

NANOTECHNOLOGIE NEEMT EEN GROTE VLUCHT

Kleine deeltjes, grote kansen

Een elektronische tong, zeepjes die binnen een uur ziekmakende bacteriën detecteren, of moleculen die helpen bij het vinden en doden van tumoren.

Wageningen UR timmert hard aan de weg met nanotechnologie – en onderzoekt meteen de mogelijke risico's voor mens en natuur.

TEKST ASTRID SMIT FOTOGRAFIE ANP ILLUSTRATIE SCHWANDT INFOGRAPHICS

Als het aan Maarten Jongasma ligt, krijgen smaakpanels er een geduchte concurrent bij. Dan hoeven ze niet meer alles te proeven wat levensmiddelenbedrijven bedenken, maar heeft de elektronische tong het nodige voorwerk gedaan. De onderzoeker van Plant Research International, onderdeel van Wageningen UR, werkt aan een chip met daarop minuscule menselijke smaak- en geurreceptoren. Die neemt net zo nauwkeurig geuren en smaken waar als de echte tong. Misschien nog wel preciezer. Want waar de smaak van de mens nog wel eens wordt vertroebeld door wat hij daarvoor heeft gegeten, blijft deze elektronische tong stoïcijns alles registreren wat er langskomt. Een ideaal instrument voor veredelaars of fabrikanten die willen weten hoe hun nieuwe product smaakt. 'We zijn er nog niet', zegt Jongasma. 'We hebben aardig wat technische problemen op te lossen. Maar als het ons ligt, komt die elektronische tong er over enkele jaren.' En niet

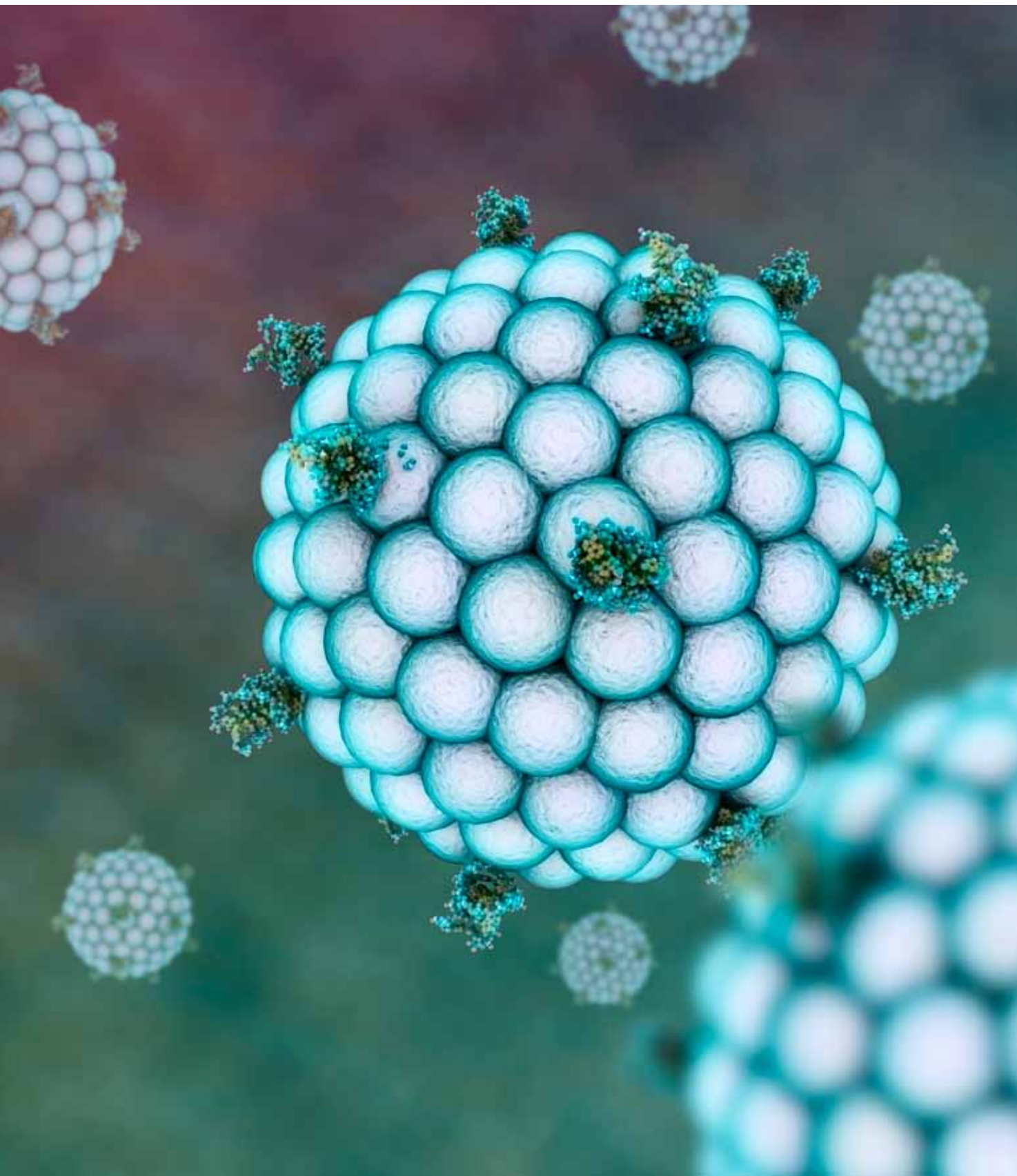
alleen een elektronische tong, misschien ook wel een elektronische darm met alle menselijke receptoren van de darm of een elektronisch brein met de receptoren van de hersenen. Jongasma: 'De mens beschikt over zo'n duizend receptoren voor chemische signalen. De genen daarvan zijn inmiddels in kaart gebracht dus in principe kunnen we die receptoren op een chip zetten.' Met zo'n chip kun je ook potentiële medicijnen testen, aldus Jongasma: 'Nu gebruiken farmaceutische bedrijven daar zogeheten microtiterplaten voor. Een relatief dure methode omdat je duizend keer meer testmiddel nodig hebt dan met deze chips.'

