



P. de Baat<sup>1</sup>  
M.P. Heijboer<sup>1</sup>  
C. de Baat<sup>2</sup>

# Ontwikkeling, fysiologie en celactiviteit van bot

## Samenvatting

Trefwoorden:

- Botresorptie
- Botstofwisseling

Uit 'de afdeling Orthopedie en 'de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam

Datum van acceptatie:  
14 mei 2005

Adres:  
Prof. dr. C. de Baat  
Erasmus MC  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
c.debaat@erasmusmc.nl

Botten zijn cruciaal voor het menselijk lichaam en hebben een skelet-, een beenmerg- en een metabole functie. Pijpbeenderen ontwikkelen zich door endochondrale ossificatie. Platte beenderen ontstaan door endesmale osteogenese. Botweefsel bestaat voornamelijk uit hydroxylapatiet en verschillende extracellulaire eiwitten die een matrix vormen. Twee biologische mechanismen die de sterkte van bot bepalen zijn modellering en remodelering. Modellering kan de vorm en grootte van bot veranderen door vorming van bot op bepaalde plaatsen via osteoblasten en afbraak van bot op andere plaatsen via osteoclasten. Remodelering zorgt voor de ombouw van bot, ook via osteoclasten en osteoblasten. De processen van modellering en remodelering worden aangestuurd door de belasting die op het bot wordt uitgeoefend, waarbij spieren voor de grootste belasting zorgen. Osteoblasten ontwikkelen zich uit mesenchymale stamcellen. Er zijn veel stoffen bekend die dit proces reguleren. Rijpe osteoblasten kunnen botmatrix vormen en differentiëren daarna tot osteocyten. Osteocyten hebben als taak de architectuur van het bot in stand te houden en ervoor te zorgen dat bot zich kan aanpassen aan mechanische en chemische invloeden. Osteoclasten komen voort uit hematopoëtische stamcellen. Er zijn veel stoffen bekend die de vorming en functie van osteoclasten reguleren. Ten slotte bestaat er nog een ingewikkeld interactiemechanisme tussen osteoclasten en osteoblasten. Afbraak van bot begint met hechting van osteoclasten aan het botoppervlak. Hierna ondergaan de osteoclasten specifieke morfologische veranderingen. Het afbraakproces begint met het afbreken van hydroxylapatiet. Daarna beginnen de osteoclasten met de afbraak van de organische matrix.

BAAT P DE, HEIJBOER MP, BAAT C DE. Ontwikkeling, fysiologie en celactiviteit van bot. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2005; 112: 258-263.

## Inleiding

Botten zijn cruciaal voor het menselijk lichaam en hebben drie hoofdfuncties die van levensbelang zijn. De eerste bestaat uit het beschermen van de inwendige organen, het geven van vorm aan het lichaam en het mogelijk maken van lichaamsbewegingen en van het bewegen van het lichaam in de ruimte. Dit is de skeletfunctie. Ten tweede is er de beenmergfunctie. Beenmerg is een belangrijk deel van de botten. Hierin vindt bloedaanmaak of hematopoëse plaats. Ten derde dienen de botten als opslagplaats van onder andere calcium en fosfaten (Lappe, 2001; Daci *et al*, 2002; Phan *et al*, 2004). Botweefsel bestaat voornamelijk uit hydroxylapatiet en verschillende extracellulaire eiwitten die een matrix vormen. De meeste van deze eiwitten worden gevormd door rijpe osteoblasten en worden daarna opgeslagen om de botmatrix te kunnen vormen (Phan *et al*, 2004).

Om hun sterkte en architectuur te behouden, dienen botten continu te worden vervangen. Dit proces wordt remodelering genoemd en het vindt plaats door een evenwicht van twee tegengestelde mechanismen: botvorming door osteoblasten en botafbraak door osteoclasten (Daci *et al*, 2002; Phan *et al*, 2004). Osteoblasten ontwikkelen zich uit mesenchymale stamcellen, terwijl osteoclasten een hematopoëtische oorsprong hebben. Bij een verstoord evenwicht tussen botvorming en botafbraak ontstaan botafwijkingen als osteoporose, osteosclerose en osteopetrose. Osteoporose ontstaat bij een toegenomen botafbraak of een relatieve

afname van botvorming. Toegenomen botvorming leidt tot osteosclerose. Osteopetrose vindt zijn oorzaak in een defect in de osteoclastogenese of in niet-functionele osteoclasten (Miyamoto en Suda, 2003).

