

Bot leeft

Door Els van den Brink, gepubliceerd in C2W op 23 december 2006

Bot is regelmatig aan vervanging toe. Maar botcellen vervangen het bot alleen maar als het bot mechanisch wordt belast. Gebeurt dat niet, dan moeten wetenschappers soms een handje helpen door tissue engineering.

Bewegen is gezond. Het versterkt je longen, je spieren en je hart en vermindert de kans op hart- en vaatziekten. Minder bekend is echter het feit dat beweging, beter gezegd mechanische belasting, ook van groot belang is voor je botten. "Bot dat niet meer belast wordt, verslont: het verzwakt en kan zelfs verdwijnen", stelt Jenneke Klein-Nulend, professor botcelbiologie binnen de Skeletal Tissue Engineering Group Amsterdam (STEGA) van de Vrije Universiteit Amsterdam.

Bot is helemaal niet zoonantastbaar als het eruit ziet. Het is levend weefsel, dat continue in goede conditie moet worden gehouden. Ontstaat er ergens in het bot een scheurtje door 'materiaalmoetheid', dan wordt direct het oude bot op die plek afgebroken en vervangen door nieuw bot. Naar schatting vervangen we zo per jaar gemiddeld 25 procent van onze botmassa. Dat botvervangingsproces wordt echter alleen in gang gezet door mechanische belasting. Vandaar dat bijvoorbeeld tennissers meer botmassa hebben in de arm waarmee ze het racket vasthouden, terwijl astronauten door de gewichtsloosheid in de ruimte veel botmassa verliezen.

Dirigent

Verantwoordelijken voor het botvervangingsproces zijn de botcellen. Bot bestaat grotendeels uit een harde matrix van collageen met kalk eromheen. Die matrix is aan de buitenkant redelijk massief, met daarbinnen een sponsachtige kern die is opgevuld met beenmerg en vet. Door dit harde botweefsel lopen allemaal bloedvaten met daaromheen een netwerk van minuscule holtes en kanaaltjes. In die holtes zitten osteocyten, de belangrijkste botcellen. Osteocyten hebben een belangrijke dirigerende rol in het botvervangingsproces. Twee andere botcellen doen het uitvoerende werk: de osteoclasten, die bot kunnen afbreken, en de osteoblasten, die bot kunnen aanmaken.

Osteocyten kunnen precies voelen of een bot mechanisch wordt belast en vertalen dat naar een signaal voor de osteoclasten en osteoblasten. Jenneke Klein-Nulend wil graag weten hoe ze dat precies doen. Een tipje van de sluier heeft ze ondertussen kunnen oplichten. De osteocyten liggen in de holtes en kanaaltjes binnen in het bot, met daar omheen een dun laagje vloeistof. Door mechanische belasting komt het bot een beetje onder druk te staan, waardoor deze vloeistof naar buiten stroomt, net als bij een spons. Dit veroorzaakt wrijving langs de wand van de osteocyten en een lichte vervorming. Deze wrijving en vervorming zorgen er uiteindelijk voor dat de osteocyten signalen gaan afgeven. Ze scheiden bijvoorbeeld prostaglandines uit, die osteoblasten aan het werk zetten om nieuw bot te maken, en stikstofoxide, waardoor de osteoclasten stoppen met de botafbraak.

Osteocyten blijken ook een van de boosdoeners te zijn bij osteoporose, overmatige botontkalking. Jenneke Klein-Nulend ontdekte dat bij osteoporosepatiënten de osteocyten niet meer goed reageren op de signalen van mechanische belasting. Ze hoopt dat haar onderzoek duidelijk zal maken hoe dat komt. Daarvoor staan onder andere een aantal experimenten gepland met osteocyten onder condities van gewichtsloosheid, tijdens de komende ruimtevlucht van de ESA in oktober 2007.

Prikkels

Mechanische belasting is niet alleen belangrijk voor het natuurlijke proces van botafbraak en botaanmaak. Wetenschappers die de natuur een handje helpen door tissue engineering moeten er ook rekening mee houden. Het idee achter tissue engineering is om stamcellen in combinatie met dragermateriaal in een bioreactor (of direct in het lichaam) te laten uitgroeien tot nieuw weefsel, in dit geval botweefsel, en dat vervolgens te implanteren bij een patiënt.

