



HERSTELWERK IN UITVOERING

GERJO J.V.M. VAN OSCH

HERSTELWERK IN UITVOERING

Oplage 400
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-94-914-6209-2

© Gerjo J.V.M. van Osch, oratiereeks Erasmus MC
26 oktober 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

HERSTELWERK IN UITVOERING

REDE

Ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Bindweefselregeneratie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 26 oktober 2012

door

GERJO J.V.M. VAN OSCH

“met knikkende knieën, snakkend naar adem...” Dit is niet hoe ik me voel op dit moment. Ik ben ook niet aan het voorlezen uit een misdaadroman. Dit zou een persoon kunnen beschrijven met problemen van de bindweefsels in gewrichten en in de luchtweg.



*Mijnheer de Rector Magnificus,
zeer gewaardeerde familie,
vrienden, collega's
en overige toehoorders,*

Bindweefsel bevindt zich in alle organen. Het bepaalt vorm en beïnvloedt functie. Een belangrijk kenmerk van bindweefsel is dat het bestaat uit gespecialiseerde cellen die in tussencelstof (we noemen dat ook wel matrix) liggen. Zonder bindweefsel zou ons lichaam weinig stevigheid hebben. Het spreekt dus voor zich dat het belangrijk is dat bindweefsel zich herstelt nadat het beschadigd is. Liefst willen we dat het herstelde weefsel identiek is aan het origineel.

Herstellen kan op verschillende manieren, met verschillend resultaat. Soms perfect, soms goed genoeg om te kunnen functioneren, soms teleurstellend en onvoldoende. Het is te vergelijken met een kapot wegdek. Vullen we de gaten op of brengen we een hele nieuwe laag aan? En stel we kiezen voor gaten vullen, waar doen we dat dan mee, hoe doen we dat, en wanneer? Dit is in essentie waar mijn onderzoek over gaat.

In deze openbare lezing mag ik u uitleggen wat mij bezighoudt, wat voor werk ik de afgelopen jaren heb uitgevoerd en wat ik de komende jaren van plan ben.

Weefselherstel heeft mensen altijd geïntrigeerd. In een Griekse mythe werd Prometheus elke nacht beroofd van zijn lever. En die bleek iedere keer weer terug te groeien, te regenereren dus. De werkelijkheid bij “gewone” mensen is anders. Wij weten allemaal dat grote wonden, zoals een afgerukte ledemaat, niet herstellen. Bij de salamander echter, groeit een afgerukte ledemaat binnen een paar weken weer aan.

Hoe zit het met kleinere wonden bij de mens? Mijn zoon Joost is ruim 10 jaar geleden op zijn knie gevallen. Het herstel hiervan is, hoewel cosmetisch niet perfect,

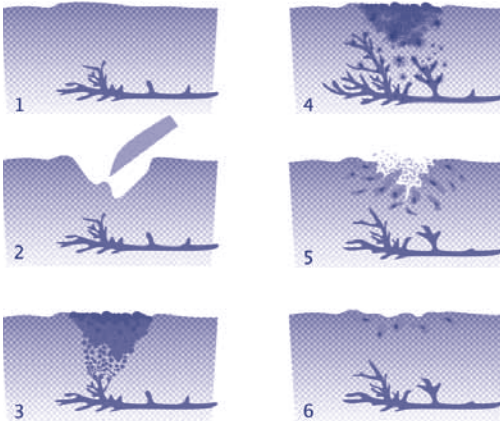
functioneel. In vele gevallen zal een wond van de huid zelfs herstellen zonder litteken. Mijn andere zoon, Florian, beschadigde zijn tanden. Tandenvorming is helaas niet vanzelf, zelfs niet met een litteken. Gelukkig konden zijn tanden wel hersteld worden door de tandarts, die daarvoor biomaterialen gebruikte waarmee een goed functioneel en zelfs cosmetisch effect bereikt is.

Ik gaf u twee voorbeelden van bindweefsels met verschillende herstelcapaciteit. De meeste van u zullen het verschil in herstel tussen deze weefsels herkennen. Maar hoe zit het met kraakbeen, mijn favoriete bindweefsel? Dit is niet zo goed zichtbaar, het zit binnen in ons lichaam. Hoe herstelt dat?

Een beschadiging in het kraakbeen herstelt vrijwel niet. Laten we het vergelijken met een weefsel dat wel goed geneest, de huid bijvoorbeeld. Als de huid beschadigd wordt dan komt er een bloeding en wordt er een bloedstolsel gevormd. Dat stolsel scheidt stoffen uit waardoor er cellen worden aangetrokken die dode weefselresten gaan opruimen. Dan worden er nieuwe bloedvaten aangetrokken en cellen die het beschadigde weefsel gaan herstellen. Uiteindelijk wordt het weefsel gereorganiseerd tot het zijn uiteindelijke resultaat bereikt.



Figuur 1: Prometheus



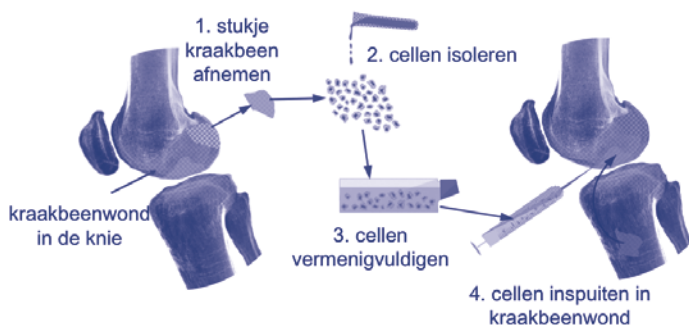
Figuur 2: Wondgenezing van de huid. 1. intacte huid; 2. beschadigde huid; 3. vorming van een bloedstolsel; 4. dode weefselresten worden opgeruimd en nieuwe bloedvaten aangetrokken; 5. herstel van beschadigd weefsel; 6. reorganisatie.

Er zijn een aantal belangrijke verschillen tussen het wondgenezingsproces in huid en in kraakbeen. Kraakbeen is namelijk niet doorbloed en daardoor mist het die eerste fase van het opruimen van beschadigd weefsel. Nieuwe cellen die herstel kunnen geven worden ook niet, of in ieder geval veel minder, aangetrokken. De kraakbeencellen zelf zitten opgesloten in hun matrix en kunnen er niet goed uitkruipen om naar het wondgebied te komen en daar het weefsel te herstellen. Maar het kraakbeen wordt ondertussen wel gebruikt. Het wordt belast terwijl het eigenlijk niet meer sterk genoeg is. Het resultaat is dat het steeds slechter gaat met het kraakbeen. We zeggen dan dat het kraakbeen “slijt”, en we noemen dit proces artrose.

Tijdens mijn promotieonderzoek in Nijmegen, begin jaren 90, bestudeerde ik kraakbeenverlies en artrose in de knieën van muizen. We beschadigden het kraakbeen op verschillende manieren en concludeerden dat de snelheid en de plaats van de kraakbeenschade in het gewricht afhangt van de prikkel die het artroseproces in gang zet. Dit onderzoek riep bij mij veel vragen op: Waarom reageert het kraakbeen zoals het reageert? Waarom herstelt het vrijwel niet? En belangrijker, hoe kunnen we dit probleem oplossen?