In dit artikel zullen achtereenvolgens aan de orde komen: de ontwikkeling en de fysiologische aspecten van bot, de ontwikkeling van osteoblasten en osteoclasten en hun rol in het botmetabolisme.

## Ontwikkeling van bot

Tijdens de embryogenese worden twee anatomisch verschillende typen botten gevormd: pijpbeenderen en platte beenderen. Deze typen ontstaan op verschillende wijzen.

Pijpbeenderen ontwikkelen zich door een proces van botvorming uit kraakbeen: endochondrale ossificatie. Mesenchymale stamcellen differentiëren zich op een bepaald moment in chondroblasten en vervolgens in chondrocyten. Deze cellen zijn ingebouwd in een matrix en vormen zo embryonaal kraakbeenweefsel. In een specifiek gebied van het kraakbeen, de groeiplaat, blijven cellen delen en matrix afzetten. Hierdoor wordt het embryonale kraakbeenweefsel langer en verschuift de groeiplaat naar de uiteinden. De chondrocyten in het centrum van het beginnende botstuk sterven af en op deze plaats vindt calcificatie plaats. Uit het bloed dringen vervolgens osteoclasten het beginnende botstuk binnen en breken de gecalcificeerde matrix af. Osteoblasten beginnen direct hierna op deze plek weer een

matrix van collageen te vormen. Deze osteoblasten bouwen zich in de collageenmatrix en worden dan osteocyten genoemd. Er vindt weer calcificatie plaats en op die manier ontstaat er een trabeculaire botstructuur: de primaire spongiosa. Door remodelering ontstaat vervolgens een meer georganiseerd weefsel, het lamellaire bot. Ook hierbij vindt zowel botafbraak door osteoclasten als botvorming door osteoblasten plaats. Het nu ontstane bot heet secundair bot en de botbalkjes worden secundaire spongiosa genoemd (Weinans, 1999).

Platte beenderen ontstaan door zogenaamde endosmale osteogenese. Hierbij is er geen kraakbeen tussenfase, maar vormen de mesenchymale stamcellen direct losmazig collageen. Osteoblasten komen ingebed te liggen in het gevormde, gemineraliseerde netwerk en vormen vervolgens een nieuwe botmatrix. Hieruit ontstaat door remodelering een georganiseerde botstructuur, evenals bij endochondrale ossificatie (Weinans, 1999).

Osteoclasten spelen in het embryonale stadium niet alleen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van botweefsel, maar ook bij de vorming van het beenmerg en dus bij de hematopoëse. Tijdens de botvorming raakt het te vormen bot op een gegeven moment ook gevasculariseerd. Deze vaatgroei komt tot stand met behulp van groeifactoren, de 'vascular endothelial growth factors'. Dankzij deze vascularisatie kunnen via het bloed osteoclasten worden aangevoerd. Deze beginnen met het afbreken van bot waardoor ze op die plaats een mergholte creëren. De holte wordt gevuld met hypertrofische en gemineraliseerde chondrocyten, waarna hematopoëtische stamcellen zich vastzetten in de stromacellen van het nieuw gevormde beenmerg. Op dat moment begint de hematopoëse in het beenmerg. Dit wordt medullaire hematopoëse genoemd. Als er geen (functionele) osteoclasten aanwezig zijn, wordt er dus geen mergholte gevormd en dient de hematopoëse extramedullair plaats te vinden. Dit gebeurt dan in de milt, de lever en de nieren (Miyamoto en Suda, 2003).

## Fysiologie en mechanische belasting van bot

In de literatuur is veel aandacht besteed aan de belangrijke rol die osteoblasten, osteoclasten en allerlei deze cellen beïnvloedende stoffen hebben in de botfysiologie. De orthopeed Frost (2001) nuanceerde deze importantie echter vanuit een fysiologisch perspectief. Uit onderzoek is gebleken dat mechanische belasting een belangrijke rol speelt bij de botvorming. Bot remodelleert voortdurend en past zich hierdoor steeds aan aan de mate van belasting en ontwikkelt hiervoor een zo sterk mogelijke architectuur. Dit is in overeenstemming met de oude wet van Wolff (1892): op geleide van de belasting wordt botweefsel aangemaakt op plaatsen waar meer bot nodig is en wordt botweefsel afgebroken op plaatsen waar het niet (meer) nodig is. Frost (2001) vergeleek bot met een auto. Ten eerste stelde hij dat normaal bot zo is gebouwd dat het sterk genoeg is om te voorkomen dat langdurige belasting leidt tot spontane

