project to help people with HIV-related fertility problems, specifically involving HIV-positive fathers and HIV-negative mothers. The subjects were offered standard *in vitro* fertilisation services and in addition, use of CRISPR gene editing (CRISPR/Cas9), a technology for modifying DNA. The embryos' genomes were edited to remove the *CCR5* gene in an attempt to confer genetic resistance to HIV.[3] The clinical project was conducted secretly until 25 November 2018, when *MIT Technology Review* broke the story of the human experiment based on information from the Chinese clinical trials registry. Compelled by the situation, He immediately announced the birth of genome-edited babies in a series of five YouTube videos the same day.[4][5] The first babies, known by their pseudonyms Lulu (Chinese: 露露) and Nana (娜娜), are twin girls born in October 2018, and the second birth or the third baby born was in 2019.[6][7][8] He reported that the babies were born healthy.[9]

Orgaan v. systemisch (“germ-line”)
=> filosofie

GFP-muis

Kind van 3 ouders (3^{e} nodig voor mitochondrien)

En in China (HIV resistent => CRISPR babies)

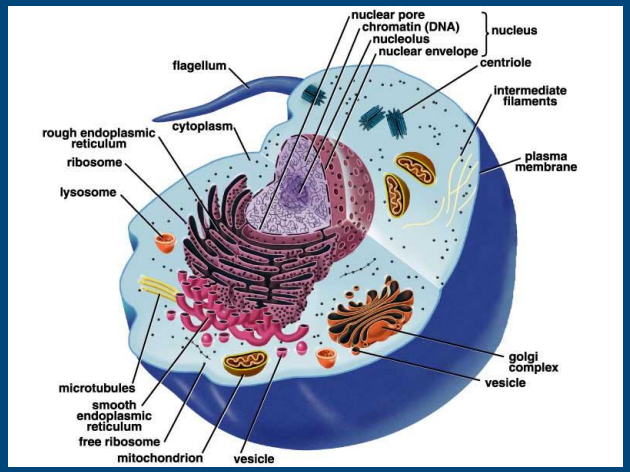
Handig voor onderzoek, maar niet voor mensen
Volgende generaties hebben de aanpassing ook
⇒ aanpassing van de soort
⇒ College 5 (Biosofie)

The delivery problem

- 1 cel => OK
- Elke cel in kweekbak => al lastig

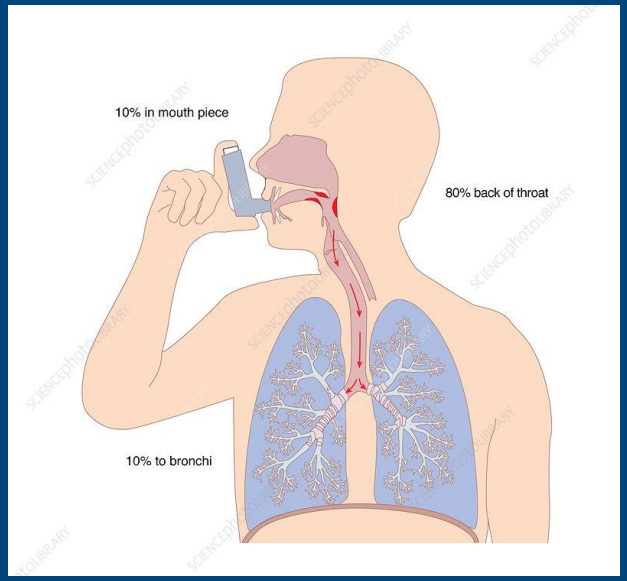
=> Plasmides

=> CRISPR

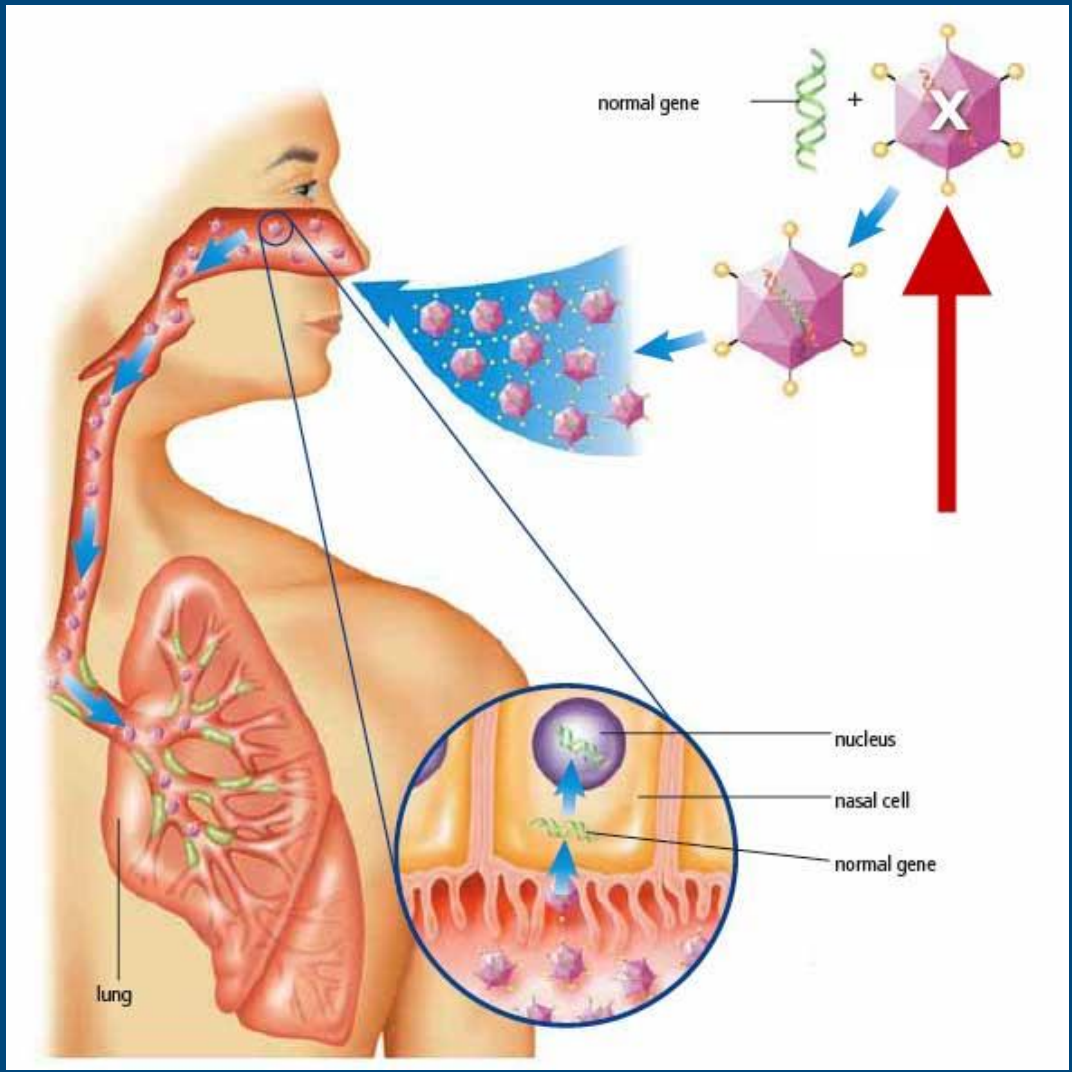


- Taaislijmziekte => heel lastig
- Heel mens => onmogelijk?

=> volgende truc geleerd van de natuur



Delivery:
Gene therapy treatment for cystic fibrosis

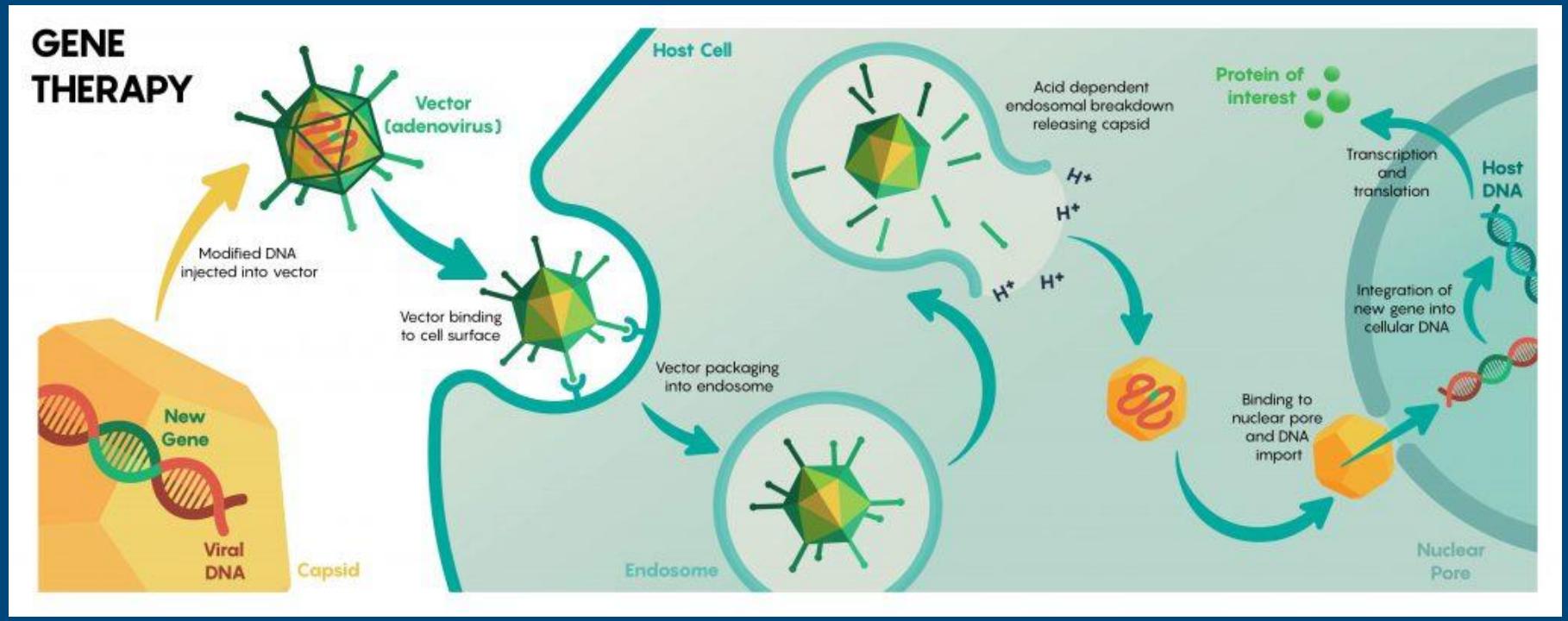


Truc 3

http://learn.genetics.utah.edu/content/genetherapy/casestudy/

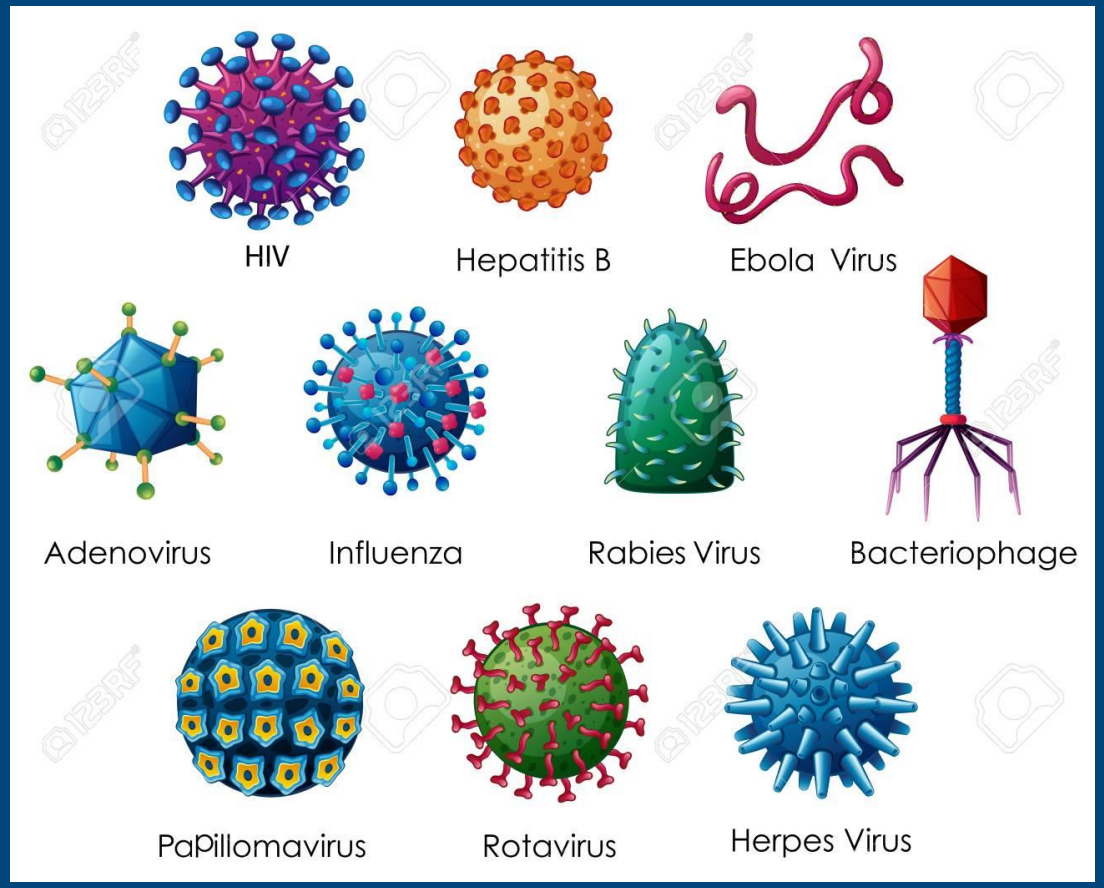
http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/3/2/a009472.full

Delivery: 2 traps raket



⇒ Homing naar de cel
⇒ Integratie van DNA

Virus als vector
=> delivery

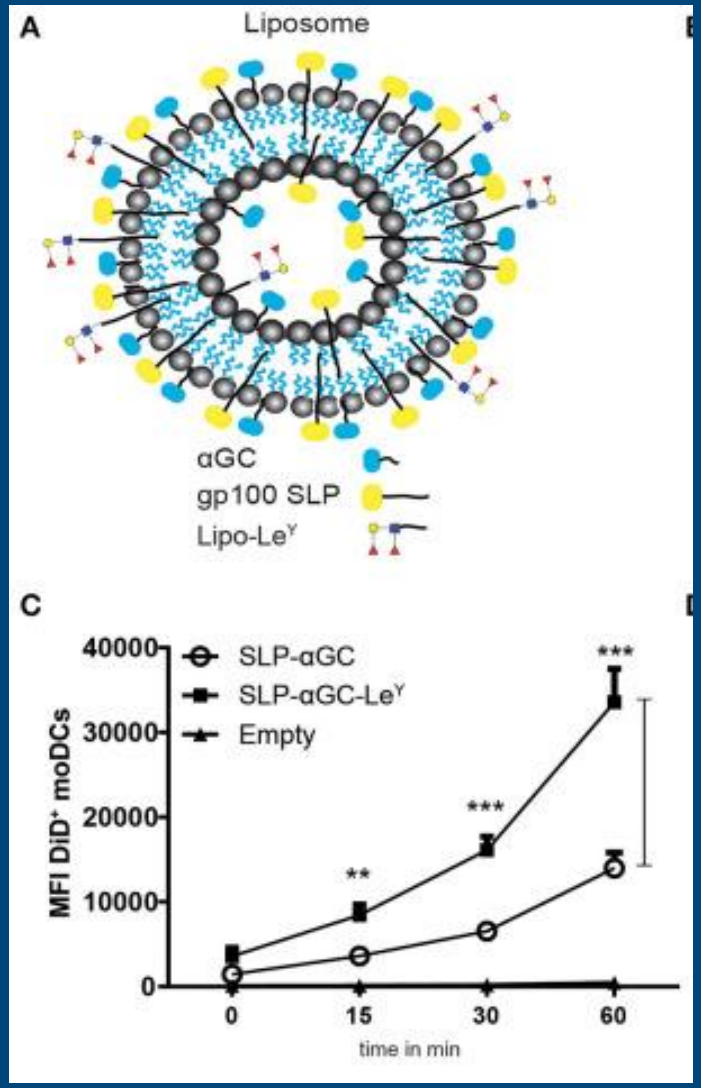


- Vector = vehikel voor aflevering (delivery)
- Zijn bij uitstek geschikt om genetisch materiaal in cellen te krijgen (doen ze van nature).
- 10% van ons genoom is oud virus materiaal
- Bij vaccins gebruiken we getemde virussen om virussen te bestrijden
- Maar is ingewikkeld om te maken en te testen (=> recombinatie, waarbij het virus weer helemaal actief wordt uitsluiten)
- Er is vaak al bestaande afweer tegen deze virussen

Targeting DC's with liposomes => delivery

Dendritic cells (DC) are an attractive target for the initiation of strong immune responses as they possess the capability of capturing antigens and presenting them to specific T-cells for their activation. The skin harbors different types of antigen presenting cells, such as dermal DC (dDC) and Langerhans cells (LC) and is therefore an attractive site for delivery of vaccines. Delivery of vaccines to DC and LC can be addressed by targeting e.g., C-type lectin receptors such as Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN) and Langerin. This can be easily done using their natural glycan ligands, including Lewis Y (Le^Y)

=> MHC-II loading?

