
Summary

What feature do whales, snails, humans, flowers, and all other creatures have in common? We are all made up of the same building blocks called cells. For instance, trillions of cells ranging in size from tens of microns arrange themselves in a network to form the organs of the human body and the surrounding structure. They go through their own life cycle, communicate and coordinate to provide the characteristics of our individuality. Just the fact that you were able to open this book and hopefully enjoyed reading this thesis is thanks to your network of cells.

What is the mystery behind this network that makes our whole life possible with such small cells? Simply put, the cell network is not so different from our community. We still tend to distinguish humans by their gender, country of origin, or cultural background, even though we are all the same. Cells are classified into different cell types such as stem cells, skin cells, muscle cells, and lung cells based on their molecular structure and composition. Humans are in contact with each other in their daily lives, queuing at the supermarket, getting squeezed in the metro, crossing bridges with others, or just enjoying a soccer match in a large stadium. We interact with our community, but we can also enjoy our privacy and remain separate. Cells basically do the same thing. They are connected to each other to form small structures, monolayers, and tissues such as vesicles and organs. Cells also interact with their surrounding microenvironment and migrate through it individually or in small colonies, as is the case with cancer metastases. We see that environmental perception, communication, coordination, and collectivity play a major role at different scales. This thesis covered such topics in the fields of cell biology, biological and soft matter physics, and combined experimental observations with theoretical descriptions.

The emergence and role of interactions between cells have been discussed over the past decades and remain an urgent topic of daily research across various research disciplines. While physicists describe cell-cell adhesion in terms of tension, forces, pressure, and stress at the cell interface, biologists study the molecular composition and mechanisms within the cells

involved. Some molecules across the membrane connect cells to each other or the cell to the microenvironment, others form a skeletal structure, the cell's cytoskeleton, and yet others combine all internal parts. In **Chapter 1**, we have reviewed this topic and introduced a definition of cell-cell adhesion that provides a common base for understanding the biological and physical principles of cell-cell adhesion. When cells are in contact with each other, they experience pressure and tension of their neighboring cells, just like humans squeezed on a metro train, bumping into each other at every single turn. Cells are able to respond to forces of their microenvironment and neighboring cells. Any difference in tension experienced starts a signaling pathway within the cell. Molecules are recruited and rearranged throughout the cell to support stability at the cell-cell adhesion interface, for example, and they can lead to changes in the cytoskeleton, resulting in changes in the shape of the cells. In turn, to each action of a cell there is always opposed an equal reaction of other cells. From external point of view, cell-cell adhesion is also associated with shape changes, coordination, and collective behavior of cells.

In **Chapter 2**, we have studied the interaction of individual cells with their microenvironment. The internal structure of individual cells differs from that of connected cells. Individual cells adhere to the substrate solely with the support of adhesion molecules. Adhesion molecules, in turn, connect to the cytoskeleton that supports the cell's shape. This cytoskeleton is able of contracting, creating a pull on the substrate and allowing the whole cell to move, similar to the muscle contraction of a snail. Contraction, and thus the traction force applied, is a property of cells. For example, muscle cells generate high forces to pump blood through the veins. Here, we compared two different cell types based on their traction forces and studied how their shape is related to this. To measure traction forces of cells, we used a specific tool called the micropillar array. Micropillar arrays consist of hundreds of tiny elastic beams, much smaller than the cell. When a cell adheres to a bed of micropillars and applies a force, the beams bend. This bending can be measured with microscopes and software that converts the beam's deflection into a force. In our experiment, we used endothelial and fibroblast cells. Endothelial cells form tightly connective two-dimensional tissues that surround blood vessels. Fibroblasts, in turn, are motile, maintain the integrity of tissues, and are thus involved in tissue repair. In our study, we showed that endothelial cells apply half the traction forces of fibroblasts on their surroundings. This result displays the function of each cell type. Since the cell-cell adhesion is pronounced in endothelial cells for tissue formation, the contraction of the cytoskeleton is stronger at the

cell-cell interface than at the cell-substrate adhesion. Fibroblasts require stronger cell-substrate interactions to remodel the cell's environment. We also have shown that the traction force distribution of endothelial cells is broader and correlate with their round morphology, whereas fibroblasts are more elongated and the traction forces are more localized. We speculate that the correlation of the force distribution-pattern with cell morphology could lead to guide the directionality of cell movements and collective behavior, an insight that may be important for the mechanism of cell and tissue migration.