Bot dat is ontstaan door tissue engineering moet na implantatie weer net zo stevig zijn als de rest van het skelet, zodat de osteocyten de mechanische prikkels op een goede manier kunnen interpreteren. Collega's van Klein-Nulend onderzoeken daarom wat het effect is van mechanische belasting op de ontwikkeling van stamcellen tot verschillende soorten botcellen tijdens het proces van tissue engineering.

Klein-Nulend: "Tissue engineering lijkt op botgroei bij kinderen. Voor een groeiend skelet is mechanische belasting cruciaal, al weten we nog niet precies hoe. Dat geldt ook voor tissue engineering." Goede groeiomstandigheden en mechanische belasting in de bioreactor, bijvoorbeeld door een vloeistofstroom, zijn dus van groot belang. Het lichaam kan daar echter ook zelf voor zorgen. Jenneke Klein-Nulend: "Wij injecteren het dragermateriaal en de stamcellen direct ergens in het lichaam. Het lichaam is dan dus zelf de bioreactor."

Wervels

Klein-Nulend hoopt op deze manier te komen tot een behandelmethodede voor wervelkolomproblemen. Veel patiënten met rugklachten hebben versleten tussenwervelschijven, waardoor de wervels elkaar aanraken en zelf ook verder slijten, wat veel pijn veroorzaakt. Het uiteindelijke doel is om zowel de wervels als de tussenwervelschijven door tissue engineering te herstellen, maar dat is behoorlijk complex. De onderzoekster heeft binnenkort al wel een noodoplossing voor deze patiëntengroep in de aanbieding, in de vorm van *spinal fusion*. Daarbij worden twee wervels met een verbindingsstuk helemaal vastgezet. Klein-Nulend injecteert daarvoor stamcellen met dragermateriaal in een soort doosje tussen beide wervels, waarbinnen dit tot bot kan uitgroeien. "Daar zijn we al heel ver mee. We hebben het nog niet bij patiënten getest, maar al wel bij grote proefdieren, zoals een geit," vertelt ze.

Clemens van Blitterswijk, hoogleraar Biocompatibiliteit aan de Universiteit Twente en oprichter van het bedrijf IsoTis waar hij inmiddels alleen nog wetenschappelijk adviseur is, heeft al wel de stap naar patiënten gemaakt. Binnenkort publiceert hij de resultaten van zijn eerste klinische studie. Op basis van beenmergstamcellen kon hij kaakbotweefsel laten groeien tot een volume van 5 cc. Toch vielen de resultaten uiteindelijk tegen. "De methode was wel veilig voor de patiënten, maar de botcellen groeiden na implantatie nauwelijks verder, terwijl we dat eerder bij proefdieren wel hadden gezien", legt Van Blitterswijk uit. Hij hoopt over een jaar of twee een beter resultaat te behalen. "Het resultaat laat wel zien hoe belangrijk zulke klinische experimenten zijn. Dierproeven zijn altijd maar gedeeltelijk voorspellend."

Stamcellen en botcellen

Beenmerg is de klassieke bron voor stamcellen, maar Jenneke Klein-Nulend gebruikt stamcellen uit vet. "Vetstamcellen hebben het voordeel dat je ze in grotere hoeveelheden uit het lichaam kunt isoleren. Je hoeft ze niet op te kweken voordat je ze terugplaatst in het lichaam. Zo is er minder kans op infectie en is er maar één operatie nodig in plaats van twee." Clemens van Blitterswijk is enthousiast over het idee, maar plaatst wel een kanttekening. "Tot nu toe is alleen nog voor gekweekte vetstamcellen aangetoond dat ze bot kunnen vormen. Men moet nog laten zien dat het ook werkt met cellen die direct uit het lichaam afkomstig zijn. Maar de data worden wel steeds overtuigender."

Botcellen kweken is één ding, maar zonder de nodige bloedtoevoer zullen deze cellen het niet lang overleven. "Normaal gesproken zit in ons lichaam elke cel op hooguit 0,2 mm afstand van een bloedvat. Dat is een probleem als je bijvoorbeeld veertig cc bot wil implanteren in een heup", legt Van Blitterswijk uit. Trots vertelt hij dat zijn lab erin geslaagd is om met de botcellen bloedvaten mee te kweken. "We voegen endotheelcellen toe, die tijdens de kweek al haarvaatjes vormen. Dat gekweekte vaatnetwerk sluit goed aan bij het netwerk van de ontvanger en is ook functioneel, we kunnen er rode bloedcellen doorheen zien gaan."