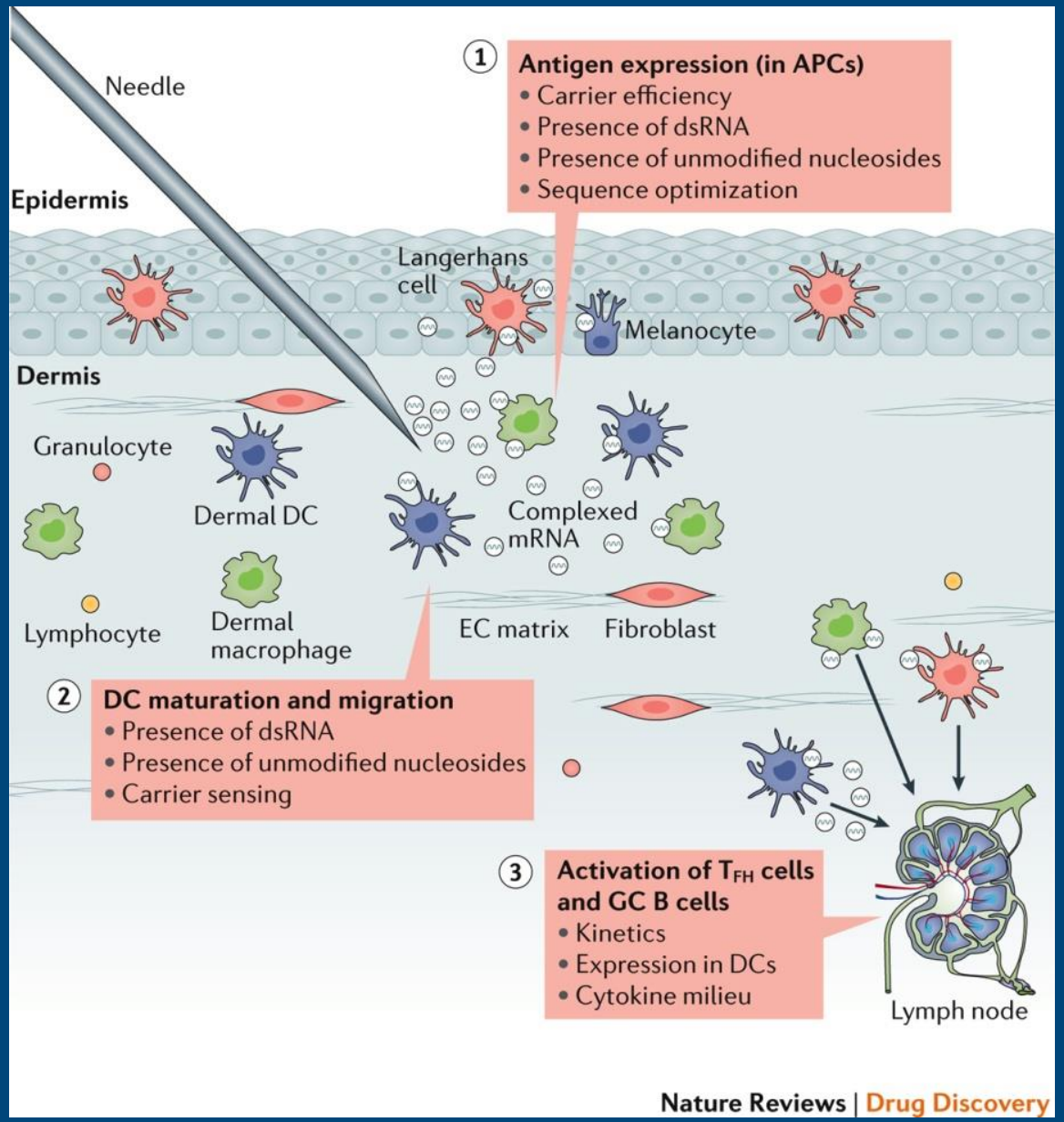


Truc 4

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267035/

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00590/full

The delivery problem, solved

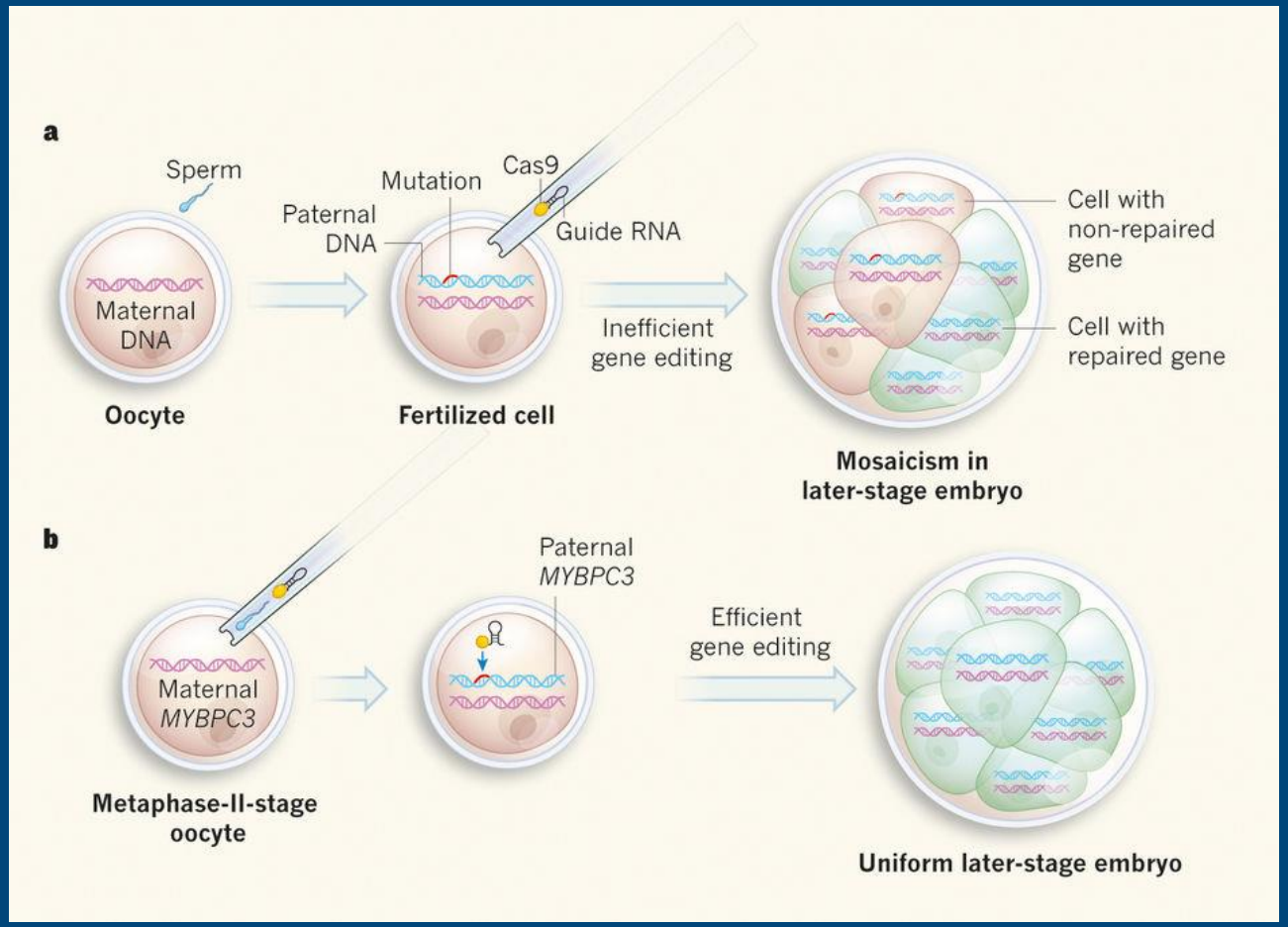


RNA vaccins
(Moderna, BioNtech)

Zijn verpakt in liposomen die specifiek worden opgenomen door DC's, die ze ziet als ziekmaker
=> presentatie in lymfeklier

mRNA zijn zo aangepast (modified nucleosides) dat ze heel efficient worden afgelezen (translatie)
⇒ Expressie van corona eiwit (alleen spike, dus geen volledig virus

Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos using CRISPR



Ipv heel mens behandelen, kun je beter beginnen bij het embryo.
=> truc 5

http://www.nature.com/nature/journal/v548/n7668/fig_tab/nature23533_F1.html

Ethiek gebruik menselijke embryo’s

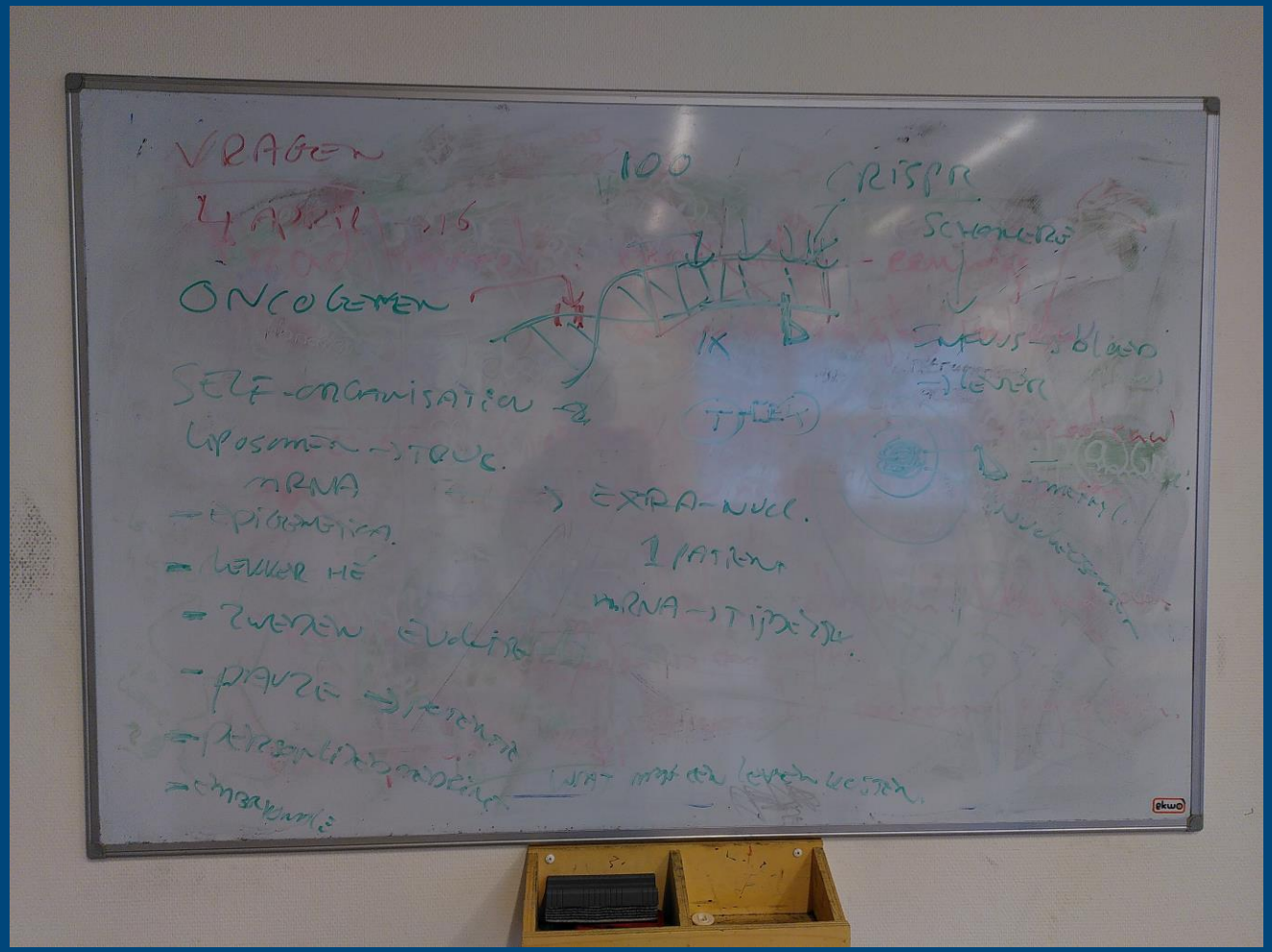
- **Regels voor handelingen met embryo’s**
- Embryo’s vormen het begin van het leven en zijn van bijzondere waarde. Daarom stelt de Embryowet grenzen aan handelingen met embryo’s. Dat betekent dat onderzoekers en artsen die met embryo's werken zich aan regels moeten houden.

- **Regels voor omgaan met geslachtcellen en embryo’s**
- In de Embryowet staan regels om ervoor te zorgen dat artsen en laboranten zorgvuldig omgaan met eicellen, zaadcellen en embryo’s. Bijvoorbeeld als zij met eicellen en zaadcellen embryo’s maken voor een vruchtbaarheidsbehandeling, bijvoorbeeld een ivf-behandeling. Zo moet de werkwijze van de arts en van de laboratoriummedewerker goed zijn vastgelegd. De laboranten mogen het DNA van de embryo’s niet aanpassen. Ook mogen de eicellen en zaadcellen niet langer dan nodig bewaard blijven.

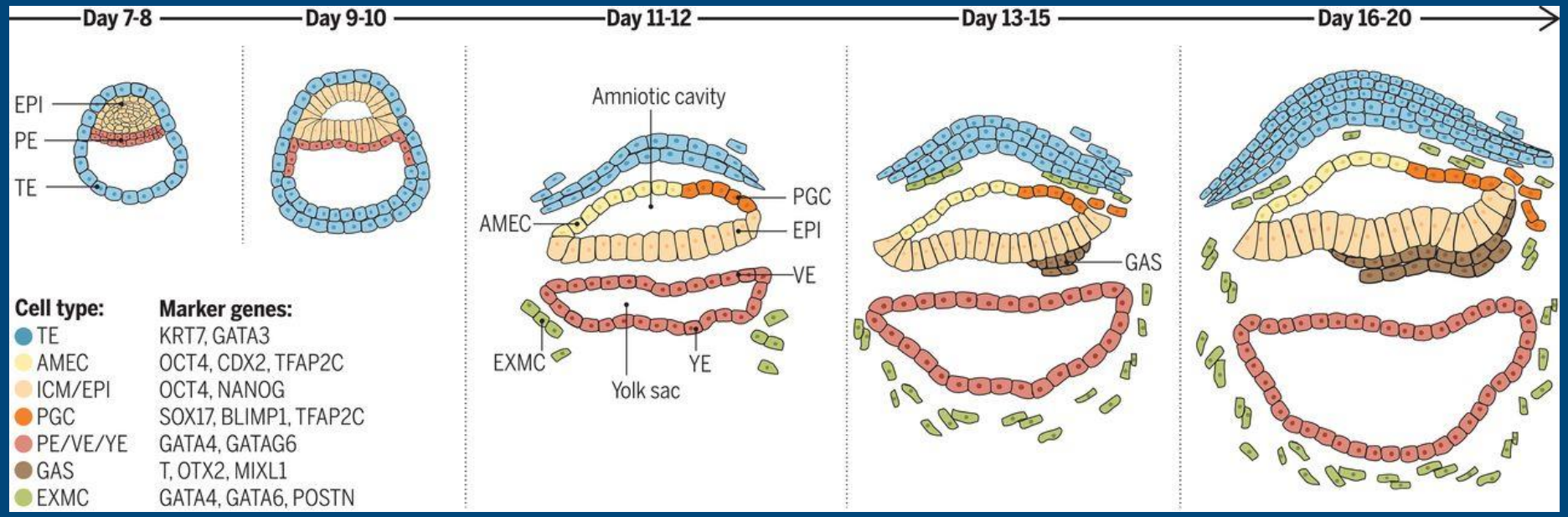
- https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/embryos/regels-voor-handelingen-met-embryos

Vragen

- Embryonale ontwikkeling
- Self-organisation
- Epigenetica
- mRNA is transient
- Oncogenen
- Leven heeft een pauze knop
- Personalized medicine



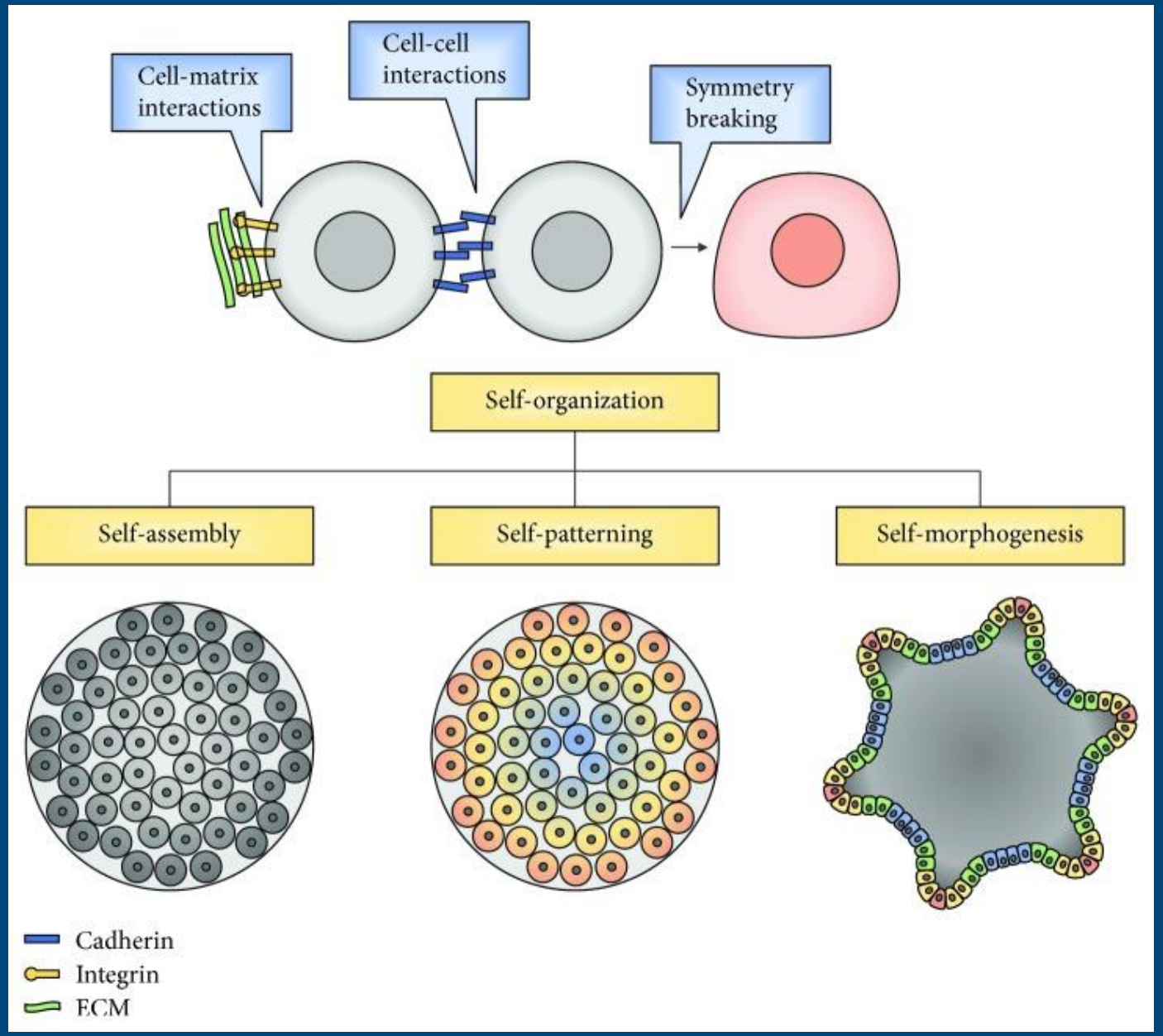
Monkey embryos cultured in vitro recapitulate primate postimplantation embryogenesis in vivo. => culture beyond 14 days



- Scheme of monkey postimplantation embryogenesis cultured in vitro. ICM, inner cell mass; EPI, epiblast; PE, primitive endoderm; TE, trophectoderm; AMEC, amniotic epithelium cell; PGC, primordial germ cell; VE, visceral endoderm; YE, yolk-sac endoderm; EXMC, extra-embryonic mesenchyme cell; and GAS, gastrulating cell.
- https://science.sciencemag.org/content/366/6467/eaaw5754

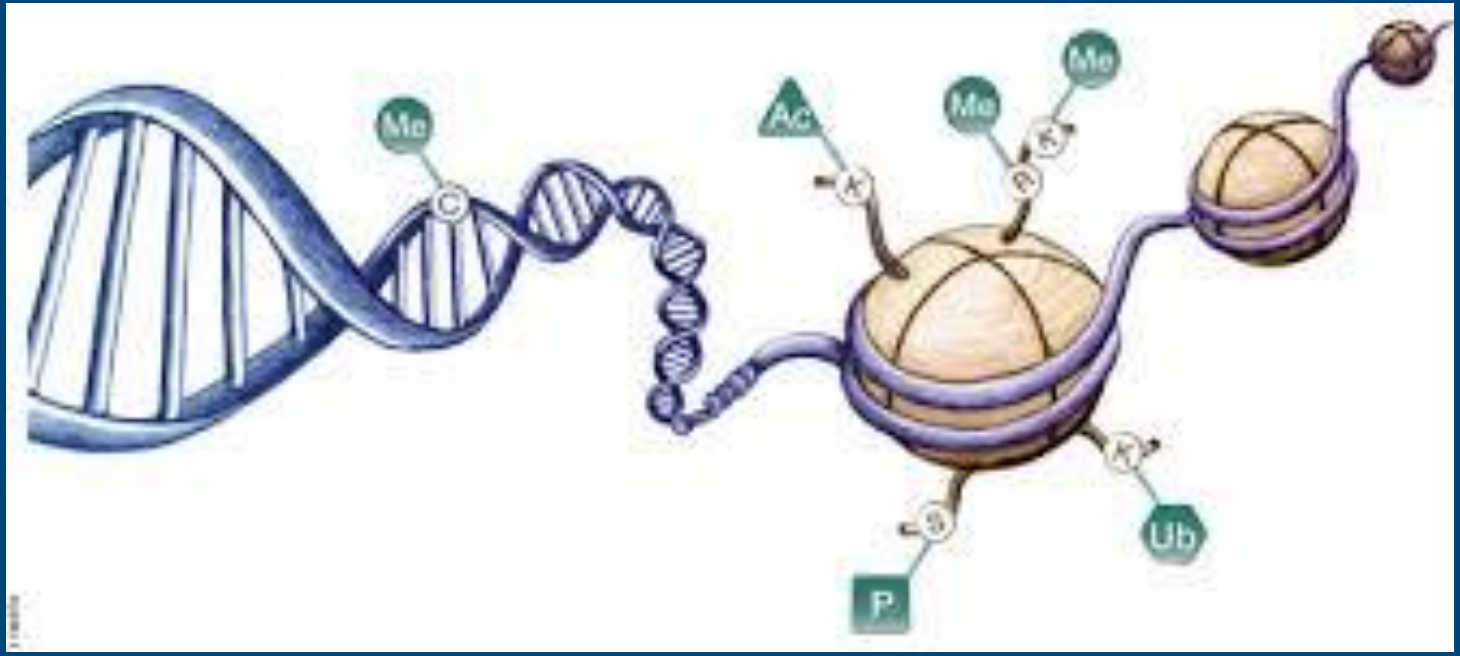
Organoids and self-organisation

Life is
self organizing
=> college 3

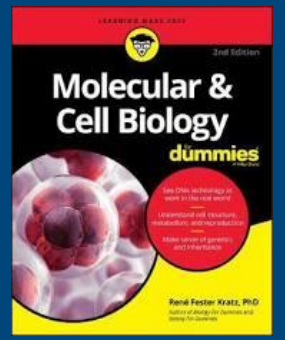


https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501244/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784492/

Celbio 7: Epigenetische modificatie



https://www.youtube.com/watch?v=mHak9EZjySs&list=PL761BC3F8B2447983



MCB H.18, p.309

- Aan/uit zetten van genen

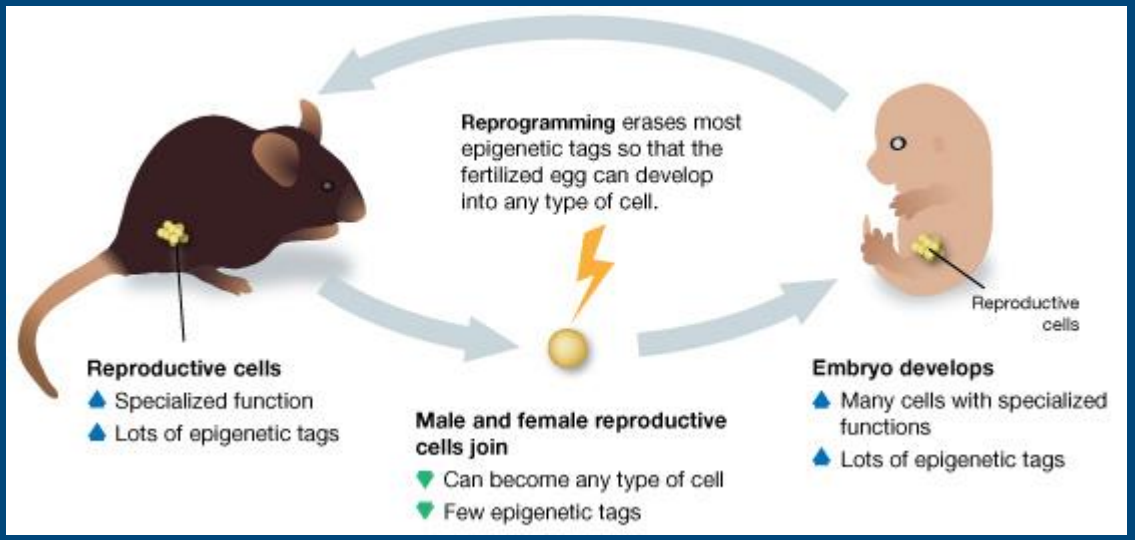
=> Differentiatie van cellen (huidcel v levercel)