During dynamic processes such as collective cell migration, cells experience rapid changes of tension at their cell-cell interface. Cell-cell adhesions must be formed to resist detachment forces and maintain tissue integrity. The following questions arise here: what is the maximum force that can be applied to break the cell-cell adhesion, and can it be measured? To answer these questions, we have developed the micropillar array technology further to exactly measure cell-cell detachment forces. In **Chapter 3**, we introduced our novel technology, the Cell-Cell Separation Device or CC-SD for short. The CC-SD consists of closely spaced micropillar array blocks to which cells can adhere and connect across the gap. Ideally, two cells in a doublet configuration attach to the micropillars. Bending of micropillars is again used for cell traction force measurements. The applied forces surrounding the cell doublet should balance to a mechanical equilibrium. When you hold hands with another person, you both feel the tension in your arms, standing steady on your feet without moving. This tension between cells can be measured using micropillars. We have shown that the cell-cell adhesion force in such steady conditions is proportional to the total applied traction force acting on the pillars. In order to apply a strain to the cell-cell contact, we connected the blocks to a thin layer underneath. Stretching the layer separates the blocks and increases tension on the cell-cell adhesion. The tension is mainly localized at the cell-cell contact and less below the cell due to the blocks that prevent deformation of the pillar fields. In our example, when the distance to the other person in front of you increases, the tension in your arms increases too. You also feel more tension in your legs and exert more resistance on the ground. The increase in substrate forces applied by cells can be measured by the CC-SD and provides information about the increased tension between cells and even allows the contact to break. Our novel designed CC-SD opens up possibilities for analyzing cell-cell detachment forces and sheds light on the robustness of cell-cell adhesions during dynamic processes in tissue development.

As we discussed in **Chapter 1**, cells in tissues undergo dynamic pro-

cesses involving cell-substrate and cell-cell adhesions. The pressure and tension from neighboring cells lead to changes in the shape of individual cells and even drive collective migrations within a tissue. In a tightly packed metro train, when you are just close to the door, the train stops, and the door suddenly opens, sometimes you have no chance to stay inside the train. You are forced to follow the stream of the other passengers in a directed way. The collective behavior and directionality of cells are the current state of research and can be found in a wide variety of systems such as wound healing, cancer metastasis, and embryonic development. To explain and study the collectivity of cells during migration, scientists have mainly used a so-called nematic symmetry derived from liquid crystals, i.e. rod-like structures, in soft matter physics. Nematics describes the orientation and elongation of cells on single-cell scale and their alignment on global scale. The overall alignment can be summarized by a single value, the nematic order parameter, that represents how collectively oriented cells are. However, if you take a closer look at a tissue, you will notice that cells are not always elongated. Cells can have a rounded shape and line up with their neighbors in a hexagonal pattern where the distances to all six neighbors are nearly equal. Describing these six preferred directions requires a different kind of symmetry, namely hexatic symmetry. The description of cells in monolayers based on nematic and hexatic order was the subject in **Chapter 4**. Combining experimental observations with numerical simulations, we compared the hexatic and nematic order of cell systems across different length scales. Starting with the single cell level, we showed that cells have indeed a dominant hexatic order. They are more hexagonal-roundish rather than elongated. When we considered the nearest neighbors of the cells, we saw that the cell system switched from hexatic to nematic symmetry as we considered more and more neighboring cells. The results showed that our novel approach identified the coexistence of hexatic and nematic symmetry at different length scales. Knowing the correct symmetry of the system opens the possibilities to study the hierarchical structure of cells in tissues, and to find out how cells coordinate and achieve multicellular organization.