fracturen. Ten tweede stelde hij dat de biologische mechanismen die bot deze sterkte geven niet kunnen plaatsvinden zonder effectorcellen en bepaalde niet-mechanische invloeden, zoals een auto niet kan rijden zonder motor, benzine en wielen. Met effectorcellen worden de osteoblasten en osteoclasten bedoeld. Niet-mechanische beïnvloedende factoren zijn bijvoorbeeld genexpressie, geslacht, leeftijd, etniciteit, hormonen, vitaminen, mineralen, calcium in de voeding, lipiden, cytokinen, medicatie en interacties tussen cellen. De biologische mechanismen worden in een negatief feedbacksysteem aangestuurd door de mate van belasting van het bot, zoals een auto wordt aangestuurd door het stuur, het gaspedaal en de rem. Verder kunnen de meeste niet-mechanische factoren deze aansturing wel bevorderen of reguleren, maar nooit vervangen. Vergelijkbaar kunnen de motor en de brandstof een auto niet de opdracht geven een bepaalde richting op te gaan en niet het moment bepalen waarop dit moet gebeuren.

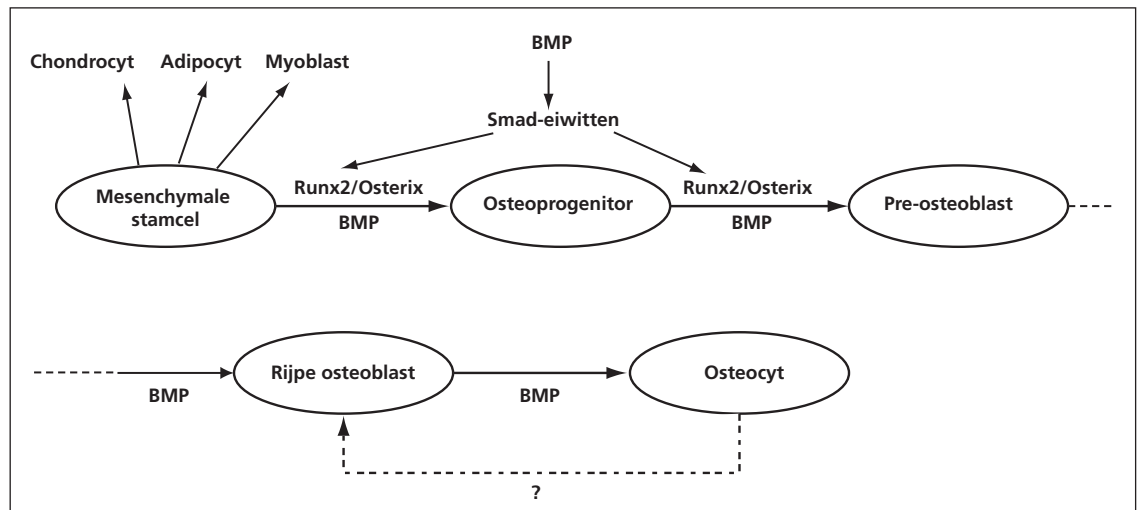
Twee biologische mechanismen die de sterkte van bot bepalen zijn modellering en remodelering. Het eerste proces vormt op bepaalde plaatsen bot via osteoblasten en resorbeert bot op andere plaatsen via osteoclasten. Hierdoor kan het botoppervlak in de ruimte veranderen, bijvoorbeeld in grootte en vorm. Remodelering zorgt voor de ombouw van bot waarbij osteoclasten een stukje (oud of beschadigd) bot resorberen en vervolgens osteoblasten het ontstane gat opvullen met nieuw bot. De verhouding tussen afbraak en botvorming is normaal gesproken in evenwicht, maar kan ook neigen naar één van beide kanten. De processen van modellering en remodelering worden, zoals gezegd, aangestuurd door de belasting die op het bot wordt uitgeoefend. Spieren zijn hierbij verantwoordelijk voor de grootste belasting. Zowel modellering als remodelering hebben voor deze belasting bepaalde grenswaarden waarboven of waaronder deze processen in gang worden gezet. Deze weergave van de wet van Wolff met behulp van een evenwicht wordt mechanobalans ('mechanostat') genoemd. De gemiddelde grenswaarden zijn mogelijk genetisch bepaald. Ook vele andere factoren, bijvoorbeeld oestrogenen, groeihormonen, androgenen en bepaalde medicamenten, kunnen de mechanobalans beïnvloeden en reguleren, mogelijk deels door de grenswaarden te veranderen (Weinans, 1999; Jee, 2000; Frost, 2001).

Concluderend: de bestudering van alléén de effectorcellen biedt zelden een verklaring voor botaandoeningen als osteopenie en osteoporose en voor een slechte botgenezing.