Deze vragen hebben in mijn vervolgonderzoek steeds centraal gestaan. Als eerste stap wilde ik cellen leren kweken in het laboratorium om zo meer gecontroleerd het effect op verschillende stimuli te kunnen bestuderen. Ik begon met het toevoegen van groeifactoren om te zien hoe de cellen aangezet kunnen worden om nieuw weefsel te maken.

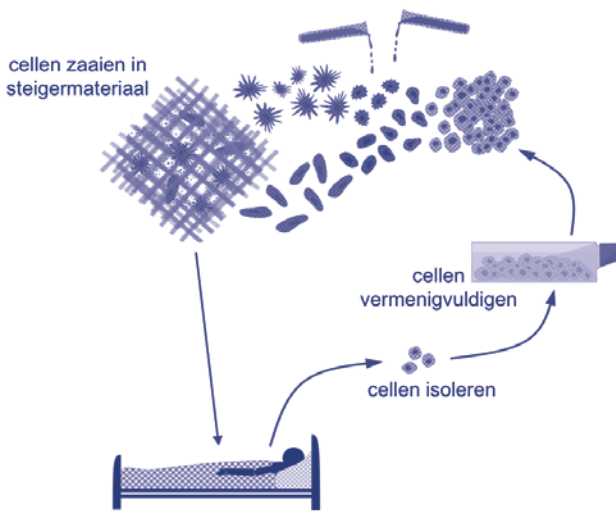
Ik was hiermee net begonnen in 1994 toen ik een artikel tegenkwam van Brittberg en collega's uit Zweden¹. Daarin werd een methode beschreven waarbij bij mensen met een beschadiging van het kraakbeen van de knie, een klein stukje kraakbeen weggenomen werd om daar kraakbeencellen uit te isoleren. In het laboratorium werden die cellen vermeerderd tot er genoeg waren en vervolgens werden ze teruggespoten in de kraakbeenwond van de patiënten. De patiënten herstelden goed van de operatie en de klachten verminderden. Dit was niet een nieuw wetenschappelijk idee. Er waren eerder konijnenstudies uitgevoerd door Grande en collega's² die niet erg veel aandacht hadden gekregen. Dit artikel uit Zweden blonk uit in lef. Deze Zweden brachten een idee vanuit het lab naar de patiënt. En daarmee heeft dit artikel het veld veranderd. Het vestigde aandacht op kraakbeenbeschadigingen en celtherapie. Er ontstond discussie, heel veel discussie, want er waren optimistische gelovers en kritische niet-gelovers. Hierdoor werden geld en mogelijkheden gecreëerd om verder onderzoek te doen naar kraakbeenherstel.



Figuur 3: Herstel van kraakbeendefect met kraakbeencellen van de patiënt zelf die zijn geïsoleerd en opgekweekt in het laboratorium.

Ik had het geluk dat ik juist was ingestapt als jonge postdoc. Ik werkte intussen in Rotterdam waar ik verwoede pogingen deed om kraakbeencellen en cellen uit het kraakbeenvlies (dat bleken later stamcellen te zijn) te vermenigvuldigen en dan weer kraakbeen te laten vormen en er een oor, neus of luchtweg van te maken. Want kraakbeen zit ook in het hoofd-hals gebied. Sterker nog, hier is het van levensbelang. Als het kraakbeen in de luchtweg niet goed is of moet worden verwijderd, bijvoorbeeld omdat er een tumor zit of omdat de luchtweg dichtgegroeid is met littekenweefsel, dan wordt ademen moeilijk.

Voor dit type werk, weefsel namaken in het laboratorium, werd eind jaren '90 een nieuwe naam verzonnen: Tissue Engineering³. Een Engelse term waarvoor eigenlijk nooit een goede Nederlandse term gevonden is. Volgens de klassieke principes van tissue engineering gebruik je cellen, liefst van de patiënt zelf, die je al dan niet eerst vermenigvuldigd in het laboratorium. De cellen worden dan uitgezaaid in een steigermateriaal dat de vorm heeft van het weefsel dat je wilt maken. Dit materiaal kan een kunststof zijn, of een natuurlijk materiaal zoals collageen. Om weefselgroei te stimuleren kunnen er aan de kweekvloeistof groeifactoren worden toegevoegd.



Figuur 4: Tissue Engineering.

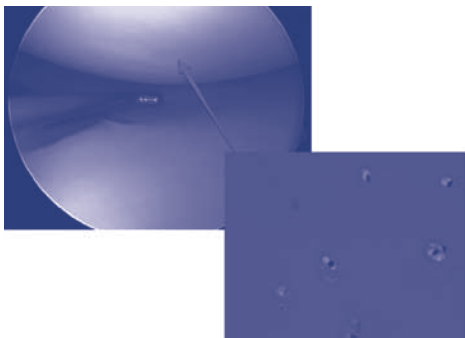
Er waren nog niet heel veel mensen bezig met tissue engineering. Tot in 1996 beelden verschenen op de TV en in de kranten van een menselijk oor op de rug van een muis. Deze studie kwam uit Amerika, was uitgevoerd door mijnheer Vacanti⁴, en liet zien dat het mogelijk is om een materiaal te maken in iedere vorm die je maar wilt, dus ook in de vorm van een oor. Op het moment van de foto zie je eigenlijk alleen het steigermateriaal. Dit zal moeten worden omgevormd naar lichaamseigen weefsel. In dit geval bleek dat niet te gebeuren. Sterker nog, nu bijna twintig jaar later, kunnen we dit nog steeds niet perfect. Maar het effect van de muis met het oor was een toename van aandacht voor tissue engineering.



Figuur 5: De muis met “het oor” op de rug uit het Vacanti lab.

Ik heb u nu twee voorbeelden gegeven van wat je een “hype” kunt noemen. Ik vertelde u dat de hypes belangrijk zijn geweest omdat ze aandacht trokken van een groot publiek en zo kansen creëerden voor meer onderzoek. In de wetenschap is het, misschien wel meer dan in andere disciplines, belangrijk om kansen te zien en er dan ook iets mee te doen. Ook, of misschien JUUST, als je weet dat het niet meteen perfect is. De aanleidingen van de hypes waren niet per se wetenschappelijk sterk. Maar een hype is snel voorbij als er niet een goede wetenschappelijke basis onder zit. En dan maakt het plaats voor cynisme en teleurstelling. Daarom is het van belang om tijdens en na een hype te blijven werken aan gedegen basale kennis. Zo kan vanuit de hype, langzaam worden toegewerkt naar een innovatie die de verwachtingen waar kan maken. En hoewel we nog niet in staat zijn perfect weefsel na te maken in het laboratorium of in een patiënt, hebben we inmiddels flinke stappen vooruit gemaakt. Het wordt nu tijd om u wat meer te vertellen over ons onderzoek.

Het doel van mijn onderzoek is om methoden te vinden om kraakbeen te regenereren. Daarvoor moet ik u eerst meer vertellen over kraakbeen. Het bestaat uit cellen, niet zoveel, in een volwassen gewricht ongeveer 10% van het volume. En uit tussencelstof, matrix dus, die de functie van kraakbeen als steunweefsel verzorgt. Deze matrix is een netwerk van collageen vezels waar ook allerlei andere moleculen inzitten, de meest voorkomende noemen we proteoglycanen. Dit zijn grote moleculen met suikers eraan die door hun negatieve lading zorgen dat er veel water aangetrokken wordt door het kraakbeen. Kraakbeen bestaat voor 80% uit water. Het is eigenlijk wonderlijk dat het zo moeilijk om iets dat voornamelijk uit water bestaat, na te maken.



