

## Spotlights aus der Grundlagenforschung

### Mechanische Belastung und von der Modellierung Abgeleitete Zelluläre Reaktionen

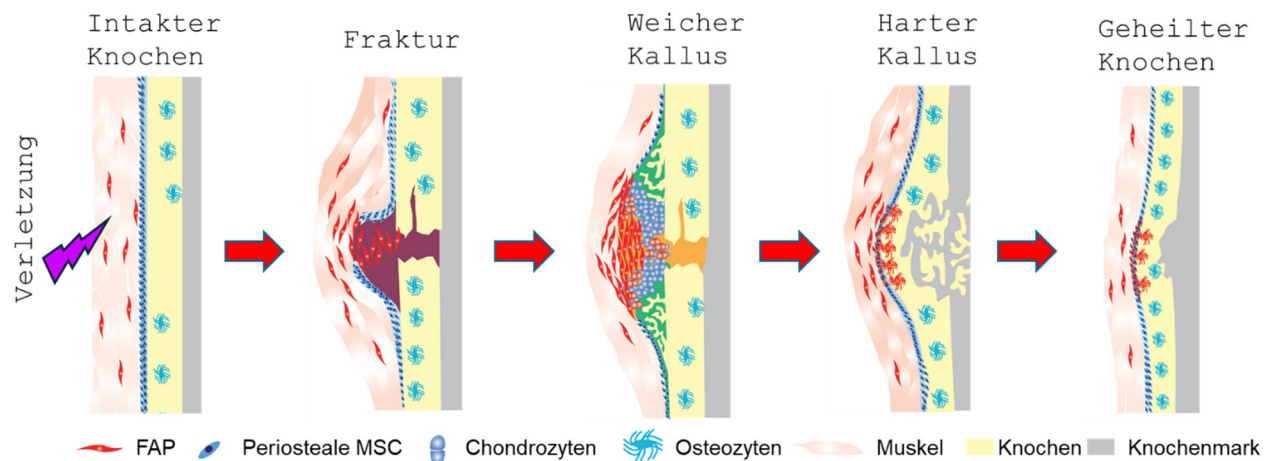
<https://www.ors.org/transactions/2024/272.pdf>

Die Regeneration von Knochen infolge einer Frakturheilung ist ein unvollständig verstandener Prozess. Dabei kann es bei Patienten zu einer unzureichenden Heilung an der Defektstelle kommen. Diese tritt häufig an Stellen auf, die nicht mit Skelettmuskel bedeckt sind. Neuere Daten zeigen, dass fibro-adipogene Progenitorzellen (FAPs), eine interstitielle mesenchymale Muskelzellpopulation, aus Muskeln zur Frakturheilungsstelle wandern und zu Chondrozyten und Osteoblasten in murinen Frakturkallus differenzieren. Die Autoren verwendeten Prg4-CreER, einen FAP spezifischen Marker um das Mesenchym und die Abstammung von Knochenmark und Periost auszuschließen. So konnte das *In-vivo*-Schicksal der an der Frakturheilung beteiligten FAPs verfolgt werden.

Mäusen aus gekreuzten Prg4-CreER- und Rosa-tdTomato-Stämmen wurde im Alter von 2 Monaten für 3-5 Tage Tamoxifen (Tam) injiziert. Zwei Wochen später wurde die Tibia entweder durch eine geschlossenen Querfraktur oder einem unkritischen Bohrlochdefekt verletzt. Durch Verdauung der Muskeln der Hintergliedmaßen wurden Zellen isoliert, mit den Antikörpern APC  $\alpha$ -CD45, APC  $\alpha$ -Ter119, APC  $\alpha$ -CD31, Brilliant Violet 421  $\alpha$ -Pdgfra und Brilliant Violet 605  $\alpha$ -Sca1 gefärbt und mittels Durchflusszytometrie (FACS) analysiert. Zur histologischen Auswertung wurden konservierte Gefrierschnitte wurden mit Weizenkeimagglutin-,  $\alpha$ -Col2-,  $\alpha$ -Osterix- und  $\alpha$ -Perilipin-Antikörpern gefärbt.

Die Autoren entwickelten Prg4ER/Td-Mäuse auf der Grundlage von Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten, die auf eine FAP-Expression von Prg4 hinweisen. Zwei Monate alte Mäuse, denen Tam injiziert wurde, wiesen Td+-Signale im Gelenkknorpel, in der umgebenden Synovialis und im Muskel in der Umgebung des Knochens auf, während Td+- Signale auf allen Kortikalisoberflächen und im Knochenmark fehlten. Aus dem Muskel isolierte Td+ Zellen enthielten  $24,0 \pm 0,8\%$  FAPs, die durch Sca1 und Pdgfra mittels FACS-Analyse markiert waren. Td+-Zellen traten 3 Tage nach der Verletzung vermehrt im Muskel angrenzend an die Fraktur und im Frakturhämatom auf, welches auf eine frakturbedingte Muskelschädigung hindeutet. Nach 7 bzw. 14 Tagen differenzierten diese zu Col2+-Chondrozyten und Osterix+-Osteoprogenitoren. Nach 28 Tagen waren Knochenbelegzellen und Osteozyten innerhalb des Kallus Td+, während nach zwei Monaten Td+-Zellen neu geheilten kortikalen Knochen und Periost ausmachten. Dies zeigte sich allerdings nicht an Stellen distal der Fraktur. Im Gegensatz dazu wurden Td+-Zellen im fibrotischen Gewebe um die Heilungsstelle der Bohrlochdefekte beobachtet, während sie 7 Tage nach der Verletzung im Kallus und im Knochenmark fehlten.

Diese faszinierende Arbeit enthält wichtige Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Frakturheilung und der Bedeutung der umgebenden Muskulatur. Besonders hervorzuheben ist die Identifizierung von Prg4 als einzigartigem Muskel-FAP-Marker und die anschließende Erzeugung von Prg4ER/Td-Mäusen zur Untersuchung der Rolle von Muskel-FAPs bei der Knochenregeneration. Die Rückverfolgung der Zelllinien zeigte, dass Prg4+ FAPs eine wichtige Rolle bei der Frakturheilung spielen. Diese Zellen kommen als Chondrozyten und osteogenen Zellen vor, die sich schließlich in knochenbildende Zellen im regenerierten Gewebe umwandeln können. Die Daten aus diesen Studien weisen auf die Bedeutung der muskulären mesenchymalen Vorläuferzellen bei der Knochenreparatur hin, die sich in Zellen der kortikalen und periostalen Knochenlinie differenzieren. Diese Erkenntnisse bringen den Forschungsbereich der Frakturheilung voran, indem sie das Verständnis der Wechselbeziehung zwischen Muskel und Knochen vertiefen und die Notwendigkeit unterstreichen, sich auf muskuläre FAPs als potenzielle therapeutische Ziele für Frakturen mit ausbleibender Heilung.



Thanks to Sonja Häckel and Melanie Haffner-Luntzer 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).