## Differentiatie en regulering van osteoblasten

Osteoblasten zijn gespecialiseerde stromacellen die exclusief zorgen voor de vorming, de afzetting en de mineralisatie van botweefsel. Ze komen voort uit dezelfde basiscellen als chondrocyten, namelijk de mesenchymale stamcellen. De differentiatie van de stamcellen wordt gereguleerd door activering van

Afb. 1. Schematische weergave van de osteoblastogenese.



specifieke transcriptiefactoren en eiwitten. Wanneer de osteoblastogenese eenmaal in gang is gezet, prolifereren en differentiëren voorlopercellen, de zogenoemde osteoprogenitoren, snel tot pre-osteoblachten (afb. 1). Pre-osteoblachten zijn de directe voorlopers van osteoblachten. Pre-osteoblachten kunnen echter geen botmatrix vormen en ze delen slechts in beperkte mate. Rijpe osteoblachten kunnen dit wel en beschikken daarmee over het exclusieve vermogen om botweefsel te vormen. Als rijpe osteoblachten de botmatrix hebben gevormd, differentieert een deel van deze cellen verder. Deze bouwen zich in in de nieuw gevormde extracellulaire botmatrix. Ze kunnen geen bot vormen of afbreken en worden osteocyten genoemd. Hun taak is de architectuur van het bot in stand te houden en ervoor te zorgen dat bot zich kan aanpassen aan mechanische en chemische invloeden. Osteocyten blijven vaak gedurende jaren in de botmatrix aanwezig, maar ze kunnen ook eerder afsterven. Men neemt aan dat osteocyten niet kunnen teruggedifferentiëren in osteoblachten, hoewel er enkele onderzoeksresultaten zijn die suggereren dat dit proces wel kan plaatsvinden (Phan *et al.*, 2004).

Er zijn vele cytokinen en andere stoffen bekend die de proliferatie en differentiatie van osteoprogenitoren tot pre-osteoblachten en rijpe osteoblachten bevorderen. 'Bone morphogenic proteins' (BMP) vormen een groep cytokinen die dit doen. Deze eiwitten maken deel uit van de 'transforming growth factor- $\beta$ '-familie (TGF- $\beta$ ). Gebleken is dat zij bij de aanleg van het skelet een belangrijke rol spelen in de differentiatie van mesenchymale stamcellen tot osteoblachten en chondrocyten. BMP beïnvloeden tevens de activering van twee essentiële transcriptiefactoren, namelijk Runx2 en Osterix. Deze twee transcriptiefactoren spelen eveneens een belangrijke rol bij het in gang zetten van de differentiatie van mesenchymale stamcellen tot osteoblachten. Ook de zogenaamde Smad-eiwitten zijn belangrijke transcriptiefactoren. Er zijn aanwijzingen dat er bij de osteoblastogenese een nauwe wisselwerking bestaat tussen Runx2 en BMP die verloopt via Smad-eiwitten. Het precieze mechanisme moet nog worden opgehelderd. Daarnaast zijn er in verschillende onderzoeken mechanismen voor de osteoblastogenese ontdekt die

onafhankelijk zijn van Runx2 en Osterix. Van de eiwitten Sonic en Indian Hedgehog is ook bewezen dat ze van belang zijn voor de botvorming. Deze eiwitten spelen voornamelijk een rol bij de differentiatie van chondrocyten en osteoblachten en bij de endochondrale ossificatie. Ook is aangetoond dat het thyroidstimulerend hormoon onafhankelijk van Runx2 en Osterix de osteoblastogenese kan remmen. Hoewel Runx2 en Osterix onmisbare schakels zijn in de osteoblastogenese, lijken er dus nog meer mechanismen te bestaan. Kortom, de exacte werking van de osteoblastogenese is nog steeds niet geheel bekend (Katagiri en Takahashi, 2002; Phan *et al.*, 2004). De belangrijkste wel bekende mechanismen zijn schematisch weergegeven in afbeelding 1.

