

Dansk gennembrud i optisk **mikro**manipulation

Risø har udviklet en ny metode, som kan sortere og flytte celler rundt. Det kan betyde nye fremskridt indenfor cancer- og stamcelleforskning

Af Pia Jørnø
redaktion@ing.dk

Et forskerteam fra Forskningscenter Risø har sat verdensrekord i lasermanipulation af celler og andre mikropartikler og skabt helt nye muligheder inden for biotek og behandling. Forskerne præsenterede nyheden på en konference i Colorado mandag og fik bekræftet at gennembruddet er stort.

I tyve år har forskere verden over arbejdet på optiske teknikker til at håndtere celler og mikropartikler. Indtil for nylig har ingen kunnet manipulere med mere end ganske få partikler ad gangen.

Men i sommer er gennembruddet kommet: Seniorforsker *Jesper Glückstad* og hans team fra Forskningscenter Risø har udviklet et system, der netop gør dem i stand til at manipulere større kolonier af mikropartikler. Vel at mærke hver partikel individuelt, tredimensionelt og i sand tid.

Store muligheder

Professor, dr. med. *Jens Zimmer Rasmussen* fra Anatomi og Neurobiologi, Syddansk Universitet, leder af Dansk Center for Stamcelleforskning, er begejstret:

»Risø-teamets laserpincet-system er overordentlig interessant. Laserpincetten har klare anvendelsesperspektiver inden for f.eks. stamcelleforskningen og cancerforskningen. Muligheden for – efter isolering af definerede celletyper – at kunne bringe enkeltceller eller flere af forskellig type i nærkontakt i et kontrolleret mikromiljø vil kunne give væsentlig ny viden om betydningen af cellers indbyrdes kontakt og interaktion,« siger han.

Succesen bunder i, at Risø-forskerne anvender en ny og anderledes optisk teknik.

»Vi taler om en helt ny generation af optiske mikro-manipulationssystemer,« forklarer Jesper Glückstad.

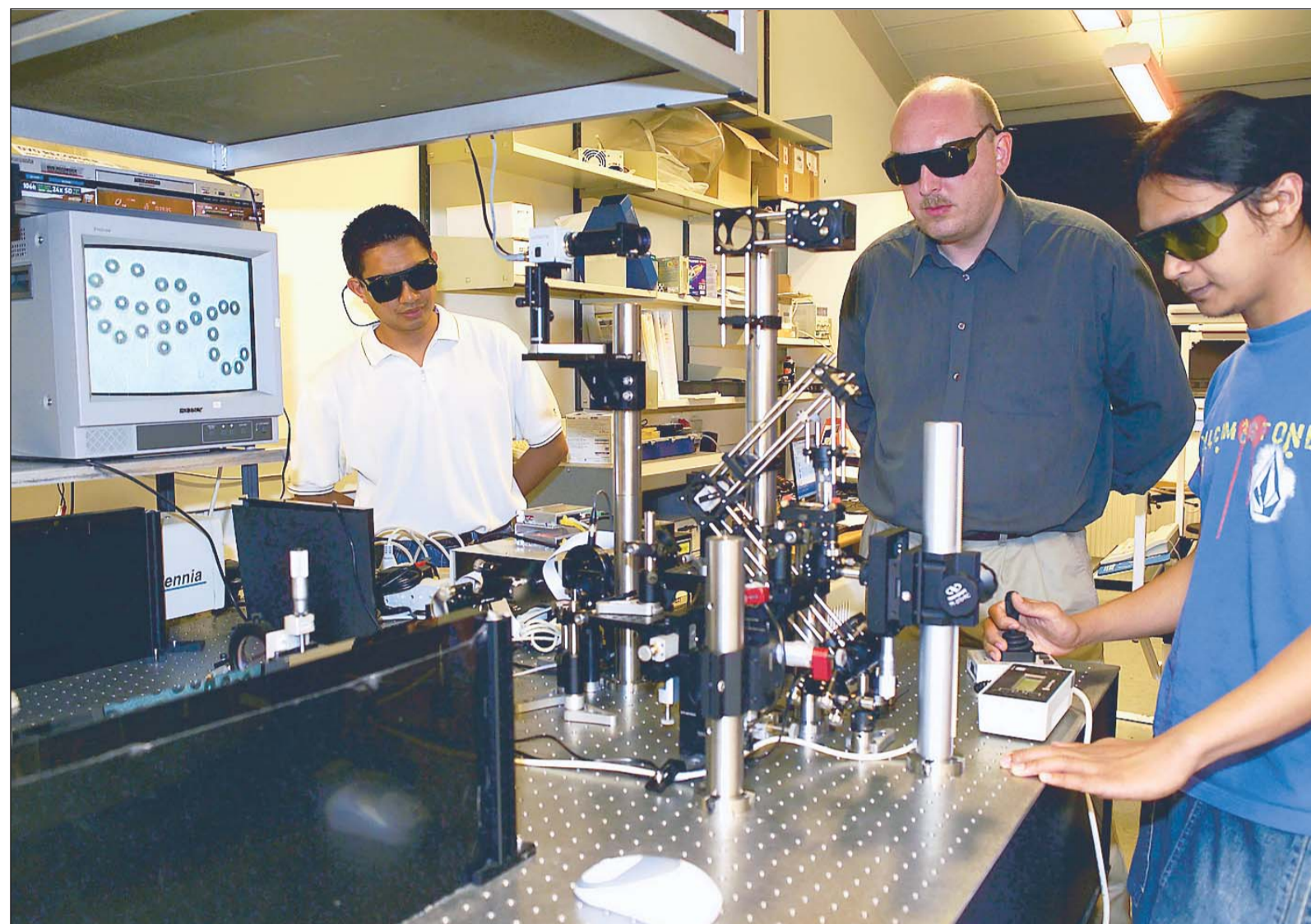
Kort fortalt danner systemet mikrotynde laserstråler – laserpincetter – som hver kan fange og fastholde et mikroobjekt. Det snedige er, at man konstant kan ændre antallet af pincetter og bevæge hver af dem vilkårligt rundt, uafhængigt af de øvrige laserpincetter.