MENSELIJK RECEPTOREN

De ontwikkeling van een chip met menselijke receptoren is een van de veelbelovende projecten in Wageningen op het gebied van de nanotechnologie. De afgelopen vijf jaar heeft Wageningen UR stevig ingezet op deze nieuwe wetenschap. NanoNextNL – een on-

derzoeksprogramma waarbij universiteiten, overheid en bedrijfsleven samen investeren in de micro- en nanotechnologie – kende vorig jaar 20 miljoen van de 250 miljoen euro toe aan Wageningse projectvoorstellen. Hiermee haalde Wageningen, na de Technische Universiteit Twente, het meeste geld op binnen dit programma. Frans Kampers, coördinator van het Wageningse onderzoeksprogramma dat hieraan vooraf ging: 'We bouwden in de periode 2007-2010 heel bewust kennis op om binnen dit investeringsprogramma een positie te veroveren, vooral op het terrein van voedselnanotechnologie, een van de tien thema's binnen NanoNextNL. Dat is ons gelukt.'

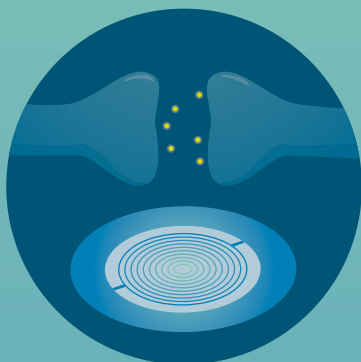
De groep van Han Zuillhof, hoogleraar Organische chemie aan Wageningen University, onderdeel van Wageningen UR, haalde de meeste projecten binnen. Hij kan er tien wetenschappers fulltime onderzoek van laten doen. 'Onze kernspecialiteit is >



Visualisatie van nieuwe organische nanomoleculen, waaraan andere moleculen verbonden zijn.