Figuur 6: Kraakbeen zoals het eruit ziet als we in een gezonde knie kijken (linksboven) en als we het in plakjes snijden en met de microscoop 400x vergroten (rechtsonder).

In een persoon van ongeveer 20 jaar heeft het kraakbeen zijn uiteindelijke vorm bereikt. De cellen liggen dan in de matrix en onderhouden die matrix. Deze cellen zijn eigenlijk een beetje lui want ze doen er ongeveer 100 jaar over om de helft van de collageenmatrix te vernieuwen en ongeveer 60 jaar om de helft van de proteoglycanen te vernieuwen.

Als we de cellen uit de matrix halen door met enzymen het eiwitnetwerk kapot te knippen, dan gaan de cellen wel sneller nieuw kraakbeen maken. Op deze manier kunnen we van losse kraakbeencellen nieuw weefsel maken in het laboratorium. Maar het gaat nog wel langzaam. We kunnen door het toevoegen van groeifactoren de cellen stimuleren om meer matrix aan te maken. We moeten daarbij zorgen dat alle componenten waaruit het kraakbeen bestaat in de goede verhouding worden aangemaakt. De verschillende componenten beïnvloeden ook elkaar en de interacties zijn niet precies bekend. Dit maakt kraakbeen aanmaken een ingewikkeld proces dat wordt bestudeerd in het veld van de matrix biologie. De kennis die we hier opdoen helpt ons om steeds beter kraakbeen te maken in het laboratorium.

Om voldoende kraakbeen te kunnen maken om een patiënt met een kraakbeendefect te kunnen helpen, hebben we veel cellen nodig. We kunnen maar een klein stukje kraakbeen wegnemen bij een patiënt om daar cellen uit te halen. De bevrijde, losse cellen kunnen we dan vermenigvuldigen zodat we er meer krijgen. Dat doen we door ze op te kweken met groeimedium. Het nadeel van deze procedure is dat de cellen veranderen. Ze komen in een andere modus (fenotype noemen we dat). Waar ze normaal gesproken niet delen en alleen een klein beetje kraakbeentussenstof maken gaan ze nu wel delen en maken ze tussenstof van mindere kwaliteit, een soort littekenweefsel.

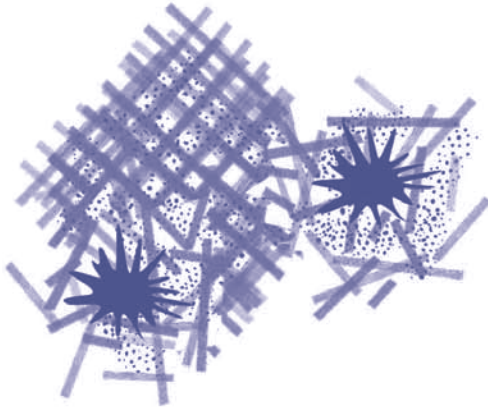
De vraag is dus: Hoe kunnen we het best de cellen vermenigvuldigen om veel cellen te krijgen die wel hele goede kwaliteit kraakbeen kunnen maken? Wij hebben laten zien dat de samenstelling van het groeimedium heel belangrijk is voor de kwaliteit van het kraakbeen dat later gevormd wordt. Groeifactoren in het medium tijdens de celdeling zorgen niet alleen voor meer cellen maar beïnvloeden ook het fenotype van de cellen. We weten nu dat sommige groeifactoren gunstig zijn, zoals de groeifactor Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2), waardoor cellen sneller gaan delen en later beter kraakbeen maken⁵. Andere zijn ongunstig, zoals de groeifactor Transforming Growth Factor beta (TGFbeta), die nodig is om cellen na vermeerdere kraakbeenmatrix te laten vormen, maar beter weggehaald kan worden tijdens het vermenigvuldigen van cellen⁶. Het onderzoek van onze groep draagt hiermee bij aan de kennis over de reactie van kraakbeencellen op groeifactoren. Zo kunnen we betere procedures ontwikkelen om kraakbeencellen buiten het lichaam te vermeerdere om daarmee kraakbeen te kunnen regenereren. En we leren hiermee ook het gedrag van kraakbeencellen in ziekte, waar ze ook worden blootgesteld aan allerlei factoren, beter te begrijpen.

Ik heb tot nu toe steeds gesproken over kraakbeen en kraakbeencellen. Maar in het lichaam zitten veel verschillende soorten kraakbeen. We hebben kraakbeen in onze gewrichten, onze luchtweg, onze ribben, onze neus en onze oren. Kraakbeen is niet overal hetzelfde, er zijn grote verschillen tussen bijvoorbeeld kraakbeen van het oor en kraakbeen uit de knie. Er is nog niet zo veel bekend over wat die verschillen precies zijn en hoe de cellen uit deze verschillende soorten kraakbeen, tussenstof maken. In mijn groep kweken we cellen van verschillende soorten kraakbeen en zien we inderdaad verschillen. Kraakbeencellen uit het oor bijvoorbeeld delen sneller en maken meer kraakbeenmatrix dan cellen uit de knie. Ook is de matrix die gemaakt wordt door cellen uit het oor anders opgebouwd. We willen van deze verschillen leren hoe we het beste kraakbeen kunnen maken. Misschien wordt in de toekomst het kapotte kraakbeen in uw knie gerepareerd met cellen uit uw neustussenschot. Of misschien wordt het kraakbeen in uw luchtpijp gerepareerd door methoden gekopieerd van kraakbeencellen uit het oor.



Figuur 7: Kraakbeen komt voor in onze gewrichten, luchtweg, ribben, neus en oren.

Om een stuk kraakbeen te maken met een bepaalde vorm kunnen we dus een steigermateriaal gebruiken zoals in het voorbeeld van het oor op de muis. Er zijn heel veel verschillende materialen en er worden steeds meer nieuwe materialen gemaakt. Wij zien grote verschillen in kraakbeenvorming, afhankelijk van welk materiaal gebruikt wordt. De chemische samenstelling, de architectuur en de mechanische eigenschappen van een materiaal kunnen effect hebben op de aanmaak van kraakbeen. De meeste materialen zijn "lichaamsvreemd" en het lichaam zal reageren door het materiaal onschadelijk te maken. Het is afhankelijk van de materiaaleigenschappen hoe dat gebeurt. Bij een sterke ontstekingsreactie zal het steigermateriaal snel worden verwijderd uit het lichaam maar zullen de cellen die kraakbeen moeten maken daar niet genoeg kans voor krijgen. Bij een sterke inkapselingreactie, zal een groot litteken ontstaan waardoor de integratie van het nieuwe weefsel in het lichaam belemmerd wordt. We zoeken dus naar steigermaterialen die goed verdragen worden door het lichaam en die de kraakbeenvorming ondersteunen, zo mogelijk zelfs stimuleren. Daarom is het nodig om meer inzicht te krijgen in hoe ontstekingscellen weefselherstel en dus bijvoorbeeld kraakbeenregeneratie beïnvloeden. Yvonne Bastiaansen is, samen met de afdeling Heelkunde, bezig om meer inzicht te krijgen in de rol van ontstekingscellen, met name macrofagen, in het weefselherstelproces.



Figuur 8: Steiger materiaal dat kan worden gebruikt om weefsel te maken veroorzaakt vaak een ontstekingsreactie.

