

Tekst Bennie Mojs
Fotografie Wouter Jansen

Tien jaar geleden had onderzoeker Erik Manders een idee voor een betere lichtmicroscop. Hij klopte aan bij Peter Drent van Nikon Instruments Europa. Zo begon een succesvolle samenwerking op het terrein van 's werelds beste lichtmicroscopen voor biomedisch onderzoek.

GEHEIMEN VAN LEVENDE CELLEN LIVE ONTHULD



Toen Peter Drent 23 jaar geleden als bioloog bij Nikon kwam werken, waren microscopen nog simpel: je drukte je ogen tegen een kijker, legde een preparaat eronder, stelde scherp en klaar was Kees. Geen software, geen laserlicht, geen fluorescente kleurstoffen, geen automatische bediening, geen klimaatkamer.

Hoe anders is het nu. In het Nederlandse hoofdkantoor van Nikon opent Drent een kast zo groot als een koelkast. Het is een klimaatkamer om de biologische preparaten onder de microscoop op de juiste temperatuur in leven te houden. Een robotarm brengt het preparaat automatisch naar de microscoop. Onderzoekers waar ook ter wereld kunnen via internet het microscopiebeeld op een scherm bekijken.

"Precies dit type Nikon-microscoop werd gebruikt door de Japanner Shinya Yamanaka, die in 2012 de Nobelprijs voor Geneeskunde kreeg voor zijn stamcelonderzoek", zegt Drent met enige trots.

Drent is inmiddels general manager van Nikon Instruments Europe, onderdeel van het Japanse Nikon, een bedrijf dat gespecialiseerd is in optische en elektronische apparatuur. Hij zoekt voortdurend naar manieren om betere microscopen te bouwen. Sinds tien jaar werkt hij daarbij samen met fysicus Erik Manders van de Universiteit van Amsterdam (UvA). Destijds had Manders een idee om een nieuw type lichtmicroscoop te bouwen dat geschikter was om levende cellen mee te bekijken. Hij ging shoppen bij diverse bedrijven, en al snel was het Peter Drent bij Nikon die zei: "We gaan het doen. Als jij een prototype bouwt, dan maken wij er een

commercieel product van." Zo gezegd, zo gedaan.

Trucs

Het bouwen van betere lichtmicroscopen heeft iets weg van een Houdini-act. Hoe goed je door een lens kunt kijken, wordt namelijk fundamenteel beperkt door de natuurkunde. "In principe is het scheidend vermogen van een lens beperkt tot de helft van de golflengte van het gebruikte licht", legt Manders uit. "In de afgelopen tien jaar is er echter een aantal technische trucs ontwikkeld om toch scherpere beelden te krijgen. Zonder trucs konden we onder een lichtmicroscoop structuren van 250 nanometer zien. Nu zitten we al op 50 tot 100 nanometer. Dat opent een zichtveld op een hele nieuwe wereld in de levende cel."

De jarenlange samenwerking tussen Manders en Drent, tussen universiteit en industrie, kreeg in 2011 vaste grond onder de voeten in het STW-Perspectiefprogramma *Nanoscopy*. STW investeerde ruim vijf miljoen euro om super-resolutiemicroscopie, ofwel nanoscopie, door te ontwikkelen naar een standaard instrument voor biomedisch onderzoek. Het begrijpen van de werking van de levende cel is het ultieme doel. En om dat doel te bereiken moet de wisselwerking tussen biomoleculen in de levende cel in drie dimensies scherp in beeld worden gebracht.

"Inmiddels hebben we binnen het *Nanoscopy*-programma de resolutie van zogeheten confocale microscopie met veertig procent verbeterd", vertelt Manders. "Voor neurobiologen betekent dit dat ze de verbinding tussen twee hersencellen nu ineens scherp zien." Confocale microscopie is een veel gebruikte techniek

om driedimensionale beelden te maken. In de jaren tachtig ontwikkelde de Nederlander Fred Brakenhoff (leermeester van Manders) deze techniek aan de UvA. Manders: "Een jaar geleden hebben wij ons idee voor een verbeterde confocale microscoop ontwikkeld, de Re-scan Confocal Microscope, kortweg RCM. Daarna hebben we een prototype gebouwd en een delegatie van Nikon, Japan uitgenodigd om te kijken of ze er commercieel iets mee kunnen."

"Het mooie is dat dit resultaat echt dankzij het *Nanoscopy*-programma is bereikt", vult Drent aan. "En het leidt niet alleen tot een nieuw product, het heeft een geheel nieuw concept opgeleverd – een concept dat een nieuw deurtje in onze kennis opent."