### Differentiatie en regulering van osteoclasten

Osteoclasten worden gevormd door fusie van mononucleaire voorlopercellen die voortkomen uit hematopoëtische stamcellen (afb. 2). De osteoclastogenese vindt plaats in het bot op microniveau, waar de voorlopercellen na interactie met osteoblachten en stromacellen kunnen differentiëren tot osteoclasten (Roux en Orsel, 2000; Katagiri en Takahashi, 2002; Troen, 2003; Miyamoto en Suda, 2003; Phan *et al.*, 2004). De regulering van de botafbraak door osteoclasten omvat een complex geheel van interacties tussen hormonen, cytokinen, osteoblachten, stromacellen en osteoclasten. De afgelopen jaren is veel vooruitgang geboekt in de kennis hieromtrent, waardoor de differentiatie, de activering en de werking van osteoclasten steeds meer zijn opgehelderd. Van een aantal genen is gebleken dat zij essentieel zijn voor de differentiatie van osteoclasten. Dit zijn de genen voor diverse transcriptiefactoren, voor de groeifactoren 'macrophage colony stimulating factor' (M-CSF) en 'receptor activator of NF $\kappa$ B ligand' (RANKL) en voor de 'receptor activator of NF $\kappa$ B' (RANK) (Katagiri en Takahashi, 2002; Helfrich, 2003; Troen, 2003).

De differentiatie van osteoclasten wordt gestimuleerd door RANKL en geremd door osteoprotegerine. RANKL wordt geproduceerd en tot expressie gebracht

door osteoblasten en stromacellen in respons op vele hormonen en andere stoffen (afb. 2). Osteoblasten stimuleren dus indirect de osteoclastogenese. RANKL bindt zich aan de transmembraanreceptor RANK van de osteoclastprecursor. Door deze interactie wordt zowel de differentiatie als de activering van osteoclasten geïnduceerd (Roux en Orcel, 2000; Katagiri en Takahashi, 2002; Helfrich, 2003; Miyamoto en Suda, 2003; Troen, 2003; Phan *et al.*, 2004).

Osteoprotegerine is een eiwit dat fungeert als receptor voor RANKL en dat daardoor competitief is met RANK. Het is een remmer van RANKL en dus ook van de ontwikkeling van osteoclasten en de daaropvolgende botafbraak. Veel factoren die de werking van RANKL stimuleren, remmen tevens de werking van osteoprotegerine, waardoor deze factoren de osteoclastogenese dus op twee manieren bevorderen (Roux en Orcel, 2000; Katagiri en Takahashi, 2002; Helfrich, 2003; Miyamoto en Suda, 2003; Troen, 2003; Phan *et al.*, 2004).

M-CSF is naast RANKL een tweede essentiële factor in de differentiatie van osteoclasten. De stof wordt afgescheiden door osteoblasten en bindt zich aan een receptor op de hematopoëtische stamcellen, namelijk M-CSF-receptor. De combinatie van RANKL en M-CSF stimuleert de differentiatie tot osteoclasten en verlengt de levensduur van de osteoclasten (Roux en Orcel, 2000; Katagiri en Takahashi, 2002; Miyamoto en Suda, 2003; Troen, 2003; Phan *et al.*, 2004). Ook hierbij hebben de osteoblasten dus een stimulerend effect op de ontwikkeling van osteoclasten.

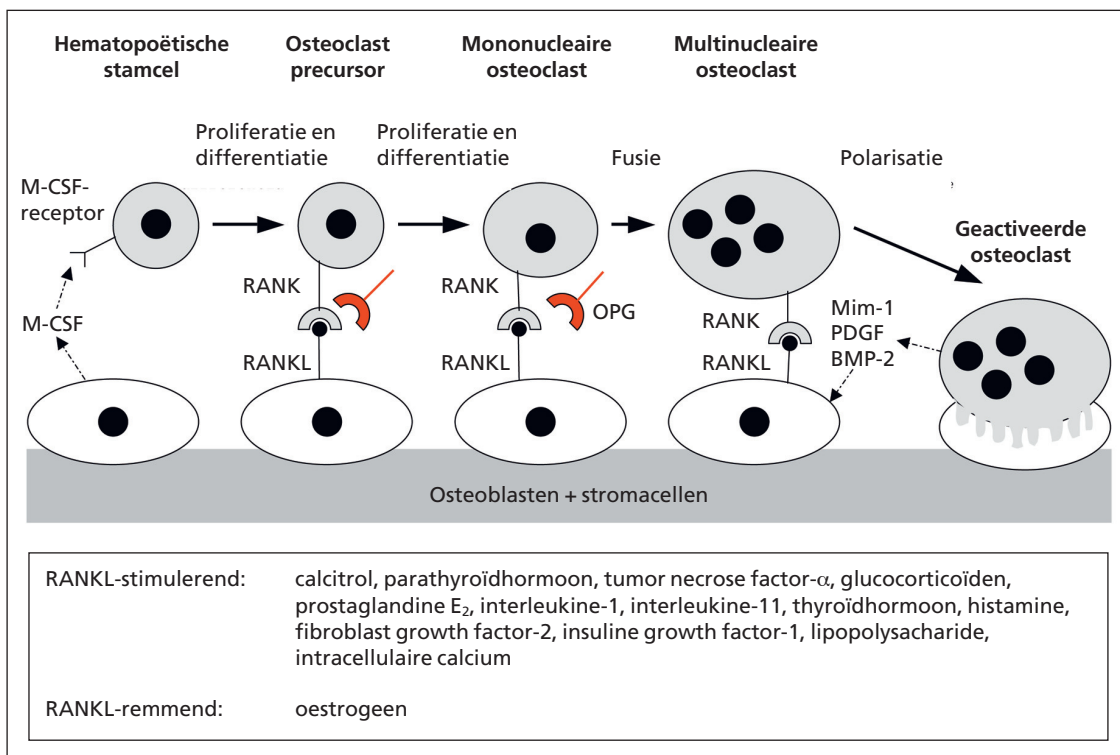
Verder zijn er nog diverse cytokinen die de vorming en functie van osteoclasten reguleren. Bij ontstekingen komen lipopolysaccharide en de cytokinen interleukine-1 en 'tumor necrosis factor- $\alpha$ ' verhoogd voor. Deze factoren hebben een stimulerende rol bij de differentiatie en activering van osteoclasten. Ook onderdelen