NANOTECHNOLOGIE VOOR SNELLE EN NAUWKEURIGE DETECTIE

Een belangrijke tak in de nanotechnologie binnen Wageningen UR is die van de ontwikkeling van zeer nauwkeurige en snelle detectiemiddelen. Bijvoorbeeld met bio-moleculen, die - in één nanometer dik aangebracht op materialen - schadelijke bacteriën herkennen. Maar ook met menselijke receptoren op chips, die bijvoorbeeld de smaak van voedingsmiddelen vaststellen. Of zelfs met nieuw gebouwde nanomoleculen, die in het lichaam op zoek naar specifieke cellen, bijvoorbeeld kankerweefsel.



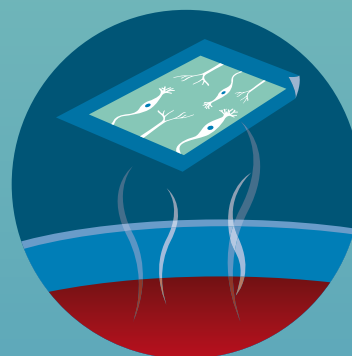
CHIPS MET MENSELIJKE RECEPTOREN

Elektronisch brein

Chip met daarop menselijke receptoren van de hersenen, die onder meer neurotransmitters, groeifactoren en hormonen detecteren; stoffen die het welbevinden en de gezondheid reguleren. Farmaceuten zouden de chips kunnen gebruiken om te testen of een medicijn inderdaad een bepaalde signaalstof blokkeert.

Elektronische tong

Chip met daarop minuscule menselijke smaak- en geurreceptoren, waarmee zonder tijdrovend testpaneel en met heel weinig testmiddel te achterhalen is of een nieuwe smaak van een voedingsmiddel aan de wensen van de consument zal voldoen.



Elektronische darm

Chip met daarop menselijke receptoren van de darm - die onder meer verzadigingsgevoel, ontstekingsreacties en secretiefuncties van de darm en gerelateerde organen reguleren. Farmaceuten zouden de chips kunnen gebruiken om medicijnen te testen die werken via de signaalstoffen en receptoren in de darm.

het aanbrengen van laagjes van een nanometer dik op materialen', zegt Zuilhof. 'Een specialiteit die veel nieuwe toepassingen mogelijk maakt, bijvoorbeeld de elektronische tong. Op dat laagje kunnen we namelijk allerlei bio-actieve moleculen plaatsen die bacteriën aan zich binden, of specifieke eiwitten of moleculen invangen.'

Zo werkt zijn onderzoeksgroep aan micro-zeefjes waarmee snel is vast te stellen welke bacteriën zich in een vloeistof bevinden. De zeefjes zijn voorzien van een coating van siliciumnitride met daarop specifieke antilichamen die alleen de bacteriën vasthouden die gezocht worden. 'Dit kan een handig instru-

