

# Je omgeving bepaalt je **lot**

Slim ontworpen materialen zetten straks lichaamseigen cellen aan tot spontaan herstel van weefsels. Onderzoeksinstituut Mira zoekt verbanden tussen celgroei en **oppervlaktestructuren** van metaal of kunststof.

## MARIANNE HESELMANS

W ordt een stamcel een botcel, een kraakbeencel of een bloedvatcel? Of blijft hij gewoon stamcel? Wie nog denkt dat het lot van stamcellen alleen met signaalstoffen of genetische veranderingen te beïnvloeden is, moet naar Twente. De medewerkers van het onderzoeksinstituut Mira weten namelijk zeker dat de oppervlaktestructuur van het materiaal waar stamcellen op liggen sterk bepaalt hoe ze zich differentiëren. Ronde vetcellen krijgen hun vorm dus niet mee doordat ze zo geprogrammeerd zijn. Volgens de Twentenaren nemen stamcellen namelijk door hun omgeving met andere ronde cellen een ronde vorm aan. Vervolgens zet die ronde vorm de programmering tot vetcel aan. De vorm

volgt dus niet de functie (vet opslaan), maar de functie volgt op de vorm (rond). “Kijk,” zegt onderzoeksleider Jan de Boer van de afdeling *tissue regeneration*, “hier zie je een stukje poreus calciumfosfaat dat we gemaakt hebben. De structuur en chemische samenstelling lijken op dat van bot. Als je dat materiaal

### ‘De stamcellen gaan ter plekke bot maken’

in de spieren van een geit implanteert, gaan de stamcellen ter plekke bot maken.”

De Boer geeft meer voorbeelden: als onderzoekers mesenchymale stamcellen –stamcellen die in verschillende celtypen kunnen differentiëren– laten groeien op

glasplaatjes met grote vlakken van het eiwit fibronectine erop, dan spreiden die cellen zich daarop en zetten zich op veel plekken vast (zoals in botweefsel). In dat geval worden het botcellen. Worden er kleine stippeltjes fibronectine geprint, dan zetten de cellen zich moeilijker vast waardoor ze rond blijven en uiteindelijk vetcellen worden.

Het onderzoek richt zich op de markt van bot- en kraakbeenimplantaten, stents, katheters en contactlenzen en elk ander te implanteren materiaal. Jaarlijks gaan hier miljarden in om – een paar grote bedrijven, waaronder het Amerikaanse NuVasive hebben het leeuwendeel van de markt in handen. Tot voor kort moesten de kunststoffen en metalen van deze fabrikanten vooral niks doen met cellen, om vervelende aangroei van bacteriën of ongewenst weefsel te voorkomen. Maar

groei van kraakbeencellen stimuleren, stents die de activatie van bloedplaatjes tegengaan of katheters die beschermen tegen aangroei van ongewenste cellen. Het patent voor de TopoChip is ondergebracht in een spin-off, genaamd Materiomics, die onlangs 250.000 euro startsubsidie kreeg van het Netherlands Genomics Initiative (NGI).

## FOTOLITHOGRAFIE

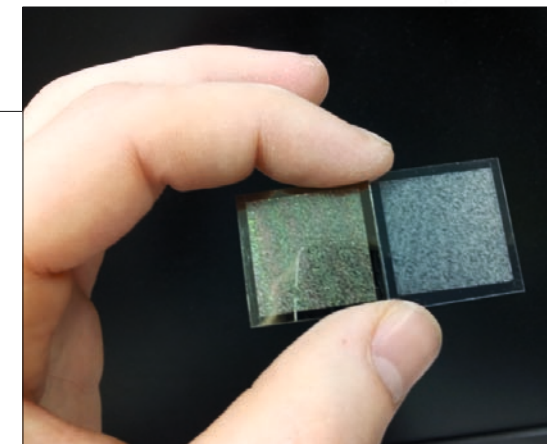
De Boer laat in een van de laboratoria van Mira een doorschijnend kunststof plaatje zien met zes bleekwitte vierkante van twee bij twee centimeter: de TopoChip. Het ziet er bedrieglijk eenvoudig uit. Maar al snel blijkt het maken ervan om de meest geavanceerde fotolithografische en elektronische apparatuur te vragen. “Twente loopt hierin echt voorop”, vertelt de onderzoeker enthousiast, terwijl we door laboratoria lopen met 3D-printers, elektronenmicroscopen en fotolithografische apparaten vol buizen, lampen en knoppen. Aan die laatste, soms manshoge apparaten valt weinig te zien, maar de uitleg klinkt indrukwekkend.

