Spotlights aus der Grundlagenforschung

Mitochondriale Schäden und Fibrose des Infrapatellaren Fettpolsters bei Kniearthrose
https://www.ors.org/transactions/2024/2040.pdf

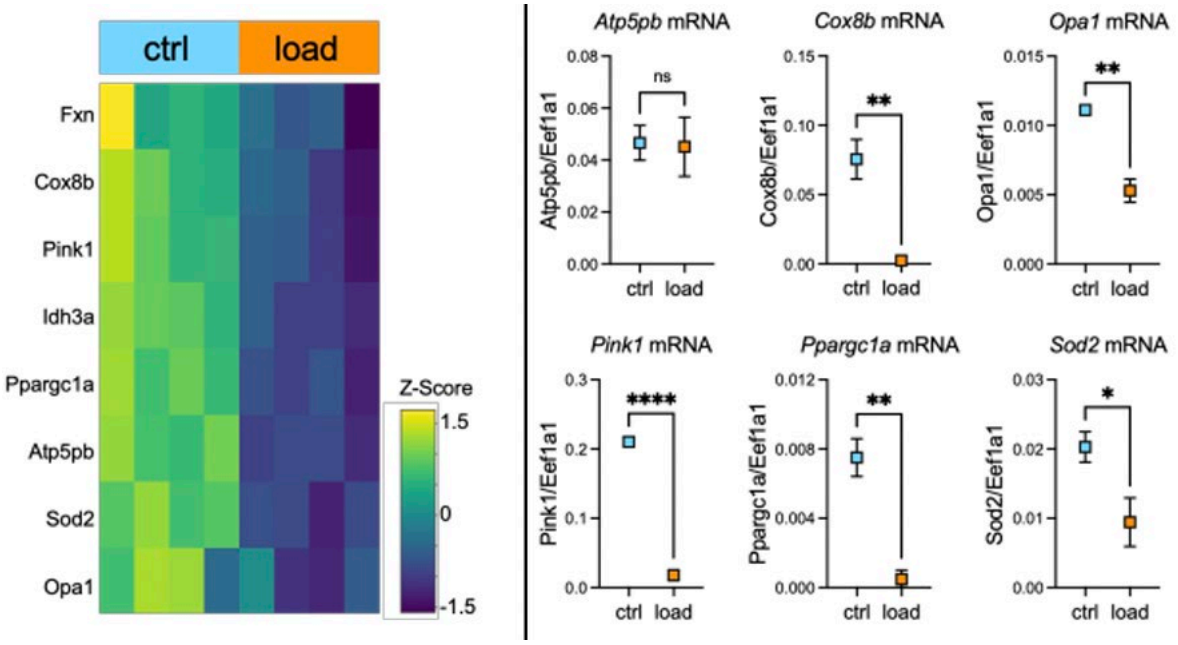
Kniearthrose (OA) ist weltweit die Hauptursache für Schmerzen und Behinderungen. Patienten mit Kniearthrose leiden unter Schmerzen und einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit (Steifheit) im betroffenen Knie. Man geht davon aus, dass die Gelenksfibrose eine zentrale Komponente dieser Symptome ist, und neuere Studien haben die fibrotischen und entzündlichen Rollen des infrapatellaren Fettpolsters (IPFP) in OA-Gelenken hervorgehoben. Da der mechanistische Einfluss mitochondrialer Dysfunktion auf die fibrotische Komponente der OA bisher nicht untersucht wurde, integrierten Forscher Genexpressionsanalysen von IPFPs von Patienten und Mäusen, um Hinweise auf mitochondriale Dysfunktion in OA-IPFPs zu bewerten und deren Zusammenhang mit der Fibrose zu untersuchen.

Das Studienteam nutzte RNA-seq-Analysen von chirurgisch resezierten IPFPs von OA-Patienten, die sich einer totalen Knieendoprothese unterzogen, sowie von IPFP-Biopsien von Patienten, die eine Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes (ACLR) durchliefen. Um OA bei Mäusen zu modellieren, wurde externes Laden auf das linke Schienbein angewendet, um OA-ähnliche Pathologie und Gelenksfibrose zu induzieren. Kontralaterale Gliedmaßen dienten als unbeladene Kontrollen. Bewegungsanalysen wurden 1 und 2 Wochen nach Beginn der Belastung durchgeführt, und die histologische Bewertung der Gelenksfibrose erfolgte 2 Wochen nach Beginn der Belastung. Bulk-RNA-seq wurde an kontrollierten und belasteten IPFPs durchgeführt, die 2 Wochen nach Beginn der Belastung entnommen wurden, und RT-qPCR-Analysen wurden durchgeführt, um Änderungen der Expression ausgewählter mitochondrial-assoziierter Gene (Atp5pb, Cox8b, Idh3, Opa1, Pink1, Ppargc1a) zu bestätigen.

RNA-seq-Analysen menschlicher IPFPs zeigten eine höhere Expression fibrose-assoziierter Gene und Signalwege in OA-Proben im Vergleich zu ACLR-Proben. Umgekehrt war die Expression von Signalwegen, die mit mitochondrialer Gesundheit und Funktion assoziiert sind, in OA-Proben im Vergleich zu ACLR-Proben niedriger. Eine reduzierte Bewegungsfreiheit und histologische Hinweise auf IPFP-Fibrose wurden im Mausmodell 2 Wochen nach Beginn der Belastung beobachtet. RNA-seq- und RT-qPCR-Analysen von Maus-IPFPs zeigten eine verringerte Expression von mitochondrial-assoziierten Genen nach der Belastung in OA-/fibrotischen IPFPs der Mäuse.

Diese aufschlussreiche Arbeit präsentiert neue Erkenntnisse, die auf den Beitrag mitochondrialer Dysfunktion zur IPFP-Fibrose in der Pathogenese der OA hindeuten. Durch die Integration von Analysen menschlicher und muriner Datensätze identifizierten die Autoren

Hinweise auf eine beeinträchtigte mitochondriale Funktion in OA-IPFPs, was darauf hindeutet, dass diese Signalwege zur Pathologie beitragen. Der mechanistische Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion, IPFP-Fibrose und OA-Krankheit bedarf weiterer Untersuchungen und könnte potenzielle therapeutische Ziele aufdecken, um die Symptome und das Fortschreiten der OA zu beeinflussen.



Genexpressionsanalysen des infrapatellaren Fettpolsters bei Mäusen, zeigten nach 2-wöchiger Belastung des Schienbeins Veraenderungen die auf eine mitochondriale Dysfunktion hinweisen. (A) Heatmap-Darstellung der differentiellen Genexpression durch RNA-Sequenzierung mitochondrienassoziierter Gene in Kontrollgruppen (nicht-fibrotische) und belasteten (fibrotische) infrapatellaren Fettpolstern (n=4 je Gruppe). (B) Verminderte Expression mitochondrienassoziierter Gene mittels RT-qPCR (n=2 Kontrolle, n=3 belastet). *p<0,05, **p<0,01, ****p<0,0001 im t-Test. (ns = nicht signifikant)

Thanks to Nicole Dvorak and Franziska Breulmann 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.