Multicellular organization is important for developmental processes and occurs in cancer metastases. We have already shown in **Chapter 2** that different cell types have different morphological properties due to their traction forces and cell-cell adhesion. The main type of tissue in our human body, covering all surfaces including organs, is epithelial tissue. Epithelia are known for their strong cell-cell adhesion. Under certain circumstances, epithelial cells can lose their cell-cell adhesion, develop stronger adhesions to the substrate, gain mobility, and even become individual. This process

is known as epithelial-to-mesenchymal transition, in which cells transform from epithelial tissue cells to invasive and active mesenchymal cells involved in wound healing, fibrosis, and cancer progression. During these processes, the entire multicellular organization changes. In **Chapter 4**, we have shown that the symmetry of tissues differs across different length scales and is possibly linked to multicellular organization. How does the symmetry change when cells change their adhesion properties and tissues their cellular density? We addressed these questions in **Chapter 5** by comparing epithelial cells with mesenchymal-like cells in which, unlike epithelial cells, only a specific type of cell-cell adhesion molecule has been removed. Removal of adhesion molecules results in a strong formation of the cytoskeleton to increase the cellular stability by the substrate. To follow up on our example from above, when you are on the packed metro train, you keep the balance through the other passengers. There is no space to fall down. However, when there are fewer passengers, your legs must take over and coordinate your balance. In our experiments, we showed that, indeed, mesenchymal-like cells are larger and more spread due to their highly developed cytoskeleton network. When we looked at the symmetry of individual cells in tissues, we found that independent of the existence of the certain type of cell-cell adhesion molecule, and no matter how much they were squeezed, cells always have a dominant hexatic order. They prefer to be hexagonal-roundish rather than elongated and nematic. When considering, again, more and more neighboring cells, the monolayer, again, has a higher and dominant nematic symmetry. This crossover, i.e. the number of cells considered, from hexatic to nematic does depend on the cell-cell adhesion. Removing cell-cell adhesion molecules causes a dominant nematic organization in multicellular systems on global scale. Cells with strong cell-cell contacts keep their hexatic organization for slightly longer length scales. This is also true for monolayers with higher cell density. These results indicate that the interplay between cell-substrate and cell-cell adhesion controls the length scale of the hexatic symmetry.

However, many questions remain. Is it possible to study optical features of cells, such as tissue symmetry, collective migration, and changes in cell shape, and use this information to identify intercellular mechanisms? Can we study the 'symptoms' of cells to get the correct 'diagnosis' of disordered tissue organization? Can we identify a pattern and even predict collective cell behavior and thus developmental processes?

Questions upon questions. If you have not stopped reading or fallen asleep, I hope I have convinced you that this thesis opens a chapter to

answer these questions. We have shown that cell mechanics and geometric properties such as cell and tissue symmetry provide information about intercellular processes and cell-cell interactions at the molecular scale. Combining the expertise from different research disciplines is essential for gapless research and opens up possibilities to put all result-pieces of the research-puzzle together to complete the big picture.

Julia Eckert

Samenvatting

Welke eigenschap hebben walvissen, slakken, mensen, bloemen en alle andere levende wezens gemeen? We zijn allemaal opgebouwd uit dezelfde bouwstenen, cellen genaamd. Bijvoorbeeld, biljoenen cellen, variërend in grootte van tientallen microns, rangschikken zichzelf in een netwerk om organen van het menselijk lichaam en de omringende structuur te vormen. Ze doorlopen hun eigen levenscyclus, communiceren en coördineren om de kenmerken van onze individualiteit te bieden. Alleen al het feit dat je dit boek hebt kunnen openen en hopelijk genoten hebt van het lezen van dit proefschrift, is te danken aan je netwerk van cellen.