Deze apparaten kunnen inmiddels al op nanoschaal oppervlaktestructuren in

nu er meer bewijzen komen dat de vorm en structuur van de omgeving het lot van cellen sterk bepalen, verandert dit. Dode materialen, zo denken de technologen nu, kunnen juist actief bijdragen aan spontaan herstel. Mits ze de juiste oppervlaktestructuur hebben. Maar hoe vind je die?

## TOPOCHIP

Een paar maanden geleden kwamen de Twentse technologen als eerste met een technologie hiervoor: de TopoChip. Daarmee kunnen ze systematisch analyseren hoe duizenden verschillende willekeurig gevormde oppervlaktestructuren de celgroei- en differentiatie beïnvloeden. Zo hopen ze voor implantatenleveranciers *hits* te vinden, oppervlaktestructuren met verbeterde eigenschappen. Je kan dan denken aan kunststof kraakbeenimplantaten die de



Elke TopoChip bevat 4356 welletjes.

## 158 MILJOEN OPPERVLAKTES

Voor de TopoChip, waarmee Twentse technologen verbanden achterhalen tussen oppervlaktestructuur en celdifferentiatie, is geavanceerde fotolithografie nodig. Elke chip bevat namelijk niet minder dan 4356 welletjes, elk 300 bij 300 micrometer groot (dit komt overeen met de oppervlakte van zo'n tien tot vijftig kleine stamcellen). De Twentse technologen lieten afgelopen jaren de computer 158 miljoen at random combinaties maken van drie basisvormen: cirkels, rechthoeken en driehoeken. Uit die bank kunnen ze nu oppervlaktes kiezen: bijvoorbeeld twintig kleine rondjes en een grote driehoek, of alleen maar lange rechthoeken. Een laserstraal etst het gekozen oppervlakte in een fotoplaat, waarna de uitgeholde lijnen als mal dienen voor de kunststof welletjes in de chips. Vervolgens worden per welletje zo'n 10 tot 50 stamcellen aangebracht. Eenmaal in de kweekstroof, maakt een automatische confocale fluorescentiemicroscopie in 6 uur tijd tienduizenden foto's van cellen, celkernen en cytoskeletonen. Ook de productie van bepaalde eiwitten, karakteristiek voor bijvoorbeeld bot- of kraakbeencellen, kan worden gemeten.

Een TopoChip levert zo honderdduizenden datapunten op waarop vervolgens met behulp van computers statistische analyses los worden gelaten. Hoe differentiëren cellen zich afhankelijk van de oppervlaktestructuur? Hoe goed binden ze zich, hoe bewegen ze zich? Het Delftse bioformaticalab zorgt vervolgens voor de nodige software en het analyseren van de data.



Kraakbeenimplantaten kunnen straks de groei van kraakbeencellen stimuleren.

**CEL BIOLOGIE NAAR DE MARKT**

Behalve Materiomics heeft de afdeling *tissue regeneration* van het Mira-instituut nog een aantal andere spin-offs opgezet. Progentix Orthobiologie, gevestigd in Bilthoven, is gebaseerd op octrooiën rond synthetische botvervangingsproducten (waaronder calciumfosfaten). Het materiaal is als een soort lijm in te spuiten, waarna spontaan botherstel optreedt. 2 jaar geleden heeft het Amerikaanse NuVasive, dat zich richt op minimaal invasieve ruggenwervelchirurgie, er tachtig miljoen euro in geïnvesteerd.

Daarnaast is er de spin-off CellCoTec, die implantaten ontwikkelt voor kraakbeenherstel. Het rondde in november een

eerste klinische pilot af met tien patiënten die dit implantaat in het kraakbeen van de knie kregen. De implantaten bestaan uit een kunststof met daarin uit de patiënt verkregen stamcellen van kraakbeen.

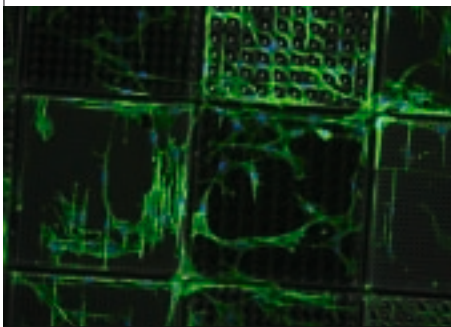
Dat juist de Universiteit Twente deze 'biologische' spin-offs opzet is niet toevallig. De vakgroep *tissue regeneration* en zijn spin-offs komen namelijk op hun beurt weer voort uit de Leidse onderzoeksgroep van emiritus hoogleraar Klaas de Groot en Clemens van Blitterswijk, nu onderzoeksdirecteur van Mira. In de jaren 80 bestudeerden zij in Leiden botvorming onder invloed van keramische materialen. Het onderzoek aan bot *tissue engineering* vormde de basis

van de octrooiën waarmee van Blitterswijk en de Groot in 1996 het bedrijf IsoTis oprichtten. IsoTis is in 2004 gefuseerd met het Zwitserse bedrijf Modex, waarna Van Blitterswijk en De Boer in Twente een onderzoeksgroep oprichtten.