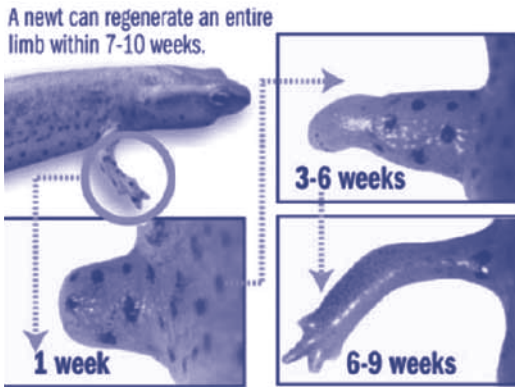
Maar hoe goed kunnen we nu op dit moment kraakbeen herstellen? En een belangrijkere vraag: hoe goed moet het zijn? Neem weer het voorbeeld van de gaten in het wegdek. Voor perfect herstel zou het oude wegdek weggehaald moeten worden en een nieuwe laag aangebracht. Dit is echter een hele klus. Daarom worden de gaten vaak opgevuld. Het resultaat is meestal niet perfect, maar vaak voldoende om je auto niet kapot te rijden.

Hier wil ik even stil staan bij het verschil tussen regeneratie en herstel. Regeneratie is het terugvormen van weefsel identiek aan het oorspronkelijke weefsel, zoals het aanleggen van de nieuwe laag dus. Herstel kan ook met litteken zijn, gaten vullen dus. Dit kan redelijk goed functioneren, maar het is niet even goed als het origineel.

Of goed goed genoeg is, hangt af van je doel en je mogelijkheden. Voor de dokter, die vandaag een patiënt moet behandelen met een klacht aan een gewricht is een vermindering van klachten en dus uitstel van prothese voor een aantal jaar een mooi resultaat. De wetenschap wil altijd beter en het is niet snel goed genoeg. Het is de taak van de wetenschap om te innoveren, dus nieuwe dingen te ontdekken. Wij streven dus naar regeneratie, en daarom ben ik trots dan mijn leerstoel bindweefselregeneratie heet en niet bindweefselherstel. Het geeft aan waar we naar toe willen, waar de uitdaging ligt.

Nu even terug naar de salamander, die kan immers een hele poot regenereren. Hoe gaat dat in zijn werk? Als de poot van de salamander er af is dan groeit er eerst een dun laagje cellen over de stomp. En dan gebeurt er iets heel speciaals: de cellen in de wondrand, spiercellen, zenuwcellen, bloedvatcellen enz. verliezen hun identiteit

en gaan op een primitieve cel, een stamcel lijken. De cellen verjongen zich dus. Het voordeel van een stamcel is dat hij veel kan delen zonder zijn eigenschappen te verliezen. Verder is een stamcel in staat om in een ander, meer gespecialiseerd, celtype te veranderen, we noemen dat differentiëren. Ze kunnen dus naar kraakbeencel, naar botcel of naar zenuwcel differentiëren en zo een hele nieuwe poot maken.



Figuur 9: Een salamander kan een hele poot regenereren in een aantal weken.

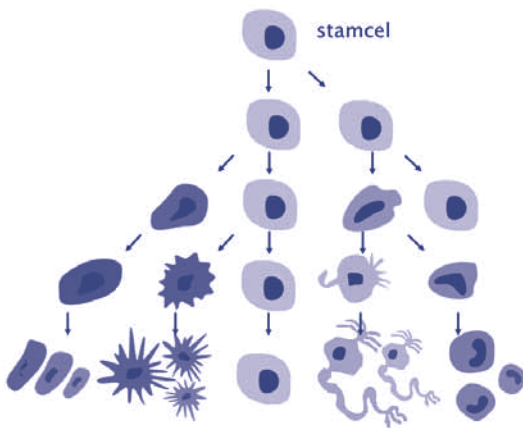
De salamander is niet het enige dier dat kan regenereren. Bij de kikker zien we ook regeneratie van de poot, maar dat gebeurt alleen bij kikkervisjes, niet meer bij volwassen kikkers. Mensen hebben ook nog een heel klein beetje deze capaciteit; als je als kind je vingertopje verliest groeit het aan. Maar daar houdt het bij op. Wij kunnen niet langer onze cellen omvormen in stamcellen. Heeft de evolutie hier een foutje gemaakt? Of hebben we in plaats van regeneratie iets ontwikkeld dat veel nuttiger is?

Toen we tijdens de evolutie van het water naar het land gingen werd het belangrijk om wonden snel af te dekken zodat de wond niet geïnfecteerd of verder beschadigd raakt. Door dat snel te doen gaat het minder perfect en krijgen we littekens. Een salamander kan bijvoorbeeld geen littekens maken. Littekens zijn dus heel functioneel als je in een vieze omgeving snel je wond dicht wilt krijgen.

Maar hebben mensen dan helemaal geen stamcellen? In mensen en ook in andere zoogdieren weten we dat stamcellen aanwezig zijn in een embryo dat nog flink moet groeien en zich nog helemaal moeten ontwikkelen. In volwassen zoogdieren is celgroei alleen nodig om dode cellen te vervangen. Wij hebben als volwassen mensen dan ook maar een beperkte mogelijkheid om genen actief te maken die betrokken zijn bij stamcelgroei. Zo beschermen we onszelf tegen ongecontroleerde

celgroei (of wel kanker). We hebben zelfs een hele boel “programma’s” om te zorgen dat ongecontroleerde celgroei geremd wordt. Die heeft de salamander niet. Hierdoor kunnen wij dus een veel hogere leeftijd bereiken dan de kikker of salamander en hebben we langer de tijd om ons voort te planten, en tijd te besteden aan het begeleiden van onze kinderen. Ook kunnen we ons langer specialiseren en dit is de basis van de ontwikkeling van onze samenleving.

In feite hebben we dus het vermogen tot regeneratie ingeruild voor ontwikkeling. Maar die ontwikkeling stelt ons wel in staat om onderzoek te doen naar methoden om, onder bepaalde, goed gecontroleerde condities, wel te kunnen regenereren.



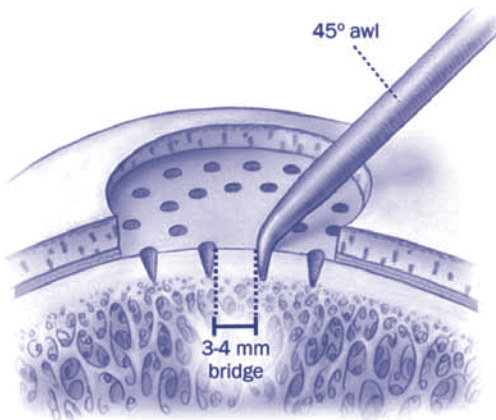
Figuur 10: Een stamcel kan delen zonder zijn eigenschappen te verliezen en is in staat om in een ander, meer gespecialiseerd, celtype te veranderen (differentiëren).

Stamcellen zijn dus als het ware jonge, actieve cellen die vaak kunnen delen en daarna kunnen differentiëren naar kraakbeencel. Van stamcellen kunnen we, in tegenstelling tot kraakbeencellen, heel veel cellen krijgen om weefsel te herstellen. Maar hoe komen we aan stamcellen?