Wat is het mysterie achter dit netwerk dat ons hele leven mogelijk maakt met zulke kleine cellen? Simpel gezegd, het netwerk van cellen verschilt niet zo veel van onze gemeenschap. We hebben nog steeds de neiging om mensen te specificeren op basis van hun geslacht, land van herkomst of culturele achtergrond, ook al zijn we allemaal hetzelfde. Cellen worden onderverdeeld in verschillende celtypen, zoals stamcellen, huidcellen, spiercellen en longcellen op basis van hun moleculaire structuur en samenstelling. Mensen staan in het dagelijks leven met elkaar in contact, staan in de rij bij de supermarkt, worden geperst in de metro, steken bruggen over met anderen of genieten gewoon van een voetbalwedstrijd in een groot stadion. We hebben interactie met onze gemeenschap, maar we kunnen ook genieten van onze privacy en gescheiden blijven. Cellen doen in principe hetzelfde. Ze zijn met elkaar verbonden om kleine structuren, monolagen en weefsels zoals blaasjes en organen te bouwen. Cellen interageren ook met hun omringende micro-omgeving en migreren er individueel of in kleine kolonies doorheen, zoals het geval is bij kankermetastasen. We zien dat beleving van de omgeving, communicatie, coördinatie en collectiviteit een grote rol spelen op verschillende schalen. Dit proefschrift behandelde dergelijke onderwerpen op het gebied van celbiologie, biologische en zachte materie fysica en combineerde experimentele observaties met theoretische beschrijvingen.

Het ontstaan en de rol van interacties tussen cellen is de afgelopen decennia besproken en is nog steeds een urgent onderwerp in het dagelijkse onderzoek in verschillende onderzoeksdisciplines. Terwijl natuurkundigen

cel-cel adhesie beschrijven in termen van spanning, krachten, druk en stress op het celinterface, bestuderen biologen de moleculaire samenstelling en mechanismen in de betrokken cellen. Sommige moleculen over het membraan verbinden cellen met elkaar of de cel met de micro-omgeving, andere vormen een skeletstructuur, het cytoskelet van de cel, en weer andere combineren alle interne onderdelen. In **Hoofdstuk 1** hebben we dit onderwerp besproken en een definitie van cel-cel adhesie geïntroduceerd met een gemeenschappelijke basis voor het begrijpen van de biologische en fysische principes van cel-cel adhesie. Wanneer cellen met elkaar in contact zijn, ervaren ze druk en spanning van hun aangrenzende cellen, zoals samengeperste mensen in een metro, die bij elke bocht tegen elkaar botsen. Cellen kunnen reageren op krachten uit hun micro-omgeving en naburige cellen. Elk verschil in spanning dat wordt ervaren, begint een signaalroute in de cel. Moleculen worden gerekruteerd en herschikt door de cel om bijvoorbeeld de stabiliteit op de cel-cel adhesie-interface te ondersteunen, en ze kunnen leiden tot veranderingen in het cytoskelet, wat resulteert in vormveranderingen van cellen. Op zijn beurt staat elke actie van een cel tegenover een reactie van andere cellen. Vanuit extern oogpunt wordt cel-cel adhesie ook geassocieerd met vormveranderingen, coördinatie en collectief gedrag van cellen.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de reactie van individuele cellen op hun micro-omgeving bestudeerd. De interne structuur van individuele cellen verschilt van die van verbonden cellen. Individuele cellen hechten zich uitsluitend aan het substraat met behulp van adhesiemoleculen. Adhesiemoleculen verbinden zich op hun beurt met het cytoskelet, dat de vorm van de cel ondersteunt. Dit cytoskelet kan samentrekken, waardoor een trekkracht op het substraat ontstaat en de hele cel kan bewegen, vergelijkbaar met de spiercontractie van een slak. De samentrekking en dus de uitgeoefende trekkracht is een kenmerk van cellen. Spiercellen genereren bijvoorbeeld hoge krachten om bloed door aderen te pompen. Hier hebben we twee verschillende celtypes vergeleken op basis van hun trekkrachten en onderzocht hoe hun vorm hieraan gerelateerd is. Om de trekkrachten van cellen te meten, gebruikten we een specifiek hulpmiddel dat de micropilaar-matrix wordt genoemd. Micropilaar-matrices bestaan uit honderden kleine elastische pilaren die veel kleiner zijn dan de grootte van een cel. Wanneer een cel zich hecht aan een bed van micropilaren en de kracht begint uit te oefenen, buigen de balken. Deze buiging kan worden gemeten met microscopen en software die de doorbuiging van de pilaar omzetten in een kracht. In ons experiment gebruikten we endotheel- en fibroblastcellen. Endotheelcellen vormen nauw verbonden tweedimensionale weefsels die bloedvaten