Samtidig kan man give pincetterne individuelle størrelser, former og lysintensiteter, hvilket betyder at man kan håndtere mange forskellige partikler blandet mellem hinanden.

Risø-systemet åbner for utallige anvendelser inden for bio-, materiale-, mikro- og nanoteknologi – heriblandt mange, som ikke tidligere har været teknisk mulige. Glückstad-teamet har allerede udviklet et lab-on-a-scope, som i samarbejde med forskere på Den Kongelige Veterinære Landbohøjskole bliver brugt til at eftervise hypoteser om celle-vækst.

På grund af de omfattende anvendelsesperspektiver er optisk mikro-manipulation et hot emne i forskerkredse verden over, og i videnskabelig sammenhæng afslørede Risø-forskerne deres verdensrekord den 2. august. De demonstrerede cellemanipulationen med en stor videoshowcase på en konference i Colorado, afholdt af SPIE, the International Society for Optical Engineering.

Fra konferencen lyder meldingen, at temaets system er verdens bedste. □



◀ **OPTISK PINCET.** Jesper Glückstad (i midten) har sammen med forsker Vincent Daria og ph.d.-studerende Peter John Rodrigo, alle Risø, udviklet de optiske pincetter. (Foto Bo Järner)

SÅDAN VIRKER DE OPTISKE PINCETTER

Risø's optiske pincetter er optisk højteknologi. Kort fortalt virker de som følger:

En ekspanderet laserstråle (typisk 1 cm i diameter) sendes gennem en dynamisk rumlig fasemodulator (SLM – Spatial Light Modulator). Denne optiske komponent er programmerbar i sand tid, og den fasemodulerer det indkommende lys på baggrund af informationen fra den tilsluttede pc. Derved danner SLM-komponenten det ønskede mønster for laserpincetternes antal, faconer, diametre og positioner.

Den næste komponent er en Fourier-linse. Den foretager en transformation af den fasemodulerede bølgefront, hvorefter lyset i koncentreret form går gennem et Fourier-fasefilter, som er placeret i Fourier-planet. Her omfordelles lyskvarterne – uden tab – og koncentrereres i de stråler, man har bestilt fra pc'en. Via endnu en Fourier-linse transformeres lyset tilbage – nu i det bestilte mønster for laserpincetterne.