Ik vertelde u eerder dat in volwassen zoogdieren stamcellen nodig zijn om dode cellen te vervangen, ze zijn er dus wel degelijk. Niet alleen in een embryo of in een salamander, maar ook in volwassen zoogdieren en dus ook in mensen. Het bekendste voorbeeld is ons bloed dat continu nieuw gemaakt wordt door stamcellen in het beenmerg. Sinds de jaren 60 weten we dat er in het beenmerg behalve deze bloedstamcellen ook zogenaamde mesenchymale stamcellen zitten. Deze cellen

kunnen mesenchymale weefsels, ofwel bindweefsels en dus ook kraakbeen, maken. Later is ontdekt dat we niet alleen in het beenmerg, maar op heel veel plaatsen in ons lichaam stamcellen hebben, bijvoorbeeld in ons vet, in ons tandpulp, in onze darmen, eigenlijk vrijwel overal. Maar hoe zorgen we er nou voor dat die stamcellen hun werk goed uitvoeren en kraakbeen regenereren als dat nodig is?

U weet nu dat een kraakbeendefect in een gewricht niet vanzelf herstelt. Maar als we het defect dieper maken en we maken een verbinding met het beenmerg, dan is er wel herstel. Deze methode wordt door orthopaeden gebruikt. Maar het herstelweefsel dat op deze manier gekregen wordt is niet zo goed als het oorspronkelijke weefsel. Wij willen dit gaan verbeteren. Daarvoor moeten we precies weten hoe deze stamcellen uit het beenmerg, kraakbeenweefsel maken en waardoor dat beïnvloed wordt.



Figuur 11: Bij een kraakbeendefect kan de orthopaed gaatjes maken om een verbinding te krijgen met bot en beenmerg, waardoor een bloedstolsel ontstaat in de kraakbeenwond en stamcellen kunnen worden aangetrokken om het defect te herstellen.

Wij gebruiken in het laboratorium een methode om van stamcellen uit het beenmerg kraakbeen te maken die is beschreven in 1998 door Johnstone en Caplan⁷. Maar dat gaat nog niet perfect. We kunnen nog niet zorgen dat er altijd een perfect stuk kraakbeen wordt gemaakt. We moeten het proces van kraakbeenvorming beter begrijpen om het zo beter te kunnen controleren. Daarom bestuderen we, onder andere in samenwerking met Derk ten Berge van het Erasmus Stamcel Instituut en Peter van

der Kraan uit Nijmegen het effect van specifieke groeifactoren op stamcellen. Zo willen we inzicht krijgen in de processen waarmee stamcellen kraakbeen maken. Met deze kennis kunnen we de kweek van menselijke stamcellen verbeteren. Daarnaast hopen we hiermee in de toekomst ook een methode te vinden om de stamcellen die aanwezig zijn in ons lichaam, te activeren om kraakbeen te regenereren, zonder dat we ze in het laboratorium kweken.

Om kraakbeen beter te kunnen regenereren moeten we afkijken van de natuur. Hoe vormt kraakbeen zich uit een stamcel in een regenererende poot van een salamander of tijdens de embryologie? Wij hebben gekozen voor de embryonale ontwikkeling van de muizenpoot als voorbeeld. Katja Hellingman is hier als promovendus mee begonnen. In een embryo wordt een poot aangelegd als kraakbeen. Wij hebben de ontwikkeling van de menselijke beenmergstamcellen naar kraakbeen in een reageerbuis vergeleken met de ontwikkeling van een poot in een muizenembryo⁸. Het lijkt zoveel op elkaar dat het kraakbeen dat we vormen uit de stamcellen zich uiteindelijk ook omvormt tot bot zoals in de muizenpoot. Dit is dus een mooi systeem als je bot wilt maken, maar we hebben eigenlijk wel het verkeerde voorbeeld te pakken om kraakbeen te maken. Als we stabiel kraakbeen willen maken moeten we ook als voorbeeld de ontwikkeling van stabiel kraakbeen nemen. Gek genoeg blijkt dat voorbeeld niet goed onderzocht te zijn. Ik ben daarom erg verheugd over de samenwerking met Pieter Brama uit Dublin. Door nauwkeurig de aanleg van het kraakbeen in het gewricht te bestuderen, hopen we de komende jaren te leren hoe we stamcellen moeten stimuleren om stabiel kraakbeen te regenereren.

Nu we het toch over groei en ontwikkeling hebben wil ik graag een uitstapje maken naar onderwijs/opleiding. Een van mijn leukste taken is het opleiden van jonge onderzoekers. In de wetenschap gebruiken we veelal het meester-gezel systeem: de leerling leert het vak door af te kijken van de meester. De huidige studenten zijn anders dan de studenten van 20 jaar geleden. Ze zijn in staat sneller informatie op te nemen en te integreren met andere stukken informatie en zijn meer gericht op sociale media. De belangrijkste drijfveren van wetenschappelijk onderzoek zijn echter onveranderd en die moeten we blijven benadrukken bij de studenten: de fascinatie voor het onbekende en de drang om te willen weten hoe het zit. “met knikkende knieën” doen we nog steeds een eerste experiment. En “snakkend naar adem” bekijken we de resultaten.

Om aan te sluiten bij de veranderende interesses van de studenten komen er steeds meer nieuwe, samengestelde “hybride opleidingen”. Ik noem bijvoorbeeld, biomedische techniek, biomedische wetenschappen, technisch geneeskunde en nanomedicine. De studenten die deze opleidingen gevolgd hebben kunnen makkelijker verbinding maken tussen vakgebieden. Ze kunnen sneller dingen uit het ene vakgebied toepassen in het andere vakgebied. Dit kan innovaties versnellen. Maar pas op: de wetenschap heeft ook specialisten nodig om verder te komen. Diversiteit is goed! Weefselregeneratie



Figuur 12: Voor het opleiden van jonge onderzoekers gebruiken we een moderne versie van het meester-gezel systeem.

heeft multi-culti onderzoek nodig. Diversiteit werkt wel alleen met wederzijds respect. Een natuurkundige is niet meer of minder slim dan een biochemicus. En een arts niet meer of minder goed dan een moleculair bioloog. Het is niet nodig, en vaak zelfs niet aan te raden, om elkaars cultuur of vak over te nemen, maar het is wel belangrijk om elkaars wereld begrijpen en te respecteren en zo gezamenlijk de uitdagingen aan te gaan. Eigenlijk is de academische wereld net als de echte wereld...

Sterker nog, wetenschappelijk onderzoek IS de echte wereld. We doen het om te innoveren, om nieuwe dingen te ontdekken en daarmee de samenleving te verbeteren. Door de huidige politiek worden we gestimuleerd, hoewel soms meer gedwongen, ook bewust bezig te zijn met de toepassing en commercialisering van resultaten. Maar zonder basaal onderzoek drogen de ideeën uiteindelijk op en stopt de innovatie. Basaal en toegepast onderzoek hoeven niet per se in één groep plaats te vinden. Van een goede toegepast onderzoeker mag verwacht worden dat hij of zij de voortgang in basaal onderzoek in de gaten houdt op zoek naar nieuwe mogelijkheden voor toepassing. Bovendien wordt er steeds meer samengewerkt in multidisciplinaire consortia waar de kennis tussen basale en toegepaste onderzoekers sneller wordt uitgewisseld. Maar een deel van het basale onderzoek zal moeten plaatsvinden binnen de groepen die toegepast onderzoek doen. Zo'n groep is namelijk oprecht geïnteresseerd in de toepassing voor een bepaald weefsel. Deze groep zal daarom dit weefsel niet snel inwisselen voor een willekeurig ander weefsel om een bepaald

eiwit of een signaalroute te bestuderen. Hierdoor wordt de opbouw van brede kennis over dat specifieke weefsel beter gegarandeerd, wat uiteindelijk betere kansen voor toepassing geeft.