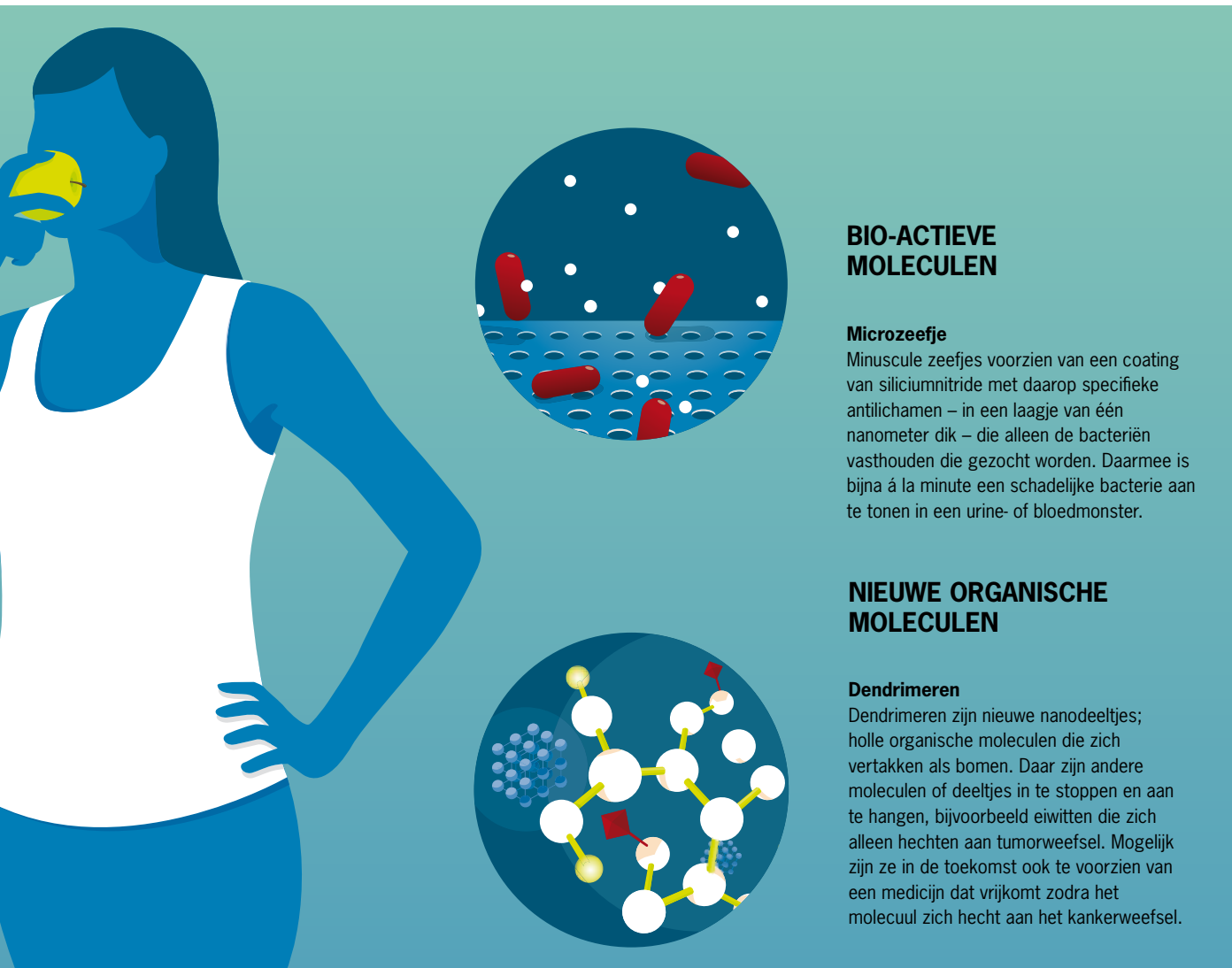
ment zijn voor huisartsen of ziekenhuizen. Op deze manier kunnen ze bijna à la minute vaststellen of een urinemonster een kwalijke bacterie bevat en de patiënt direct het juiste antibioticum meegeven. Nu moeten ze eerst een kweekje laten maken en weten ze na vier dagen pas de uitslag. Tel uit je winst', aldus Zuilhof. 'De zeefjes zijn ook te gebruiken voor de detectie van bacteriën in andere vloeibare media, zoals bloed of sputum.'

ZALM MET SALMONELLA

Met heel veel nanotechnologie die Wageningen binnen NanoNextNL ontwikkelt, kan straks een snellere en betere detec-

tie plaatsvinden, aldus Kampers. Detectie van smaak en geur zoals met de elektronische tong, detectie van het bederf van vlees of vis in verpakkingen of detectie van bacteriën in ziekenhuizen of de levensmiddelenindustrie. 'De droom van iedere voedselproducent is een dipstick, een test waarmee hij binnen een uur weet of zijn producten vrij zijn van pathogenen. Dan was die met salmonella besmette zalm uit Harderwijk waarschijnlijk nooit op de markt gekomen. Ik denk dat de nanotechnologie die droom kan realiseren.'