van de TGF- $\beta$ -familie, zoals TGF- $\beta$  en BMP, spelen een belangrijke rol bij de osteoclastogenese (Katagiri en Takahashi, 2002; Troen, 2003; Phan *et al.*, 2004).

Oestrogenen hebben een effect op de botafbraak doordat ze de productie van diverse cytokinen en groeifactoren remmen. Daarnaast is er nog een discussie of oestrogenen ook een directe invloed hebben op osteoclasten. Kathepsine K is een proteïnase dat osteoclasten gebruiken bij de botafbraak. Tot slot hebben ook aan de leeftijd gerelateerde veranderingen invloed op de functie van osteoclasten. Een kleinere hoeveelheid circulerend testosteron en oestrogeen, een verhoogde secretie van interleukine-6 en interleukine-11, een verlaagd gehalte aan osteoprotegerine in beenmerg en een verhoogde expressie van RANKL dragen bij aan een toename van de activiteit van osteoclasten (Troen, 2003).

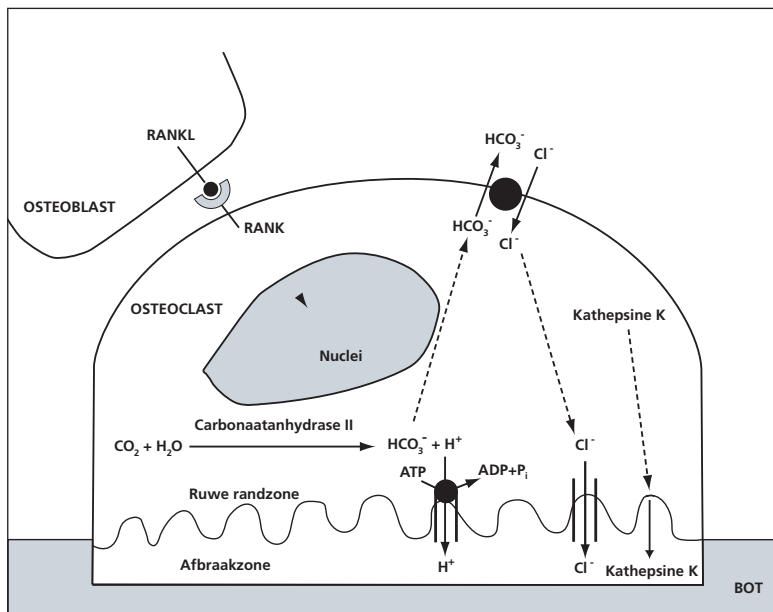
### Interactie tussen osteoclasten en osteoblasten

Ten slotte dient nog te worden vermeld dat er een ingewikkeld interactiemechanisme bestaat tussen osteoclasten en osteoblasten. Zoals al eerder gemeld, is bij een normale homeostase de botvorming door osteoblasten even groot als de botafbraak door osteoclasten. Men neemt aan dat dit evenwicht in stand wordt gehouden door subtiële signaleringsmechanismen tussen osteocyten, osteoblasten en osteoclasten. Over de werking van deze signalen bestaan diverse hypothesen. Een bepalende rol lijkt hierbij te zijn weggelegd voor de matrixeiwitten, die vooral tijdens de botvorming worden aangemaakt door osteocyten. Deze eiwitten zouden kunnen vrijkomen dan wel zich kunnen verplaatsen tijdens botafbraak of na (micro)trauma's. Vervolgens zouden ze dan voorlopercellen van osteoblasten en/of osteoclasten kunnen stimuleren. Een



Afb. 2. Schematische weergave van de osteoclastogenese.