Terug naar kraakbeenregeneratie, waar de toepassing niet perfect is en we gebruik moeten maken van basaal onderzoek om tot een oplossing te komen. Naast de embryonale ontwikkeling, kunnen we om te leren over weefselherstel ook gebruik maken van muizenstammen die veel beter dan normaal kunnen herstellen. Het bekendste voorbeeld is de MRL muis. Deze stam is bij toeval ontdekt, zoals vele wetenschappelijke ontdekkingen bij toeval gedaan worden. In het lab worden muizen vaak gemerkt met een knipje in het oor. Bij deze muizen bleek dat knipje te herstellen. Er zijn inmiddels een heleboel verschillende muizenstammen en ze hebben allemaal een verschillende herstelcapaciteit. En ze hebben trouwens ook een verschillende gevoeligheid voor ontwikkelen van artrose. Nu zijn we weer terug bij de muizen van mijn promotieonderzoek. Misschien dat ik hiermee dan toch nog ga begrijpen wat daar gebeurde. Het verschil tussen de muizen zit in de genen. Er zijn muizen die door een “genetisch foutje” dus meer of minder goed genezen. Van deze “foutjes” kunnen we veel leren.

Nu we het toch over fouten hebben. Waar gewerkt wordt, worden fouten gemaakt. Fouten maken hoort bij het bedrijven van wetenschap. Immers, we doen steeds weer iets wat nog niemand eerder gedaan heeft. Er zijn natuurlijk wel mogelijkheden om het maken van fouten te verkleinen. Een goede opleiding is er één van. Verder kunnen kwaliteitssystemen zeker helpen om fouten, bewust of onbewust gemaakt, te voorkomen.



Figuur 13

In het academisch onderzoek staat de vrijheid van denken en handelen hoog in het vaandel. Daarom houden wetenschappers er niet van om gecontroleerd te worden. Wetenschappers houden ook niet van extra administratie. Maar, wetenschappers willen wel de waarheid vinden, en fouten kunnen dit in de weg staan. Door schokkende berichten in de media zijn we de afgelopen jaren wakker geschud. Het zijn niet alleen deze berichten, maar ook de gevallen die de pers niet halen en die vooruitgang in de wetenschap in de weg staan.

Integriteit en kwaliteit zijn de sleutelwoorden. Niet alleen om fraude in de wetenschap te beperken maar ook om de kans op fouten, van goedwillende mensen te minimaliseren. Wetenschap is niet werken in isolatie maar in teams. Het is onze taak om elkaar te helpen om de kwaliteit zo hoog mogelijk te houden. Niet bang zijn om elkaar op fouten te wijzen: we hebben immers als gezamenlijk doel om de waarheid te vinden.

Er wordt vaak gesuggereerd dat fraude het gevolg is van de grote werkdruk in de wetenschap. Wetenschappers zijn niet langer alleen verantwoordelijk voor het uitbreiden van wetenschappelijke kennis, maar moeten een financieel gezonde groep draaiend houden en liefst ook een product naar de markt brengen. Toch is het belangrijk om als groepsleider voldoende tijd te nemen om samen met studenten, promovendi en postdocs naar de resultaten te kijken. In feite is dit overigens een van de leukste dingen van ons werk. Mocht ik na verloop van tijd, om wat voor reden dan ook, hierin te kort schieten, dan hoop ik dat U mij zult wijzen op wat ik vandaag gezegd heb.

Deels komt de hoge werkdruk in de wetenschap door de manier waarop het wetenschappelijk onderzoek in Nederland gefinancierd wordt. "Met knikkende knieën, snakkend naar adem..." maak je de brief open waarin staat of je subsidieaanvraag wel of niet gehonoreerd wordt. Het meeste onderzoek wordt gefinancierd uit tijdelijke subsidies. Deze zijn in de regel 3-4 jaar. Om een subsidie te krijgen moet je een onderzoeksvoorstel schrijven. Dat moet vaak heel gedetailleerd uitgewerkt worden en wordt dan onderworpen aan een beoordelingsproces door collega's. Er is lang niet genoeg geld om alle goede voorstellen te betalen. 10-25% van de ingediende voorstellen krijgt uiteindelijk de subsidie terwijl zeker 80% van de voorstellen goed tot excellent is.

Als de tijd die stond voor het onderzoek verstreken is, moet er een nieuwe subsidie komen om verder te kunnen gaan. Dit kan niet zomaar een vervolg zijn op het oude voorstel, maar het moet weer vernieuwend zijn en het is niet zeker of dit voorstel weer subsidie krijgt, ook al was het vorige project nog zo succesvol. Hoewel dit systeem ons dwingt om scherp te blijven, continue te produceren en te vernieuwen is het op deze manier een uitdaging geworden om een lijn van onderzoek vast te houden en uit te bouwen. Dit systeem kan ten koste gaan van stabiliteit, en kwaliteit van het onderzoek EN van de aantrekkelijkheid van het vak. Veel jonge mensen, met name vrouwen zien op tegen deze continue druk.

Waarom vooral de vrouwen?

In de samenleving is de vrouw heel lang beschouwd als minder bekwaam om hogere functies uit te oefenen. Vrouwen werden, en worden nog steeds vaak, minder gestimuleerd om risico's te nemen. Er is hier dus wat herstelwerk uit te voeren, en stimuleringsprogramma's zijn hiervoor nodig. Ze dienen om vrouwen een zetje te geven. Er zijn grote verschillen in aanpak, beslissingen, en in interacties tussen mannen en vrouwen. Deze diversiteit is mooi en moet zeker behouden worden. Voor de optimale interactie is het nodig om vrouwen EN mannen bewust te maken van de verschillen. Verder hoop ik dat de aanwezigheid van meer vrouwelijke rolmodellen maar ook het delen van zorgtaken door vrouwen en mannen, een omgeving geeft waar het vanzelfsprekender is dat vrouwen carrière maken in de wetenschap.



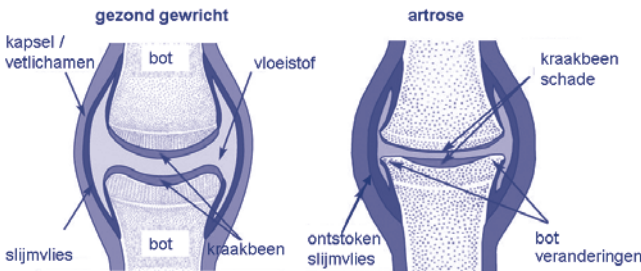
Figuur 14: Voor een goede balans is een gezamenlijke inspanning van vrouwen en mannen nodig.

Het functioneren van mensen is in grote mate afhankelijk van de omgeving. “Met knikkende knieën, snakkend naar adem...” Deze zin heb ik herhaaldelijk gebruikt vanmiddag. De betekenis, zo heeft u gemerkt, hangt sterk af van de context, dus van de omgeving. Zo is dat ook met het gedrag van cellen. Uiteindelijk willen wij geen kraakbeen maken in een kweekbakje, maar in een patiënt. Dan wordt de omgeving van de cellen dus heel anders. Uiteraard heeft dat een effect op de cellen. Het is dus van belang om zo veel mogelijk te weten van die omgeving.