Nederland heeft traditioneel een grote naam in de microscopie. Eind zestiende eeuw vond Zacharias Jansen de microscoop uit en Antoni van Leeuwenhoek was de eerste wetenschapper

Peter Drent:

"NIKON HEEFT
IN HET LAB
VAN ERIK
EEN RUIMTE
ONDER-
GEHUURD
ALS GEMEEN-
SCHAPPELIJKE
SPEELPLAATS
VOOR ONZE
IDEEËN"



STW, MANDERS EN DRENT

2005 OTP-project Development and application of calibration techniques in a fluorescence microscopy

2006 OTP-project Controlled Light Exposure Microscopy

2011 OTP-project Ultra-Sensitive Confocal Microscopy

2012 STW-Perspectiefprogramma Superresolution Microscopy ("Nanoscopy"): From sharp images towards imaging of molecular interaction

- Project Labeling strategies for nanoscopy of complex biological specimen
- Project Patterned illumination for improved molecular contrast

2014 OTP-project Ultra-Sensitive Confocal Microscopy

die de microscoop ging toe-
passen in de biologie. "Daarom
is het extra mooi dat het
Nanoscopy-programma de
super-resolutiemicroscopie
in Nederland een grote
boost heeft gegeven", zegt
Manders. Hierbinnen werken
veertien onderzoekers aan
zeven projecten waarbij zeven
bedrijven zijn betrokken.
Manders wil nu graag dat vijf
andere biologische onder-
zoeksgroepen in Europa met de
RCM-microscoop gaan werken,
om ervaring op te doen en in
de praktijk te onderzoeken
wat nog beter kan. Afgelopen
mei kreeg hij van STW extra
budget om een hoogwaardig
prototype te bouwen. Manders:
"Er worden miljarden uitgegeven
aan deeltjesversnellers voor
natuurkundigen. Het wordt
tijd dat Europa ook eens flink
investeert in super-resolutie-
microscopie voor medici en
biologen. Om die reden is al
het samenwerkingsverband
Euro-Biolmaging opgericht. De
regeringen van zeven landen in
Europa, waaronder Nederland,
hebben bio-imaging op hun lijst
van belangrijke investeringen
gezet."

Speelplaats

De samenwerking tussen
Nikon en UvA beviel van
beide kanten zo goed dat in
oktober 2012 een *Centre of
Excellence* werd opgericht.
Drent: "Concreet betekent dit
dat Nikon in het lab van Erik
een ruimte heeft ondergehuid
als gemeenschappelijke
speelplaats voor onze ideeën.
Super-resolutiemicroscopie
ontwikkelt zich snel. Ook een
wereldspeler als Nikon kan niet
alle ontwikkelingen in de gaten
houden. In dit lab tasten we
nieuwe ideeën af."
"Voor ons is het een groot
voordeel om dagelijks met
mensen van Nikon samen te
werken", zegt Manders. "Hebben
wij academici een wild idee, dan
zorgen zij dat we snel de juiste
spullen krijgen. Een maand
later hebben we iets nieuws in
elkaar geknutseld." Nikon brengt
ook potentiële klanten naar
het *Centre of Excellence* om ze
ervaring te laten opdoen met de
beste microscopen. "Biologen
willen het toch eerst zien en dan
pas geloven", zegt Manders. Uit
de academische wereld komen
studenten kennis maken met
super-resolutiemicroscopie.

Het overdragen van de fasci-
natie voor de microscopie
gaat nog verder, vertelt Drent.
"In 2009 vierden Nederland
en Japan vierhonderd jaar
handelsbetrekkingen. Nikon was
gevraagd om in Amstelveen
een bijdrage te leveren aan
de festiviteiten. Te midden
van een sushi-tent en een
japanse drumband, hadden
wij een microscopieworkshop
voor kinderen georganiseerd.
De kinderen stonden in een
lange rij voor onze tent. Ze
konden levende cellen bekijken.
Na afloop hoorde je kinderen
vragen: 'Mogen we morgen

weer terug komen?' Dat laat
zien hoezeer microscopie bij alle
leeftijden tot de verbeelding
spreekt. Alles bij elkaar
genomen is wat wij binnen het
STW-programma en binnen het
Centre of Excellence doen een
prima voorbeeld van het nuttig
maken van nieuwe kennis."

MEER INFORMATIE

www.stw-nanoscopy.nl

STW-Nanoscopy-programma

Erik Manders:

"BINNEN HET STW-
PROGRAMMA HEBBEN
WE DE RESOLUTIE VAN
DE CONFOCALE MICROS-
COOP MET VEERTIG
PROCENT VERBETERD"