M-CSF = membrane bound macrophage colony stimulating factor  
 RANK = receptor activator of NF $\kappa$ B  
 RANKL = receptor activator of NF $\kappa$ B ligand  
 OPG = osteoprotegerine  
 Mim-1 = chemokine myeloid protein-1 precursor  
 PDGF = platelet-derived growth factor  
 BMP-2 = bone morphogenic proteins 2



**Afb. 3. Schematische weergave van botafbraak door een osteoclast.**

**ATP = adenosinetrifosfaat**  
**ADP = adenosinedifosfaat**

andere hypothese is dat osteocyten mechanische sensoren zouden bevatten waarmee ze de grootte van mechanische stimuli kunnen detecteren. Aan de hand hiervan zouden dan omringende osteoblasten dan wel osteoclasten worden gestimuleerd. Ook zou het kunnen zijn dat osteoclasten geheel willekeurig botmatrix afbreken, waarna osteoblasten op die plek matrix aanmaken op geleide van de belasting die lokaal wordt uitgeoefend (Weinans, 1999).

Het interactiemechanisme tussen osteoclasten en osteoblasten bestaat ook op moleculair niveau. Zo produceren osteoblasten zowel M-CSF als RANKL, die beide noodzakelijk zijn voor de ontwikkeling van osteoclasten. Osteoclasten daarentegen scheiden BMP, 'chemokine myeloid protein-1 precursor' en 'platelet-derived growth factor' af. Al deze stoffen beïnvloeden de ontwikkeling van de osteoblasten (afb. 2). Osteoblasten zijn dus essentiële effectorcellen voor de osteoclastogenese, terwijl omgekeerd osteoclasten ook een, overigens nog niet opgehelderde, rol hebben in de vorming en activering van osteoblasten (Troen, 2003).

### Botafbraak door osteoclasten

De botafbraak door osteoclasten begint met de hechting van osteoclasten aan het botoppervlak. Ze hechten zich aan het bot met behulp van diverse receptoren. Het precieze moleculaire mechanisme van dit proces is nog niet volledig duidelijk. Na de hechting ondergaan de osteoclasten specifieke morfologische veranderingen. In de osteoclasten ontstaan drie membraanzones met elk een eigen functie. Het eerste is de verzegelingzone ('sealing zone') die veel filamenteus actine bevat en zorgt voor een stevige interactie tussen de cellen en de matrix, waardoor het botoppervlak als het ware wordt afgesloten van zijn omgeving. De tweede membraanzone is de basolaterale zone. Dit deel staat in contact met de omgeving en is het 'lichaam' van de osteoclast. De functioneel belangrijkste zone is de ruwe randzone ('ruffled zone'), het afbrekende deel van de osteoclast.

Deze zone heeft uitstulpingen die in de botmatrix doordringen (Helfrich, 2003; Phan *et al*, 2004).

Na de morfologische veranderingen begint het afbraakproces, waarbij de eerste stap het afbreken van hydroxylapatiet is. Dit begint met de productie van protonen ( $H^+$ ) en bicarbonaat ( $HCO_3^-$ ) uit koolstofdioxide ( $CO_2$ ) en water ( $H_2O$ ). Deze reactie vindt plaats onder invloed van het enzym carbonaatanhydrase II. De ontstane protonen komen door een speciaal pompsysteem in de ruwe randzone terecht, waardoor deze zone een hoge zuurgraad krijgt. Dit pompsysteem bestaat uit een adenosinetrifosfatase-kanaal. Het 'pompen' van de protonen in de ruwe randzone is een actief proces en kost dus energie. Deze energie wordt geleverd door het vrijmaken van fosfaat (P) uit adenosinetrifosfaat. Adenosinetrifosfaat wordt hierbij gereduceerd tot adenosinedifosfaat. Het door carbonaatanhydrase II ontstane bicarbonaat wordt via een speciaal transport uitgewisseld tegen chloride, waardoor bicarbonaat wordt afgegeven aan de omgeving. De hierdoor ontstane overmaat intracellulair chloride wordt weer afgegeven aan de ruwe randzone. Dit is een passief proces en kost dus geen energie. Door deze mechanismen kunnen osteoclasten een hoge zuurgraad handhaven en zuren uitscheiden waardoor de anorganische matrix kan worden afgebroken (afb. 3) (Teitelbaum *et al*, 1997; Helfrich, 2003; Phan *et al*, 2004).