In het Mira-instituut voor biomedische technologie en technische geneeskunde werken ze nog steeds aan de ontwikkeling van nieuwe technologie voor het botweefselherstel. Spin-off Materiomics ontwerpt nu materialen die toevoegingen (cellen of groeifactoren) overbodig maken. De regelgeving om alleen oppervlakteveranderingen aan materialen aan te brengen is (nog) niet zo streng, wat jaren ontwikkeling scheelt. |

metalen of kunststof etsen en daardoor een eindeloze hoeveelheid aan structuren creëren (zie kader pagina 19).

In zo'n omgeving moeten celbiologen wel verbanden kunnen vinden tussen oppervlaktestructuren enerzijds en cel-differentiatie en -gedrag anderzijds. De Boer vertelt deze verbanden al gezien te hebben tussen oppervlaktestructuur en de groei van botcellen. Maar welke dat zijn, blijkt lastig om uit te leggen: "We hanteren heel veel ontwerpcriteria voor die structuren, en we zien dat vaak



Op de TopoChip is duidelijk te zien hoe de mesenchymale stamcellen verschillend uitgroeien afhankelijk van de oppervlaktestructuur.

meerdere ontwerpcriteria correleren met het celgedrag."

Volgens de Twentse onderzoekers lezen cellen oppervlaktes, zoals blinden brailleschrift lezen. Celbiologische groepen in de wereld vinden inderdaad ook steeds meer eiwitten en genen die passen binnen dit

### 'Wij kunnen 158 miljoen structuren testen'

model. Bekend zijn bijvoorbeeld de zogeheten *BAR (Bin-Amphiphysin-Rvs) domein*-eiwitten. Die eiwitten voelen de buiging van een membraan en reageren daar ook op door een bepaalde vorm aan te nemen. En zo zijn er andere sensoreiwitten die voelen of de omgeving zacht of hard is. Als de omgeving hard is, kan een stamcel een botcel worden. Bij een zachte omgeving kan de cel bijvoorbeeld een hersencel worden. Daarnaast heeft de vorm van een cel waarschijnlijk ook een direct effect op de vorm van het cytoskelet en de

celkern, wat de genexpressie beïnvloedt.

Het exacte werkingsmechanisme is dus nog onduidelijk. Maar wanneer Mira of Materiomics een verbeterd implantaat voor spierherstel moet ontwerpen, kan het gericht nieuwe structuren uit hun bank van 158 miljoen structuren gaan testen. Voor deze nieuwe vorm van toegepaste celbiologie hoeven de precieze mechanismen niet bekend te zijn.

**CONCURRENTIE**

Er is nog weinig concurrentie volgens De Boer. "Het Amerikaanse Sharklet ontwerpt ook oppervlaktestructuren voor implantaten, maar zij richten zich alleen nog op implantaten die bacteriegroei ontmoedigen." Sharklet bestudeert daarvoor haaienhuiden, die, hoewel enorm van oppervlakte, toch een zodanige oppervlaktestructuur hebben dat vrijwel niets eraan kan hechten. Die structuren proberen ze nog verder te verbeteren. De Boer: "Een heel gerichte aanpak. Maar wij kunnen in principe 158 miljoen verschillende oppervlaktestructuren testen." |

Advertentie



**Recruitment for Science Professionals**

Zie voor alle vacatures [www.peopleinscience.nl](http://www.peopleinscience.nl)

People in Science is a leading recruitment agency for Science professionals in the Netherlands.

Wij stellen ons op de volgende gebieden: Geneeskunde, Farmacie, Fysica, Wetenschappen en Life Sciences.

**Account Manager XRD/XRF**

Regio Nederland vanuit de Randstad  
EMC, MSc, PhD

**Specialisten USP/DSP**

Aankomende - Dan  
HEC/EMC, MSc, PhD

**Service Engineer Process Industry**

Regio Europa vanuit de Randstad of West-Nederland

Voor informatie en sollicitaties:

[www.peopleinscience.nl](http://www.peopleinscience.nl)

020-7107700