

INTERVIEW MET HANS CLEVERS

INTERVIEW WITH HANS CLEVERS

Ruud de Lang

Datum: 18 februari 2020

Een nieuwe, veelbelovende methode voor de productie van slangengif ontdekt

Slangengif is niet alleen belangrijk voor gifslangen, maar ook voor de mens. Het is namelijk mogelijk om er nieuwe medicijnen mee te ontwikkelen. Zo zijn er al middelen afgeleid van slangengif geproduceerd ter behandeling van een te hoge bloeddruk, bij hartfalen, angina pectoris, remming en bevordering van de bloedstolling en bij nierziektes. Onderzocht wordt of ook antibiotica uit slangengif kunnen worden gemaakt. Onderzoekers van de groep van prof. dr. Hans Clevers in Utrecht zijn er nu voor het eerst in geslaagd slangengif te produceren in het laboratorium. Slangengif werd tot nu toe rechtstreeks van slangen afgenomen door ze te 'melken', waarbij een slang gedwongen wordt zijn gifklieren te legen in een opvangvat. Clevers is immunoloog en arts. Hij geeft al 31 jaar leiding aan een groep onderzoekers, nu in het Hubrecht Instituut te Utrecht (figuur 1).

Stamcellen en organoïden

Clevers heeft altijd een diepgaande interesse gehad in ontwikkelingsbiologie, met name in hoe een bevruchte eicel zich ontwikkelt tot een volledig individu. Daarvoor is onderzoek aan stamcellen nodig. Stamcellen zijn niet-gespecialiseerde cellen in planten en dieren, die kunnen uitgroeien tot iedere willekeurige cel (bijvoorbeeld kraakbeen, bloed, orgaan- en spierweefsel, huid, hormoonweefsel, etc). Zij zijn de producenten van alle cellen in het menselijk lichaam, en spelen een belangrijke rol bij ziektes en veroudering.

Hans Clevers behoort tot de top van de wereld op het gebied van stamcelonderzoek.

Ruud de Lang

Date: 18 February 2020

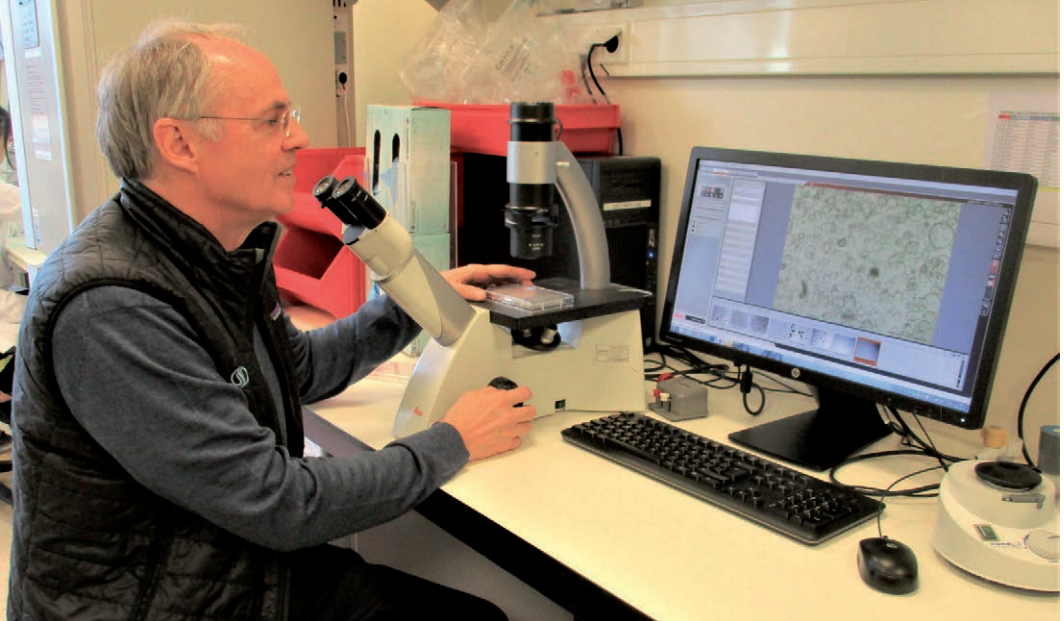
A new, promising method for the production of snake venom has been discovered

