

Spotlights aus der Grundlagenforschung

Ein Schlüsselregulator für die Differenzierung von Sehnenzellen und Fibrochondrozyten

<https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM24/317.pdf>

Das Verständnis der grundlegenden Biologie und Physiologie von Sehnen ist für eine wirksame Behandlung von Sehnenkrankungen von entscheidender Bedeutung. Die Mechanotransduktionswege, die die Reaktion der Sehne auf die Muskelbelastung während der Entwicklung und der Homöostase regulieren, sind jedoch nicht vollständig bekannt. Der MRTF/SRF-Weg (Myocardin Related Transcription Factor/Serum Response Factor), der hauptsächlich in Herz- und Skelettmuskeln untersucht wurde, wird durch die mechanische Mikroumgebung moduliert, die die Polymerisation von F-Actin fördert, was zur Translokation des MRTF-Kerns und zur Interaktion mit SRF führt, um die Transkription zu vermitteln. Im Gegensatz dazu ist die Rolle von MRTF/SRF in der Mechanobiologie der Sehnen noch unbekannt. Um dies zu untersuchen, hemmten die Forscher die globale MRTF-Signaltransduktion während der Tenogenese embryonaler Stammzellen der Maus (mESC) als Modell für die Entwicklung von embryonalem Bindegewebe.

Aus ScxGFP-transgenen Mausblastozysten isolierte mESC wurden kultiviert, um ScxGFP+ Tenozyten (TGF β 1, SAG, & FGF2) zu erhalten. CCG-222740 (MRTF-Inhibitor) oder DMSO (Kontrolle) wurden am Tag 6 während der Sehnendifferenzierung zugegeben. Am 10. Tag der Differenzierung führte die Hemmung von MRTF/SRF zu einer konsistenten Hemmung von MRTF/SRF-Zielgenen wie Acta2 und zu einer reduzierten Induktion von ScxGFP+ Tenozyten. Die Phalloidin-Färbung für F-Actin zeigte eine dramatische Reduktion der Stressfasern nach MRTF-Inhibition. Die Analyse der Zytotoxizität des Inhibitors (Cell Counting Kit 8/CCK-8) zeigte, dass in der mit dem Inhibitor behandelten Gruppe an Tag 10 signifikant weniger Zellen vorhanden waren als in der DMSO-Kontrolle, jedoch nicht im Vergleich zu den Ausgangswerten an Tag 7, was darauf hindeutet, dass die MRTF-Inhibition die Proliferation blockierte, jedoch keine Zytotoxizität verursachte. Während der Sehnenvorläufer-Marker Scx an Tag 10 nicht beeinträchtigt war, waren die Marker für die Sehnendifferenzierung (Tnmd, Mlx, Col1, Lox) signifikant reduziert, was auf eine gestörte Tenogenese hindeutet. Da TGF β 1+SAG sowohl Sehnen- als auch Faserknorpelzellen induziert, wurde die Expression von Knorpelmarkern getestet, die eine Reduktion der Knorpeldifferenzierungsmarker (Acan, Col2) zeigten, was auf eine ähnliche Beeinträchtigung der Fibrochondrogenese hindeutet.

Aus dieser Studie lassen sich einige Schlüsse ziehen: 1) Der MRTF/SRF-Signalweg ist ein Regulator der Tenozyten- und Fibrochondrozyten-Differenzierung, dessen Hemmung die Marker der Sehnen und Knorpeldifferenzierung reduziert, jedoch nicht die Marker der frühen Progenitorzellinduktion; 2) Der MRTF/SRF-Signalweg reguliert möglicherweise die Reaktion auf

frühe statische Muskelbelastung als Signal für die Sehnendifferenzierung; und 3) Der MRTF/SRF-Mechanotransduktionsweg ist ein wichtiger Mediator der kraftvermittelten Bindegewebisdifferenzierung während der Embryonalentwicklung. Weitere Studien sollen die Rolle der MRTF/SRF-Signalübertragung in vivo durch gewebespezifische Deletion von *Mrtfa* und *Mrtfb* testen.

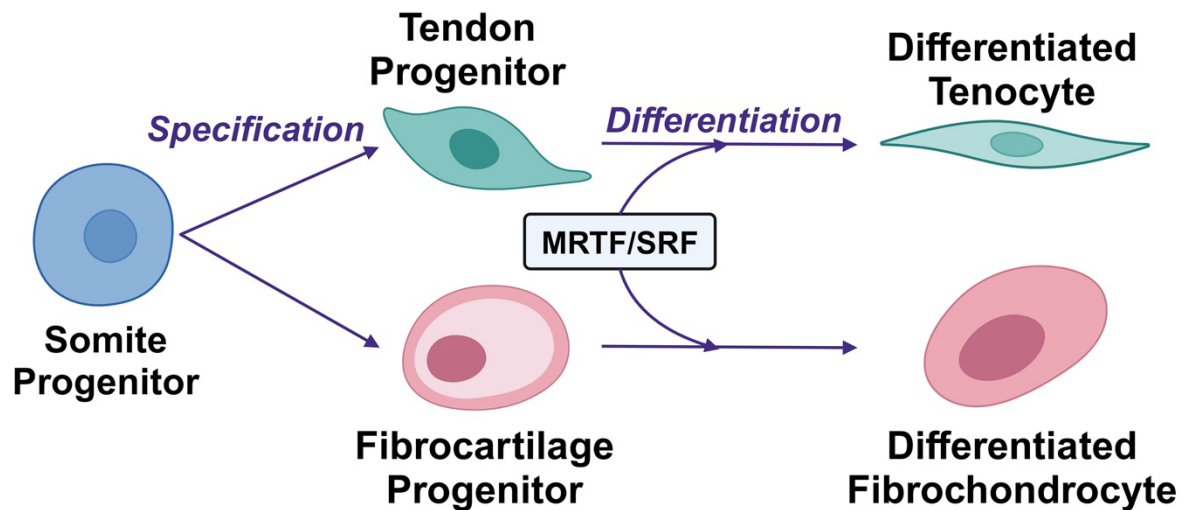


Image Caption: Progenitorzellen differenzieren entweder zu Tenozyten-Vorläufer- oder Fibrochondrozyten-Vorläuferzellen. Die weitere Differenzierung zu reifen Tenozyten oder Fibrochondrozyten wird durch MRTF/SRF beeinflusst.

Thanks to Melanie Haffner-Luntzer and Andreas Seitz 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.