Til sidst fokuserer en objektivlinse de dannede stråler i lyspincet-planet. Altså der, hvor mikroobjekterne er

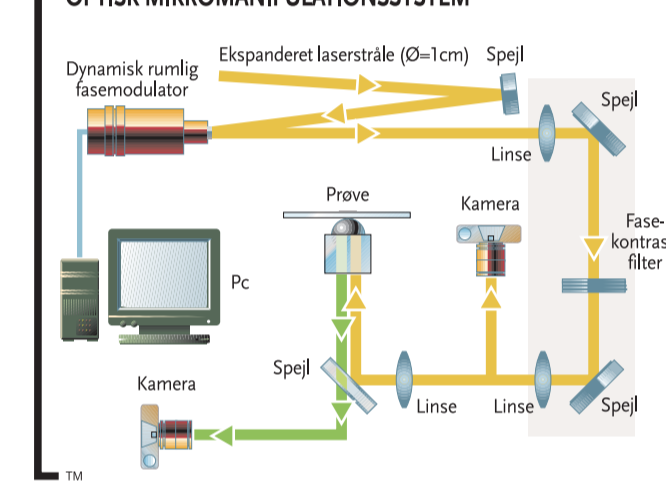
placeret. Objektivlinsen fungerer samtidig som systemets mikroskop, og via et videokamera kan objekterne og deres bevægelser ses på en computerskærm.

Det hele styres fra pc'en ved hjælp af et program, Glückstad-teamet har udviklet. Programmet er indrettet så man ved blot at flytte rundt med musen kan fange og flytte mikroobjekterne. I Glückstads forsøgsopstilling er funktionen derfor lige nu begrænset af den menneskelige sekventielle måde at ar-

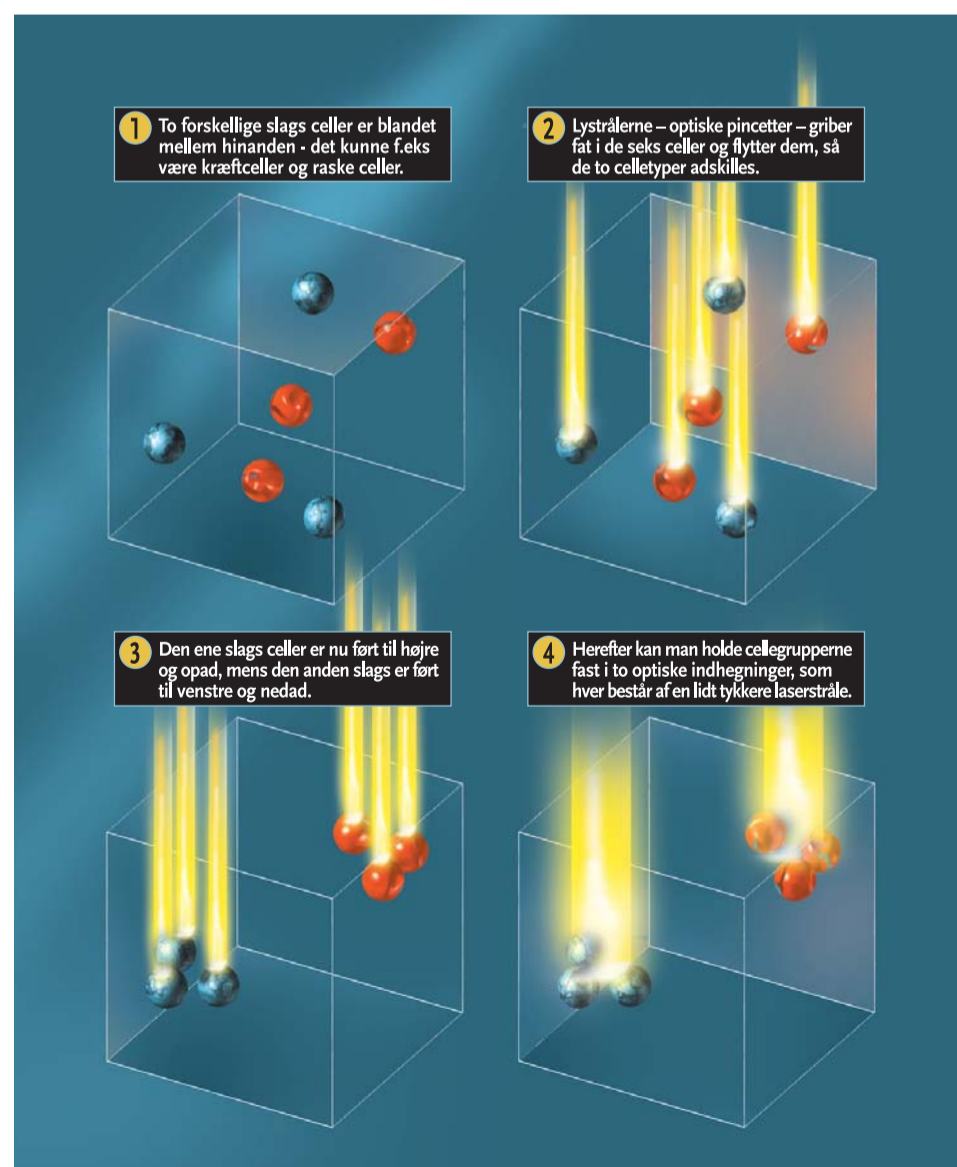
bejde på – en bruger kan med en eller to mus kun flytte nogle få objekter på samme tid.