Snake venom is not only important for venomous snakes, but also for humans. This is because it is possible to develop new medicines from it. For example, drugs derived from snake venom have already been produced for the treatment of high blood pressure, heart failure, angina pectoris, inhibition and promotion of blood clotting, and for kidney diseases. It is being investigated whether antibiotics can also be made from snake venom. Researchers from the group of prof. dr. Hans Clevers in Utrecht, have now succeeded in producing snake venom in the laboratory for the first time. Snake venom has so far been taken directly from snakes by 'milking' them, forcing a snake to empty its venom glands into a collection vessel. Clevers is an immunologist and physician. He has been leading a group of researchers for 31 years, now at the Hubrecht Institute in Utrecht (figure 1).

Stem cells and organoids

Clevers has always had a profound interest in developmental biology, in particular in how a fertilized egg cell develops into a complete individual. This requires research on stem cells. Stem cells are non-specialized cells in plants and animals that can grow into any cell (e.g. cartilage, blood, organ and muscle tissue, skin, hormone tissue, etc). They are the producers of all cells in the human body, and play an important role in diseases and aging.

Hans Clevers is one of the worlds leading stem cell researchers. The Clevers group was the



*Figuur 1 / Figure 1. Hans Clevers in zijn laboratorium.
Hans Clevers in his laboratory.*



*Figuur 2 / Figure 2. J.Puschof, Y.Post en J.Beumer (v.l.n.r.) ontdekten organoïden uit gifklieren van slangen.
J. Puschof, Y. Post and J. Beumer (l. to r.) discovered organoids from snake venom glands.*

De Clevers-groep ontdekte als eerste in de wereld een nieuwe technologie die cellen van weefsels kan laten uitgroeien tot zogenaamde organoïden, dat zijn mini-organen die veel eigenschappen van het oorspronkelijke weefsel bezitten (Post *et al.*, 2020).

Nadat het mogelijk bleek organoïden te produceren uit weefsel van muizen en mensen, kozen drie promovendi uit de Clevers-groep: Jens Puschhof, Yorick Post en Joep Beumer (figuur 2), weefsel van gifslangen voor verder onderzoek. Zij ontdekten als eersten dat een beetje weefsel van de gifklier van een slang in het laboratorium ook tot organoïde verwerkt kon worden (zie figuur 3 en 4).

Organoïden zijn zeer geschikt voor onderzoek van gezonde en zieke organen. Deze belangrijke ontdekking is in principe op velerlei terrein bruikbaar. In ieder geval, zoals nu is bewezen, kunnen de gifklieren van slangen hiermee nabootst worden, waardoor in de toekomst geen slangen meer gevangen hoeven te worden voor gifafname. Dat is goed voor de slangen, maar ook voor de slangenvangers, doordat die geen risico meer lopen op een beet, met alle mogelijke desastreuze gevolgen van dien.

De toekomst

Onderzoek met organoïden is veelbelovend, maar de toekomst moet leren welke andere positieve effecten uit deze technologie kun-

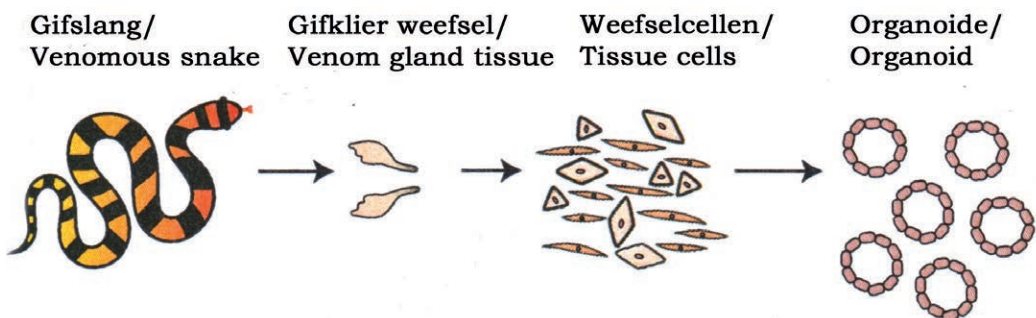
first in the world to discover a new technology that can make tissue cells grow into so-called organoids, these are mini-organs that have many properties of the original tissue (Post *et al.*, 2020).