Na de afbraak van hydroxylapatiet beginnen de osteoclasten met de afbraak van de organische matrix, die voor ongeveer 90% uit collageen bestaat. Hoe dit deel van de botafbraak precies werkt, is nog niet geheel duidelijk, maar in ieder geval zijn er proteolytische activiteiten noodzakelijk. Het meest belangrijk hierbij zijn de matrix-metalloproteinasen en kathepsine K (Teitelbaum *et al*, 1997; Phan *et al*, 2004).

### Samenvattende slotbeschouwing

De sterkte van bot wordt bepaald door de biologische mechanismen van modellering en remodelering. Deze mechanismen vinden plaats via osteoblasten en osteoclasten en worden aangestuurd door de belasting die vooral door de spierwerking op het bot wordt uitgeoefend. De verhouding tussen botafbraak en botvorming is normaal gesproken in evenwicht.

Osteoblasten komen voort uit mesenchymale stamcellen en de proliferatie en differentiatie tot osteoblasten worden door een samenspel van veel stoffen aangestuurd. Als rijpe osteoblasten botmatrix hebben gevormd, differentieert een deel verder tot osteocyten die de architectuur van het bot in stand houden en ervoor zorgen dat het bot zich kan aanpassen aan mechanische en chemische invloeden.

Osteoclasten komen voort uit hematopoëtische stamcellen. De regulering van botafbraak omvat een complex geheel van interacties tussen hormonen, cytokinen, osteoblasten, stromacellen en osteoclasten. Na morfologische veranderingen van de osteoclasten vindt eerst afbraak van hydroxylapatiet plaats en daarna van de organische matrix.



## Literatuur

- DACI E, CROMPHAUT S VAN, BOUILLON R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. *Horm Res* 2002; 58 Suppl 1: 44-51.
- FROST HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001; 262: 398-419.
- HELFRICH MH. Osteoclast diseases. *Microsc Res Tech* 2003; 61: 514-532.
- JEE WSS. Principles in bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000; 1: 11-13.
- KATAGIRI T, TAKAHASHI N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis* 2002; 8: 147-159.
- LAPPE JM. Pathophysiology of osteoporosis and fracture. *Nurs Clin North Am* 2001; 36: 393-400.
- MIYAMOTO T, SUDA T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* 2003; 52: 1-7.
- PHAN TCA, XU J, ZHENG MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histol Histopathol* 2004; 19: 1325-1344.
- ROUX S, ORCEL P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2000; 2: 451-456.
- TEITELBAUM SL, TONDRAVI MM, ROSS FP. Osteoclasts, macrophages, and the molecular mechanisms of bone resorption. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 381-388.
- TROEN BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol* 2003; 38: 605-614.
- WEINANS H. Groei, stofwisseling en adaptatie van botweefsel. In: Baat C de, Kalk W (red). *Geriatrische tandheelkunde. Problematiek van ouder worden en mondgezondheid*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1999.
- WOLFF J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: A. Hirschwald, 1892.

## Development, physiology, and cell-activity of bone

Bones are of crucial importance for the human body, providing skeletal support, serving as a home for the formation of haematopoietic cells, and reservoiring calcium and phosphate. Long bones develop by endochondral ossification. Flat bones develop by intramembranous ossification. Bone tissue contains hydroxyapatite and various extracellular proteins, producing bone matrix. Two biological mechanisms, determining the strength of bone, are modelling and remodelling. Modelling can change bone shape and size through bone formation by osteoblasts at some sites and through bone destruction by osteoclasts at other sites. Remodelling is bone turnover, also performed by osteoclasts and osteoblasts. The processes of modelling and remodelling are induced by mechanical loads, predominantly muscle loads. Osteoblasts develop from mesenchymal stem cells. Many stimulating factors are known to activate the differentiation. Mature osteoblasts synthesize bone matrix and may further differentiate into osteocytes. Osteocytes maintain structural bone integrity and allow bone to adapt to any mechanical and chemical stimulus. Osteoclasts derive from haematopoietic stem cells. A number of transcription and growth factors have been identified essential for osteoclast differentiation and function. Finally, there is a complex interaction between osteoblasts and osteoclasts. Bone destruction starts by attachment of osteoclasts to the bone surface. Following this, osteoclasts undergo specific morphological changes. The process of bone destruction starts by acid dissolution of hydroxyapatite. After that osteoclasts start to destruct the organic matrix.

## Summary

Key words:

- Bone resorption
- Bone metabolism