Men det er blot et programmerings spørgsmål at opnå samtidig, individuel manipulation af mange celler. Gruppen har vist, at deres optiske opstilling kan levere tidsparallel, uafhængig manipulation af mange objekter, og der er intet til hinder for at koble opstillingen til et "parallel vision"-system med real-time feedback til lysmodulatoren.

OPTISK MIKROMANIPULATIONSSYSTEM



SÅDAN SORTERER RISØ PARTIKLER MED LASERLYS



1 To forskellige slags celler er blandet mellem hinanden - det kunne f.eks. være kræftceller og raske celler.

2 Lystrålerne – optiske pincetter – griber fat i de seks celler og flytter dem, så de to celletyper adskilles.

3 Den ene slags celler er nu ført til højre og opad, mens den anden slags er ført til venstre og nedad.

4 Herefter kan man holde celledrupperne fast i to optiske indhegninger, som hver består af en lidt tykkere laserstråle.

Laserlys flytter celler og mikropartikler

Af Pia Jørnø
redaktion@ing.dk

Verdens lige nu førende gruppe inden for optisk mikro-manipulation består af bare tre forskere fra Forskningscenter Risø – hvor den kaldes Glückstad-gruppen. Som de første i verden kan gruppen flytte rundt med større kolonier af mikropartikler i tre dimensioner, med det samme og hver enkelt partikel for sig. Perspektiverne for anvendelser er enorme.

»Indtil videre har vi vist teknikken på 80 mikropartikler ved brug af laserstråler, men systemet kan lave et vilkårligt stort antal laserstråler – laserpincetter – som man kan forme og bevæge som man vil. Det er blot et spørgsmål om programmering og energien i den lyskilde, vi bruger,« fortæller Jesper Glückstad.

Det kan laserpincetter

En mikrotyn laserstråle, en laserpincet, kan fastholde en levende celle eller et andet objekt helt ned til en størrelse på 1 µm. Det skyldes et samspil mellem partiklernes brydningsindeks og de forskellige kræfter, der findes i lystrålen. Man kan f.eks. forestille sig en partikel i vand. Hvis partiklens brydningsindeks er større end vandets, vil partiklen ganske enkelt blive fanget af laserpincetten. Hvis brydningsindekset er mindre, bliver den derimod skubbet væk. Det har Glückstad-gruppen også en løsning på: Partiklerne med mindre brydningsindeks fanges med såkaldte doughnut-stråler, dvs. stråler som er hule i midten. Objekter af forskellig form og størrelse er heller ikke noget problem. Man tilpasser blot laser-

pincetternes størrelser og faconer til objekternes

»Fangsten« kræver, at lysstrålen har en vis intensitet. For at undgå afsætning af energi i mikroobjekterne, sørger man samtidig for at bruge lys med bølgelængder, som ikke absorberes nævneværdigt i objekterne. Til levende gærceller benytter Glückstad-gruppen laserpincetter med en bølgelængde på 830 nm (nær-infrarødt lys), mens styrken i de mikrotynde stråler er omkring 1,3 mW. Det betyder, at gærcellerne ikke skades på nogen måde.