=> Van stamcel tot organisme

=> Kanker, Veroudering

=> X-chromosomale inactivatie (video)

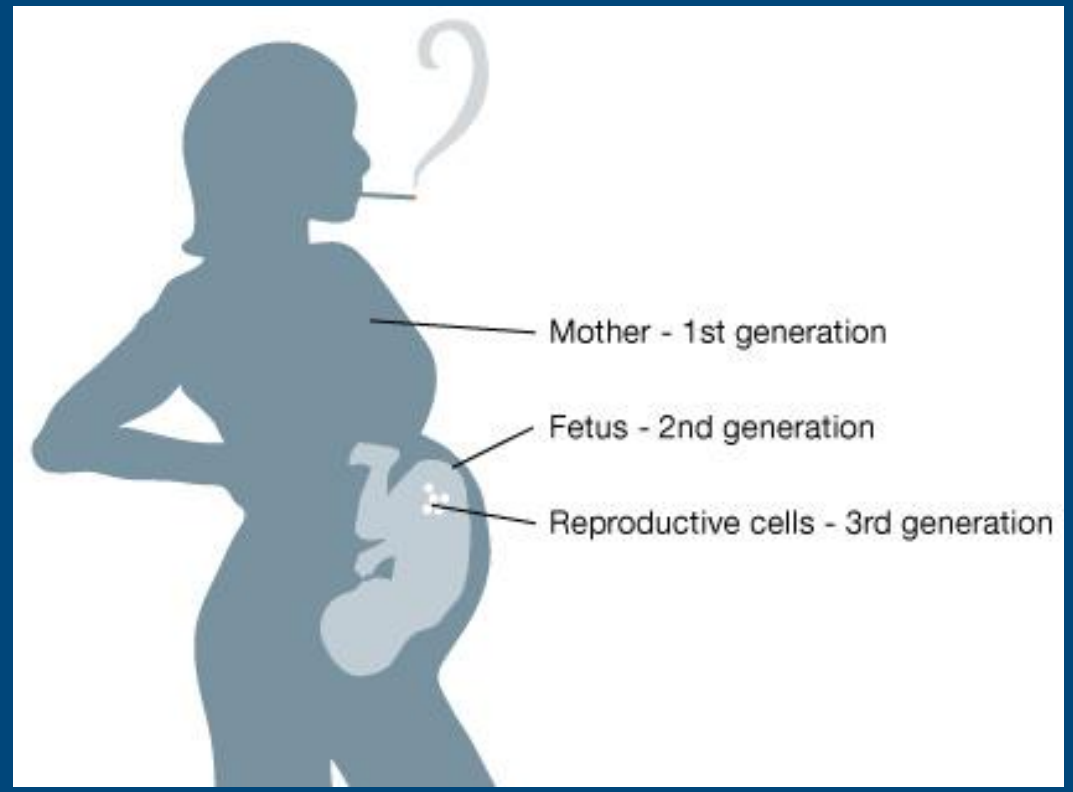
Epigenetica en volgende generaties



- In principe wordt alles gewist in eicel

=> Ultieme verjongingstherapie!

- Maar omstandigheden tijdens ontwikkeling kunnen toch invloed hebben op volgende generaties => Wallace
- Waarschijnlijk doordat miRNA's in de eicel na het "wissen" epigentische TAGs terugplaatsen



RNA technologie is transient

Omdat RNA na maximaal een paar dagen is afgebroken zal een therapie op basis van RNA alleen tijdelijke effecten hebben.
⇒ Veel subtielere manier van ingrijpen, met een beperkte ethische problematiek

DNA-therapie blijft potentieel veel langer aanwezig => gentherapie => ethisch lastig

Transfection of messenger RNA (mRNA) is a promising alternative to pDNA or viral vector to achieve target protein expression, particularly in non-proliferative cells such as primary human cells[19,20]. One advantage of mRNA transfection is that there is neither the need for mRNA to enter the cell nucleus, nor the possibility to integrate into the host genomic DNA
https://www.nature.com/articles/s41598-020-60506-4

Oncogenes and Oncovirus

- A direct oncogenic viral mechanism[11] involves either insertion of additional viral oncogenic genes into the host cell or to enhance already existing oncogenic genes (proto-oncogenes) in the genome.
- DNA oncoviruses transform infected cells by integrating their DNA into the host cell's genome.[18] The DNA is believed to be inserted during transcription or replication, when the two annealed strands are separated.
- https://en.wikipedia.org/wiki/Oncovirus

DARPA Seeks to Create Software Systems That Could Last 100 Years

Life is resilient !

A system lasting 4 billion years

=> Valt een hoop van te leren

Probleempunten in discussie over GM

- Kaas komt niet voor in de natuur, mensen met een bril ook niet (we staan al lang buiten de evolutie)
- Veredeling is ook onnatuurlijk (elstar, hond)
- GM gebruikt ook “natuurlijke” systemen als virussen en DNA.
- Natuurlijk is altijd goed? => er is niets zo dodelijk als de natuur.
- GM systemen hebben extra risico’s, maar voordelen zijn immens (10 miljard mensen voeden) => onvermijdelijk?
- Vertroebeling door religieuze kijk; Ouderwets is beter, leven is heilig.
- Angst voor nieuwe technologie (gebrek aan kennis)

- partnerkeuze? => ons willen verbeteren is natuurlijk
- Biologie is technologie => via evolutie wordt de technologie aangepast (verbeteren?)

- Termen: Wetware (itt hardware/software)

Julian Savulescu

- A professor of practical ethics at the University of Oxford, Savulescu thinks deeply about the ethics of the biological enhancement of the human race.
- **As a species, we have a moral obligation to enhance ourselves biologically.**
- Humans have a lot of limitations. We have limitations in terms of aging, we have cognitive limitations, various physical limitations, and of course moral limitations. When science offers us the opportunity to overcome these limitations, we should ask the ethical question: "should we?" In some cases we shouldn't, but in many cases we have a moral obligation to overcome those limitations.
- One trivial example: about a billion IQ points are lost around the world each year because salt isn't iodized. If you're pregnant and have insufficient iodine, your fetus might lose 10 to 15 IQ points. You may still be "normal" — but it only costs 2-3¢ per person per year to iodize salt. We have an enormous moral obligation to do that because of the value of cognitive ability.
- We also have a moral obligation to overcome our moral limitations. People evolved to form groups of about 150. They care about their tribal group, and they tend to be violent to or derogate out-of-group members. They are altruistic to their friends and family, but much less so to other people. They free-ride. They think in the near term. All of these are essentially features built into our psychology.
- We're far from perfect. We'll never be perfect, but when science offers us the opportunity to understand those limitations and to build policies tailored towards them, or indeed to directly overcome them, we ought to at least do research into it.

https://youtu.be/DhtIFTrJQJ4

New biosecurity group aims to prevent biotech disasters

- Organization hopes to safeguard technology advances from misuse and abuse
- https://www.science.org/content/article/new-biosecurity-group-aims-prevent-biotech-disasters

Individuele Geneeskunde:
Milasen

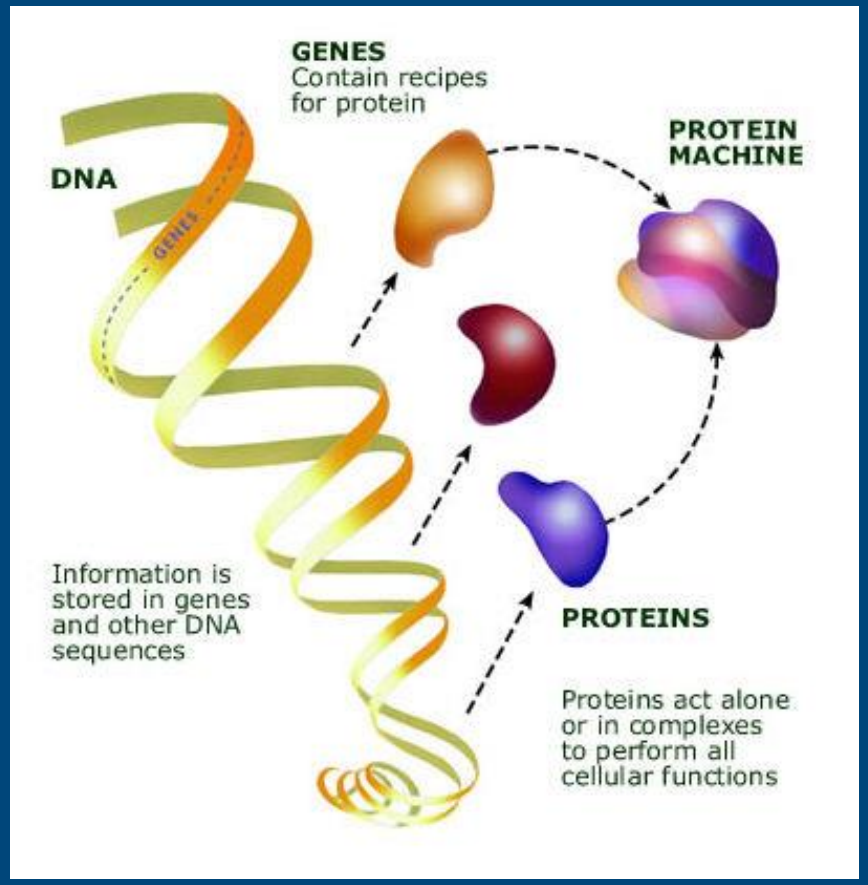
Scientists Designed a Drug for Just One Patient.
Her Name Is Mila.
An achievement in ultra-personalized medicine also raises questions about fairness and regulation.

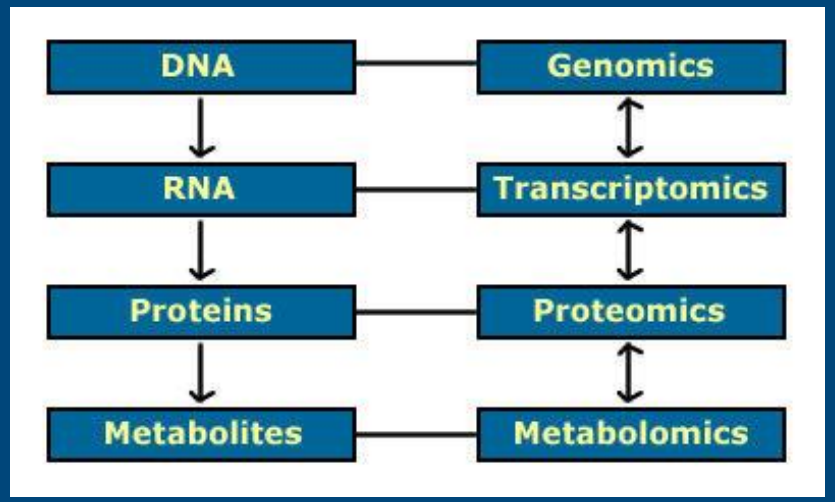
Julia Vitarello with her daughter, Mila, 8, who has a rare neurological disorder. Scientists were able to create a drug to treat only the form of the illness she has.

=> Personalized Medicine

Gen, eiwit
Genome, proteome => 'omics

Epigenomics





Microbiomics

=> personalized medicine

=> Betere therapie met minder bijwerkingen

Leven is..

- Een informatie systeem
- Manipuleerbaar met informatietechnologie
- Modulair
- Self-organizing

- Heeft een pauze knop (bevroren kikker)

http://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=hIGtLKxoFeA

Levend ?
http://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=hIGtLKxoFeA

100 mensen	ja
1 Mens	?
Tafel	nee
Kikker	?
Bevroren kikker (natuurlijk antivries)	?
Bevroren mens	?
Tardigrade in de ruimte	?
Bacterien in aardkorst (delen 1x/1000 jaar)	?
Virus	?
Macrovirus	?
Kristal	
Prion	
DNA	
Mycoplasma	?
Synthia	?

=> college 7

Life's characteristics:

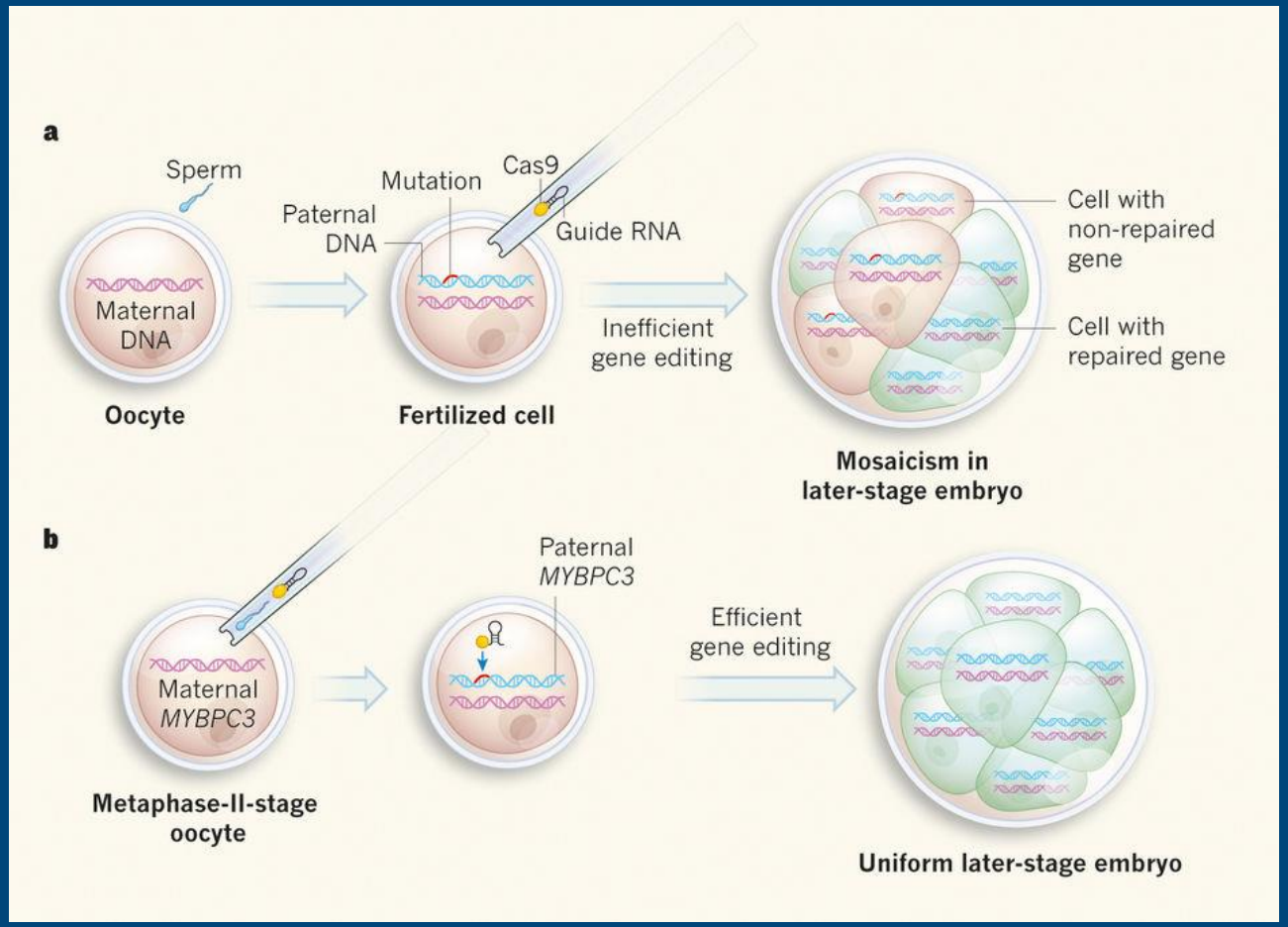
Order
Sensitivity
Reproduction
Regulation
Homeostasis

Is potentie voor deze factoren genoeg?
Of maar een paar ipv allemaal?

Volgende college (28-02)

- Tissue engineering
- Proefdieren

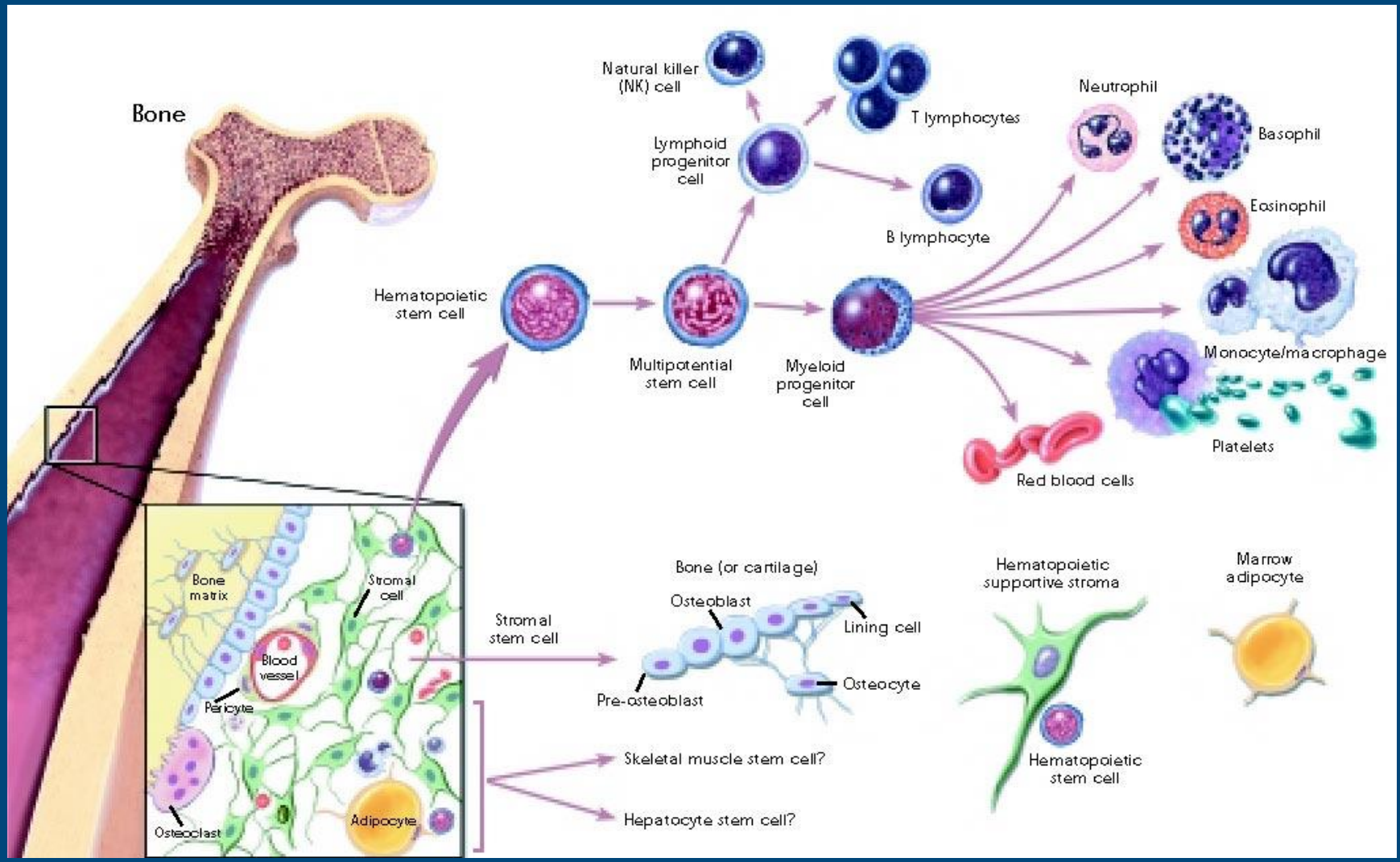
Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos using CRISPR