After it proved to be possible to produce organoids out of tissue from mice and humans, three PhD students from the Clevers group: Jens Puschhof, Yorick Post and Joep Beumer (figure 2), chose venomous snake tissue for further research. They were the first to discover that a little bit of venom gland tissue from a snake could also be processed into organoids in the laboratory (see figures 3 and 4).

Organoids are very suitable for research into healthy and diseased organs. This important discovery theoretically could be used in many fields. In any case, as recently has been proven, the venom glands of snakes can be simulated with this, so that in the future no more snakes need to be caught for venom collection. That is beneficial for the snakes, but also for the snake catchers, because they no longer run the risk of being bitten, with all its possible disastrous consequences.

The future

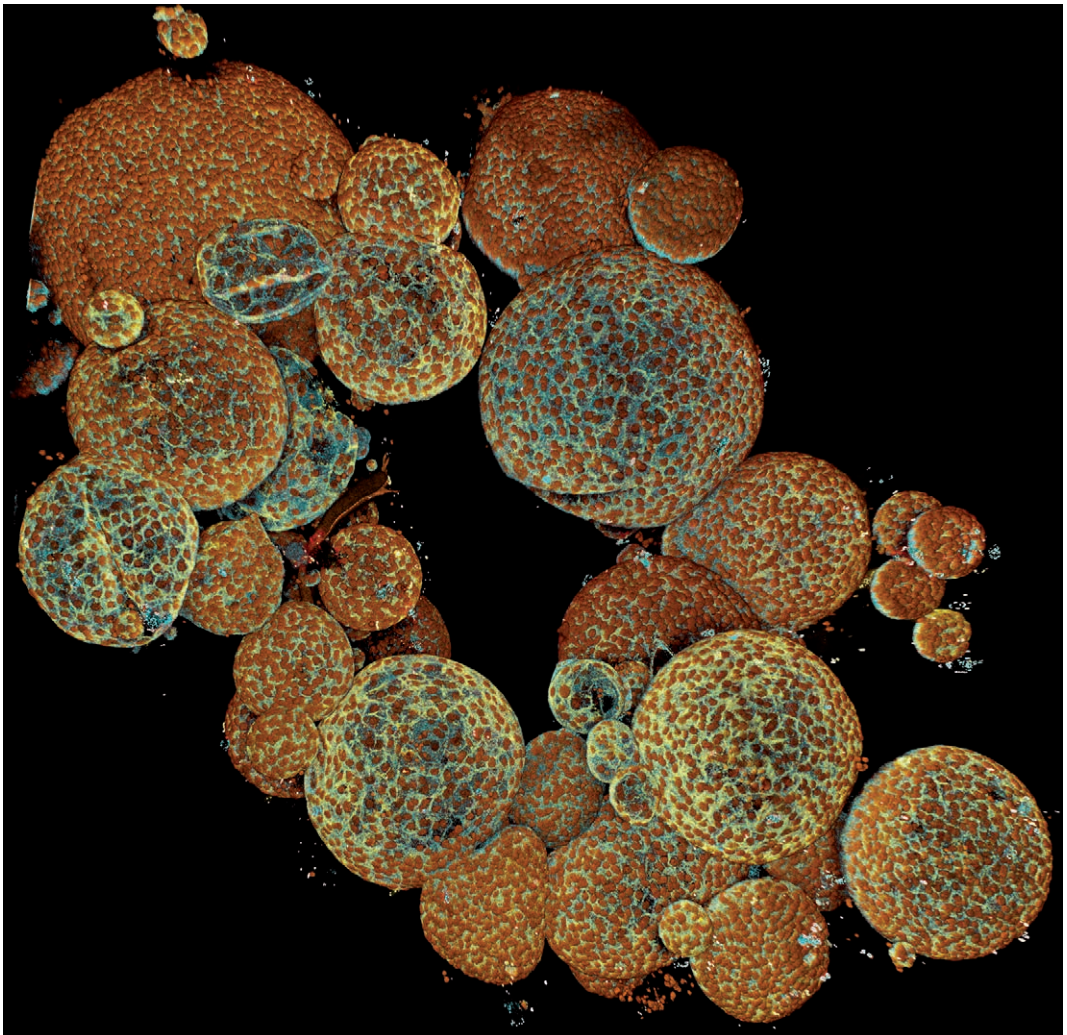
Research with organoids is promising, but the future must learn what other positive effects can result from this technology. Concerning snakes, for example, it would be highly desir-



