

Basic Science Tip

**Abstract Title:** Investigating the cellular mechanism of age-related stem cell dysfunction  
<https://www.ors.org/transactions/2023/2053.pdf>

**Basic Science Tip Title:** Age-related stem cell dysfunction with aging

Weakening of the skeleton with age increases the susceptibility to bone-related injuries and results in impaired regeneration of bone tissue thereafter. Previous studies in mice suggest that aging is associated with declined Skeletal Stem and Progenitor Cells (SSPCs) number and function. However, findings have been inconsistent and the underlying mechanisms of this detrimental change are not well understood. Bone mineral density decreases with age, and thus it is widely thought that SSPC osteogenic potential is also reduced. Unexpectedly, while aged SSPCs exhibit a reduced self-renewal capacity compared to young SSPCs, they produce significantly more bone matrix in vitro. Therefore, this study hypothesized that aged SSPCs prematurely differentiate into bone, eventually leading to a loss in number and function of SSPCs in vivo with age.

Bone marrow stromal cells from young (8-16 wk.) and middle-aged (52-82 wk.) wild type (C57BL/6) mice and human Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC) from the iliac crest of consented subjects was collected and plated individually for CFU-F and other functional assays.

Researchers observed increased osteogenic differentiation of aged murine and human derived SSPCs compared to young SSPCs in vitro. Aged SSPCs expressed

Untersuchung des zellulären Mechanismus der altersbedingten Stammzellfunktionsstörung  
<https://www.ors.org/transactions/2023/2053.pdf>

Altersbedingte Stammzellfunktion

Die Schwächung des Skeletts im Alter erhöht die Anfälligkeit für Verletzungen des Skelettsystems und beeinträchtigt die Regeneration des Knochengewebes. Frühere Studien an Mäusen legen nahe, dass das Altern mit einem Rückgang der Anzahl und Funktion von Skelett-Stamm- und Vorläuferzellen (SSPCs) einhergeht. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. Die Mechanismen, die dieser Beeinträchtigung zugrunde liegen, sind noch nicht genau bekannt. Die Knochenmineraldichte nimmt mit dem Alter ab, und daher wird allgemein angenommen, dass auch das osteogene Potenzial von SSPC abnimmt. Erstaunlicherweise weisen gealterte SSPC im Vergleich zu jungen SSPC zwar eine geringere Selbsterneuerungskapazität auf, produzieren aber in vitro deutlich mehr Knochenmatrix. In dieser Studie wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass sich gealterte SSPC vorzeitig in Knochen differenzieren, was mit zunehmendem Alter zu einem Verlust der Anzahl und Funktion von SSPC in vivo führt.

Knochenmark-Stromazellen von jungen (8-16 Wochen) und mittelalten (52-82 Wochen) Wildtyp-Mäusen (C57BL/6) und humanes Knochenmark-Aspirat-Konzentrat (BMAC) aus dem Beckenkamm von Probanden, nach erfolgter schriftlicher Einwilligung, wurden entnommen und einzeln für CFU-F und andere funktionelle Tests ausplattiert.

Die Forscher beobachteten eine erhöhte osteogene Differenzierung gealterter muriner und menschlicher SSPCs im Vergleich zu jungen SSPCs in vitro. Gealterte SSPC exprimierten osteogene und adipogene



Orthopaedic Research Society

osteogenic and adipogenic genes, and exhibited Alkaline Phosphatase enzymatic activity, an early marker of differentiation. Furthermore, aged SSPCs showed reduced self-renewal capacity overtime as they efficiently differentiated into mature bone forming osteoblasts. A more differentiated progenitor, the pre-BCSP (Bone, cartilage, stromal progenitor) was more abundant, proliferative, and osteo-primed in aged mice. While young and aged skeletal stem cells comparably differentiated into bone, aged non-SSPCs cells presented increased mineralized matrix deposition compared to young cells. Finally, RNA-seq showed several components of key osteogenic signaling pathways (Wnt and BMP) to be upregulated during aging.

Some takeaways from this study include: While it is thought that bone formation declines with age due to a loss of the osteogenic capacity of SSPCs, the authors showed that aged SSPCs, specifically pre-BCSPs, exhibited higher levels of osteogenic differentiation in vitro compared to their young counterparts. Importantly, aged pre-BCSPs seemed more osteo-primed & differentiated more rapidly than young pre-BCSPs, suggesting that the premature differentiation of aged SSPCs drives the decline in SSPC number with age in vivo. Finally, these outcomes pinpoint the pre-BCSP as a cellular target of interest & the BMP & WNT signaling pathways as molecular targets for therapeutic interventions to rescue SSPC function to rejuvenate the aged skeleton.

Gene und wiesen eine erhöhte enzymatische Aktivität der alkalischen Phosphatase auf, ein früher Marker für die Differenzierung. Darüber hinaus zeigten gealterte SSPCs eine verringerte Fähigkeit zur Selbsterneuerung, wobei sie sich effizient in reife knochenbildende Osteoblasten differenzierten. Ein weiter differenzierter Vorläufer, pre-BCSP (Bone, cartilage, stromal progenitor), war in gealterten Mäusen weit häufiger vorhanden, proliferativer und osteo-primierter. Während junge und gealterte Skelettstammzellen vergleichbar in Knochen differenzierten, wiesen gealterte Nicht-SSPCs-Zellen im Vergleich zu jungen Zellen eine erhöhte Einlagerung von mineralisierter Matrix auf. Die RNA-seq-Untersuchung, dass mehrere Komponenten der wichtigsten osteogenen Signalwege (Wnt und BMP) während des Alterns hochreguliert werden.

Wesentliche Erkenntnisse aus dieser Studie sind: Während man davon ausgeht, dass die Knochenbildung mit zunehmendem Alter aufgrund eines Verlusts der osteogenen Kapazität von SSPC abnimmt, zeigten die Autoren, dass gealterte SSPC, insbesondere prä-BCSP, im Vergleich zu ihren jungen Pendanten in vitro ein höheres Maß an osteogener Differenzierung aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass die vorzeitige Differenzierung gealterter SSPCs den Rückgang der Anzahl von SSPCs mit zunehmendem Alter in vivo verursacht. Schließlich weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass prä-BCSP ein interessantes biologisches Target und die BMP- und WNT-Signalwege molekulare Ziele für therapeutische Interventionen zur Wiederherstellung der SSPC-Funktion sind, um das gealterte Skelett zu verjüngen.