

Nieuws uit de wetenschap: Actieve cytologische controle van de weefselspanning in de extracellulaire matrix

door Jeroen De Block DO-MRO

Over het algemeen genomen wordt het biomechanische gedrag van bindweefsel als antwoord op rek toegeschreven aan de moleculaire samenstelling en de organisatie van de extracellulaire matrix (ECM).

Een recent verschenen artikel in de Journal of Cellular Biochemistry bespreekt echter de mogelijke mechanismen waarbij de fibroblasten een eigen actieve rol spelen in de regulatie van de ECM.¹

hun enige functie. Ze moduleren ook tal van cellulaire processen zoals proliferatie, differentiatie, apoptose en celmigratie.⁴

Cellulaire controle

Het onderzoek van Langevin et al. laat zien dat de spanning van de ECM dus ook onder controle staat van de cel.¹ Fibroblasten in areolair bindweefsel zouden de spanning van de ECM reguleren



Tensegrity: mogelijk verklaringsmodel voor onze osteopatische behandeling

Jeroen De Block DO-MRO

Tensegrity

In de natuur worden cellen, weefsels en systemen samengesteld tot complexe systemen. Dit vertrekt vanuit het kleine, moleculaire en gaat uiteindelijk over in weefsels, systemen en organismen. Naarmate een systeem complexer wordt, ontstaan er steeds weer nieuwe eigenschappen.

De organisatie en opbouw van deze systemen gebeurt volgens de principes van de tensegrity. Dit beschrijft een structureel systeem samengesteld uit druk- en trekkrachten dat op deze manier zichzelf stabiliseert. De tensegrity bestaat zowel in het klein, bv. in de cel, als in het groot, myofasciaal.

De mechanobiologie kijkt reeds langer naar de invloed van mechanische krachten op de ECM en de cellen en de daaruit volgende reacties zoals differentiatie, inflammatie, wondgenezing, enz.

Donald Ingber's onderzoek naar cellulaire tensegrity liet zien dat een mechanische actie van de elementen van de tensegritystructuur metabole gevolgen heeft.²

De integrines zijn hier van groot belang. Dit zijn transmembranreceptoren die het cytoskelet verbinden met de ECM. Ze hebben onder andere een mechanische functie en geven prikkels door van cytoskelet naar ECM en vice versa.³ Maar dit is niet

door zich aan te passen aan veranderingen in weefsellengte. Deze functie zou een beschermende rol spelen in het minimaliseren van de osmotische zwelling van het weefsel, zoals gebeurt als de ECM op rek wordt gebracht.

Recent onderzoek van Langevin et al. toont aan dat fibroblasten de spanning van het bindweefsel dynamisch kunnen veranderen door snel hun cytoskelet te remoduleren, zonder in myofibroblasten te transformeren (zoals dit het geval is bij weefselsletsel).⁵

De spanningsmodulatie door fibroblasten is snel, zelfs binnen enkele minuten, als antwoord op veranderingen in weefsellengte binnen de grenzen van de fysiologie. De fibroblasten zetten uit en vlakken zich af, en deze veranderingen in vorm gaan samen met een verlaging van de bindweefselspanning.⁵

Deze reacties zijn specifiek voor losmazig bindweefsel, zoals dat te vinden is tussen de spieren, subcutaneus, rond bloedvaten, klieren en zenuwen, fascia, maar ook in de lamina propria van de muuzeuze membranen.

Regulatie van de extracellulaire vloeistof

De dynamische verandering in vorm van fibroblasten zou een actieve rol kunnen spelen in het reguleren van de extracellulaire

vloeistofstroom in het weefsel, en zou een beschermende rol hebben tegen zwelling als de matrix opgerekt wordt.¹

Eén van de eigenschappen van areolair bindweefsel is dat het veel losse collageen vezels bevat gevuld met glycosaminoglycanen (GAG's) die grote hoeveelheden water kunnen binden.

Het weefsel heeft dus de tendens om water aan trekken en op te zwellen.

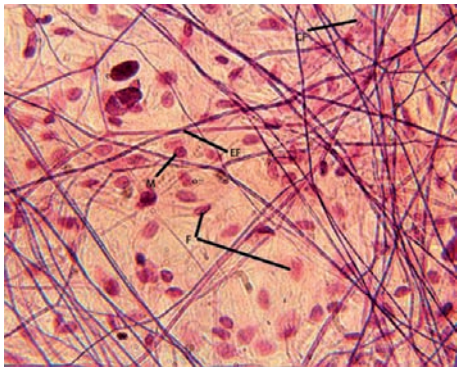
De spanning die de fibroblasten op het collageen netwerk overbrengen trekt de losse matrix samen en verhindert zo dat water in het weefsel komt. Een flinke daling van de extracellulaire vloeistofdruk zien we bij de start van een acute inflammatie en dit wordt geïnhibeerd als de cel-ECM-verbindingen verbroken worden door integrineblokkers.

