



Niet vervangen, maar innoveren

Interview met Desiree Salas

De van oorsprong Chileense natuurkundige Desiree Salas werkt bij het Amsterdamse Confocal.nl, dat apparatuur maakt die de prestaties van bestaande microscopen verbetert. Ze vertelt over haar werk en de overstap van Zuid-Amerika naar Europa.

Desiree Salas, geboren en getogen in Chili, startte in 2004 met haar opleiding aan de universiteit van Santiago de Chile, de oudste openbare universiteit van het land. “In Chili hebben we openbare en particuliere universiteiten. Particuliere universiteiten zijn behoorlijk duur, maar op openbare universiteiten heb je recht op studiebeurzen en toelages van de regering. De universiteit van Santiago de Chile is een goede universiteit met een goede traditie.” De eerste vier jaar van haar zesjarige studie *engineering physics* is te vergelijken met een universitaire opleiding technische natuurkunde in Nederland. In de twee afsluitende jaren volgt een introductie in de zakelijke kant, zoals projectmanagement en financiën.

“Toen ik me aanmeldde bij de universiteit wilde ik mijn ingenieursdiploma halen en daarna eigenlijk meteen bij een bedrijf aan de slag”, vertelt Salas over haar studiekeuze. “Ik vond de opleiding erg leuk vanwege de experimentele insteek. Ik ben een persoon die graag dingen meet om dingen te begrijpen. Het waren vrij eenvoudige experimenten, omdat de middelen op Zuid-Amerikaanse openbare universiteiten beperkt zijn.” De interesse in wetenschappelijk onderzoek was gewekt en werd versterkt door haar bijbaan als assistent in een biofysicalaboratorium. Ze deed daar microscopieonderzoek aan liposomen, kunstmatige blaasjes die lijken op de basale structuren van een cel. “Toen kwam ik voor het eerst in aanraking met biofysica en besloot ik om na het behalen van mijn master promotieonderzoek in dat vakgebied te gaan doen.”

Naar Europa

Voor een grotere publicatiekans bouwen Zuid-Amerikaanse onderzoeksgroepen goede banden op met buitenlandse laboratoria. Het hoofd van de afdeling waar Salas haar bijbaan had, was eerder al gepromoveerd in Frankrijk en reisde regelmatig op en neer. Daardoor kon ze in Montpellier stage lopen aan het Centre de Biochimie Structurale. “Daarna kreeg ik er een promotieplek en verhuisde ik naar Frankrijk. Zonder die connectie zou ik waarschijnlijk nooit uit Chili zijn vertrokken.”

In het biofysicalab in de Zuid-Franse stad lag de focus op onderzoek aan chromatine, een complex van DNA en eiwitten in celkernen, met behulp van enkele-moleculair technieken en superresolutiemicroscopie. Salas' leidinggevende Marcelo Nollmann was daarnaast geïnteresseerd in de ontwikkeling van nieuwe microscopie technieken. Tijdens haar promotie richtte Salas zich op het modelleren van driedimensionale structuren met behulp van tweedimensionale afbeeldingen van enkele moleculen. Bij het direct driedimensionaal afbeelden van een molecuul gaat resolutie verloren en dat zou met de nieuwe techniek

verbeterd kunnen worden. Om de werking te bewijzen, gebruikte Salas DNA waarvan de structuur vooraf bekend is (dat kan doordat DNA op een specifieke manier vouwt als de juiste stappen doorlopen worden). De afbeeldingen die Salas met de nieuwe techniek maakte, konden zo vergeleken worden met de bekende structuren. “Het waren vier zware jaren. Ik ben blij met wat ik geleerd heb, maar het was moeilijk omdat het een populair onderwerp was. We hadden concurrentie van grote labs en we zijn tweemaal afgetroefd. We moesten meerdere malen van richting veranderen.”

In Montpellier leerde Salas overigens nog een andere waardevolle vaardigheid. Nollmann is Argentijns en de twee Spaanstaligen hadden vier jaar in hun moedertaal met elkaar kunnen praten, maar zo ging het niet. “Met mijn leidinggevende sprak ik Engels, want hij wilde dat dat verbeterde. Het is grappig dat ik Engels heb leren praten in Frankrijk”, lacht Salas.