omringen. Fibroblasten zijn op hun beurt beweeglijk, behouden de integriteit van weefsels en zijn dus betrokken bij weefselherstel. In onze studie toonden we aan dat endotheelcellen de helft van de tractiekrachten van fibroblasten op hun omgeving uitoefenen. Dit resultaat geeft de functie van de afzonderlijke celtypen weer. Omdat de cel-cel adhesie uitgesproken is in endotheelcellen voor weefselvorming, is de samentrekking van het cytoskelet op het cel-cel interface sterker dan bij de cel-substraatadhesie. Fibroblasten vereisen sterkere cel-substraat interacties om de omgeving van de cel te hermodelleren. We toonden verder aan dat de trekkrachtverdeling van endotheelcellen breder is en correleert met hun ronde morfologie, terwijl fibroblasten meer langwerpig zijn en de trekkrachten meer gelokaliseerd. We speculeren dat de correlatie van het krachtverdelingspatroon met cellulaire morfologie zou kunnen leiden tot het sturen van de richting van celbewegingen en collectief gedrag, een inzicht dat belangrijk kan zijn voor het mechanisme van cel- en weefselmigratie.

Tijdens dynamische processen zoals collectieve celmigratie ervaren cellen snelle veranderingen van spanning op hun cel-cel interface. Cel-cel adhesies moeten worden gevormd om losrakende krachten te weerstaan en de weefselintegriteit te behouden. De vragen hierbij zijn: wat is de maximale kracht die kan worden uitgeoefend om de cel-cel adhesie te verbreken en is deze te meten? Om deze vragen te beantwoorden, hebben we de micropilaar matrix-technologie verder ontwikkeld om cel-cel loslatingskrachten nauwkeurig te meten. In **Hoofdstuk 3** presenteerden we onze nieuwe technologie, het Cell-Cell Separation Device of kortweg CC-SD. De CC-SD bestaat uit dicht bij elkaar geplaatste micropilaar-matrixblokken waaraan cellen kunnen hechten en verbinding kunnen maken over de opening. Idealiter hechten twee cellen in een doubletconfiguratie zich aan de micropilaren. Het buigen van micropilaren wordt opnieuw gebruikt voor celtractiekrachtmetingen. De uitgeoefende krachten die het celdoublet omringen, moeten in evenwicht zijn met een mechanisch evenwicht. Als je de hand van iemand anders vasthoudt, voel je allebei de spanning in je armen, terwijl je stevig op je voeten staat zonder te bewegen. Deze spanning tussen cellen kan worden gemeten met behulp van micropilaren. We toonden aan dat de cel-cel adhesiekracht in dergelijke stabiele omstandigheden evenredig is met de totale uitgeoefende trekkracht op pilaren. Om het cel-cel contact te belasten, hebben we de blokken verbonden met een dunne laag eronder. Het uitrekken van de laag scheidt de blokken en verhoogt de spanning op de cel-cel adhesie. De spanning is voornamelijk gelokaliseerd bij het cel-cel contact en minder onder de cel door de blokken die voorkomen dat de pilaarvelden vervormen. In ons voorbeeld, wanneer de afstand tot de

andere persoon voor je toeneemt, neemt ook de spanning in je armen toe. Ook voel je meer spanning in je benen en oefen je meer weerstand uit op de grond. De toename van substraatkrachten die door cellen worden uitgeoefend, kan worden gemeten door de CC-SD en geeft informatie over de verhoogde spanning tussen cellen en laat zelfs het contact verbreken. Onze nieuw ontworpen CC-SD opent mogelijkheden voor het analyseren van cel-cel losmaakkrachten en werpt licht op de robuustheid van cel-cel adhesies in dynamische processen in weefselontwikkeling.

