



Zo'n 33 duizend studies naar zaken als kanker en virale ziektes blijken gebaseerd op andere cellen dan men dacht. Bizar, zegt de onderzoeker. Maakt niet veel uit, zeggen betrokkenen.

Door **Maarten Keulemans**

Er gebeurde iets gekks in het lab van Geert Wiegertjes. Al jaren maakte de Wageningse vissonderzoeker gebruik van gemakkelijk delende cellen van de karper. Om te bestuderen hoe de karper reageert op virussen, bijvoorbeeld. Tot die dag dat Wiegertjes min of meer toevallig ontdekte dat er bij de cellen in zijn

kweekbakje een gen verkeerd zat.

De cellen hadden een versie van het gen, die karpers helemaal niet hebben. Huh?

'Onze cellijn was gecontamineerd', vertelt hij, aan de telefoon. 'Overgroeid door cellen van een andere vis, de dikkop-elrits.' Dat zal ergens zijn gebeurd in het Franse lab waar de cellen vandaan komen, vermoedt hij. Daar kweekt men immers meerdere cellijnen.

'En die dikkop-elrits doet het zo goed, dat hij gemakkelijk andere cellijnen overneemt.'

Verkeerde cellen die als koekekseieren in het nest opduiken in het lab. In de witte, beschutte wereld van het biologische en biomedische onderzoek geldt het al decennia als een schreeuwend probleem. Veel wetenschappers gebruiken immers speciaal voor onderzoeksdoeleinden ge-

kweekte, onsterfelijk gemaakte cellen om bijvoorbeeld behandelingen of bepaalde mechanismen te testen. Zo'n 80 duizend soorten cellen ofwel 'cellijnen' zijn er daartoe in omloop: van muizenlevers tot longkankers, en van embryonale niercellen tot de larvencellen van de mot.

Maar omdat ze klein zijn en kwetsbaar, zijn de cellijnen ook bevattelijk voor besmetting door

HeLa-kankercellen, ontleend aan de Afro-Amerikaanse patiënt Henrietta Lacks. De cellen groeien zo goed dat ze talloze andere celculturen hebben overwoekerd.

Foto Getty

andere soorten cellen, een beetje zoals je een bacteriële infectie oploopt. Naar schatting 20 tot 25 procent van alle cellijnen heeft dat lot ondergaan. De cellen zijn besmet, overwoekerd, of opeigen houtje doorgeëvolueerd tot iets anders. Vervelend, want van buitenaf zie je het er vaak niet aan af. Zit je als wetenschapper opeens muizencellen te bestuderen, terwijl je toch echt dacht menselijk weefsel voor je te hebben.

Dan is Wiegertjes' geval nog vrij onschuldig. Neem die keer, in 2010, toen een team onder leiding van maag-, darm- en leverarts Jurjen Boonstra (LUMC) slokdarmkankercellen controleerde. Drie populaire cellijnen bleken niet meer overeen te komen met het oorspronkelijke materiaal: ze waren door de tijd heen overgenomen door dikkedarm-, maag- en longkankercellen. 'Terwijl er wel allerlei publicaties en experimenten uit zijn voortgekomen', vertelt Boonstra. 'Maar als je door de microscoop kijkt, staat er bij die cellen geen bordje: dit is dikkedarm-, dit slokdarmcel.' Tot missers met patiënten heeft de affaire voor zover bekend niet geleid: nieuwe medicijnen worden nooit op basis van cellijnonderzoek alleen ontwikkeld.

Eergisteren viel de volgende knuppel in het hoenderhok. In de vakliteratuur gaan niet minder dan 32.755 artikelen rond die zijn gebaseerd op verkeerde cellen, schrijven de Nijmeegse onderzoekers Serge Horbach en Willem Halffman in vakblad *Plos One*. De twee namen een lijst van onechte cellijnen erbij en doorzochten aan de hand daarvan de literatuur. Conclusie: nog altijd verschijnen er ieder jaar zo'n 1.200 onderzoeksartikelen die zijn gebaseerd op verkeerd geclasificeerde cellen.

Bizar, vindt wetenschapssocioloog Halffman. 'Ergens daarbuiten zijn 33 duizend publicaties die misschien niet kloppen. En elke

week komen er nieuwe bij.' Vaak komen die uit China, Japan of Brazilië; maar vaak ook uit westerse landen, zoals Duitsland en Italië. In Nederland gaat het om 586 artikelen, verspreid over de tijd.