Na haar promotie in 2016 vond Salas een postdocpositie in het laboratorium van Lucas Kapitein aan de Universiteit Utrecht. Ze leerde er meer over biologie, kwam in aanraking met nog meer microscopie technieken én met de Nederlandse manier van onderzoek doen.

“De mentaliteit in Chili is anders”, vindt Salas. In Chili moet je een goed netwerk hebben om experimenten te kunnen doen. Maar veel van de samenwerkingen zijn van het type veel woorden, weinig daden. “We wilden cel-imaging doen, maar ondanks de gemaakte belofte hadden we zes maanden later nog geen cellen. Dat is frustrerend.” In Nederland is het veel praktischer volgens Salas. “Als je afspreekt een experiment te doen, dan pak je de agenda, prik je een datum en dan doe je het ook daadwerkelijk. Daar houd ik van.” Ze is ook erg positief over de platte organisatiestructuur in Nederland. “In Chili staat de hoofdonderzoeker of hoogleraar veel hoger in hiërarchie, hier kun je ze direct benaderen. Dat helpt erg bij je werk. Het gevoel dat je altijd om hulp kunt vragen en dat je je bij een vraag niet dom voelt, vind ik fijn.”

In de groep van Kapitein leerde ze ook haar Oekraïense man kennen, die sinds tien jaar in Nederland woont. Het beviel de twee zo goed dat ze besloten in Nederland te blijven. “Dit jaar heb ik mijn staatsburgerschap gekregen, ik ben hier getrouwd en heb hier een kind gekregen, dat begint te praten, in het Nederlands.”

Huidige werk

Salas' ambities lagen niet in het leiden van een eigen vakgroep, maar ze wilde wel een baan waar ze microscopie en experimenten kon blijven combineren. Tijdens een speeddatesessie op de conferentie NWO Biophysics kwam ze in contact met Peter Drent, medeoprichter van haar hui-

DE PRODUCTEN VAN CONFOCAL.NL

Celonderzoekers maken veel gebruik van fluorescente eiwitten gekoppeld aan een te onderzoeken eiwit. Het licht dat de aangeslagen eiwitten uitzenden na belichting met een bepaalde golflengte kan met een fluorescentiemicroscop worden gedetecteerd. Een spiegel die de andere golflengten filtert zorgt ervoor dat alleen het uitgezonden licht de sensor (of het oog) bereikt. Zo kun je de gelabelde eiwitten onderzoeken. Een groot nadeel is dat het hele preparaat belicht wordt. Ondanks scherpstellen, vangt de sensor toch ongewenst signaal op van gelabelde eiwitten op een andere diepte in het preparaat. Voor nauwkeuriger werk kan een confocale lasermicroscop uitkomst bieden. Daarin belicht een laserstraal niet het hele preparaat ineens, maar slechts één punt per keer. Voor en achter de focus ontstaat echter een ongewenste 'kegel' van licht. Het uitgezonden licht van de geëxciteerde eiwitten wordt door een klein gaatje (de pinhole) geleid, dat alleen het gefocuste licht doorlaat naar de sensor (een fotomultipliator) en het ongewenste 'kegellicht' blokkeert. In de microscoop zit onder andere een bewegende spiegel (de scannende spiegel of *scanning mirror*), die het licht punt voor punt over het preparaat gidst op het vlak waarop je focust. Door dit op verschillende dieptes te doen kan een driedimensionaal beeld gevormd worden.

RCM

Met de Re-scan Confocal Microscope (RCM) heeft het bedrijf Confocal.nl een toevoeging ontwikkeld die een 'normale' fluorescentiemicroscop verandert in een confocale microscoop, met betere prestaties op het gebied van contrast en resolutie dan andere, bestaande confocale microscopen. De RCM behelst het excitatiepad (de spiegels en lenzen van lichtbron naar preparaat), het emissiepad (van preparaat naar pinhole) en het gedeelte na de pinhole. Met name in dat laatste zit hem de noviteit.