Daarnaast hoopt de voedingsindustrie met nanotechnologie ook gezondere en kwalita-



BIO-ACTIEVE MOLECULEN

Microzeefje

Minuscule zeefjes voorzien van een coating van siliciumnitride met daarop specifieke antilichamen – in een laagje van één nanometer dik – die alleen de bacteriën vasthouden die gezocht worden. Daarmee is bijna à la minute een schadelijke bacterie aan te tonen in een urine- of bloedmonster.

NIEUWE ORGANISCHE MOLECULEN

Dendrimeren

Dendrimeren zijn nieuwe nanodeeltjes; holle organische moleculen die zich vertakken als bomen. Daar zijn andere moleculen of deeltjes in te stoppen en aan te hangen, bijvoorbeeld eiwitten die zich alleen hechten aan tumorweefsel. Mogelijk zijn ze in de toekomst ook te voorzien van een medicijn dat vrijkomt zodra het molecuul zich hecht aan het kankerweefsel.

tief betere producten te maken. Kampers zet een pot 'nanonaise' op tafel. 'Dit komt natuurlijk nooit zo in de schappen te staan. Met zo'n naam lok je geen consumenten. Het maakt duidelijk dat Wageningen onderzoekt of je met nanodeeltjes levensmiddelen kunt verbeteren.' Zo tracht de groep van Remko Boom, hoogleraar Agrotechnologie en voedingswetenschappen bij Wageningen University, waterbolletjes te maken met een nanojasje van vetmoleculen. 'Door die vette buitenkant blijft het product hetzelfde smaken, maar bevat het minder calorieën.' Dergelijke nanojasjes kunnen ook worden gebruikt om bijvoorbeeld een vieze smaak >

**'Bijna à la minute traceren
we een kwalijke bacterie'**

‘Nanodeeltjes kunnen in de voedselkringloop terecht komen’

van een gezonde voedingsstof zoals visolie te maskeren of heilzame bacteriën door de zure maag te loodsen om te voorkomen dat ze daar worden afgebroken.

Ook buiten het NanoNextNL-programma om experimenteert Wageningen met nanodeeltjes. Zo kon met geld van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap in april Aldrik Velders, afkomstig van de Technische Universiteit Twente, worden aangesteld. De nieuwe hoogleraar bionanotechnologie gaat zich in de laboratoria van Fysische chemie en kolloïdkunde onder meer richten op het bouwen van nieuwe nanodeeltjes. Hij heeft veel ervaring met zogenoemde dendrimeren, holle organische moleculen die zich aan de buitenkant vertakken als een boom. ‘Het mooie van deze moleculen is dat je er andere moleculen of deeltjes in kunt stoppen en aan kunt han-

gen’, zegt Velders. ‘Ze zijn heel geschikt voor medische doeleinden. We hopen er oncologen mee te helpen.’

Net zoals wij de kerstboom optuigen met ballen en lichtjes, hangt Velders moleculen die metaal bevatten en specifieke eiwitten aan de dendrimeer-takken. De eiwitten zorgen ervoor dat de nanodeeltjes zich alleen hechten aan tumorweefsel; dankzij de metaalverbindingen zijn de nanodeeltjes zichtbaar in het lichaam. Door hun magnetische of fluorescente eigenschappen zijn ze te volgen met radiogolven van een MRI-scanner vóór de operatie of met het blote oog tijdens de operatie. ‘Door deze dendrimeren bij de kankerpatiënt in te spuiten, kan de oncoloog heel precies de tumor traceren en verwijderen’, aldus Velders, die zijn onderzoek samen doet met collega Fijs van Leeuwen van het Leids Universitair Medisch Centrum.