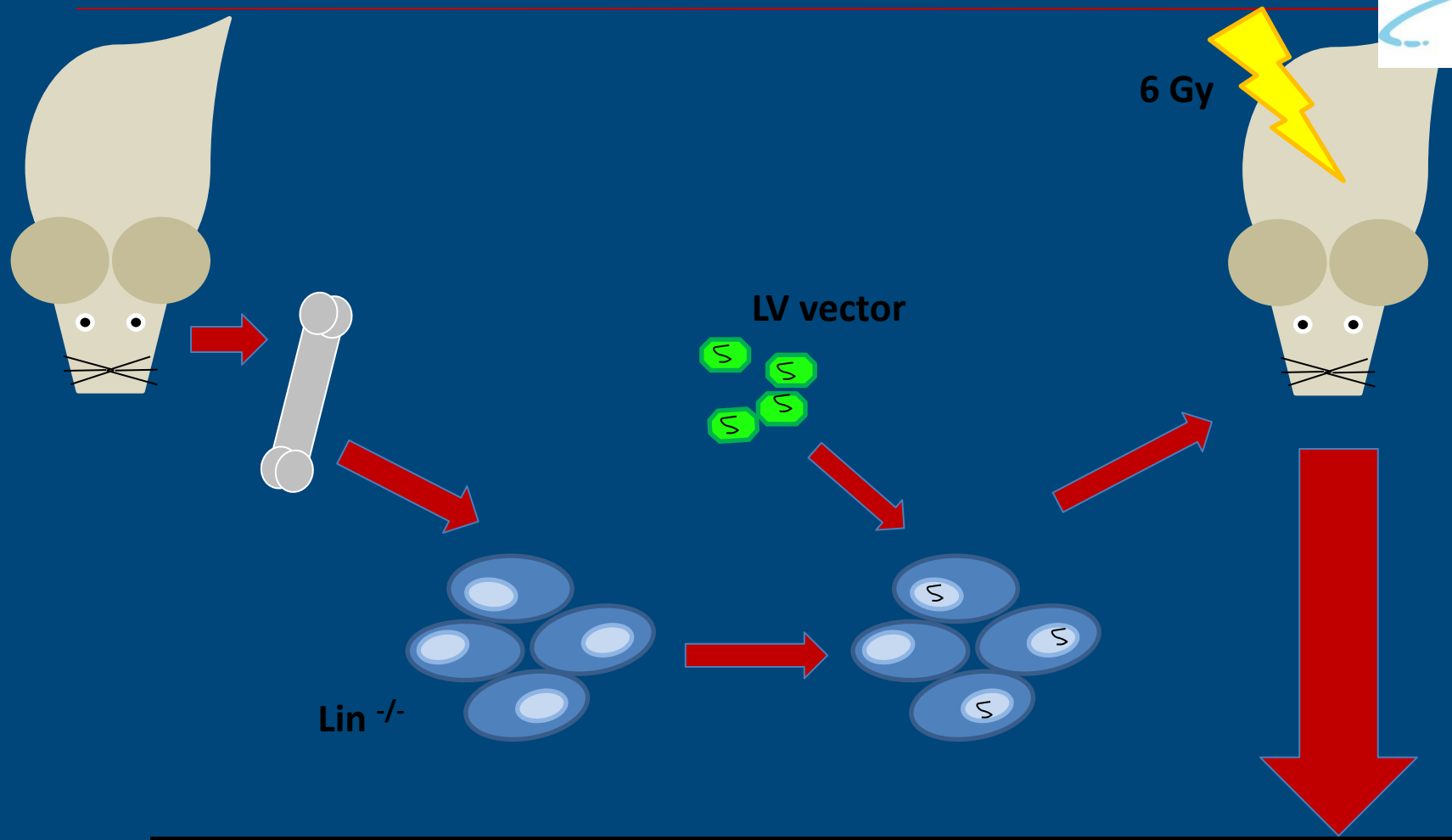
Ipv heel mens behandelen, kun je beter beginnen bij het embryo.
=> truc 5

http://www.nature.com/nature/journal/v548/n7668/fig_tab/nature23533_F1.html

Stamcellen in het beenmerg (adult stem cells)
=> Truc 5b



Experimental Approach (ex vivo)



Expression of the transgene in all hematopoietic cells
Ex vivo possible through use of stem cells (quality control)

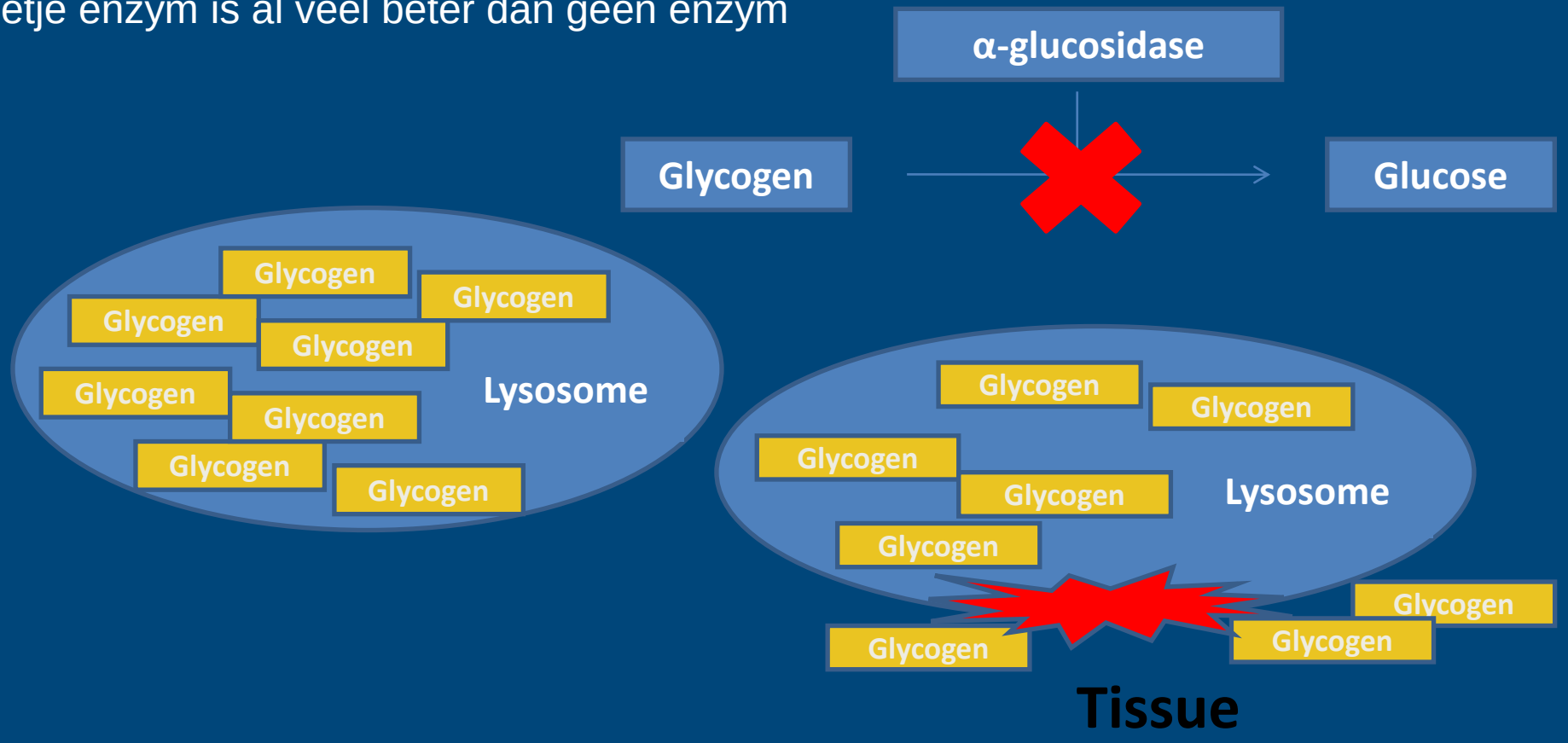
stamcel => college 2

Gen/stamceltherapie: Pompe Disease

Autosomal recessive lysosomal storage disorder

Deficiency in a-glucosidase (GAA)

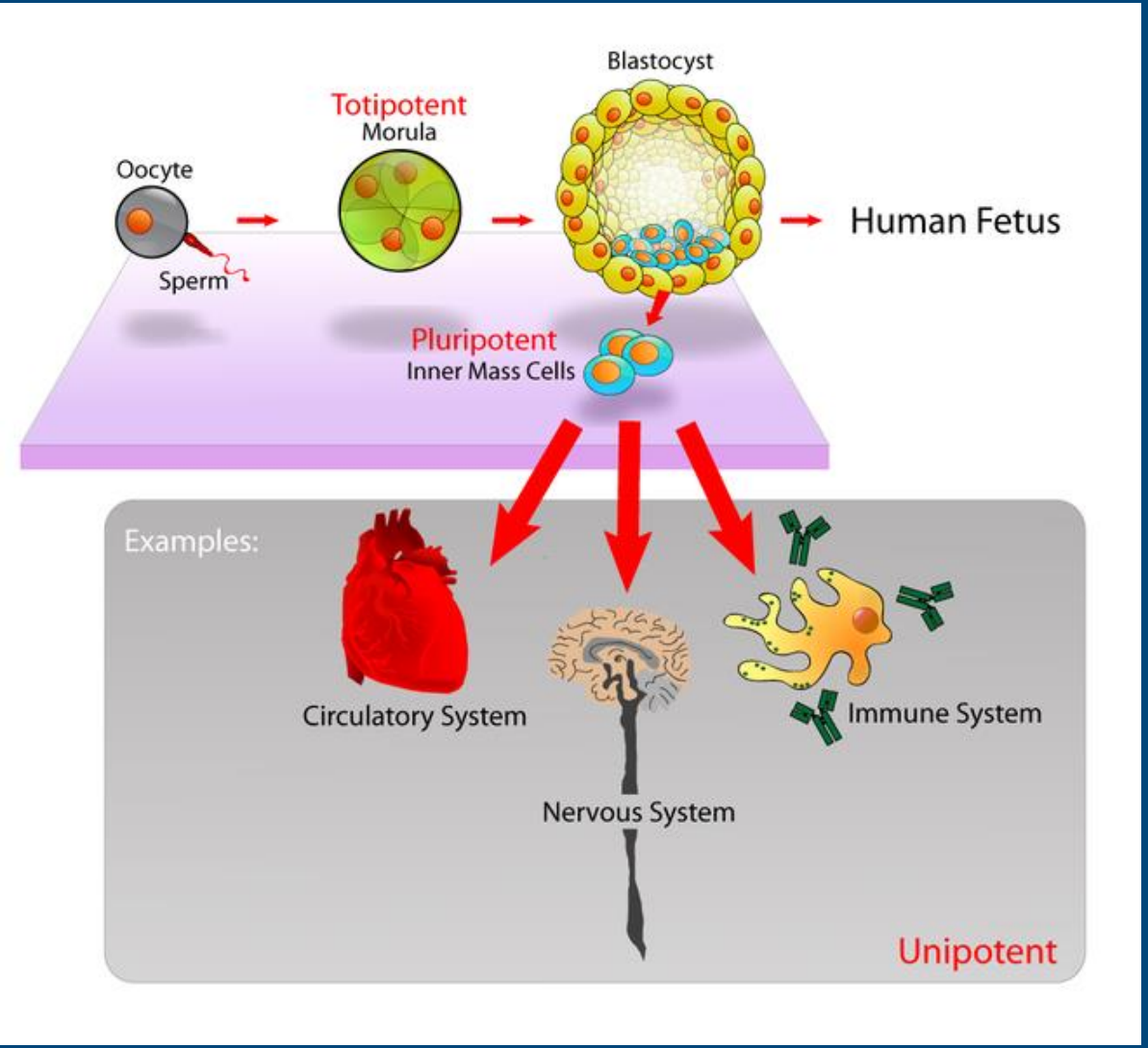
=> Klein beetje enzym is al veel beter dan geen enzym



Embryonale stamcel =>
Volwassen weefsels met “adult stem cells”

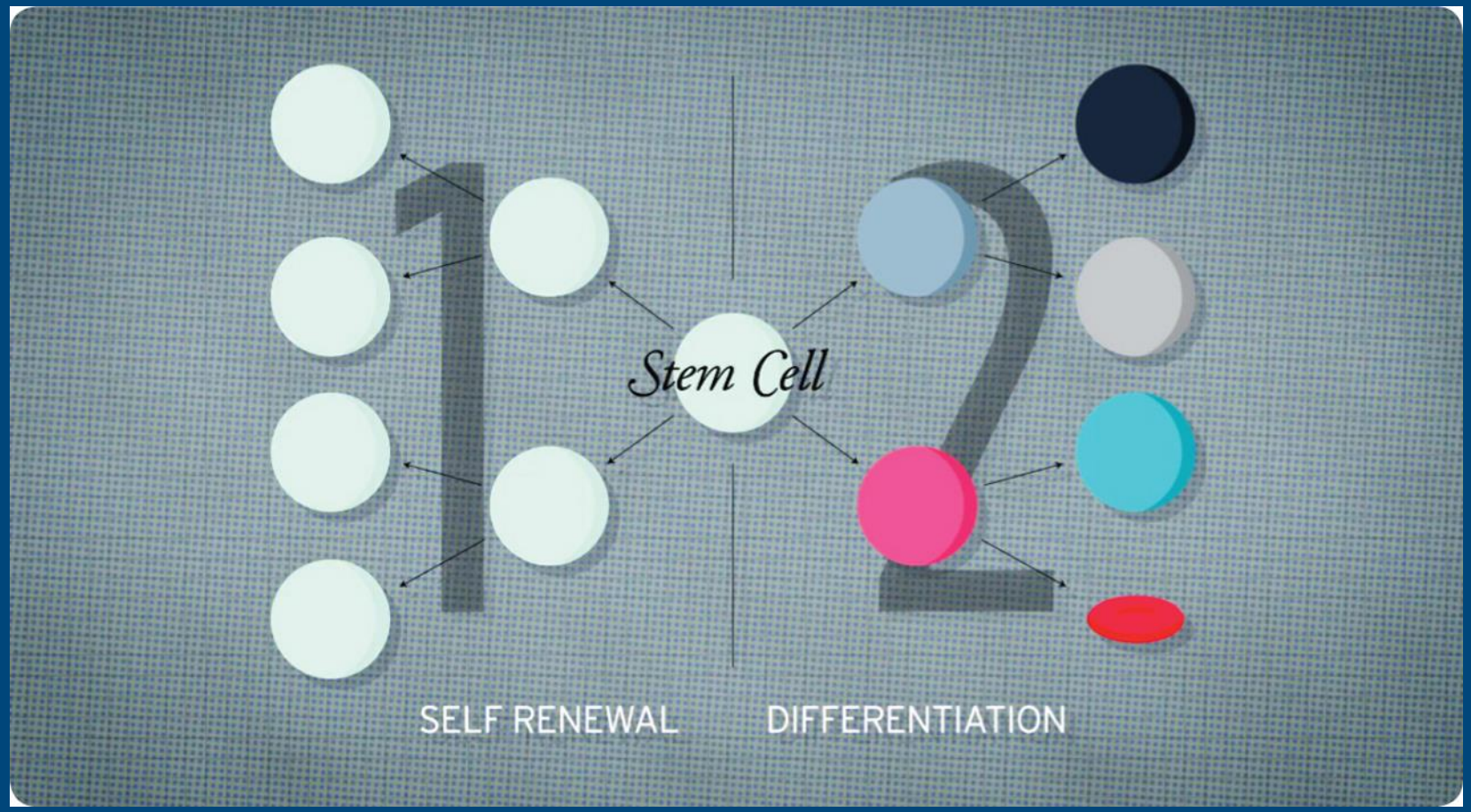
ES

Adult Stem cells



Na de embryonale ontwikkeling blijven stamcellen actief => adult stem cells

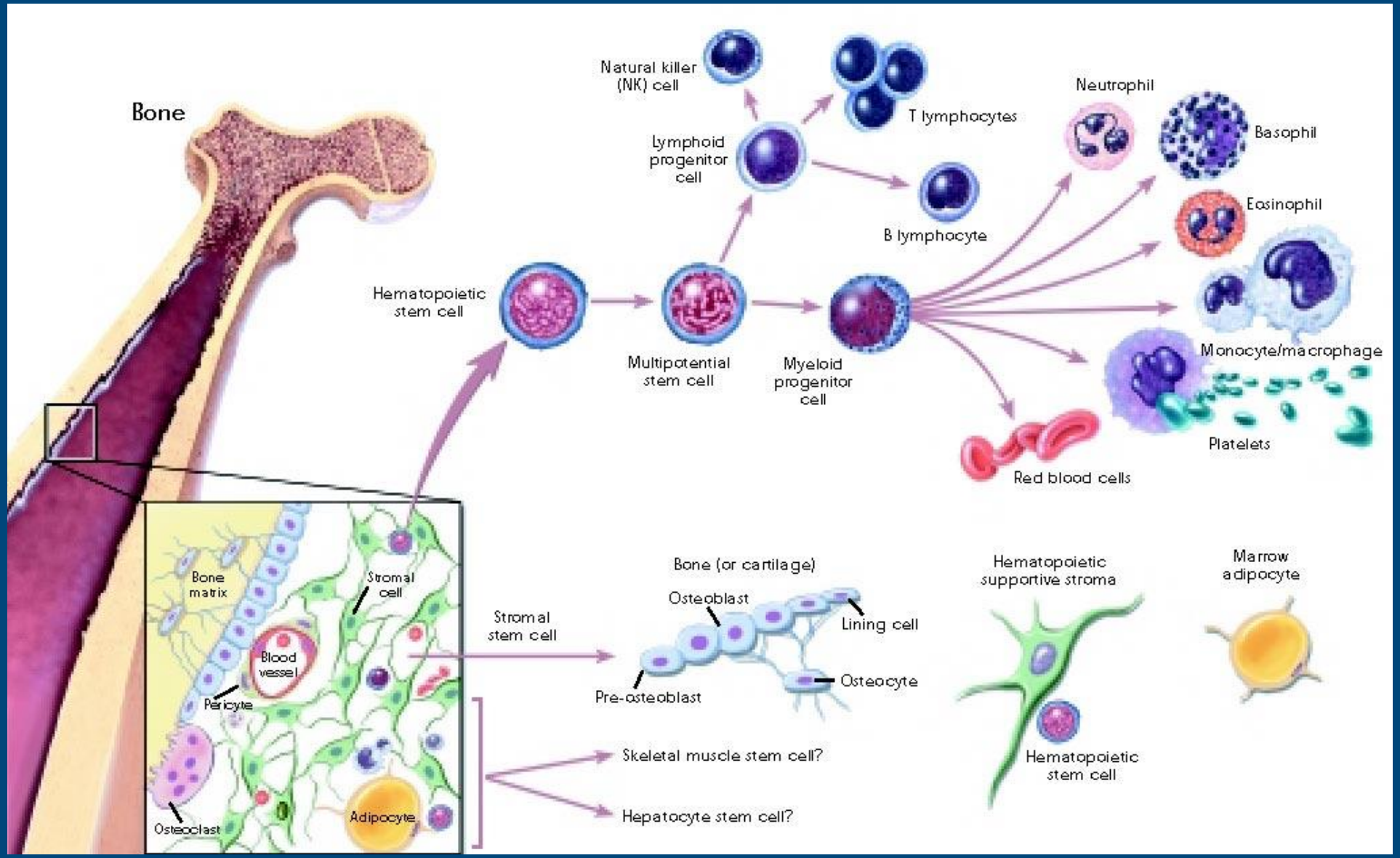
Stamcellen delen
en dochtercellen vormen functioneel weefsel



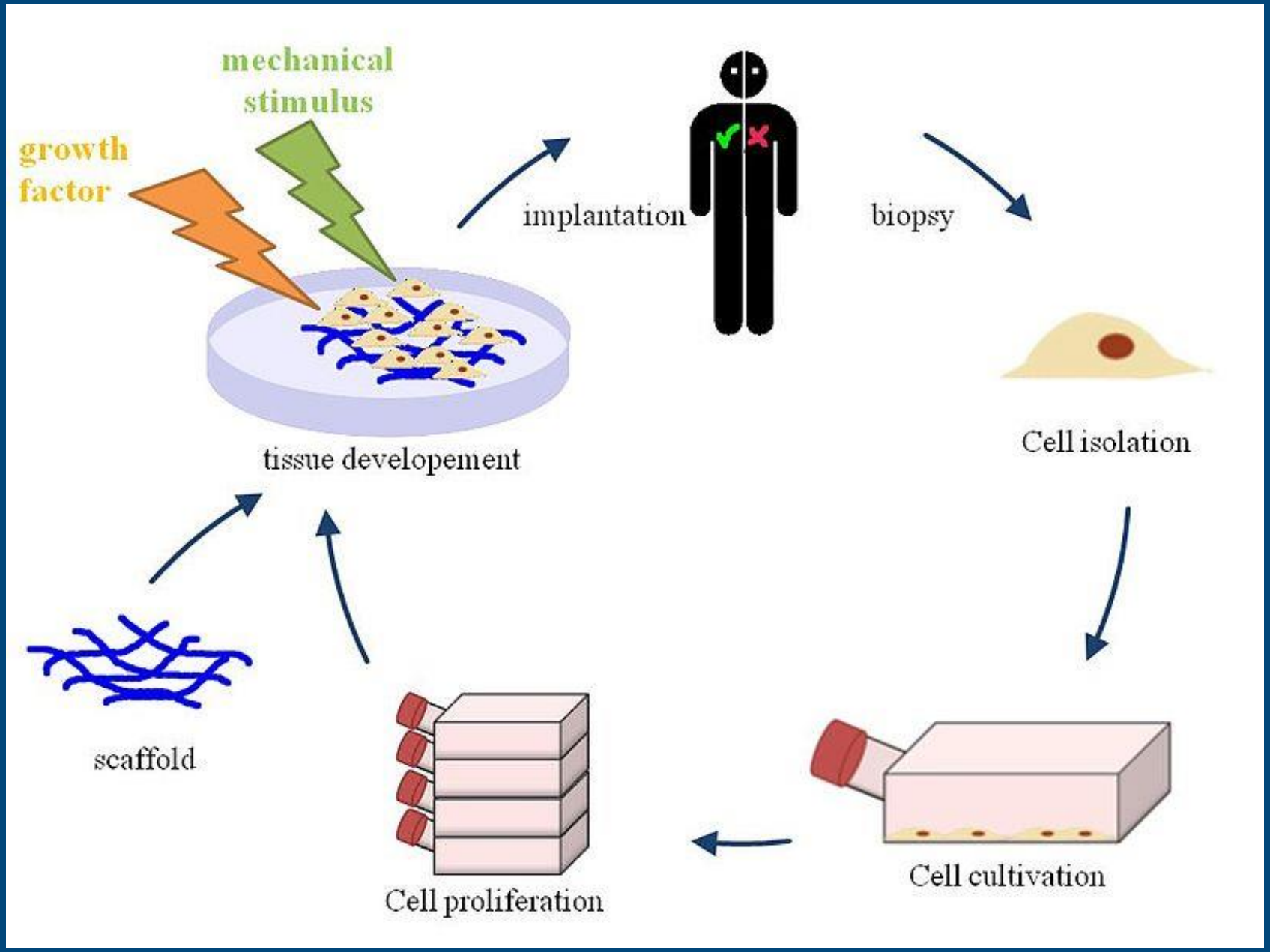
https://www.youtube.com/watch?v=_hbgeQzmU9U