Figuur 15

Ik neem nu het moeilijkste voorbeeld dat we hebben: een patiënt met artrose. Artrose is een ziekte van het gewricht. Het geeft pijn en moeite met bewegen. Het komt voor bij naar schatting een miljoen mensen in Nederland. Laten we eens kijken in het gewricht, in dit geval in de knie. In een gezond gewricht worden de botten bedekt met een laagje kraakbeen waardoor beweging soepel en schokvrij verloopt. Tijdens artrose verandert er veel. Behalve de kraakbeenschade, zien we ook dat het bot dat onder het kraakbeen ligt, verandert. Door samen te werken met prof. Harrie Weinans en prof. Hans van Leeuwen, en zo kraakbeenkennis te combineren met botkennis en beeldvormende technieken, hebben we aangetoond dat er een relatie tussen kraakbeen- en botveranderingen bestaat in artrose⁹. Hiermee hebben we nieuwe inzichten gekregen die mogelijk aanknopingspunten zijn voor behandeling van artrose.



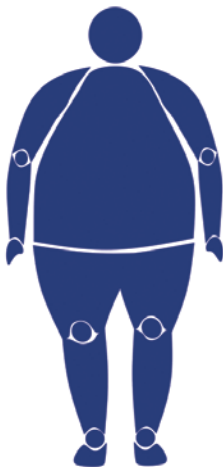
Figuur 16: Schematische weergave van een gezond gewricht (links) en een gewricht met artrose (rechts)

Maar behalve bot zitten er in het gewricht nog meer weefsels die kraakbeenregeneratie kunnen beïnvloeden. Allereerst het slijmvlies aan de binnenkant: het synovium waarvan al lange tijd bekend is dat het een rol speelt in reumatoïde artritis. Dit hebben we afgelopen jaren, samen met de afdeling Orthopaedie van het UMC Utrecht beter bestudeerd. En verder een tot voor kort totaal genegeerd weefsel in het gewricht: vetweefsel. Het wordt steeds duidelijker dat vet een actief weefsel is. Samen met TNO en het Leids Universitair Medisch Centrum hebben we afgelopen jaren gepioneerd op dit gebied.

Om goed te kunnen bestuderen wat het effect is van synovium, vet en bot op kraakbeen regeneratie hebben we een aantal kweekmodellen ontwikkeld om dit in het laboratorium te kunnen bestuderen^{10,11,12}. Hiermee zullen we meer leren over hoe omgevingsfactoren kraakbeenregeneratie beïnvloeden en wat we kunnen doen om het resultaat zo goed mogelijk te maken.

Met dit onderzoek werken we aan een betere vertaling van lab naar de patiënt. Maar een stukje weefsel, of zelfs een combinatie van verschillende weefsels, in een kweekbakje is natuurlijk nog niet hetzelfde als een hele patiënt. Samen met collega's prof. Sita Bierma-Zeistra en dr. Max Reijman, experts op het gebied van patiënten cohorten en trials vertalen we de kennis opgedaan in het laboratorium, naar de patiënt. Een voorbeeld hiervan is ons onderzoek naar mensen met overgewicht. De verwachting is dat het aantal mensen met overgewicht de komende jaren zal toenemen. Overgewicht leidt tot allerlei gezondheidsproblemen, ook in de gewrichten. Dit komt niet alleen door het toenemen van de krachten op de gewrichten, maar ook door metabole veranderingen in het hele lichaam. Afgelopen jaren heeft Stefan Clockaerts goed werk verricht met zijn onderzoek naar statines en fibraten^{13,14}. Deze geneesmiddelen worden vaak voorgeschreven bij mensen met een hoog cholesterol gehalte, suikerziekte of een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Met celkweken, muizen die artrose krijgen, en gegevens van patiënten die deze middelen gebruikten, onderzoeken wij of statines en fibraten kunnen worden gebruikt als therapie voor artrose. Dit is een voorbeeld van onderzoek over de hele breedte, van basaal naar klinisch, dat plaatsvindt op onze afdeling. Alle condities zijn aanwezig voor een stimulerende onderzoeksomgeving en dit onderzoek levert hopelijk ook de condities voor een gezonde gewrichtsomgeving.

Maar behalve zo'n systemische behandeling (een pilletje dus) om de gewrichtsomgeving te verbeteren, zou het voor een deel van de patiënten fijner zijn om alleen het zieke gewricht te behandelen, bijvoorbeeld door een injectie in dat gewricht. Ik wil u graag mee terug nemen naar de stamcellen. Stamcellen kunnen weefsel regenereren. Maar ze kunnen nog meer; ze kunnen ook allerlei processen in hun omgeving beïnvloeden door het uitscheiden van factoren. Zo kunnen ze ontsteking remmen of weefselaanmaak door andere cellen stimuleren. Onze recente studies hebben de



Figuur 17



Figuur 18

eerst aanwijzingen gegeven voor positieve effecten van factoren uitgescheiden door stamcellen op artrotisch kraakbeen en synovium¹⁵. Komende jaren hopen we de werking van de cellen te verbeteren. Daarvoor is het is van belang dat we goed kunnen volgen wat deze cellen doen, en waar ze blijven. Ik prijs me nu al een paar jaar gelukkig met de samenwerking met de afdeling Radiologie van het Erasmus MC, in het bijzonder dr. Monique Bernsen, en hun expertise op het gebied van moleculaire beeldvorming. Met dit onderzoek hopen we de komende jaren veel vragen over wat er gebeurt met de cellen, te kunnen beantwoorden. Ook hoop ik de komende jaren, samen met mijn collega orthopaed dr. Koen Bos de vertaling van onze laboratorium bevindingen naar celtherapie bij de patiënt te kunnen maken.

Zoals u begrijpt is er nog veel werk in uitvoering. Vandaag heb ik u in drie kwartier een beeld geschetst van het veld van bindweefselregeneratie en heb ik officieel deze leerstoel aanvaard. Ik heb een deel van het gedane werk en een aantal plannen voor de komende jaren toegelicht. Graag stroop ik, volgens Rotterdams gebruik, de mouwen op om deze uitdaging aan te gaan. Zoals u al gemerkt heeft, kan ik dit werk niet alleen doen. Een woord van dank is dus zeker op zijn plaats.

Mijnheer de Rector, mijnheer de Voorzitter, leden van het College van Bestuur, mijnheer de Decaan, leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, leden van het Bestuur van het Trustfonds. Ik dank jullie voor het instellen van deze bijzondere leerstoel en voor het gestelde vertrouwen in mij.

Prof.dr. Jan Verhaar. Wij kwamen ongeveer tegelijk naar Rotterdam. Al snel hadden we contact. Hoewel je me niet kende kreeg ik meteen je vertrouwen en dat was eigenlijk de start van het opbouwen van een onderzoeksgroep. Je kunt met recht trots zijn op het feit dat er met jouw visie en onder jouw leiding nu drie sterke onderzoeksgroepen zijn gevormd. Ik ben trots dat ik er een onderdeel van mag zijn. Heel veel dank voor alles.

Het begon in Rotterdam allemaal op de afdeling KNO. Dr. Jetty en prof.dr. Carel Verwoerd, dank voor het vertrouwen en voor het stimulerende enthousiasme voor de basale wetenschap. Ik zie jullie nog steeds als mijn Rotterdamse ouders. Van groot belang in de begintijd was Alex Kleinjan, het toenmalige hoofd van het KNO lab die het lab openstelde voor mij. Het latere afdelingshoofd prof.dr. Louw Feenstra en het huidige afdelingshoofd prof.dr. Rob Baatenburg de Jong, dank dat jullie het onderzoek altijd gesteund hebben, ook al staat mijn onderzoek nu nog relatief ver van de KNO praktijk.