‘Wij ontwerpen de nanodeeltjes; hij maakt ze klaar voor toepassing in de kliniek door ze eerst te testen op cellen en proefdieren.’ Uiteindelijk hopen ze het dendrimeer ook te kunnen voorzien van een medicijn dat vrijkomt zodra het zich hecht aan het kankerweefsel.

NIEUWE CHEMIE

‘We zijn in de nanotechnologie eigenlijk een heel nieuwe chemie aan het ontwikkelen’, zegt de kersverse hoogleraar enthousiast. ‘Een soort periodiek systeem van nanodeeltjes met nieuwe eigenschappen en functies.’ Maar hij is ook de eerste om te benadrukken dat deze nieuwe chemie risico’s kent. ‘We maken deeltjes waarvan de eigenschappen lastiger te definiëren zijn dan in de oude chemie. Daarin wisten we tot op het atoom nauwkeurig welke moleculen we maakten

NANODEELTJES, WAAR ZITEN ZE AL IN?

Nanodeeltjes zijn door de mens gemaakte structuren kleiner dan honderd nanometer (= één miljardste meter). Ter vergelijking: de doorsnede van één mensenhaar is 60- tot 80 duizend nanometer. Nanodeeltjes zijn heel divers van aard. Ze kunnen bestaan uit metalen (zilver, goud en ijzer) uit silicium, titanium en koolstof, uit biologische moleculen zoals DNA, eiwitten, antilichamen, lipiden of uit een combinatie van dergelijke deeltjes. Op nanoschaal krijgen materialen soms andere eigenschappen: ze worden bijvoorbeeld ultrasterk of waterafstotend.

In Nederland verwerken fabrikanten al nanodeeltjes in zo'n 120 producten, vooral in cosmetica en verpakkingen. Zo gebruiken ze nanozilver als antibacterieel middel in sportkleding of verpakkingen, nanosilica (E551) als antiklontermiddel in melkpoeder, zeepen en sauzen of nanotitaandioxide in zonnebrandcrème als bescherming tegen uv-licht.

Bron: www.rijksoverheid.nl/nanotechnologie.



en hoe ze functioneerden. Nu niet. Niet alle moleculen die aan zo'n supermolecuul hangen, zitten bijvoorbeeld met stevige bindingen vast, in sommige omstandigheden kunnen ze los raken. Dat is niet alleen lastig voor ons – omdat we dan minder goed weten wat we maken – maar ook voor controlerende organisaties als de Food & Drugs Administration, de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit of het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Ze weten nog niet zo goed waar de gevaren zitten en wat ze precies moeten meten.'

Het ministerie van Economische Zaken Landbouw en Innovatie (EL&I) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit gaven RIKILT, onderdeel van Wageningen UR, daarom vijf jaar geleden opdracht na te gaan of de huidige standaardtoetsen voldoende zijn om de risico's van nanodeeltjes in bijvoorbeeld voeding, of in het menselijk lichaam goed te kunnen beoordelen. Zijn de in-vitro-testen, die het gedrag in het menselijk lichaam nabootsen, wel toereikend? En de daarbij behorende dierproeven? 'Beide vraagstukken zijn inmiddels bij ons in onderzoek', aldus onderzoeker Hans Bouwmeester. 'Voor twee typen nanodeeltjes – van zilver en silica, beide al veel gebruikt in producten (zie kader) – hebben we gekeken hoe ze zich gedragen in proefdieren en cellcultures. Voor wat betreft zilver is de uitkomst duidelijk. De zilvernano-deeltjes, waarvan een deel in oplossing gaat, lijken geen extra risico te vormen.' Voor silica is dat nog niet zeker.

