

28. Juni 2018

Nanokristalle beeinflussen die Differenzierung von Stammzellen während der Knochenbildung

Wissenschaftler der Universitäten Freiburg und Basel haben einen Hauptschalter für die Regeneration von Knochengewebe identifiziert. Prof. Dr. Prasad Shastri, Professor für Biofunktionale Makromolekulare Chemie am Institut für Makromolekulare Chemie und Professor für Cell Signalling Environments im Exzellenzcluster BIOSS Centre for Biological Signalling Studies der Universität Freiburg, hat die Studie geleitet.

Knochengewebe ist ein Nanoverbundstoff: Das anorganische Mineral, das Hydroxyapatit, verleiht dem Knochen Stabilität – eingebettet sind diese calciumhaltigen Nanokristalle in ein organisches Gerüst, das aus dem Protein Kollagen besteht. Zwar regeneriert sich das Knochengewebe im Laufe eines Lebens, aber dennoch ist es bislang eine Herausforderung für die Medizin, einen beschädigten Knochen dazu zu bringen, sich selbst zu reparieren. Ein notwendiger Schritt für die Neubildung des Gewebes ist, ungesunden Knochen zu zerstören. Dieser Vorgang setzt viele Biomoleküle frei, die zuvor in das organische Gerüst eingebunden waren. Sie beeinflussen den Prozess der Wiederherstellung, indem sie Stammzellen aus dem Knochenmark (mesenchymal stem cells, kurz MSC) dazu bringen, neues Knochengewebe zu bilden. An dieser Stelle jedoch kommt der Prozess an einen Scheideweg: MSC können sich zu Knochenzellen differenzieren und damit direkt Knochen bilden, sie können sich aber auch zu Knorpelzellen differenzieren. Diese bilden zunächst eine Matrix aus Knorpel, den so genannten Kallus, der dann in Knochen umgewandelt wird. Wie jedoch der Zerfall des Gerüsts um das Hydroxyapatit, der mit der zuvor erfolgten Knochenzerstörung einhergeht, die Entwicklung an diesem Scheideweg beeinflusst, war bisher unklar.

Shastri hat mit seiner Arbeitsgruppe im Labor eine mineralische Phase entwickelt, die das Hydroxyapatit im Knochen nachahmt. Mithilfe dieses biomimetischen Materials hat Dr. Melika Sarem aus Shastris Arbeitsgruppe zusammen mit der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Ivan Martin, Departement Biomedizin von Universität und Universitätsspital Basel, herausgefunden: Bei der Entscheidung, auf welchem Weg der Knochen neu gebildet wird, nimmt die mineralische Phase eine Schlüsselrolle ein. Sie kann den Calciumsensitiven Rezeptor (extracellular calcium sensing receptor, kurz CaSR) stimulieren, ein Protein, das von MSC gebildet wird und für die Zelle den Calciumspiegel in deren Umgebung bestimmt. Eine übermäßige Stimulation führt dazu, dass die MSC sich direkt in Knochenzellen differenzieren – ohne Zwischenschritt über Knorpelzellen. Außerdem haben die Wissenschaftler in Zellkulturen gezeigt, dass sich die Knochenbildung mit einem Eingriff in die Signalkette über den CaSR vollständig unterbinden lässt. Allerdings ist es auch möglich, die MSC aus der Abhängigkeit von CaSR zu lösen: indem der Rezeptor PTH1R (parathyroid hormone-1 receptor), der den Calcium-Ionen-Haushalt im Gleichgewicht hält, stimuliert wird und daraufhin die Knochenbildung über den Zwischenschritt der Knorpelzellbildung in Gang setzt.

„Unsere Entdeckung bietet neue Einsichten, wie die mineralische Phase die Art der Knochenneubildung bestimmen kann“, fasst Shastri zusammen. „Die Ergebnisse unserer Studie haben eine große Bedeutung für das Design neuer Oberflächen von Implantaten, die der Regenerierung von Knochen dienen“, ergänzt Sarem. Bei Krankheiten wie Osteoporose wird Knochen abgebaut und nur wenig von dem verlorenen Gewebe erneuert. „Unsere Studie zeigt, dass CaSR im Zentrum der Forschung zum Thema Knochenregenerierung steht – wir wissen nun, dass es ein Hauptschalter für die Knochenbildung ist“, sagt Shastri. „Das könnte erklären, warum es so schwierig ist, Knochenbrüche bei Menschen, die an Osteoporose erkrankt sind, zu heilen.“

Quelle: Universität Freiburg

Literatur:

Melika Sarem, Miriam Heizmann, Andrea Barbero et al.

Hyperstimulation of CaSR in human MSCs by biomimetic apatite inhibits endochondral ossification via temporal down-regulation of PTH1R.

PNAS. doi: 10.1073/pnas.1805159115

<http://www.pnas.org/content/early/2018/06/13/1805159115>