American Association for the Advancement of Science
Science 2014;343:600-610

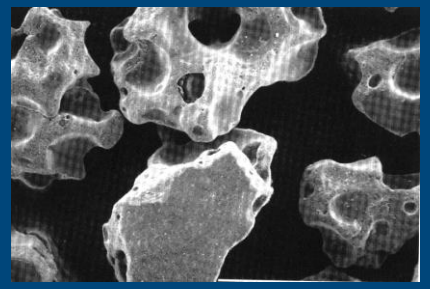
Stamcellen in het beenmerg:
Hematopoetische stamcel en de mesenchymale stamcel (MSC)

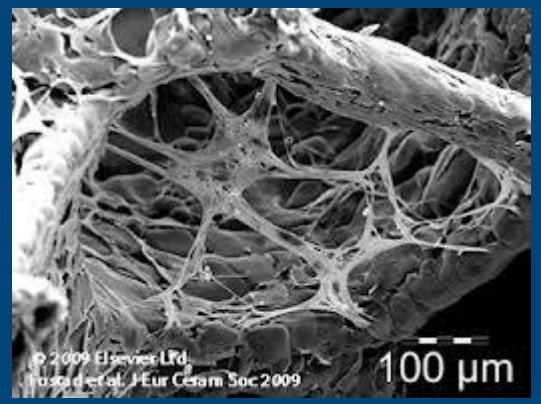


Tissue-engineering



Scaffolds (steigers), geven tijdelijke steun en sturen ontwikkeling

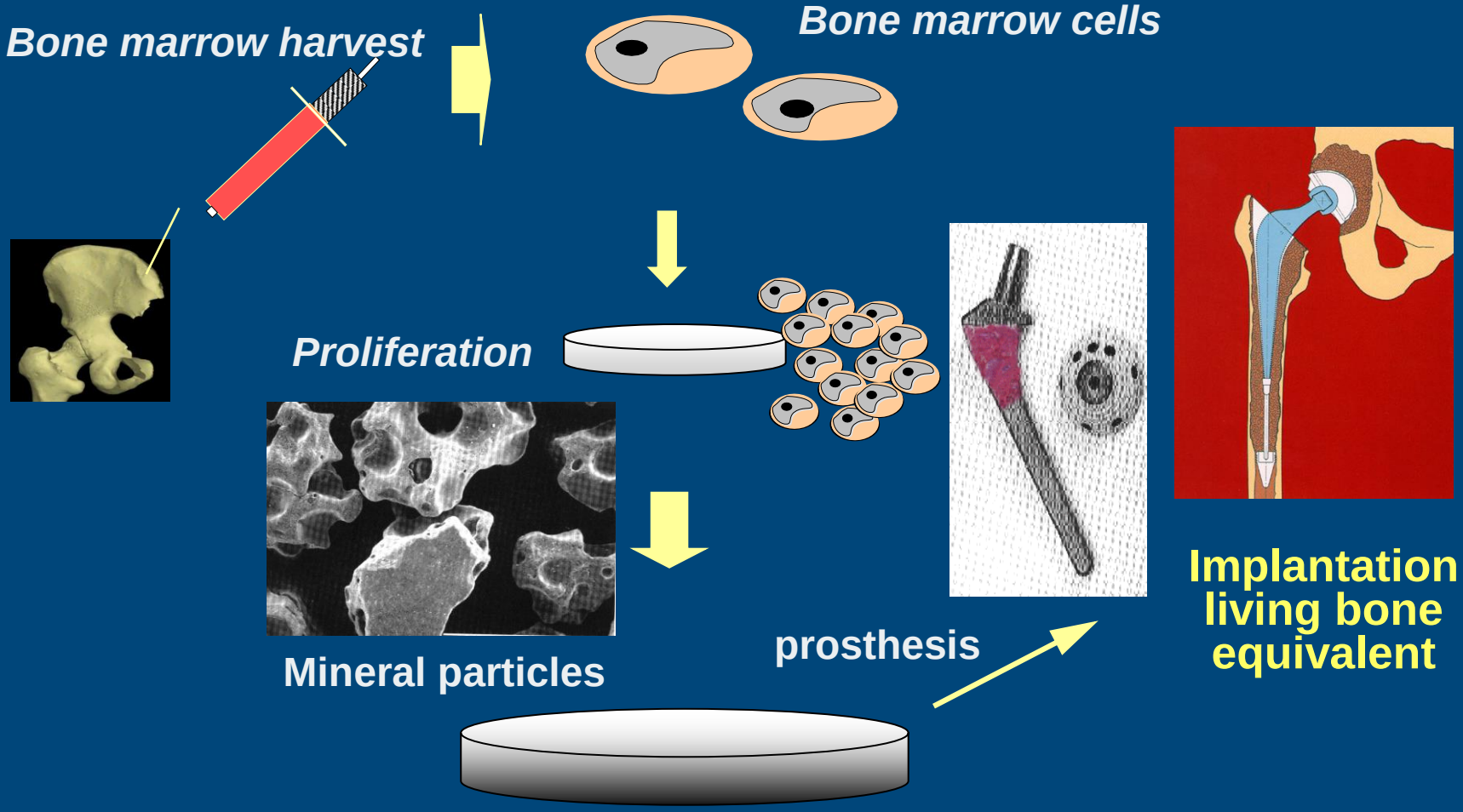




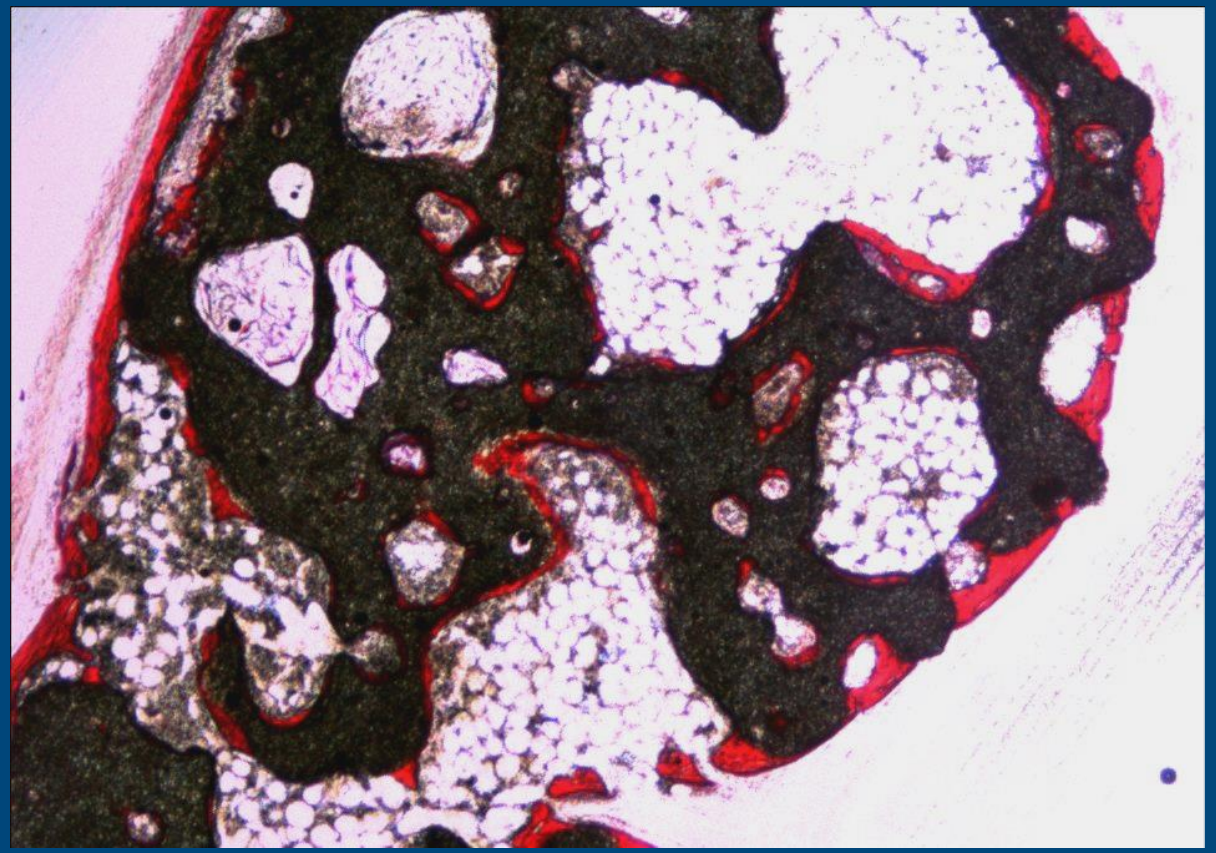
http://www.citagenix.com/pdf/MBCPvsBovine.pdf
http://www.integralife.com/products%2Fpdfs%2Fossatura%20brochure_457.pdf

Sintering, electrospinning, 3D-printing, (release of growth factors)

Tissue-engineered bone coated on titanium.



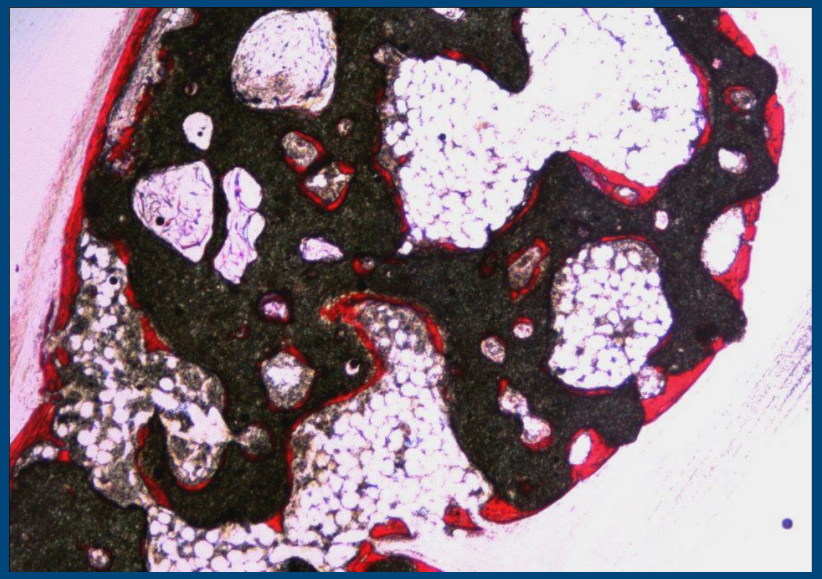
In vivo bone
adult stem cells from bone-marrow (MSC)

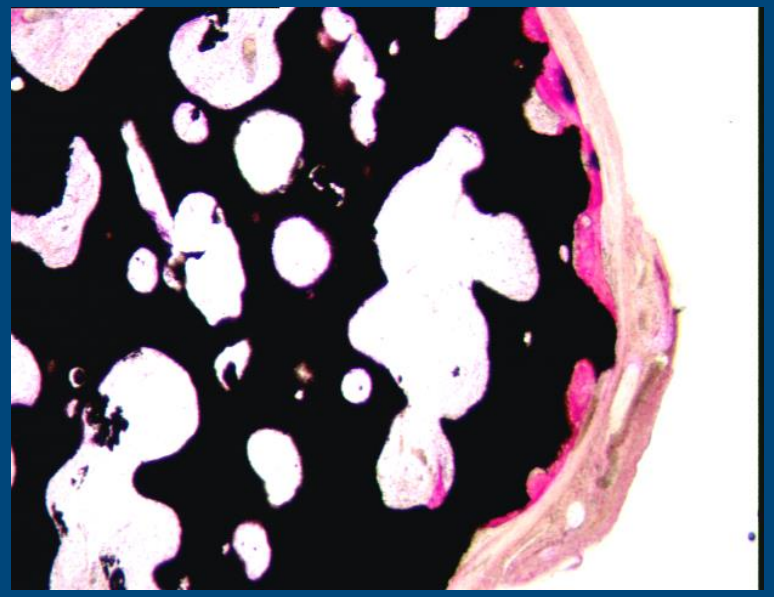


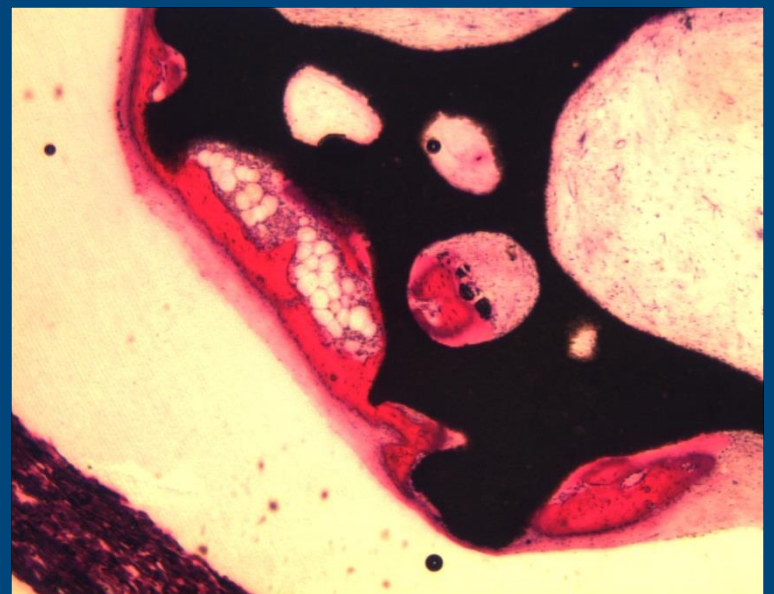
Red = bone
Black = scaffold
White = bone-marrow

First trials with rat MSC

In vivo bone
adult stem cells from bone-marrow (MSC)
rat v. human



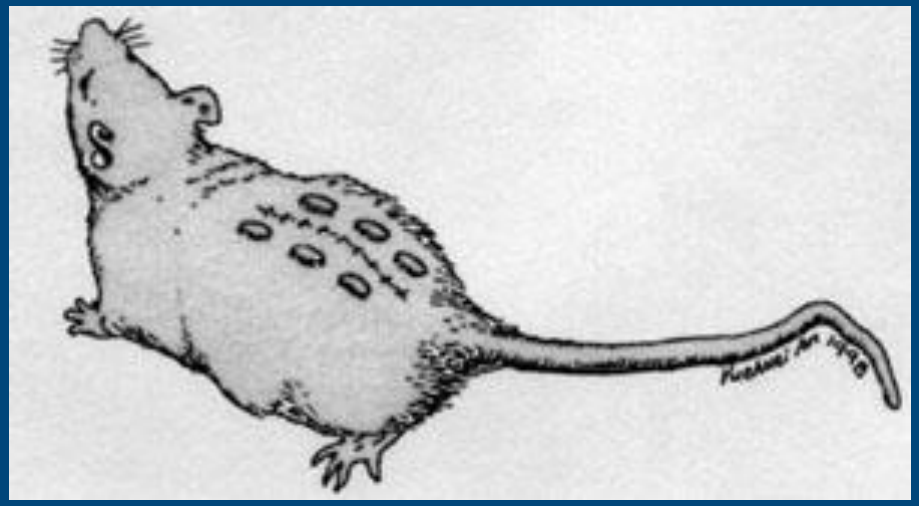


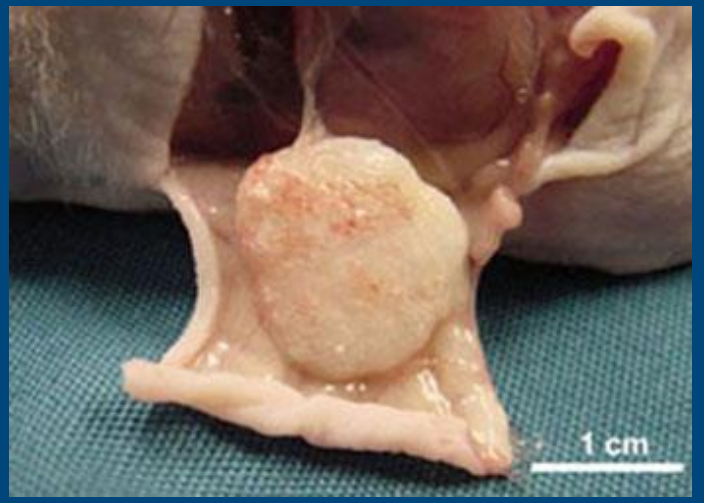


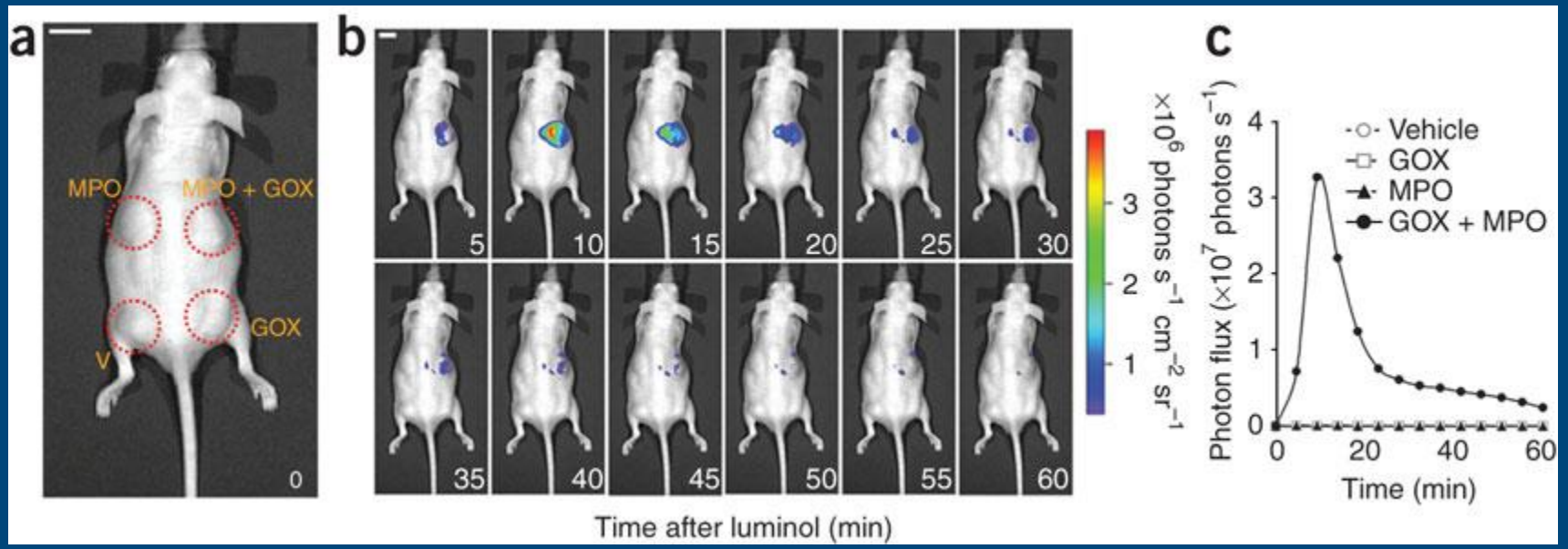
Large differences between donors!
Unexpected => interesting !