'In ons in-vitro-model – dat de verteringsroute in het menselijk lichaam nabootst – bleken de nanosilicadeeltjes in de maagfase samen te klonteren tot grotere deeltjes, maar in de darmfase weer uiteen te vallen tot de oorspronkelijke grootte', aldus Bouwmeester. 'We onderzoeken nu in dierproeven of darmcellen ze opnemen waardoor ze in de bloedbaan terecht kunnen komen. De resultaten daarvan zijn nog niet bekend.' Met deze studies wil het RIKILT niet alleen zicht krijgen op risico's van nanozilver en – silica, maar ook van nanodeeltjes in het algemeen. 'Elk type nanodeeltje gedraagt zich anders, maar we kunnen straks misschien wel – op basis van bepaalde eigenschappen – van tevoren inschatten waar de gevaren ongeveer liggen', aldus Bouwmeester.

OPHOPEN OF AFBREKEN

Niet alleen het gedrag van de nanodeeltjes in de mens is nog onduidelijk; ook over wat er in de natuur mee gebeurt, is nog niet veel bekend. Hopen ze zich op of worden ze afgebroken? Hebben organismen er last van en bij welke hoeveelheden? Enkele verkennende studies van Alterra en IMARES, beide onderdeel van Wageningen UR, die net zijn afgerond, laten negatieve effecten zien. Zo toonde Alterra aan dat buckyballs – veelbelovende koolstofnanodeeltjes die alleen nog in laboratoria worden gebruikt – regenwormen geen goed doen. Die groeien minder hard, planten zich minder snel voort en sterven eerder wanneer ze aan buckyballs worden

blootgesteld. En mosselen die in contact komen met plastic nanodeeltjes, eten minder, toonde IMARES aan. Bart Koelmans, verbonden aan dit instituut en hoogleraar Water- en sedimentkwaliteit bij Wageningen University: 'Wij gaven de mosselen hoge concentraties nanodeeltjes, dus de uitkomsten zeggen nog niets over wat er met mosselen in zee gebeurt. Waarschijnlijk – we weten nog niet hoe we dat moeten meten – liggen de concentraties daar vele malen lager. Maar we laten wel zien dat er effecten zijn en dat deze aquatische organismen er last van kunnen hebben. In andere studies is aangetoond dat plastic nanodeeltjes worden opgenomen in het weefsel van de mossel. Dus in principe kunnen ze ook in de voedselkringloop terecht komen, met onbekende gevolgen.'

Om die reden vindt Koelmans dat we voorzichtig moeten omgaan met nanodeeltjes. 'Ik ondersteun van harte alle toepassingen, we kunnen fantastische nieuwe producten met nanodeeltjes maken. Maar we dienen te voorkomen dat we achteraf spijt krijgen.' Voordat we op ze grote schaal gaan produceren, moet er een goede inschatting van de risico's worden gedaan, vindt Koelmans. Wat betekent blootstelling aan de nanodeeltjes voor de werknemers die ze gaan maken, wat voor de consumenten en wat gebeurt er als die deeltjes in het water, de lucht of de bodem terecht komen? 'We moeten nanodeeltjes net zo behandelen als alle nieuwe stoffen die op de markt komen. Eerst ons huiswerk doen en ze dan pas toelaten.' ■

CONSUMENT HEEFT NOG GEEN GOED BEELD

Consumenten zijn kritisch over nanotechnologie, maar niet afwijzend, blijkt uit twee onderzoeken van Wageningen UR Food & Biobased Research in opdracht van het ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie. Eigenlijk leeft de technologie nog niet echt bij hen: ze kunnen zich nauwelijks een voorstelling maken van de toepassingen en implicaties. Opvallend is dat consumenten bij nanotechnologie in het algemeen meer de risico's benadrukken en bij toepassingen meer de voordelen. Per toepassing verschilt de houding weer. Zo staat de consument positief tegenover een nanotechnologische sticker die de houdbaarheid van een product aangeeft, en kritisch tegenover dranken waaraan met nanotechnologie gezonde stoffen zijn toegevoegd.