Figuur 3 / Figure 3. De vorming van organoïden uit de gifklier van slangen. Aangepaste afbeelding uit de publicatie in *Cell*.
The formation of organoids from the venom gland of snakes. Modified picture from the publication in *Cell*.

nen voortvloeien. Op het gebied van slangen zou het bijvoorbeeld zeer gewenst zijn als deze methode gebruikt zou kunnen worden voor de productie van antisera die in de mens minder ernstige reacties opwekken. Op dit ogenblik worden antisera, voor gebruik in de mens, gemaakt door toediening van het gif aan proefdieren (meestal paarden). Een gevormd antiserum wordt dan van het proefdier geoogst en toegediend aan een gebeten persoon. Eerst

able if this method could be used for the production of antisera that induce less serious reactions in humans. Currently, antisera, for use in humans, are made by administering the venom to laboratory animals (usually horses). Next, the antiserum harvested from the laboratory animal can be administered to a bitten person. First, a small test dose should be administered to see if a serious allergic reaction (such as anaphylactic shock) might occur. This is a



*Figuur 4 / Figure 4. Microscopisch beeld van organoïden uit weefsel van gifklieren.
Microscopic image of organoids from venom glands.*

moet voorzichtig een kleine proefdosis gegeven worden om na te gaan of er bij die persoon misschien een ernstige allergische reactie (bijvoorbeeld een anafylactische shock) zou kunnen optreden. Dat is een reactie op het in het antiserum aanwezige, voor de mens vreemde, paardeneiwit. Pas als het veilig lijkt, kan een therapeutische dosis antiserum volgen (WHO Guidelines, 2016).

De vraag is dus of er componenten uit slangen gif bestaan die minder dierlijk eiwit in antisera produceren, met een kleinere kans op een ongewenste reactie bij een gebeten persoon. Ook wenselijk zou zijn de productie van stabilere antisera. Op het ogenblik moeten antisera namelijk gekoeld bewaard en getransporteerd worden.

Referenties/References

- Post, Y.; Puschhof, J.; Beumer, J.; Kerckamp, H.M.; De Bakker, M.A.G.; Slagboom, J.; De Barbanson, B.; Wevers, N.R.; Spijkers, X.M.; Olivier, T.; Kazandjian, T.D.; Ainsworth, S.; Lopez Iglesias, C.; Van de Wetering, W.J.; Heinz, M.C.; Van Ineveld, R.L.; Van Kleef, R.G.D.M.; Begthel, H.; Korving, J.; Bar-Ephraim, Y.E.; Getreuer, W.; Rios, A.C.; Westerink, R.H.S.; Snippert, H.J.G.; Van Oudenaarden, A.; Peters, P.J.; Vonk, F.J.; Kool, J.; Richardson, M.K.; Casewell, N.R. and Clevers, H., 2020. 'Snake venom gland organoids'. *Cell* 180: 233-247. January 23rd, 2020.
- *WHO Guidelines for the management of snakebites*. Regional Office for SouthEast Asia, 2nd Edition, 2016.

reaction to the horse proteins that are present in the antiserum, which are strange to humans. Only when it appears to be safe, a therapeutic dose of antiserum can be administered (WHO Guidelines, 2016).

The question is therefore whether there are components of snake venom that produce less animal protein in antisera, with a smaller chance of an undesirable reaction in a bitten person.

The production of more stable antisera would also be desirable. Currently, antisera must be stored and transported in a cooled environment.

Translation into English by the author.