Red = bone
Black = scaffold

Proefdiergebruik bij Tissue-engineering

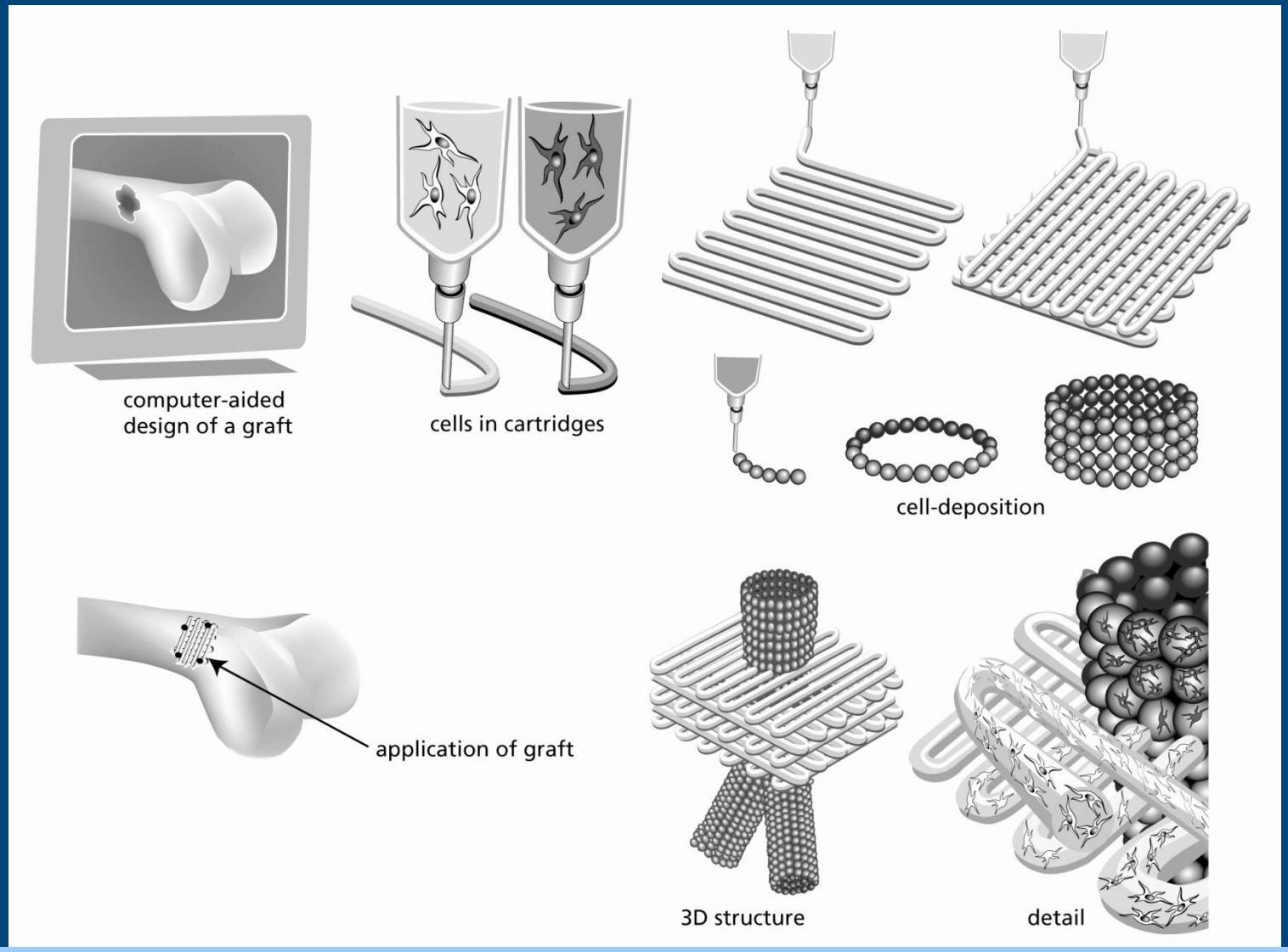






Tissue printing

http://www.youtube.com/watch?v=zuB3LWwXdWM



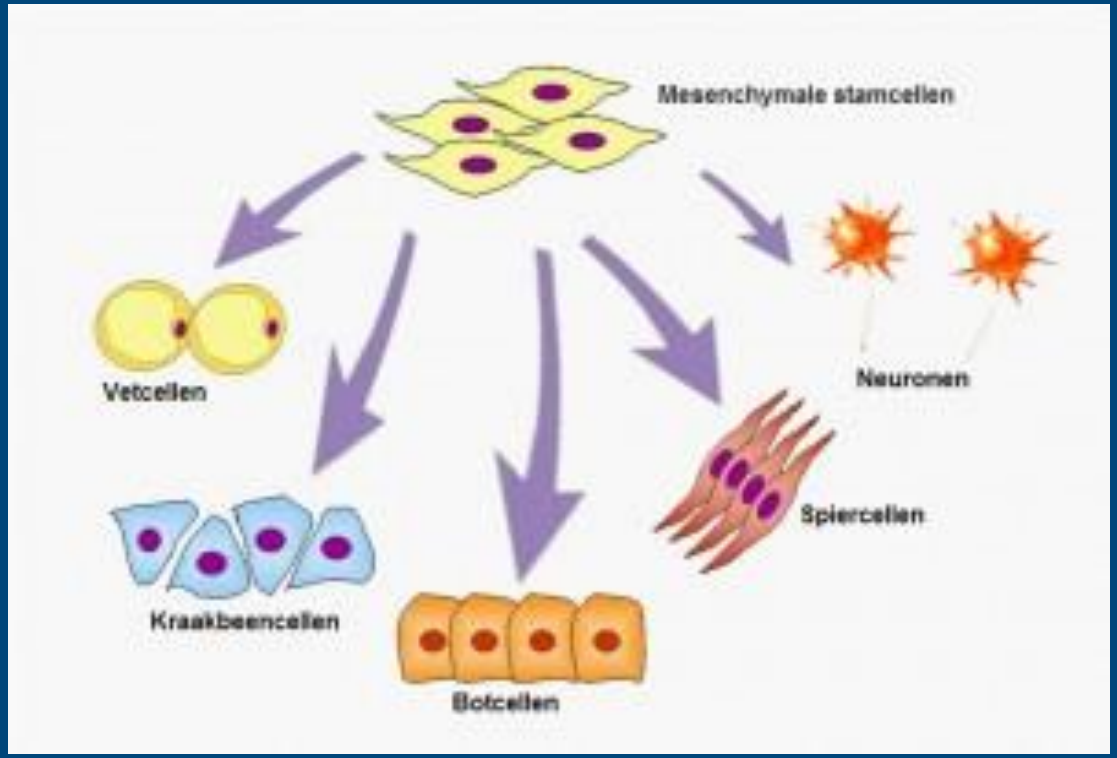
http://www.youtube.com/watch?v=9VHFlwJQIkE http://www.youtube.com/watch?v=9RMx31GnNXY

MSC therapy

- **SCIENCE ADVANCES4 JANUARY 2023**
- An injectable nanofiber-hydrogel composite with adipose-derived stem cells promotes regenerative healing of perianal fistula.

Navelstreng stamcel (MSC-achtig) Halverwege Embryonaal en Adult

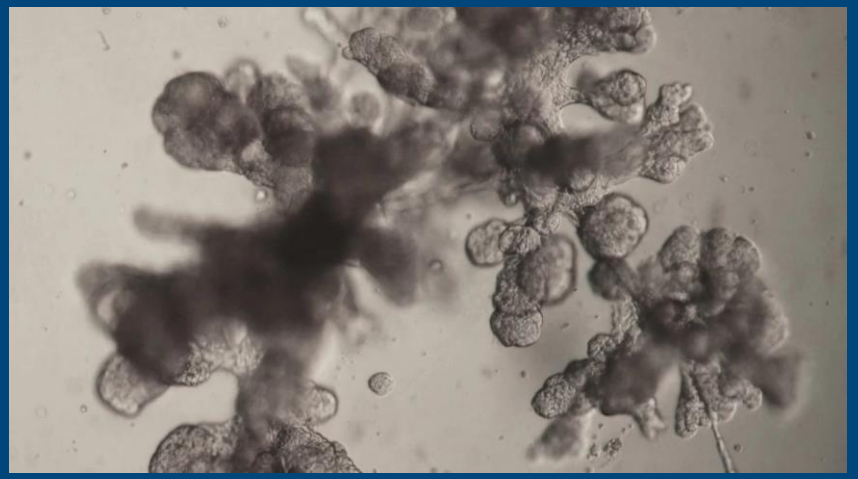
Mesenchymale stamcellen (MSC's) zijn multipotente stamcellen die voor het eerst zijn ontdekt in het beenmerg. Jaren later bleken er ook Mesenchymale stamcellen in het navelstreng voor te komen die nog flexibeler, jonger en krachtiger waren dan in het beenmerg.
Hoewel hun fysiologische rol onduidelijk blijft. Kunnen wetenschappers de MSC's in vitro laten delen en onder de juiste omstandigheden, tot verschillende soorten cellen/weefsels laten specialiseren. Denk hierbij aan botweefsel, vetcellen, spierweefsel, kraakbeenweefsel etc.. De in vitro gekweekte cellen hebben ook immuun regulerende eigenschappen en beschikken over eigenschappen om beschadigd weefsel te herstellen. Wetenschappers ontdekken steeds meer toepassingen in stamceltherapie en geloven dat deze stamcellen in de nabij toekomst gebruikt kunnen worden tegen verschillende ziektes en bij weefselherstel.



Ook voor kweekvlees!

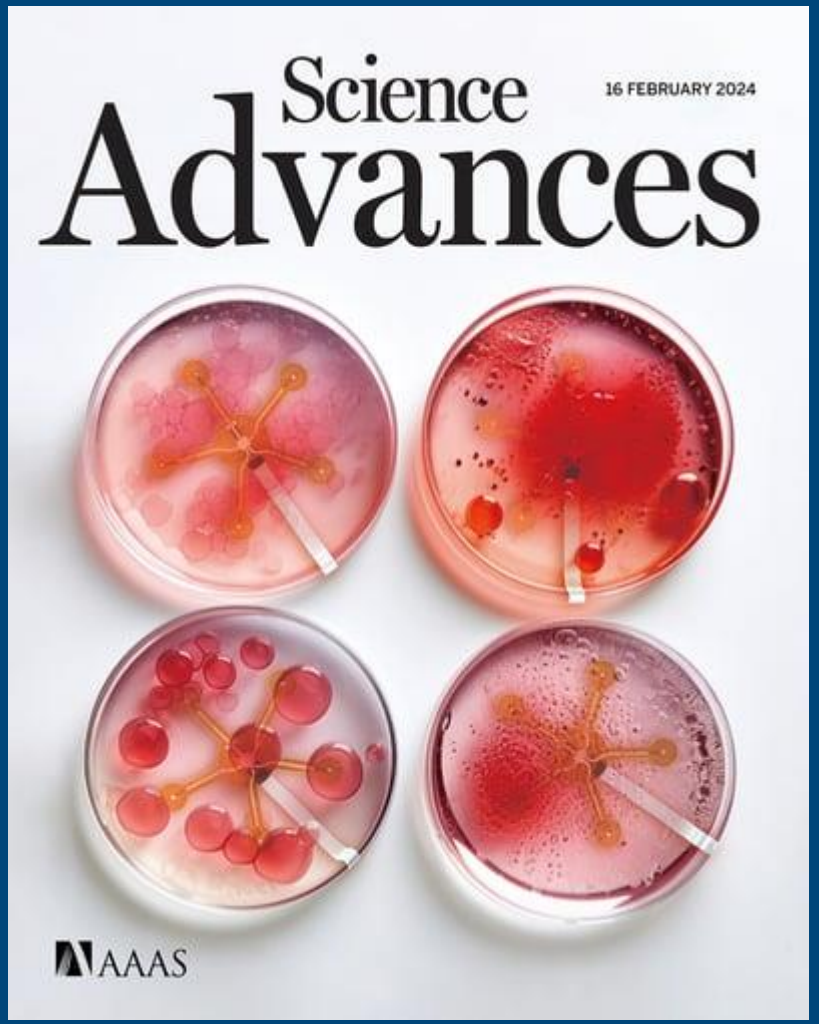
Speekselklier stamceltransplantatie.
=> organoids (en werk van Dr.Licht!)

- **Verminderde kwaliteit van leven**
- Jaarlijks zijn er in Nederland zo'n 2.500 nieuwe patiënten met een tumor in het hoofdhalsgebied. Een groot deel van deze patiënten heeft met bestraling een goede kans op genezing. Een vervelende complicatie hierbij is dat bij 40% van de patiënten na de behandeling de speekselklieren niet goed meer werken. Hierdoor hebben ze continu last van een droge mond. Kauwen en slikken is lastig, hun smaakvermogen vermindert, praten is erg moeilijk en het gebit wordt beschadigd. Hierdoor hebben deze patiënten vaak een sterk verminderde kwaliteit van leven.
- Om dit probleem te verhelpen doet de onderzoeksgroep van UMCG-hoogleraar Radiotherapie Rob Coppes al jaren onderzoek naar
- Begin deze eeuw kwam Coppes op het idee om patiënten met een droge mond te behandelen met stamceltransplantatie. Hij identificeerde stamcellen van de speekselklier bij de muis en vervolgens bij de mens. Hierna werden de stamcellen opgekweekt in het laboratorium, waar ze minispeekselkliertjes (organoïden) vormden en vermenigvuldigd kunnen worden. Vervolgens toonden experimenten met muizen aan dat de behandeling aanslaat en dat bij muizen de speekselklieren weer aangroeiden.
- Hierna werden van mensen afkomstige speekselklierstamcellen in het laboratorium opgekweekt en bij muizen ingebracht. Wederom sloeg de behandeling aan. Vervolgens vertaalden de onderzoekers de resultaten naar de mens en werd de methode veilig en geschikt gemaakt voor klinisch gebruik.
- 1 vandaag (171222)



Large-scale smart bioreactor with fully integrated wireless multivariate sensors and electronics for long-term in situ monitoring of stem cell culture

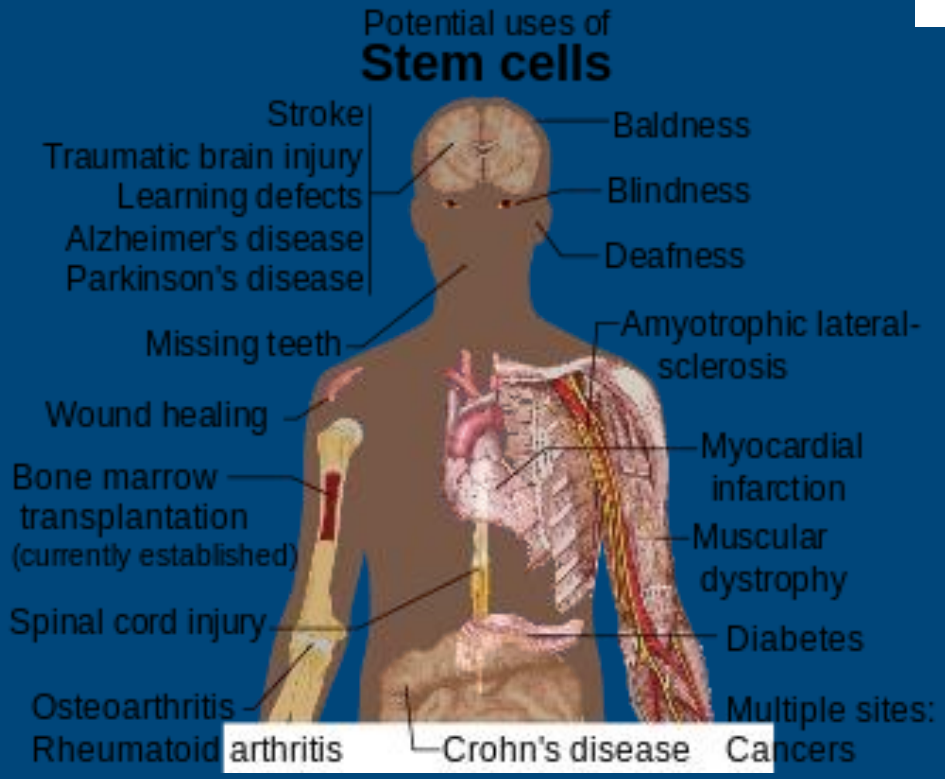
- Achieving large-scale, cost-effective, and reproducible manufacturing of stem cells with the existing devices is challenging. Traditional single-use cell-bag bioreactors, limited by their rigid and single-point sensors, struggle with accuracy and scalability for high-quality cell manufacturing. Here, we introduce a smart bioreactor system that enables multi-spatial sensing for real-time, wireless culture monitoring. This scalable system includes a low-profile, label-free thin-film sensor array and electronics integrated with a flexible cell bag, allowing for simultaneous assessment of culture properties such as pH, dissolved oxygen, glucose, and temperature, to receive real-time feedback for up to 30 days. The experimental results show the accurate monitoring of time-dynamic and spatial variations of stem cells and myoblast cells with adjustable carriers from a plastic dish to a 2-liter cell bag. These advances open up the broad applicability of the smart sensing system for large-scale, lower-cost, reproducible, and high-quality engineered cell manufacturing for broad clinical use.



Stamcel therapie

- Lichaam bestaat uit >100 miljard cellen
- Voortgekomen uit 1 cel
- Bevruchte eicel is ultieme stamcel

- Embryonic stem cells
- Adult stem cells => veilig
- Induced pluripotent stem cells



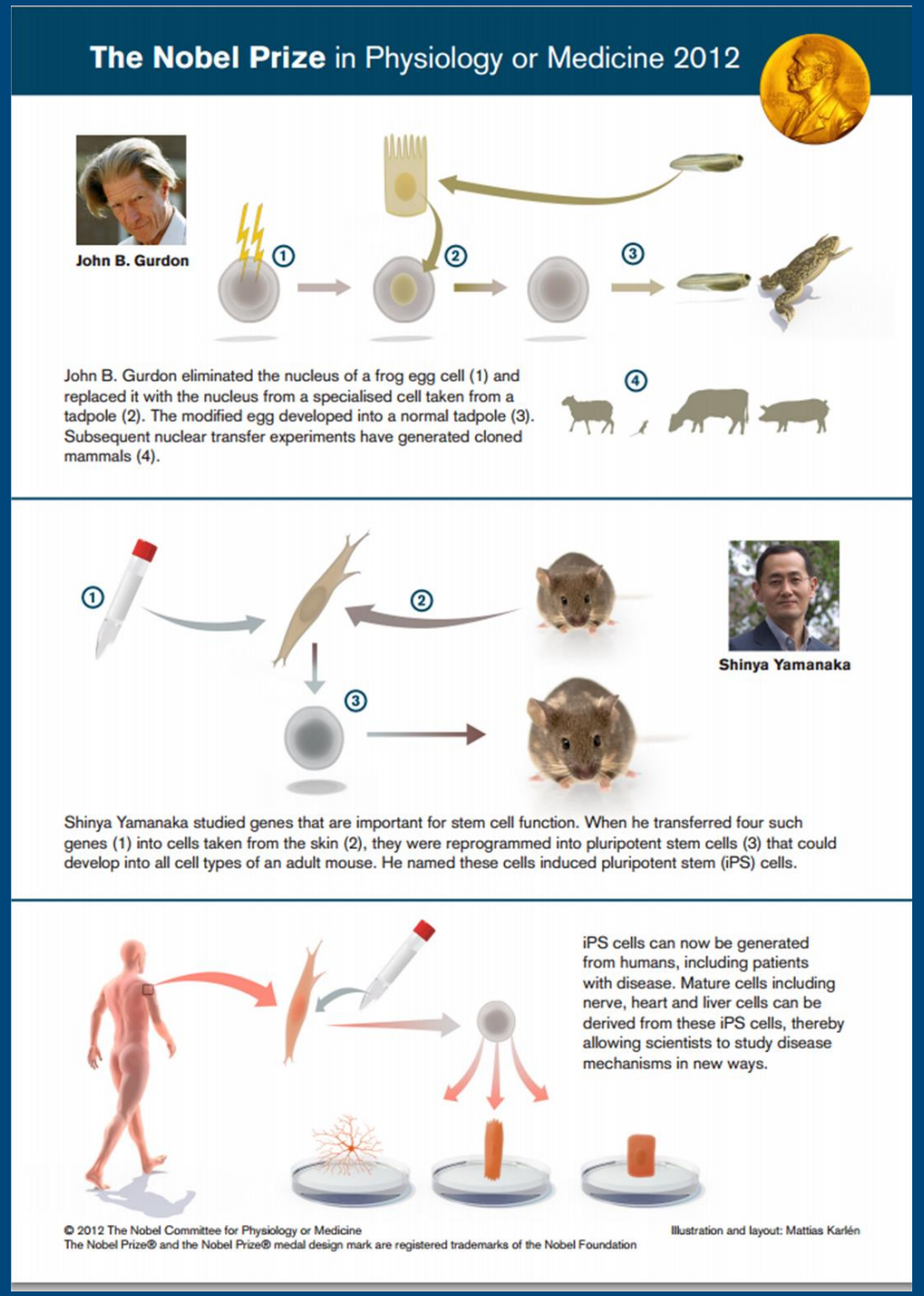
Stamcel Nobel 2012

John B. Gurdon and Shinya Yamanaka (Nobel al binnen 10 jaar na ontdekking!)

