



## Publication lay summary

**Walle M, Marques FC, Ohs N, Blauth M, Müller R and Collins CJ (2021)** Bone mechanoregulation allows subject-specific load estimation based on time-lapsed micro-CT and HR-pQCT in vivo. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 9:677985. doi: [10.3389/fbioe.2021.677985](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.677985)

### English

Despite steadily improving treatments for bone diseases, prescribed therapies are not always successful in certain patients. External factors such as diet and exercise can impact patient response to treatment. To better understand the response of bone tissue to day-to-day physical activities researchers at ETH including FIDELIO PhD student Matthias Walle have developed an imaging-based reverse engineering method to estimate mechanical load. At the microscopic level, the response of bone tissue is orchestrated by cells called osteocytes, which can sense and respond to local mechanical forces. Osteocytes direct bone-forming cells to regions where mechanical stimulations are high, and bone resorbing cells to areas where the stimulus is low. Excess bone tissue is removed through this process, and new tissue is added where needed to maintain a metabolic balance. In their study, researchers at ETH back-calculate forces on the skeleton by tracking cellular behaviour over time using high-resolution imaging. Their study validated this method using computer simulations, controlled animal experiments, and finally demonstrated it in patients. Future applications of this method may enable doctors to link subtle changes in bone strength to changes in day-to-day loading. They could use this to identify weak spots in the bone microstructure for local intervention and for the development of personalised treatment approaches.

### Français

Malgré l'amélioration constante des traitements des maladies osseuses, les thérapies prescrites ne sont pas toujours efficaces chez certains patients. Des facteurs externes tels que le régime alimentaire et l'exercice physique peuvent influencer la réponse du patient au traitement. Pour mieux comprendre la réponse du tissu osseux aux activités physiques quotidiennes, des chercheurs de l'ETH, dont Matthias Walle, doctorant à FIDELIO, ont mis au point une méthode d'ingénierie inverse basée sur l'imagerie pour estimer la charge mécanique. Au niveau microscopique, la réponse du tissu osseux est orchestrée par des cellules appelées ostéocytes, qui peuvent détecter les forces mécaniques locales et y répondre. Les ostéocytes dirigent les cellules de formation osseuse vers les régions où les stimulations mécaniques sont élevées, et les cellules de résorption osseuse vers les régions où le stimulus est faible. Ce processus permet d'éliminer l'excès de tissu osseux et d'ajouter du nouveau tissu là où c'est nécessaire pour maintenir l'équilibre métabolique. Dans leur étude, les chercheurs de l'ETH recalculent les forces exercées sur le squelette en suivant le comportement cellulaire au fil du temps grâce à l'imagerie à haute résolution. Leur étude a validé cette méthode à l'aide de simulations informatiques, d'expériences contrôlées sur des animaux, et l'a finalement démontrée sur des patients. Les applications futures de cette méthode pourraient permettre aux médecins d'établir un lien entre des changements subtils dans la solidité des os et des changements dans la charge quotidienne. Ils pourraient s'en



servir pour identifier les points faibles de la microstructure osseuse en vue d'une intervention locale et de l'élaboration d'approches thérapeutiques personnalisées.

## **Deutsch**

Trotz immer besserer Behandlungsmöglichkeiten für Knochenerkrankungen sind die verschriebenen Therapien bei bestimmten Patienten nicht immer erfolgreich. Externe Faktoren wie Ernährung und Bewegung können das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung beeinflussen. Um die Reaktion des Knochengewebes auf alltägliche körperliche Aktivitäten besser zu verstehen, haben ETH-Forscher, darunter der FIDELIO-Doktorand Matthias Walle, eine bildgebende Reverse-Engineering-Methode zur Abschätzung der mechanischen Belastung entwickelt. Auf mikroskopischer Ebene wird die Reaktion des Knochengewebes durch Zellen, sogenannte Osteozyten, gesteuert, die lokale mechanische Kräfte wahrnehmen und darauf reagieren können. Osteozyten lenken knochenbildende Zellen in Bereiche, in denen die mechanischen Reize hoch sind, und knochenabbauende Zellen in Bereiche, in denen die Reize niedrig sind. Überschüssiges Knochengewebe wird durch diesen Prozess abgebaut und neues Gewebe wird dort aufgebaut, wo es benötigt wird, um das metabolische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. In ihrer Studie berechnen die ETH-Forscher die auf das Skelett wirkenden Kräfte zurück, indem sie das Verhalten der Zellen mit Hilfe hochauflösender Bildgebung über die Zeit verfolgen. In ihrer Studie validierten sie diese Methode anhand von Computersimulationen und kontrollierten Tierversuchen und demonstrierten sie schliesslich an Patienten. Künftige Anwendungen dieser Methode könnten es Ärzten ermöglichen, subtile Veränderungen der Knochenfestigkeit mit Veränderungen der täglichen Belastung in Verbindung zu bringen. Auf diese Weise könnten sie Schwachstellen in der Mikrostruktur des Knochens identifizieren, um lokal einzugreifen und personalisierte Behandlungsansätze zu entwickeln.