Zoals we hebben besproken in **Hoofdstuk 1**, ondergaan cellen in weefsels dynamische processen waarin cel-substraat en cel-cel verklevingen een rol spelen. De druk en spanning van naburige cellen veroorzaken vormveranderingen van individuele cellen en veroorzaken zelfs collectieve migraties binnen een weefsel. In een dicht opeengepakte metro, als je dicht bij de deur staat, de trein stopt en de deur gaat ineens open, heb je soms geen kans om in de wagon te blijven. Je wordt gedwongen om de stroom van de andere passagiers te volgen. Het collectieve gedrag en de richting van cellen zijn de huidige stand van het onderzoek en kunnen worden gevonden in een grote verscheidenheid aan systemen zoals wondgenezing, kankermetastase en embryonale ontwikkeling. Om de collectiviteit van cellen tijdens migratie te verklaren en te bestuderen, hebben wetenschappers voornamelijk gebruik gemaakt van een zogenaamde nematische symmetrie afgeleid van vloeibare kristallen, d.w.z. staafachtige structuren, in de fysica van zachte materie. Nematics beschrijft de oriëntatie en verlenging van cellen op eencellige schaal en hun uitlijning op grote schaal. De algehele uitlijning kan worden samengevat door een enkele waarde, de nematische ordeparameter, die aangeeft in welke maten cellen collectief in een bepaalde richting uitgericht zijn. Als je echter een weefsel van dichterbij bekijkt, zul je merken dat cellen niet altijd langwerpig zijn. Cellen kunnen een afgeronde vorm hebben en met hun burens georganiseerd zijn in een zeshoekig patroon waarin de afstanden tot alle zes burens bijna gelijk zijn. Het beschrijven van deze zes voorkeursrichtingen vereist een ander soort symmetrie, namelijk hexatische symmetrie. De beschrijving van cellen in monolagen op basis van nematische en hexatische orde was het onderwerp in **Hoofdstuk 4**. Door experimentele waarnemingen te combineren met numerieke simulaties, vergeleken we de hexatische en nematische orde van celsystemen over verschillende lengteschalen. Beginnend met het eencellige niveau, hebben we aangetoond dat cellen inderdaad een dominante hexatische orde hebben op eencellige schaal. Ze zijn eerder zeshoekig-rond dan langwerpig. Toen we naar de naaste burens van de cellen keken, zagen we dat het celsysteem overschakelde van hexatische naar nematische symmetrie door steeds meer

naburige cellen te beschouwen. De resultaten toonden aan dat onze nieuwe benadering het naast elkaar bestaan van hexatische en nematische symmetrie op verschillende lengteschalen identificeerde. Het kennen van de juiste symmetrie van het systeem opent de mogelijkheden om de hiërarchische structuur van cellen in weefsels te bestuderen, hoe cellen coördineren en meercellige organisatie bereiken.

