

## Basic Science Tips

### **Laktationsbedingte Hemmung der perilakunären/kanalikulären Remodellierung (PLR) beschleunigte den Knochenverlust bei laktierenden Mäusen**

<https://www.ors.org/transactions/2024/1452.pdf>

Aufgrund des Wachstums des Babys und der Milchproduktion während der Schwangerschaft und Laktation der Weibchen, erfährt das mütterliche Skelett einen erheblichen Mineralverlust und strukturelle Verschlechterung, gefolgt von einer teilweisen Verbesserung nach dem Abstillen. Während des Laktationsprozesses resorbieren Osteozyten die mütterliche Knochenmatrix durch perilakunäre/kanalikuläre Remodellierung (PLR), was zu einem vorübergehenden Anstieg der Ausmaße des lakunären kanalikulären Systems (LCS) führt. Diese durch PLR vermittelte Zunahme der LCS-Ausmaße kann die Empfindlichkeit und Weiterleitung mechanische Signale durch Osteozyten verstärken, und damit die gewebliche mechanische Anpassung des mütterlichen Skeletts verbessern. Der genaue Beitrag von PLR zur Regulierung mütterlicher Knochenanpassungen während der Stillzeit ist jedoch unklar. Die Autoren vermuten, dass die Abschaffung von Osteozyten-PLR die Veränderungen der laktationsbedingten perizellulären Matrix und der LCS- Ausmaße verhindern würde, was zu einem größeren Knochenverlust und einer mikrostrukturellen Verschlechterung in mütterlichen Skeletten führen könnte.

Um die laktationsbedingte PLR abzuschaffen, wurde der PTH/PTHrP-Rezeptor 1 (PPR) in Osteozyten mittels eines 10kb-Dmp1-Cre; PPRfl/fl-Mausmodells (cKO) bedingt gelöscht. Skelettale Morphologie, LCS-Dimensionen von Osteozyten und die kanalikuläre Ultrastruktur wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Fortpflanzung (ungepaart, stillend, nach dem Abstillen) untersucht. Wurfgeschwister (Dmp-Cre<sup>-/-</sup>; PPRfl/fl, WT) wurden als altersangepasste Kontrollen verwendet. Bei WT-Mäusen führte eine 12-tägige Laktation zu einem um 20 % und 9 % größeren lakunären Bereich bzw. Umfang, der sich 14 Tage nach dem Abstillen auf die Basiswerte von ungepaarten Mäusen zurückbildete. Diese laktationsbedingten Veränderungen wurden bei Mäusen ohne Osteozyten-PPR nicht gefunden. Der perizelluläre Bereich um Osteozytendendriten erhöhte sich um 48 % bei laktierenden WT-Mäusen, was zu einem 30%igen Anstieg der gesamten kanalikulären Fläche im Vergleich zu ungepaarten Mäusen führte. Der perizelluläre Bereich nahm 14 Tage nach dem Abstillen auf Basiswerte ab, was die Wiederherstellung der kanalikulären Ultrastruktur bei WT-Mäusen markierte. Die Deletion von Osteozyten-PPR milderte laktationsbedingte Erhöhungen der perizellulären und gesamten kanalikulären Flächen bei laktierenden cKO-Mäusen. Auch die nach dem Abstillen beobachtete Erholung bei WT-Mäusen trat bei cKO-Mäusen nicht auf, wie durch die erhöhten perizellulären und gesamten kanalikulären Flächen 14 Tage nach dem Abstillen gezeigt wurde Auf

Gewebsebene zeigte sich während der Stillzeit bei cKO-Mäusen ein stärkerer Knochenverlust und eine deutliche Verschlechterung der Mikrostruktur im Vergleich zu WT-Mäusen, wie durch signifikante Abnahmen von BV/TV (-48%), Tb.Th (-26%), Conn.D (-34%) und einer erhöhten SMI im Vergleich zu cKO-ungepaarten-Mäusen gezeigt wurde. Dennoch erholten sich sowohl WT- als auch cKO-Mäuse vollständig in ihrer Knochenmikrostruktur während der abstill Periode.

Aus dieser Studie ergeben sich einige Erkenntnisse: 1) Durch das Löschen von PPR in Osteozyten wurden die durch die Laktation induzierten osteozytären-PLR-Aktivitäten im mütterlichen Skelett abgeschafft. 2) Osteozytäre-PLR spielt eine wichtige Rolle sowohl in der Veränderung der lakunären Dimensionen als auch der perizellulären Matrix der Osteozytendendriten während der Laktation. 3) Vergrößerte LCS und perizellulärer Flüssigkeitsraum können mechanische Stimulation durch Fluss vermittelt erhöhen und die Mechanotransduktion von Osteozyten und ihren Prozessen verstärken, wenn sie Belastungen ausgesetzt sind, und so während der Laktation die skelettale Mechanoadaptation fördern. Dies könnte teilweise den beschleunigten Knochenverlust bei laktierenden Mäusen mit abgeschalteter osteozytärer-PLR-Aktivität erklären.

Thanks to Melanie Haffner-Luntzer and Nicole Dvorak for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at [mh2467@cornell.edu](mailto:mh2467@cornell.edu).