## **Italiano**

Nonostante il costante miglioramento dei trattamenti per le malattie ossee, le terapie prescritte non sempre hanno successo in alcuni pazienti. Fattori esterni come la dieta e l'esercizio fisico possono influenzare la risposta del paziente al trattamento. Per comprendere meglio la risposta del tessuto osseo alle attività fisiche quotidiane, i ricercatori dell'ETH, tra cui lo studente di dottorato FIDELIO Matthias Walle, hanno sviluppato un metodo di reverse engineering basato sulle immagini per stimare il carico meccanico. A livello microscopico, la risposta del tessuto osseo è orchestrata da cellule chiamate osteociti, che possono percepire e rispondere alle forze meccaniche locali. Gli osteociti dirigono le cellule che formano l'osso verso le regioni in cui lo stimolo meccanico è elevato e le cellule che lo riassorbono verso le aree in cui lo stimolo è basso. Questo processo consente di rimuovere il tessuto osseo in eccesso e di aggiungerne di nuovo dove necessario per mantenere l'equilibrio metabolico. Nel loro studio, i ricercatori dell'ETH hanno ricalcolato le forze sullo scheletro seguendo il comportamento delle cellule nel tempo grazie a immagini ad alta risoluzione. Il loro studio ha convalidato questo metodo utilizzando simulazioni al computer, esperimenti controllati su animali e infine dimostrandolo sui pazienti. Le future applicazioni di questo metodo potrebbero consentire ai medici di collegare i sottili cambiamenti nella forza delle ossa alle variazioni del carico quotidiano. Potrebbero così identificare i punti deboli della microstruttura ossea per intervenire localmente e sviluppare approcci terapeutici personalizzati.

## **Español**

A pesar de la mejora constante de los tratamientos para las enfermedades óseas, las terapias prescritas no siempre tienen éxito en determinados pacientes. Factores externos como la dieta y el ejercicio pueden influir en la respuesta de los pacientes al tratamiento. Para comprender mejor la respuesta del tejido óseo a las actividades físicas cotidianas, investigadores de la ETH, entre ellos el estudiante de doctorado de FIDELIO Matthias Walle, han desarrollado un método de ingeniería inversa basado en imágenes para estimar la carga mecánica. A nivel microscópico, la respuesta del tejido óseo está orquestada por unas células llamadas osteocitos, capaces de percibir las fuerzas mecánicas locales y responder a ellas. Los osteocitos dirigen las



células formadoras de hueso a las regiones donde los estímulos mecánicos son altos, y las células reabsorbentes de hueso a las zonas donde el estímulo es bajo. Mediante este proceso se elimina el exceso de tejido óseo y se añade tejido nuevo cuando es necesario para mantener un equilibrio metabólico. En su estudio, los investigadores de la ETH vuelven a calcular las fuerzas sobre el esqueleto siguiendo el comportamiento celular a lo largo del tiempo mediante imágenes de alta resolución. Su estudio validó este método mediante simulaciones por ordenador, experimentos controlados con animales y, por último, lo demostró en pacientes. Las futuras aplicaciones de este método podrían permitir a los médicos relacionar cambios sutiles en la resistencia ósea con cambios en la carga diaria. Así podrían identificar puntos débiles en la microestructura ósea para intervenir localmente y desarrollar tratamientos personalizados.

## **Polski**

Pomimo stale ulepszanych metod leczenia chorób kości, przepisane terapie nie zawsze są skuteczne u niektórych pacjentów. Czynniki zewnętrzne, takie jak dieta i ćwiczenia fizyczne, mogą wpływać na reakcję pacjenta na leczenie. Aby lepiej zrozumieć reakcję tkanki kostnej na codzienną aktywność fizyczną, naukowcy z ETH, w tym doktorant FIDELIO Matthias Walle, opracowali opartą na obrazowaniu metodę inżynierii odwrotnej w celu oszacowania obciążenia mechanicznego. Na poziomie mikroskopowym reakcja tkanki kostnej jest koordynowana przez komórki zwane osteocytami, które mogą wyczuwać i reagować na lokalne siły mechaniczne. Osteocyty kierują komórki kościotwórcze do obszarów, w których stymulacja mechaniczna jest wysoka, a komórki resorbujące kości do obszarów, w których stymulacja jest niska. Nadmiar tkanki kostnej jest usuwany w tym procesie, a nowa tkanka jest dodawana tam, gdzie jest to potrzebne do utrzymania równowagi metabolicznej. W swoim badaniu naukowcy z ETH ponownie obliczyli siły działające na szkielet, śledząc zachowanie komórek w czasie za pomocą obrazowania w wysokiej rozdzielczości. Ich badanie potwierdziło tę metodę za pomocą symulacji komputerowych, kontrolowanych eksperymentów na zwierzętach i ostatecznie zademonstrowało ją u pacjentów. Przyszłe zastosowania tej metody mogą umożliwić lekarzom powiązanie subtelnych zmian w wytrzymałości kości ze zmianami w codziennym obciążeniu. Mogłoby to wykorzystać do identyfikacji słabych punktów w mikrostrukturze kości w celu lokalnej interwencji i opracowania spersonalizowanych metod leczenia.