Dat zijn heus niet allemaal oude gevallen, leert nadere inspectie. Vorige maand nog stonden de namen van de Groningse hoogleraar nucleaire geneeskunde Rudi Dierckx en gasthoogleraar Albert Signore boven een oncologische studie, met schildkliercellen die in werkelijkheid darmcellen zijn. 'We wisten dat de cellen mogelijk gecontamineerd waren', mailt Signore desgevraagd. Waarna het onderzoek gewoon doorging: 'Voor ons onderzoek hadden we een snel groeiende en agressieve cellijn nodig, zoals deze. Hun oor-

'Als je door de microscoop kijkt, staat er geen bordje: dit is dikkedarmcel en dit slokdarmcel'

sprong was niet zo relevant.' De schade valt in praktijk mee. Dat is ook het beeld dat ontstaat bij nadere bestudering van zo maar tien recente, Nederlandse studies waarin de foute cellen voorkomen. 'Ik gebruik cellen voor laboratoriumdiagnostiek van autoimmuunziekten. Daarvoor maakt het celtypen niet zo uit', zegt laboratoriumspecialist Jan Demoiseaux (UMC Maastricht), die werkt met zo'n verwisselde celcultuur. 'Voor mij zijn algemene eigenschappen van belang, zoals een grote celkern en goede celdeling.'

Aan het tandheelkundig instituut ACTA werkte onderzoe-

Drie achterdeurtjes voor foute cellen

Voorzorgsmaatregelen of niet: ook bij wetenschappers die op hun hoede zijn kan onderzoek 'besmet' raken met een oneigenlijke cellijn.

1. Mijn buitenlandse partners werken ermee

En daar stond opeens de naam van Manon van Engeland (Universiteit Maastricht) tussen die van vijf Chinese collega's boven een onderzoek naar bepaalde moleculaire details van borstkanker. 'Ik heb hun lab een keer bezocht. En dit is een soort bedankje', zegt Van Engeland. 'Maar ik ben niet blij dat ik erbij sta. Ik heb niet aan dit onderzoek bijgedragen en de tekst niet eens gezien voor publicatie.' En nu blijkt ook nog eens dat een van de borstkankercellijnen die het Chinese team gebruikte in werkelijkheid bestaat uit melanoomcellen. Dat zou in haar eigen lab niet gebeuren, verzekert ze: 'Wij authenticeren onze cellen. Belangrijk, want contaminatie is een enorm probleem.' De schade blijft beperkt: zo gaat het Chinese onderzoek om het ophelderen van een bepaald moleculair mechanisme, waarvoor men meerdere tumorcellijnen gebruikte. 'Maar het feit dat het door de review komt en in een tijdschrift verschijnt, is natuurlijk bizar', vindt ze. Van Engeland heeft het Chinese team op de fout gewezen.

2. Mijn cellen zelf zijn opeens veranderd

Bij het LUMC was er iets mis met de zogeheten 293-cellen, een veelgebruikte lijn menselijke niercellen, vertelt hoogleerbaar genoverdracht Rob Hoeben. 'We kregen iets niet voor elkaar wat deze cellen volgens de literatuur wel moesten kunnen.' Vreemd. Tot zijn groep op het idee kwam om 293-cellen op te vragen uit andere labs, om ze te vergelijken. 'Er bleken enorme verschillen te zijn', vertelt Hoeben. Zo groeiden de cellen anders: die uit Leiden vormen een glad laagje, de cellen van anderen groeiden soms uit tot een klompje. Dat kon maar een ding betekenen. 'Evolutie in een schaalpje', zegt Hoeben. De cellen waren geëvolueerd tot iets anders. 'Zo'n cel ondergaat mutaties als hij deelt. En zeker tumorcellen hebben genetische eigenschappen die niet in steen zijn gebeiteld', zegt Hoeben.

3. Cellen? Ik heb er eigenlijk nooit op aezet

Een veelgehoorde reactie: de onderzoeker in kwestie is bezig met iets totaal anders. 'ARO? Wat is dat ook alweer?', vraagt wiskundig bioloog Roeland Merks (CWI Amsterdam en Universiteit Leiden). ARO, dat is een cellijn waarvan recent kwam vast te staan dat het geen schildklierkanker, maar darmkanker is. Plaatjes van de cellen staan in een Italiaanse publicatie waarvan Merks co-auteur is. Alleen: Merks werkt zelf helemaal niet met celculturen. Hij probeert te achterhalen welke wiskundige spelregels er schuilgaan achter de invasie van kankercellen in andere weefsels. 'Je gaat gewoon op zoek naar een mooie cel. Voor het abstractieniveau waarop wij werken, maakte het in dit geval niet uit wat voor cel het is. Wij zijn geïnteresseerd in generiek gedrag.'



Onsterfelijke cellen?

De cellen die de wetenschap gebruikt zijn 'geïmmortaliseerd', ofwel onsterfelijk gemaakt. Dat klinkt exotisch, maar betekent dat ze genetisch zodanig zijn veranderd dat ze tot in lengte der dagen blijven delen. Bij 'gewone' cellen stopt de celdeling, bij de mens na zo'n 52 keer delen.