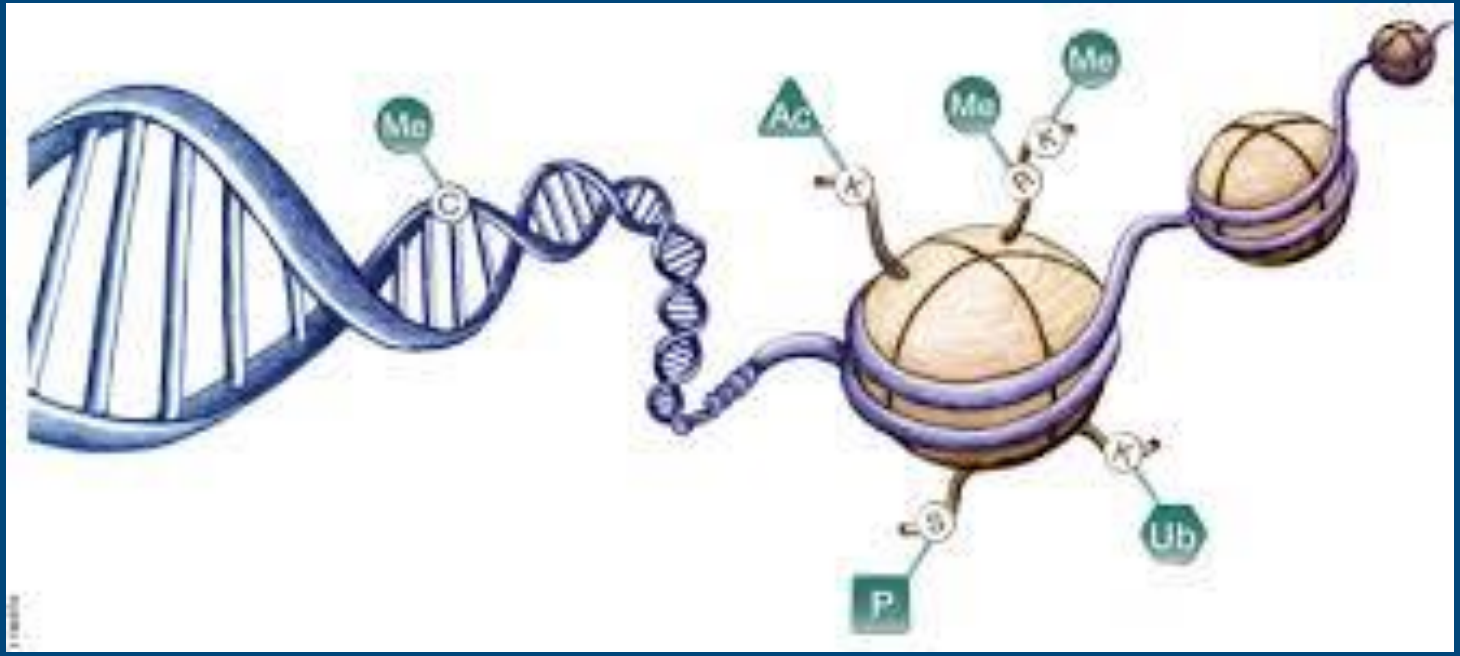
Mature cells can be reprogrammed (iPS) to become pluripotent

Elke cel heeft nog al het DNA

Patient levert eigen materiaal voor therapie !



Celbio 1:
Epigenetische modificatie



https://www.youtube.com/watch?v=mHak9EZjySs&list=PL761BC3F8B2447983

- Differentiatie van cellen: van stamcel tot weefsel

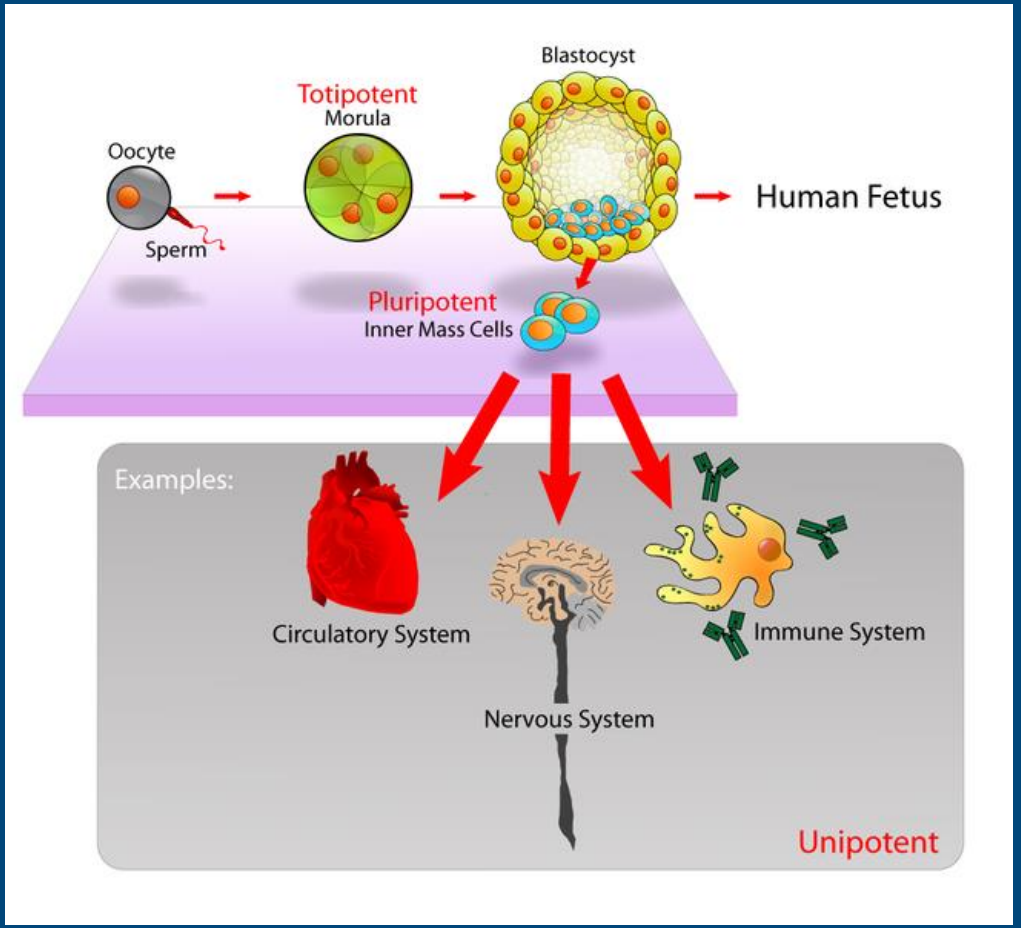
=> Kanker, Veroudering

=> Non coding RNA

MCB H.18, p.309

Epigenetica en cel differentiatie

Meercellig => differentiatie
=> genen uit/aan



https://www.youtube.com/watch?v=i9a-ru2ES6Y

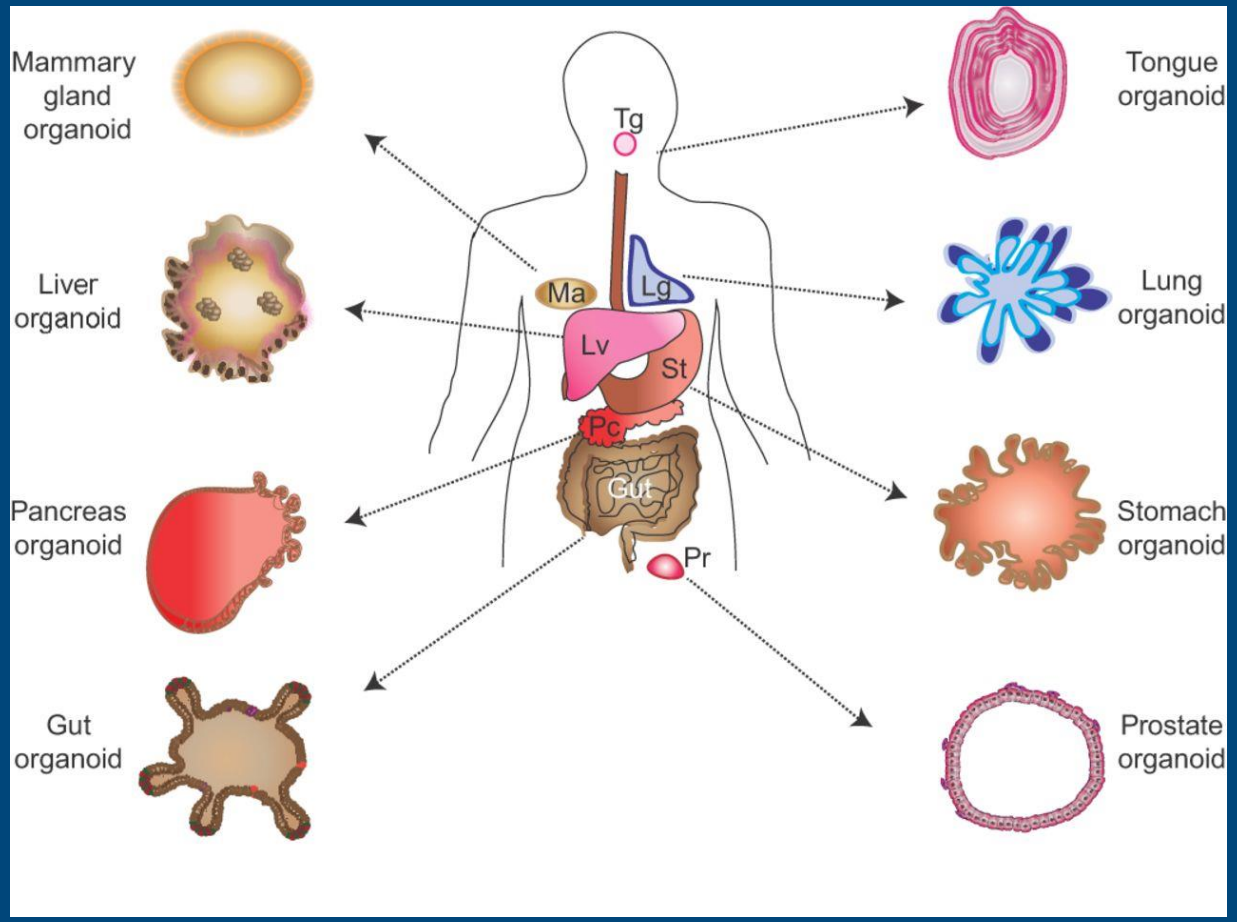
Organoids
Growing new tissues outside the body => ex vivo

(Stam)cellen uit het lichaam van een patients worden in het lab (via iPS) gestimuleerd en opgekweekt tot mini-orgaantjes

=> Volledige differentiatie

Die kunnen dan worden gebruikt voor onderzoek, en therapie

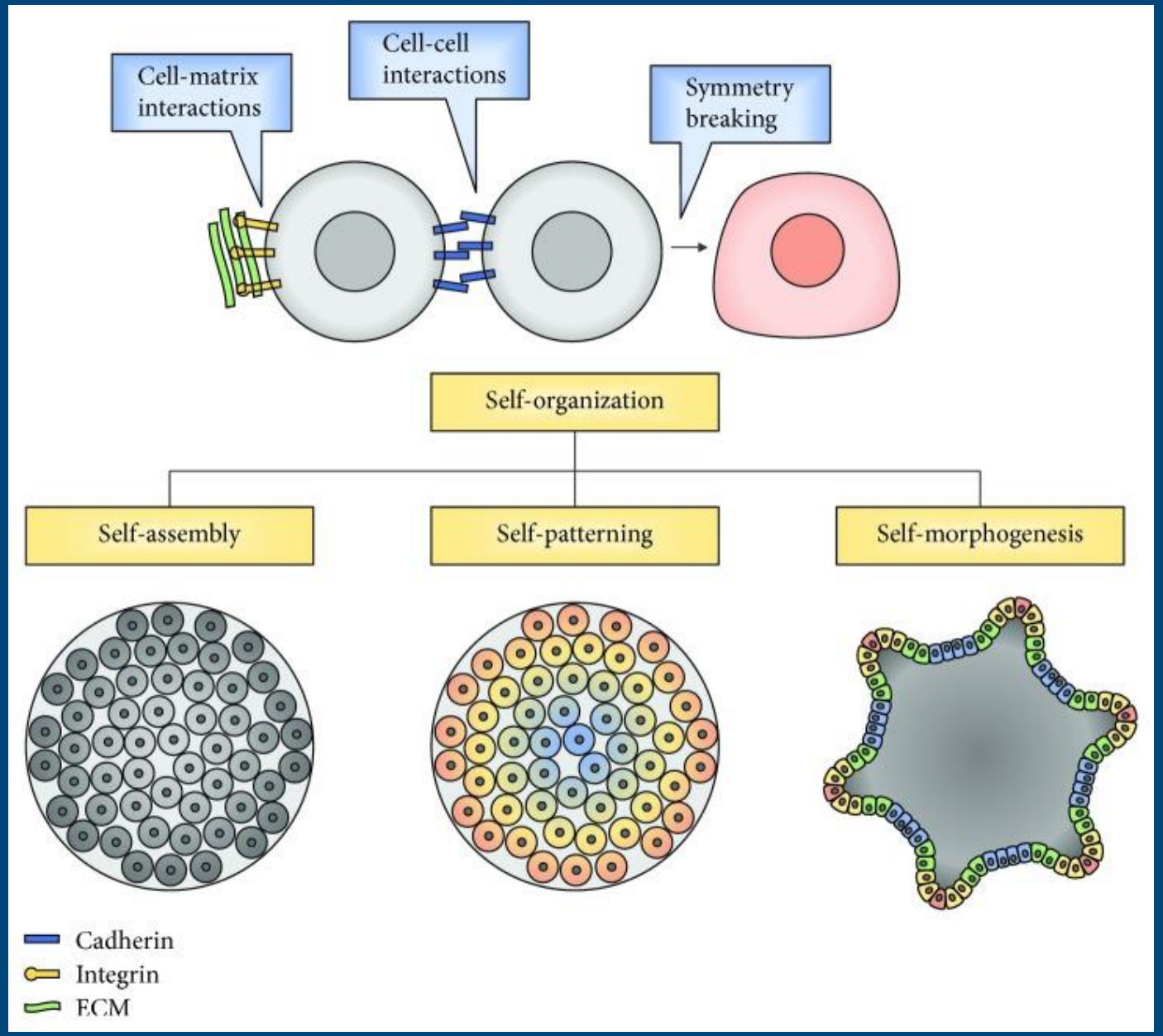
=> Individuele geneeskunde



NB iPS cellen zijn nu in principe volledig gedifferentieerd, maar er hoeft maar 1 cel van een organoid zich niet aan de spelregels te houden => kanker. Veiligheid is dus nog een issue.

Organoids and self-organisation

=> Life is
self organizing



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501244/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784492/

Celbio 2

- Lex Fridman podcast
- https://youtu.be/TiFKLK-ycBk

=> bioelectricity

=> biological computation

=> cells have agency

(reageren op hun omgeving)

=> cel is een (levende) basis bouwsteen

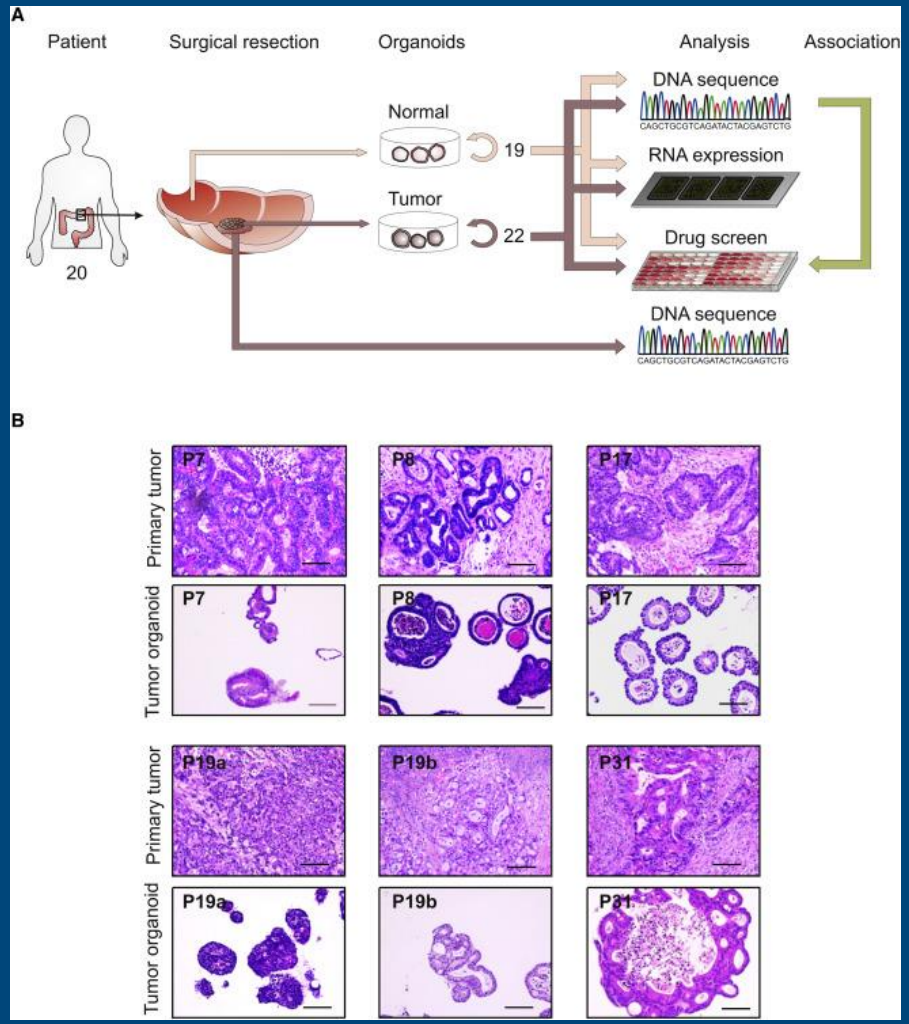
=> degrees of freedom (controle!?)

Informatie in het netwerk

Leven is..

- Een informatie systeem
- Manipuleerbaar met informatietechnologie
- Modulair
- Self-organizing

Hans Cleevers
Darm stamcellen => organoids



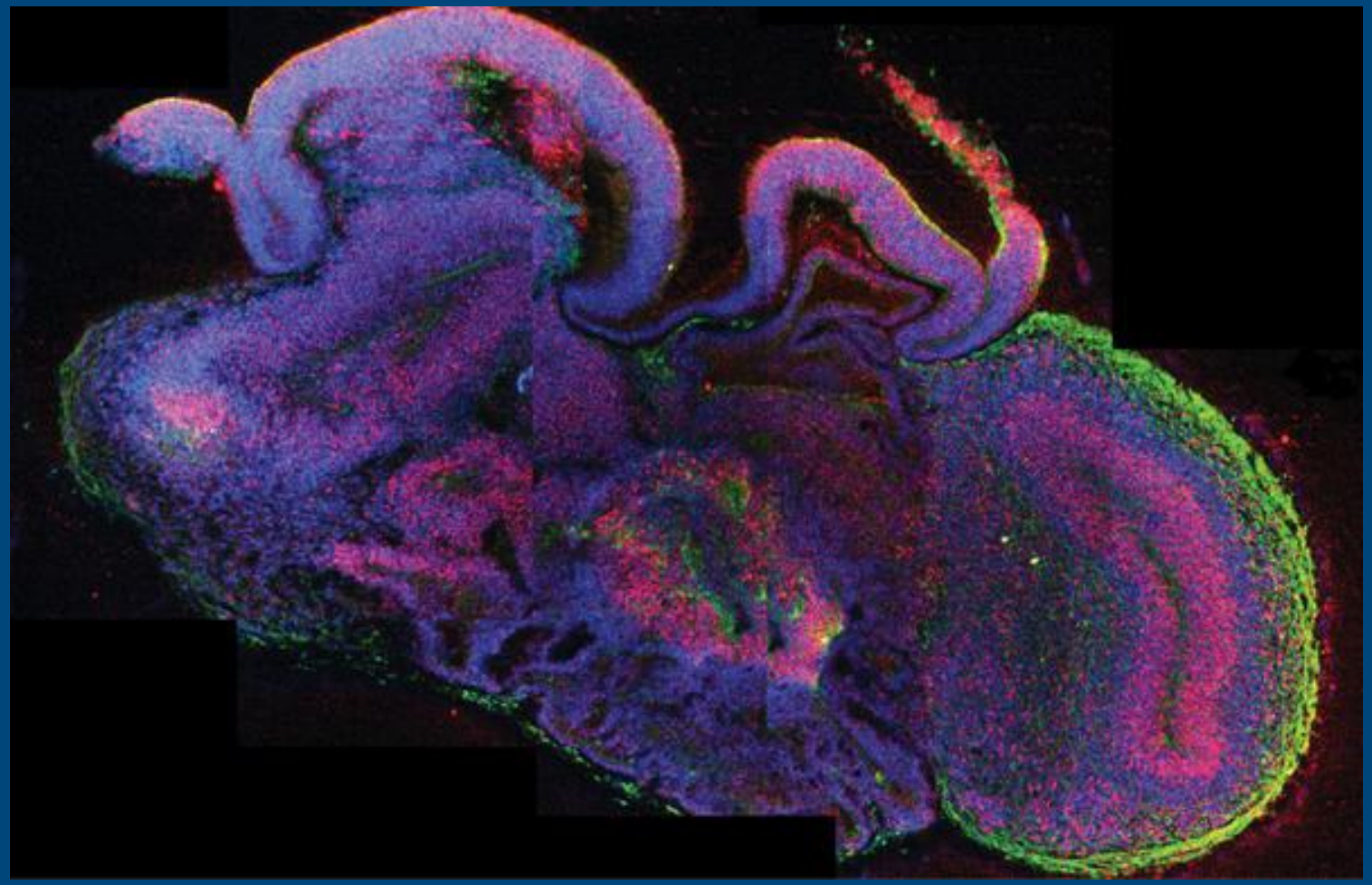
https://nl.wikipedia.org/wiki/Hans_Clevers

http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(15)00373-6?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867415003736%3Fshowall%3Dtrue