Meercellige organisatie is belangrijk in ontwikkelingsprocessen en komt voor bij uitzaaiingen van kanker. We hebben in **Hoofdstuk 2** al laten zien dat verschillende celtypen verschillende eigenschappen hebben in termen van morfologie vanwege hun trekkrachten en cel-cel adhesie. Het belangrijkste type weefsel in ons menselijk lichaam, dat alle oppervlakken bedekt, inclusief organen, zijn epitheelweefsels. Epithelia staan bekend om hun sterke cel-cel adhesie. Onder bepaalde omstandigheden kunnen epitheelcellen hun cel-cel adhesie verliezen, sterkere verklevingen aan het substraat ontwikkelen, mobiliteit krijgen en zelfs individueel worden. Dit proces wordt epitheliale-naar-mesenchymale transitie genoemd, waarbij cellen transformeren van epitheliale weefselcellen in invasieve en actieve mesenchymale cellen die betrokken zijn bij wondgenezing, fibrose en kankerprogressie. Tijdens deze processen verandert de hele meercellige organisatie. In **Hoofdstuk 4** hebben we laten zien dat de symmetrie van weefsels verschilt over verschillende lengteschalen en mogelijk verband houdt met meercellige organisatie. Hoe verandert de symmetrie wanneer cellen hun adhesie-eigenschappen en weefsels hun celdichtheid veranderen? We hebben deze vragen beantwoord in **Hoofdstuk 5** door epitheelcellen te vergelijken met mesenchymale cellen waarin, in tegenstelling tot epitheelcellen, alleen een specifiek type cel-cel adhesiemolecuul is verwijderd. Verwijdering van adhesiemoleculen leidt tot sterke vorming van het cytoskelet om cellulaire stabiliteit door het substraat te verkrijgen. Om ons voorbeeld van hierboven aan te halen, als je in de volle metro zit, houd je het evenwicht tussen de andere passagiers. Er is geen ruimte om te vallen. Wanneer er echter minder passagiers zijn, moeten jouw benen het overnemen en jouw evenwicht coördineren. In onze experimenten hebben we aangetoond dat mesenchymaal-achtige cellen inderdaad groter en meer gespreid zijn vanwege hun sterk ontwikkelde cytoskeletnetwerk. Toen we naar de symmetrie van individuele cellen in weefsels keken, ontdekten we dat cellen, onafhankelijk van het bestaan van het bepaalde type cel-cel adhesiemolecuul, en hoe ze ook samengedrukt worden, altijd een dominante hexatische ordening hebben. Ze zijn liever zeshoekig-rondachtig dan langwerpig en nematisch. Als we opnieuw naar steeds meer naburige cellen kijken, heeft de monolaag opnieuw een hogere en dominante nematische symmetrie. Deze cross-over,

d.w.z. het aantal beschouwde cellen, van hexatisch naar nematisch hangt wel af van de cel-cel adhesie. Het verwijderen van cel-cel adhesiemoleculen veroorzaakt een dominante nematische organisatie in meercellige systemen op grote schaal. Cellen met sterke cel-cel contacten behouden hun hexatische organisatie voor iets langere lengteschalen. Dit geldt ook voor monolagen met een hogere celdichtheid. Deze resultaten geven aan dat het samenspel tussen cel-substraat en cel-cel adhesie de lengteschaal van de hexatische symmetrie regelt.

Er blijven echter veel vragen over. Is het mogelijk om visueel waarneembare kenmerken van cellen, zoals weefselsymmetrie, collectieve migratie en celvormveranderingen, te bestuderen en deze informatie te gebruiken om intercellulaire mechanismen te identificeren? Kunnen we de 'symptomen' van cellen bestuderen om de juiste 'diagnose' van verstoorde weefselorganisatie te krijgen? Kunnen we een patroon identificeren en zelfs collectief celgedrag en daarmee ontwikkelingsprocessen voorspellen?

Vragen op vragen. Als je niet bent gestopt met lezen of in slaap bent gevallen, hoop ik je ervan te hebben overtuigd dat dit proefschrift een hoofdstuk opent om deze vragen te beantwoorden. We toonden aan dat celmechanica en geometrische eigenschappen zoals cel- en weefselsymmetrie informatie verschaffen over intercellulaire processen en cel-cel interacties op moleculaire schaal. Het combineren van de knowhow van verschillende onderzoeksdisciplines is essentieel voor waterdicht onderzoek en opent mogelijkheden om alle resultaat-stukken van de onderzoekspuzzel aan elkaar te koppelen om het grote geheel te completeren.

Julia Eckert