STEEDS MEER VERDACHTE CELSTUDIES

Toename in aantallen publicaties



Bron: Radboud Universiteit Nijmegen

JAPAN KOPLOPER

Percentage van het totaal aantal verdachte studies



Onderzoekers Horbach en Halfman willen nadrukkelijk geen gegevens over individuele gevallen beschikbaar stellen. De in dit artikel genoemde onderzoeksgroepen zijn dan ook opgespoord na eigen literatuuronderzoek van de Volkskrant.

► ker Jan Bolscher onlangs mee aan een studie met onder meer strottenhoofd-kankercellen, die in werkelijkheid baarmoederhalskankercellen zijn, afkomstig van de beroemde Afro-Amerikaanse patiënt Henrietta Lacks. 'Maar dat is al bijna veertig jaar bekend. Dus is het feitelijk geen contaminatie meer, maar een gestabiliseerde subcellijn van deze HeLa-cellen', stelt Bolscher. Ook voor zijn onderzoek, naar antimicrobiële middelen, was het precieze type 'niet relevant', stelt hij.

'Goed om ons dit te realiseren. Maar we moeten niet met zijn allen roepen dat de hele boel in brand staat', reageert bij het Antoni van Leeuwenhoek onderzoeker Wilbert Zwart na lezing van de Nijmeegse telling. De wetenschap heeft al veel voorzorgsmaatregelen genomen, benadrukt hij. Zo eisen steeds meer vakbladen dat cellen eerst worden getest, 'anders nemen ze je onderzoek niet eens in behandeling'. Ook is het gebruikelijk om bij onderzoeken meerdere cellijnen te gebruiken en worden cellijnen bij belangrijk medicijnonderzoek extra gecontroleerd. 'Het is iets dat we onderhand met zijn allen wel weten', zegt Zwart.

Maar bij het Internationale Comité ter Authenticatie van Cellijnen (ICLAC), de organisatie die lijsten van 'valse' cellen opstelt, is voorzitter Amanda Capes kritischer. 'Mijn grootste zorg betreft de ontdekkingsfase van het onderzoek, als de controles nog niet zo strikt zijn. Stel dat je een spannend nieuw stofje hebt gevonden dat misschien werkt tegen borstkanker. Je eerste stap is dan om het op cellijnen te testen. Dan kan zo'n verkeerd geïdentificeerde cellijn je op een dwaalspoor brengen. Dat kost tijd en onderzoeksgeld', mailt ze.

De schatting van Horbach en Halfman lijkt haar 'aan de conservatieve kant', zegt ze. 'En de belangrijkste boodschap is dat wetenschappers de verkeerd geïdentificeerde cellijnen nog steeds gebruiken, ondanks jarenlange waarschuwingen.' Dat kan alleen maar geharrewar geven, vindt ze.

Halfman pleit daarom voor

een duidelijke waarschuwingstekst op onderzoeken die van de verkeerd gelabelde cellijnen gebruikmaken: pas op, de cellijn in dit onderzoek is niet wat u denkt. Onderzoekers verwijzen immers naar elkaars studies en inmiddels, zo ontdekten Horbach en Halfman, zijn er al zeker een half miljoen artikelen die op de een of andere manier voortborduren op een 'besmette' studie. 'Zo kan dit zich als een olievlek uitbreiden', zegt Halfman.

In Nederland hebben de meeste laboratoria en onderzoeksinstituten de afgelopen jaren in elk geval al maatregelen genomen. 'Het kost ook maar een paar tientjes om cellen te testen', zegt Zwart. En in het LUMC 'heeft iedereen een pdf op zijn computer staan met die lijst van de ICLAC', zegt hoogleraar en hoofd van het virus- en stamcelbiologie-

'Goed om ons dit te realiseren. Maar we moeten niet met zijn allen roepen dat de boel in brand staat'

lab Rob Hoeben. 'Zo creëren we bewustzijn op de werkvloer. En we testen onze cellen. Het kost je twee minuten, en je kunt er veel ellende mee voorkomen.'

In Wageningen gebruikt vissenonderzoeker Wiegertjes de cellen die toch niet van een karper zijn nog steeds voor sommige algemene toepassingen, zoals het vermeerderen van virussen. 'Daar is-ie prima geschikt voor', zegt hij. En waarschuwingsteksten? De visenprofessor voelt er weinig voor. Zolang de bronnen onderaan maar netjes verwijzen naar artikelen die aangeven hoe het zit. 'Je mag van wetenschappers aannemen dat men op de hoogte is van de literatuur', stelt hij. 'Net zoals je veronderstelt dat men de wet kent.' ●