Organs-on-chips go mainstream 'Homo chippiens'

http://www.nature.com/news/organs-on-chips-go-mainstream-1.17977

Brain Organoids



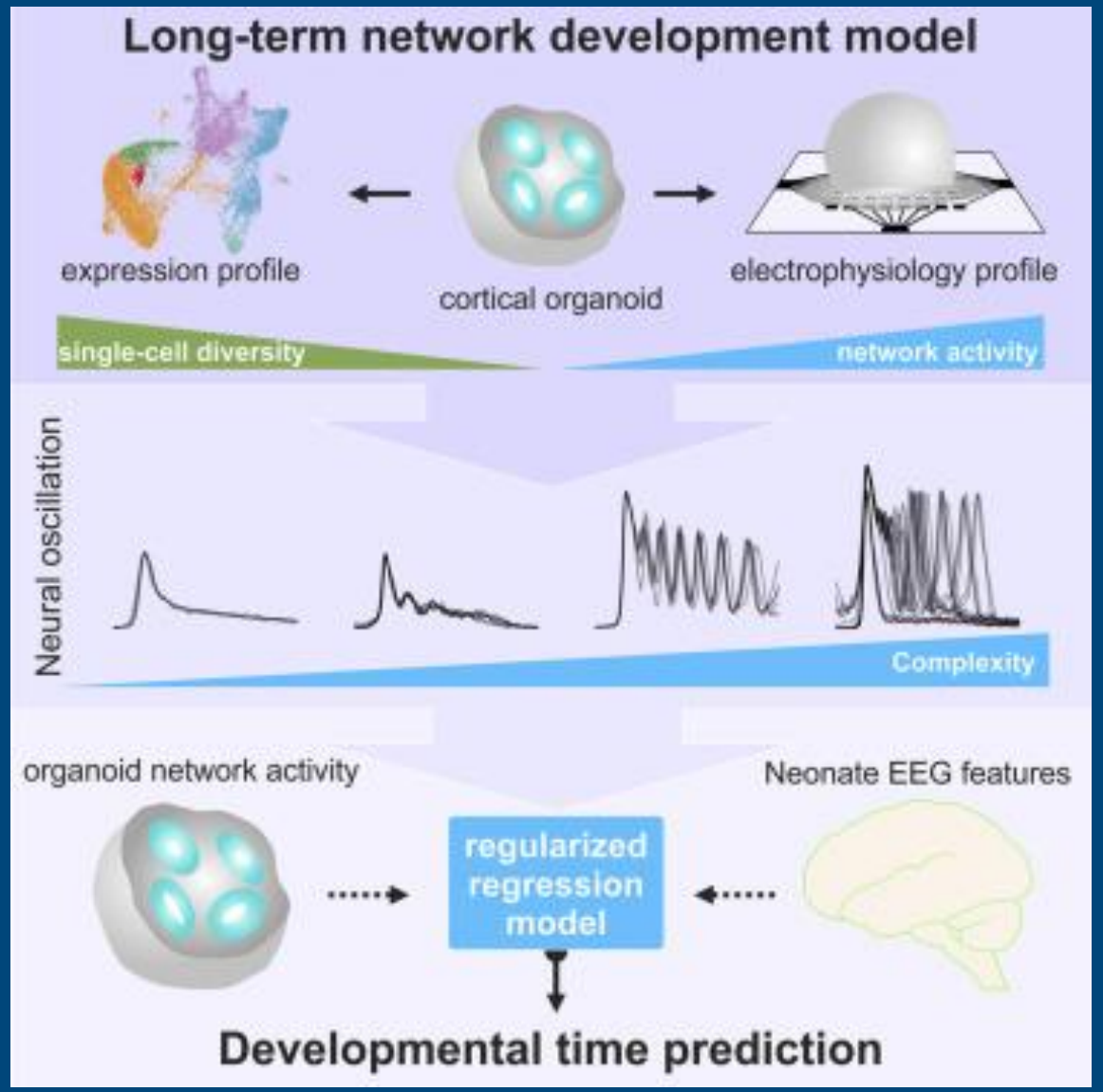
Vooral onderzoek, patientspecifiek
Ook hier is de kliniek nog ver weg ivm veiligheid

- https://www.youtube.com/watch?v=76CQ1kLGbNs
- http://hub4organoids.eu/organoid-technology/

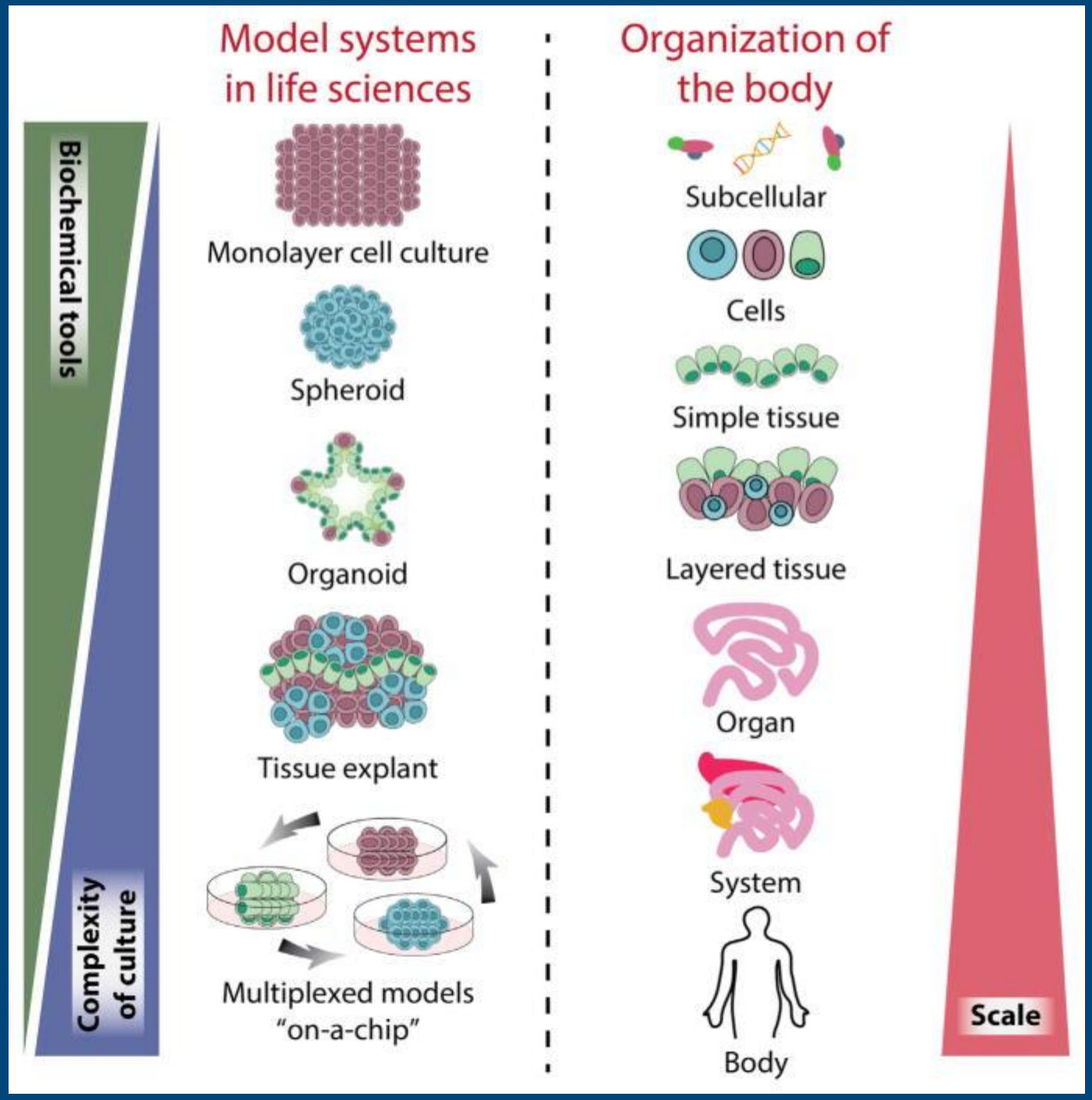
Complex Oscillatory Waves Emerging from Cortical Organoids Model Early Human Brain Network Development (2019.08)

Toekomst:
Medicijnen
(bijv. antidepressiva)
testen op organoids
van individuele patient.

NB Eenvoudiger inzicht
in de werking van
organen (niet uit een
lichaam hoeven halen,
of in een lichaam
bekijken



Cell PRESS

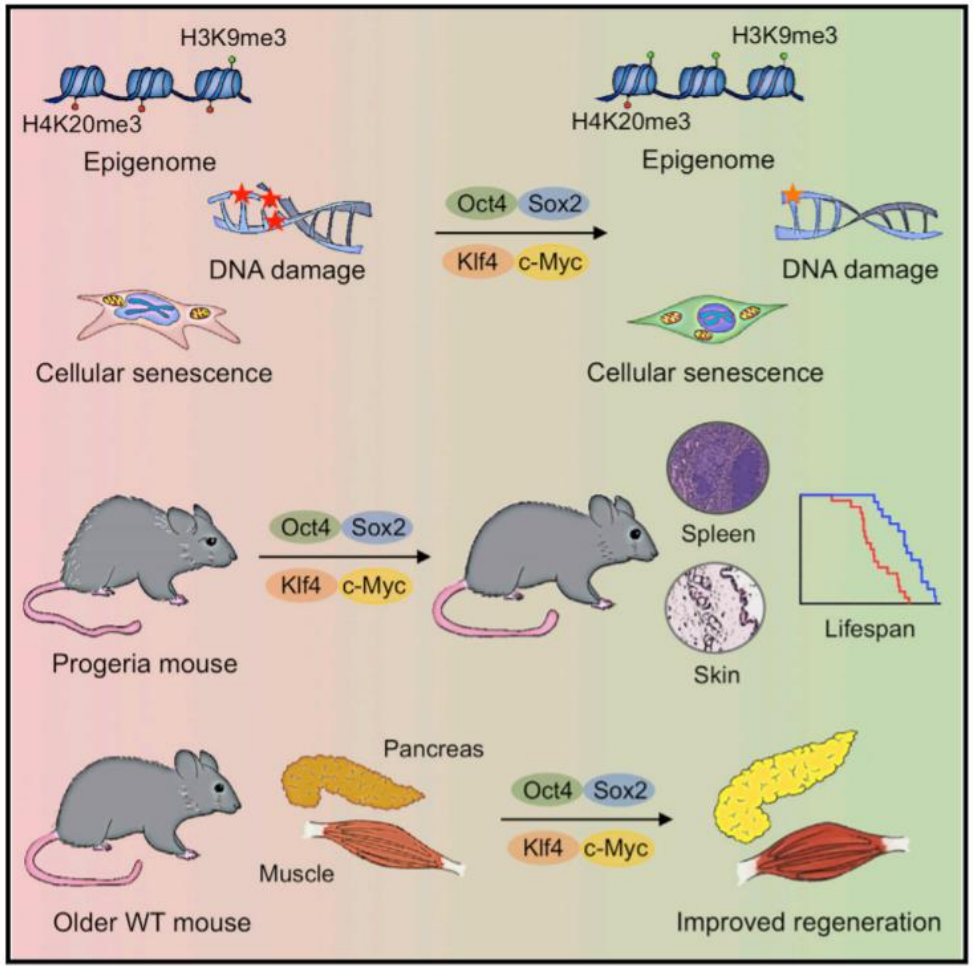


Tissue-engineering kan op elk niveau

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728053/

In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming

Graphical Abstract



Authors

Alejandro Ocampo, Pradeep Reddy, Paloma Martinez-Redondo, ..., Isabel Guillen, Pedro Guillen, Juan Carlos Izpisua Belmonte

Correspondence

belmonte@salk.edu

In Brief

Cellular reprogramming by transient expression of Yamanaka factors ameliorates age-associated symptoms, prolongs lifespan in progeroid mice, and improves tissue homeostasis in older mice.

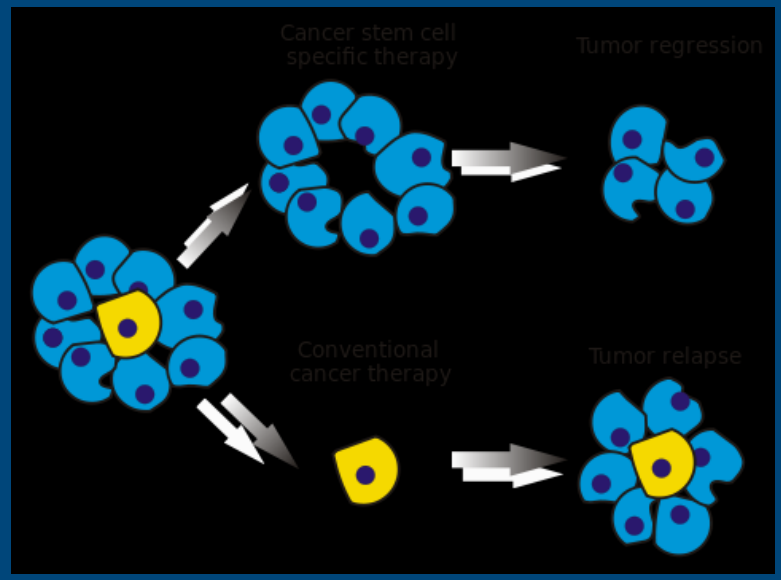
Kanker:

Etymologie:
Het woord "kanker" is afgeleid van het Latijnse woord "cancer", dat kankergezwel" betekende. Deze naam is waarschijnlijk bedacht door Hippocrates rond 400 voor Christus. Hij gebruikte "cancer" als leenvertaling voor het Griekse woord 'karkínos', dat oorspronkelijk "krab" betekende.[2]. Een tumor deed hem denken aan een in het zand ingegraven krab, die ook bestond uit een hard centrum met zachte uitlopers (poten). Hippocrates gebruikte de term nog als paraplubegrip voor elk mogelijk gezwel,[2] maar tegenwoordig wordt het woord alleen gebruikt om ziektes aan te duiden waar sprake is van een ongeremde celdeling.
https://nl.wikipedia.org/wiki/Kanker

Cancer stem cells

Cancer stem cells (CSCs) are cancer cells (found within tumors or hematological cancers) that possess characteristics associated with normal stem cells, specifically the ability to give rise to all cell types found in a particular cancer sample. CSCs are therefore tumorigenic(tumor-forming), perhaps in contrast to other non-tumorigenic cancer cells.[1] CSCs may generate tumors through the stem cell processes of self-renewal and differentiation into multiple cell types. Such cells are hypothesized to persist in tumors as a distinct population and cause relapse and metastasis by giving rise to new tumors. Therefore, development of specific therapies targeted at CSCs holds hope for improvement of survival and quality of life of cancer patients, especially for patients with metastatic disease.

https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_stem_cell



HeLa
Life after death..

HeLa is an immortal cell line used in scientific research. It is the oldest and most commonly used human cell line.The line was derived from cervical cancer cells taken on February 8, 1951 from Henrietta Lacks, a patient who died of cancer on October 4, 1951. The cell line was found to be remarkably durable and prolific which warrants its extensive use in scientific research

The cells from Lacks's cancerous cervical tumor were taken without her knowledge or consent. Cell biologist George Otto Gey found that they could be kept alive, and isolated one specific cell, multiplied it, and developed a cell line. Previously, cells cultured from other human cells would only survive for a few days.

https://en.wikipedia.org/wiki/HeLa

https://www.bol.com/nl/p/the-immortal-life-of-henrietta-lacks

Leven is..

- Een informatie systeem
- Manipuleerbaar met informatietechnologie
- Modulair
- Self-organizing
- Heeft een pauze knop

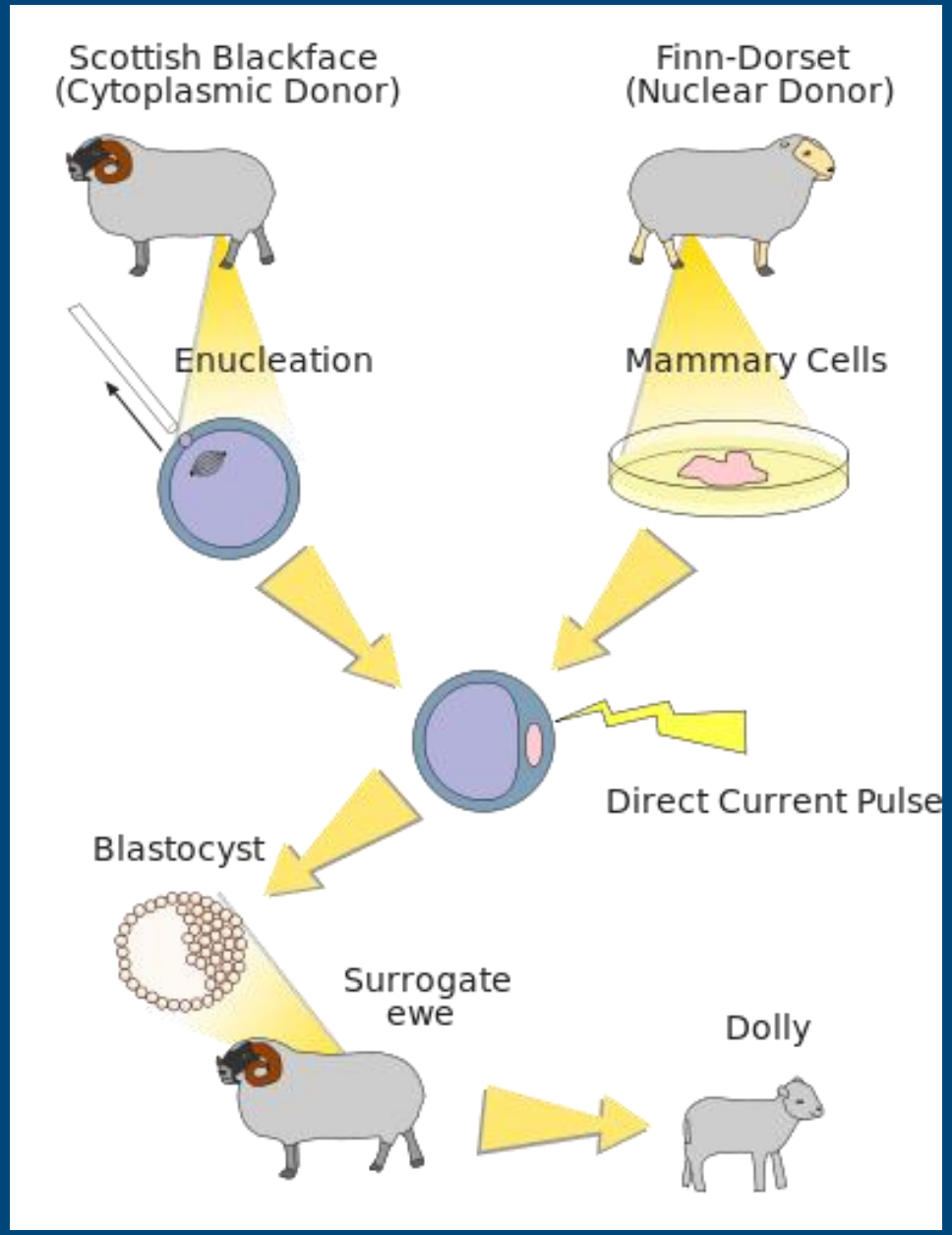
- Niet voorbij met de dood (van een meercellig individu)

=> alleen DNA is al voldoende om te klonen

Celbio:
=> klonen (nuclear transfer)

microRNA in eicel
⇒ herprogrammeren DNA via het terugdraaien van epigenetische modificaties

Zeer inefficient (1:1000 lukt)



Some genes stay active up to 4 days after death

http://www.sciencemag.org/news/2018/02/changes-gene-activity-may-one-day-reveal-time-death-crime-victims

http://www.sciencemag.org/news/2016/06/undead-genes-come-alive-days-after-life-ends

Pig brains kept alive outside body for hours after death
=> Filosofische implicaties

- “For most of human history, death was very simple.
- Now, we have to question what is reversible.”

Waarom lukt het maar niet om kraakbeen te laten herstellen?

- Niet elk weefsel laat zich makkelijk herstellen
- Kraakbeen is eigenlijk “dood”, er zitten geen cellen (meer) in.
- Alleen helemaal opnieuw (embryonaal) opbouwen heeft zin

=> organoids?

https://www.trouw.nl/wetenschap/waarom-lukt-het-artsen-maar-niet-om-kraakbeen-te-laten-herstellen~b530f795/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

Leven is..

- Een informatie systeem
- Manipuleerbaar met informatietechnologie
- Modulair
- Self-organizing
- Heeft een pauze knop

- Niet voorbij met de dood (van een meercellig individu)
- Levende individuen bevatten “dood” materiaal