Bij inflammatie en oedeemvorming is er dus ook sprake van vloeistof die in het weefsel gezogen wordt, en niet alleen door een verhoogde vasculaire permeabiliteit!

Mechanisme

Welk mechanisme ligt hier aan ten grondslag? Langevin et al. vergelijkt het areolaire bindweefselnetwerk als een soort van vlechtwerk of spons met poriën, deels gevormd door de fibroblasten (zie figuur 1). Door de grootte van de poriën te reguleren wordt overmatig zwellen van het weefsel vermeden in afwezigheid van inflammatie. Door inflammatoire mediators worden de integrinegestuurde cel-ECM-verbindingen verbroken, met als gevolg een daling van de matrixspanning en zwelling.

De fibroblasten reguleren dus enerzijds actief hun cel-ECM-verbindingen als reactie op rek. Anderzijds zouden ze kunnen remoduleren en uitzetten om de vergroting van de poriën in het weefsel te reguleren tot er een nieuwe balans in weefselspanning is bereikt.



Figuur 1 Los areolair bindweefsel. F: fibroblast (Bron: Biology Department, University of Massachusetts Amherst)

Blijft de vraag nog hoe fibroblasten getriggerd worden om de cel-ECM-verbindingen te verbreken en hun omvang te vergroten bij mechanische stress?

Op de eerste vraag varieert deze reactie waarschijnlijk al naargelang de kwalitatieve en kwantitatieve moleculaire eigenschappen van de cel en de ECM. Ook de osmotische druk van het weefsel zou een rol kunnen spelen.

Op de tweede vraag wordt een autocriene oplossing voorgesteld. Als gevolg van mechanische stress zou een extracellulaire release van ATP volgen. ATP kan vervolgens celreceptoren activeren en een verhoogde concentratie Ca^{2+} in het cytosol geven.

Dit geeft uiteindelijk een activatie van membraankanalen om het celvolume te veranderen of herstellen.

Osteopatische relevantie

De relatie van de cel met de ECM is voor ons zeer belangrijk. Ze zijn immers onlosmakelijk met elkaar verbonden en beïnvloeden elkaar altijd wederzijds.

Deze nieuwe gegevens geven ons een duidelijker levend beeld van hoe het weefsel reageert op een mechanische prikkel. Ons aangrijpingspunt is immers vaak het bindweefsel, de fascia.

Via de tensegrity is er een mogelijk verklaringsmodel voor onze osteopatische behandeling.

Swanson beschrijft de hypothese dat de ontspanning van het weefsel tijdens een myofasciale releasetechniek voortkomt uit de fibroblasten die mechanisch geprikkeld worden via de principes van de mechanotransductie. De mechanotransductie kan zo leiden tot een verandering in de voorspanning van de cel en zo de spanning van de ECM veranderen. Via de cel-celcommunicatie kan er op deze manier een algemene ontspanning van de fascia bewerkstelligd worden, die vervolgens palpeerbaar zou kunnen zijn.⁶

Deze onderzoeken laten zien dat de cellen zelf ook een actieve rol spelen in het reguleren van de vloeistofstroom en spanning van de ECM.

De cel en de ECM zijn zo een dynamische eenheid in structuur en functie en proberen op deze manier de homeostase in de cel en de ECM te behouden.

Deze studie van Langevin et al. onderzocht de fibroblasten, maar deze principes zouden ook voor alle vergelijkbare cellen kunnen opgaan zoals osteoblasten, chondroblasten of odontoblasten. Deze cellen zijn ook een soort van fibroblasten, maar hebben een andere naam omdat ze in een specifiek weefsel voorkomen.

Correspondentie Redactie De Osteopaat

E-mail redactie@osteopathie.nl

Literatuur

1. Langevin HM, Nedergaard M, Howe AK. Cellular control of connective tissue matrix tension. *Journal of Cellular Biochemistry* 2013, 114:1714-1719.2.
2. Ingber DE. Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks. *Journal of cell science* 2003, 116:1397-1408.4.
3. Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science* 1993 May, 260(5111):1124-7.6.
4. Flier van der A, Sonnenberg A. Function and interactions of integrins. *Cell and tissue research* 2001 September, 305(3):285-98.8.
5. Langevin HM, Boufard NA, Fox JR, Palmer BM, Wu J. et al. Fibroblast cytoskeletal remodeling contributes to connective tissue tension. *Journal of cell physiology* 2011, 226(5):1166-1175.10.
6. Swanson RL. Biotensegrity: A unifying theory of biological architecture with applications to osteopathic practice, education, and research. A review and analysis. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2013 January, 113(1):34-52.