Teknikken bag succesen

Teamet benytter en såkaldt GPC-teknik (Generalised Phase Contrast), som er opfundet af Jesper Glückstad.

»Ved at kombinere GPC med SLM (Spatial Light Modulation) opnår vi tabfri lystransmission og direkte konvertering af de indgående fasemønstre til høj-intensitetsmønstre,« forklarer Jesper Glückstad.

Systemet fungerer dermed ikke ved at standse noget af det indkommende lys og lade resten løbe gennem et antal »huller«.

Derimod omdirigeres samtlige lyskvarter, så de samles i det ønskede antal stråler – i de ønskede størrelser og faconer. Det betyder, at forskerne kan anvende simple diodelasere med effekter helt ned til 200 mW som lyskilde.

GPC-princippet gør desuden, at systemet kræver forholdsvis lille computerkraft. Real-time-programmeringen foregår let med en bærbar computer og en mus.

Computerstyringen gør det i princippet muligt at koble systemet til et sæt virtual reality-handsker og -briller. Med hænderne kan man

så flytte tredimensionelt rundt på partiklerne, som man vil, mens man gennem brillerne ser dem forstørret.

Utallige anvendelsesmuligheder

GPC-systemet har en række fordele: Det er ikke-mekanisk, non-invasiv og uskadelig selv på levende celler. Desuden kan det samtidigt fange, og uafhængigt manipulere, adskillige mikropartikler på en gang, og man kan arbejde med blandinger af forskellige celler og/eller partikler.

Anvendelsesperspektiverne er omfattende: I nano-procesteknologi vil teknikken kunne bruges til at fremstille tandhjul, pumper, ventiler mv. i mikro-/nanoskala, samt til at drive og kontrollere komponenterne. Mikro-manipulatorerne vil også kunne benyttes til optisk styring inden for telekommunikation, f.eks. til styring af fotoniske krystalkomponenter.

På det medicinske område er der utallige interessante muligheder, f.eks. inden for kræftforskning, -diagnostik og -behandling. Der er også mange mulige applikationer til drug-test og diverse genteknologiske analyser. Her vil man kunne manipulere med mikrosilica eller mikropolymerkugler, der kan fungere som optiske håndtag for proteiner, enzymer, dna mm. En anden spændende fremtidsmulighed er at organisere celler til vævs- og organdykning.

»Vi kan udvikle labs-on-a-scope, som kan bruges til eksperimenter i et lukket miljø med non-invasive, fuldt dynamiske og arbitrært konfigurerbare mikro-manipulatorer. Det åbner for et væld af eksperimenter, som ikke tidligere har været teknisk mulige,« siger Jesper Glückstad.

I samarbejde med forskere på KVL har Glückstad-teamet allerede bragt systemet i brug som et lab-on-a-scope, altså et minilaboratorium under et mikroskop. Forskerne bruger det til at eftervise hypoteser om cellevækst ved at undersøge cellegrupperes vækstprocesser uden på nogen måde at påvirke cellernes vækstadfærd.

Samarbejde og kommerialisering

Glückstad-gruppens landvinding indgår blandt andet som et vigtigt bidrag til to nystartede ambitiøse nano-biofotoniske projekter. I det ene projekt, der finansieres med cirka 6 millioner kroner via Eurocores under European Science Foundation, samarbejder Risø-teamet med forskere i tre andre europæiske lande. I det andet samarbejder de med seks andre ledende forskergrupper i Europa med et bruttobudget fra EU's sjette rammeprogram på 20 millioner kroner.

I den forbindelse har Jesper Glückstad opslået et stipendium til udvikling af et biolab-on-a-scope baseret på det optiske mikro-manipulationssystem. Teamet har endvidere et tæt samarbejde med det japanske firma Hamamatsu Photonics.

Systemet er så udviklet, at man i princippet kan starte en egentlig produktion når som helst. Risø har udtaget flere internationale patenter på det optiske mikro-manipulationssystem, og Glückstad-gruppen er i færd med at undersøge, hvordan det bedst kan kommerialiseres. □

☑ **Mere på ing.dk/ugens-avis**
☛ Link til forskergruppen