Ik ben enorm blij met mijn onderzoeksgroep. Heel veel promovendi, postdocs, analisten, studenten en buitenlandse gasten hebben de afgelopen 17,5 jaar enthousiast bijgedragen aan het onderzoek. Jullie waren en zijn de bron van mijn werkplezier, de cellen, de groeifactoren. Ik wil hier nu met naam noemen: Wendy Koevoet, Nicole Kops en Sandra van den Bosch, jullie zijn het bindweefsel van de groep. Zonder jullie zouden we allemáál continu met knikkende knieën snakken naar adem.

Prof.dr.ir. Harrie Weinans, door jouw komst naar Rotterdam kwam het onderzoek in een stroomversnelling. Door onze verschillende expertise maar ook door onze verschillende aanpak waren we een goed duo en hebben het lab, samen met Jan Verhaar, op de kaart gezet. Na een tijdje werd het wat eng voor twee mensen met veel ambitie. Inmiddels zijn we uitgegroeid tot twee volwaardige onderzoeksgroepen en hoop ik dat we de samenwerking weer op kunnen zoeken.

I would like to thank Johannes Lehmann who helped creating many of the beautiful figures in this lecture.

Ik prijs me gelukkig met veel samenwerkingen. In het Erasmus MC met de afdelingen radiologie, plastische en reconstructieve chirurgie, reumatologie, transplantatie immunologie, interne geneeskunde, huisartsgeneeskunde, algemene heelkunde, het Erasmus Stamcelinstituut en de nieuwe samenwerking met de afdeling mond, kaak en aangezichts chirurgie. En dan zijn er nog de vele partners in de rest van Nederland, een aantal van deze samenwerkingen heb ik al eerder met naam genoemd. Ook internationaal, op het gebied van wetenschap maar zeker ook in de diverse commissies, verenigingen en editorial boards van tijdschriften heb ik veel inspirerende en stimulerende contacten.

De uitwisseling van ideeën met al deze mensen, dichtbij of verder weg, zorgt voor een dynamisch werkklimaat dat nooit saai is.

Er zijn in je leven een aantal mensen die, bewust of onbewust, een belangrijke rol spelen in de keuzes die je maakt. Op de middelbare school was het mijn wiskundeleraar mijnheer Mossou die me stimuleerde en wees op mijn mogelijkheden in de richting van de medische biologie. Tijdens mijn studie deed het enthousiasme van dr. Henk Schamhardt mij beseffen dat dit mijn wereld is. En tijdens mijn promotieonderzoek had ik vier begeleiders: Prof.dr. Wim van den Berg, prof.dr.ir. Rik Huiskes, dr. Peter van der Kraan en dr.ir. Leendert Blankevoort. Van alle vier heb ik andere, zeer waardevolle dingen geleerd.

Lieve Agnes, Anja, Carla, Caroline, Hanneke, Janneke, Jolien en Monique, vrouwen van mijn FCD club, kanjers. Het is heel bijzonder om er opeens 8 vriendinnen bij te hebben. Dank voor alle warme steun, goede raad en eerlijke open interviews.

Pa en Ma. Jullie hebben mij altijd gestimuleerd om zoveel mogelijk te leren, kansen te grijpen, maar ook om te accepteren en tevreden te zijn met wat je hebt. Deze, en veel andere lessen en uitspraken die ik van jullie heb meegekregen, hebben mijn werk en leven in grote mate beïnvloed. Ik ben heel blij dat jullie er vandaag bij zijn.

Joost en Florian, mijn werk is leuk en interessant en ik ben er trots op. Maar jullie moeder zijn is nog veel leuker, ook interessant en ik ben er enorm trots op.

Onno, er is nogal veel werk in uitvoering, te veel soms. Maar het is altijd heerlijk om met jou te herstellen.

Ik heb gezegd.



Figuur 19

Referenties

- ¹ Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):889-95.
- ² Grande DA, Singh JJ, Pugh J. Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation. *Anat Rec.* 1987 Jun;218(2):142-8.
- ³ Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993 May 14;260(5110):920-6.
- ⁴ Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Aug;100(2):297-302
- ⁵ Mandl EW, van der Veen SW, Verhaar JA, van Osch GJ. Serum-free medium supplemented with high-concentration FGF2 for cell expansion culture of human ear chondrocytes promotes redifferentiation capacity. *Tissue Eng.* 2002 Aug;8(4):573-80.
- ⁶ Narcisi R, Signorile L, Verhaar JA, Giannoni P, van Osch GJ. TGF β inhibition during expansion phase increases the chondrogenic re-differentiation capacity of human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Oct;20(10):1152-60.
- ⁷ Johnstone B, Hering TM, Caplan AL, Goldberg VM, Yoo JU. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res.* 1998 Jan 10;238(1):265-72.
- ⁸ Hellingman CA, Koevoet W, Kops N, Farrell E, Jahr H, Liu W, Baatenburg de Jong RJ, Frenz DA, van Osch GJ. Fibroblast growth factor receptors in vitro and in vivo chondrogenesis: relating tissue engineering using adult mesenchymal stem cells to embryonic development. *Tissue Eng Part A.* 2010 Feb;16(2):545-56.
- ⁹ Botter SM, van Osch GJ, Clockaerts S, Waarsing JH, Weinans H, van Leeuwen JP. Osteoarthritis induction leads to early and temporal subchondral plate porosity in the tibial plateau of mice: an in vivo microfocus computed tomography study. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep;63(9):2690-9.
- ¹⁰ Beekhuizen M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Koevoet W, Saris DB, Dhert WJ, Creemers LB, van Osch GJ. Osteoarthritic synovial tissue inhibition of proteoglycan production in human osteoarthritic knee cartilage: establishment and characterization of a long-term cartilage-synovium coculture. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):1918-27.
- ¹¹ Bastiaansen-Jenniskens YM, Clockaerts S, Feijt C, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bridts C, de Clerck L, DeGroot J, Verhaar JA, Kloppenburg M, van Osch GJ. Infrapatellar fat pad of patients with end-stage osteoarthritis inhibits catabolic mediators in cartilage. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):288-94.
- ¹² de Vries-van Melle ML, Mandl EW, Kops N, Koevoet WJ, Verhaar JA, van Osch GJ. An osteochondral culture model to study mechanisms involved in articular cartilage repair. *Tissue Eng Part C Methods.* 2012 Jan;18(1):45-53.
- ¹³ Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Feijt C, De Clerck L, Verhaar JA, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Somville J, Kloppenburg M, van Osch GJ. Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1 and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor agonist. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):1012-8.
- ¹⁴ Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JA, Van Glabbeek E, Van Meurs JB, Kerkhof HJ, Hofman A, Stricker BH, Bierma-Zeinstra SM. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):642-7.
- ¹⁵ van Buul GM, Villafuertes E, Bos PK, Waarsing JH, Kops N, Narcisi R, Weinans H, Verhaar JA, Bensen MR, van Osch GJ. Mesenchymal stem cells secrete factors that inhibit inflammatory processes in short-term osteoarthritic synovium and cartilage explant culture. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Oct;20(10):1186-96.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6209-2