In essentie is de RCM een 'doos' die tussen de microscoop, de sensor en de laser geplaatst wordt. De doos bevat onder andere een tweede scannende spiegel (de re-scanner). Deze kopieert de bewegingen van de scannende spiegel die in de microscoop zit, wat het mogelijk maakt om een camera als sensor te gebruiken in plaats van een fotomultipliator. Een

van de voordelen is dat een camerasensor lichtgevoeliger is, waardoor het onderzoek met een lagere lichtintensiteit kan worden uitgevoerd. Dat is belangrijk omdat eiwitten kapot en de cellen doodgaan onder invloed van licht (*bleaching*). Minder licht betekent daarom een langere waarneemtijd. Het is Confocal.nl gelukt om eiwitten in een levende cel 61 uur lang te monitoren (ter vergelijking: met andere types confocale microscopen is het erg moeilijk om een preparaat 48 uur lang gezond te houden). Bovendien komt de lage lichtintensiteit ten goede aan de reproduceerbaarheid van de experimenten.

Naast de re-scanner bevat de RCM een extra stralengang, die bij een juiste combinatie van spiegels en lenzen een hogere resolutie mogelijk maakt. Uitgerust met RCM haalt deze confocale microscoop een resolutie van 180 nanometer, zonder die toevoeging is de best mogelijke resolutie 218 nanometer wanneer licht met een golflengte van 488 nm wordt gebruikt.

NL5+

Het punt voor punt scannen van een preparaat zoals een confocale microscoop doet, kost zo veel tijd dat het nadelig kan zijn bij experimenten met snel lopende processen. Confocal.nl verhoogt de scansnelheid met hun tweede productlijn, NL5+. Deze lijnscannende microscoop scant over de hele breedte van het preparaat ineens in plaats van punt voor punt en kan ook weer toegevoegd worden aan een bestaande microscoop.



Links: de RCM (punts scanner). Rechts: de NL5 (lijn scanner).

dige werkgever Confocal.nl. Dit bedrijf, gevestigd op het Amsterdam Science Park, ontwikkelt apparatuur om van een gewone fluorescentiemicroscop een confocale microscoop te maken (zie kader *De producten van Confocal.nl*). "Wat me aantrok was dat het bedrijf nog jong was en dat er veel afwisseling in het werk zou zitten." Toen ze er in 2019 begon, waren er zes mensen in dienst, maar ondertussen is de spin-off van de Universiteit van Amsterdam uitgegroeid tot een 24 werknemers tellende scale-up.

Ze begon op de klantenservice, ging mee naar productdemonstraties en hielp mee met het ontwikkelen van experimenten. Later kwamen daar inkoop en levering bij. Momenteel houdt ze zich bezig met verschillende samenwerkingsverbanden met universiteiten en andere bedrijven om nieuwe toepassingsmogelijkheden voor hun apparatuur te verkennen. "Hier ben ik niet honderd procent natuurkundige of honderd procent biofysicus, maar ik heb wel met beide vakgebieden te maken. Op de site staat dat mijn functie *customer care manager* is, maar momenteel heb ik weinig contact met klanten." Het tekent de afwisseling

in haar werk de afgelopen vier jaar. "In de toekomst zou ik graag richting projectmanagement willen gaan en ik hou op congressen altijd in de gaten wat de stand van zaken is op microscopiegebied om te kijken waar we onze producten kunnen verbeteren."

Wat ze goed vindt aan Confocal.nl is dat het bedrijf een product maakt dat samenwerkt met al bestaande apparatuur. "Ook al klagen wetenschappers in Europa dat ze moeite hebben met financiering, ze hebben altijd een goed uitgerust lab. Ze hebben nooit een lege labtafel met alleen een computer. Ik hou van de filosofie van Confocal.nl – dat je kunt upgraden wat je al hebt. Ik vind het slim en eerlijk, en de prijs is lager dan die van de competitie. En ik hou van de technologie die we gebruiken." De klanten bestaan nu nog vooral uit wetenschappers in Europa, de Verenigde Staten, India en China. Zuid-Amerika zou ook een mooie markt zijn, omdat daar de onderzoeksbudgetten lager liggen en een uitbreiding van wat er al is betaalbaarder is dan een heel nieuw systeem. "We krijgen langzaam maar ook meer bekendheid in de industriële R&D-sector."