

Wat botcellen vertellen

Samenvatting van de inaugurele rede uitgesproken door dr. J. Klein Nulend bij het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar Orale Celbiologie, in het bijzonder de celbiologie van botadaptatie en -regeneratie, vanwege de Skeletal Tissue Engineering Group Amsterdam (STEGA) aan de Vrije Universiteit te Amsterdam op 25 november 2005.

Klein Nulend J. Wat botcellen vertellen
Ned Tijdschr Tandheelkd 2006; 113: 64-65

Wat botcellen vertellen

Bot is belangrijk voor de tandheelkunde – het heeft immers een centrale rol in het werk van de parodontoloog, de orthodontist, de carioloog, de kaakchirurg, de implantoloog, de prothetist en de kinesioloog. Bot is ook belangrijk voor de geneeskunde en de bewegingswetenschappen; aandoeningen van het bewegingsapparaat vormen de grootste groep chronische ziekten in Nederland.

Bot is een levend weefsel en heeft als zodanig het vermogen tot aanpassing aan belasting, vernieuwing en herstel. De cellen van het bot worden dus op de een of andere manier aangestuurd door mechanische prikkels. Met mijn onderzoek probeer ik een beter inzicht te krijgen in de (de)activering van de cellen die bot aanmaken (osteoblasten) respectievelijk afbreken (osteoclasten). Er zijn sterke aanwijzingen dat deze cellen worden aangestuurd door een netwerk van botcellen in het bot met een meet- en regelfunctie (osteocyten). Binnen mijn leeropdracht zal ik verder onderzoeken hoe de verschillende botceltypen met elkaar communiceren.

Een goed functionerend bewegingsapparaat

Aandoeningen van het bewegingsapparaat, denk aan artrose, reuma, osteoporose en de tandeloze kaak, vragen steeds meer aandacht binnen de gezondheidszorg. Aan de andere kant geldt dat bewegen duidelijk gezondheidsbevorderende effecten heeft. De Vrije Universiteit heeft het belang van bewegen erkend en het zwaartepunt MOVE ingesteld, een interfacultair samenwerkingsverband tussen ACTA, Bewegingswetenschappen en het VU medisch centrum, op het gebied van de pathologie en fysiologie van het bewegingsapparaat en het bewegen. Binnen MOVE wordt onderzoek verricht dat zich afspeelt op het grensvlak van basiswetenschappen en kliniek.

Mijn vak, de botcelbiologie, is binnen de Nederlandse universiteiten een groeiende discipline, mede door de sterk toenemende aandacht voor aandoeningen van het bewegingsapparaat. Dit is een internationale trend, die mede wordt getoetst door de World Health Organization (WHO) die 2000-2010 heeft uitgeroepen tot The Bone and Joint Decade (www.bonejointdecade.org).



Prof. dr. J. Klein Nulend

Mechanische adaptatie van bot

Tijdens het leven kunnen de dichtheid en de contour van de botten veranderen als reactie op een sterk veranderde belasting, bijvoorbeeld als gevolg van bedlegerigheid, gewichtsloosheid en tandeloosheid. Orthodontische tandverplaatsing is een klinisch voorbeeld van gewenste functionele adaptatie van bot.

Botverlies door gewichtsloosheid

Tijdens een ruimtevlucht verliezen astronauten veel botmassa. Om uit te zoeken of osteocyten op een correcte manier kunnen reageren op belastingsprikkelers in de ruimte zijn experimenten

noodzakelijk, zoals ons eigen 'FLOW'-experiment tijdens de Dutch Soyuz Mission met astronaut André Kuipers. Kennis over botverlies in de ruimte kan een nieuw licht werpen op ongewenst botverlies op aarde. Willen we in de toekomst beter met het probleem van ongewenst botverlies als gevolg van gewichtsloosheid dan wel osteoporose omgaan, dan zullen we de biologische mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, moeten leren begrijpen.

De verschillende botcellen

Verschillende botcellen zijn betrokken bij processen van botafbraak en botaanmaak waardoor de juiste mate van verkalking en botsterkte wordt gehandhaafd. Osteoclasten breken bot af. Osteoblasten maken bot. De osteocyten zijn de regisseurs van het bot die lijken te bepalen waar en wanneer bot wordt aangemaakt.

Botombouw is mijnbouw

Gedurende ons hele leven vernieuwt bot zichzelf door middel van osteoclasten en osteoblasten die gecoördineerd samenwerken om bestaand bot af te breken en nieuw bot te vormen.

Hoe werken osteoclasten en osteoblasten nu samen om een tunnel te graven en voor een deel weer op te vullen, waarbij de tunnel - met bloedvat erin - ook nog eens in één bepaalde richting loopt, namelijk in de belastingsrichting van het bot? Mechanosensing is een taak voor de osteocyten, die belasting omzetten in signalen die osteoclasten en osteoblasten aantrekken. De richting waarin botombouw plaatsvindt, is het resultaat van verschillende vloeistofstroompatronen in de botkanaaltjes gedurende belasting.

Communicatie tussen botcellen

Osteoblasten, osteoclasten en osteocyten communiceren met elkaar hetgeen resulteert in een balans tussen botvorming en botafbraak. Intercellulaire communicatie kan geschieden door oplosbare stofjes die cellen uitscheiden, door direct cel-celcontact door middel van celadhesiemoleculen, of door metabole en elektrische koppeling.

Weefselsubstitutie

Botregeneratie is nodig om schade aan bot als onderdeel van het bewegingsapparaat te herstellen. Een heel belangrijk toekomstig perspectief voor botregeneratie wordt gevormd door stamcellen uit vetweefsel. Patiënten met botdefecten zouden geholpen kunnen worden door het botdefect te vervangen door nieuw bot gevormd uit osteoblasten die uitgroeien op een geschikte matrix onder invloed van mechanische krachten.

In de komende jaren ga ik mij specifiek bezighouden met de intercellulaire communicatie tussen de verschillende botceltypen gedurende functionele adaptatie, ombouw en regeneratie. Hiermee probeer ik beter te begrijpen hoe osteoblasten en osteoclasten worden gestimuleerd dan wel geremd in hun activiteit. Er zijn sterke aanwijzingen dat deze cellen worden aangestuurd door een netwerk van osteocyten. Ook zal ik proberen om het proces van intercellulaire communicatie tussen de botcellen in het bot van de gastheer, die een construct met vetstamcellen krijgt geïmplanteerd, te begrijpen en zal ik nagaan of belasting deze intercellulaire communicatie beïnvloedt. Er zal hierbij gebruik worden gemaakt van moderne, moleculair-biologische en fysische technieken en er zal worden gekozen voor een multidiscipli-

plinaire aanpak. De resultaten die ik hiermee beoog te behalen, zullen niet alleen belangrijk zijn voor een fundamenteel begrip van celfuncties, maar ook voor de ontwikkeling van therapieën waarbij weefselsubstitutie een rol speelt.

Conclusie

Met de instelling van de bijzondere leerstoel zal een belangrijke impuls worden gegeven aan fundamenteel en patiëntgebonden onderzoek op het gebied van botregeneratie. Kansen op vernieuwing en doorbraken, zowel basaal als patiëntgebonden, zullen mogelijk zijn door de multidisciplinaire samenwerking op het grensvlak van basiswetenschappen, patiëntgebonden onderzoek en kliniek. Tevens wordt een impuls aan het onderzoeksinitiatief MOVE gegeven.