Orthopaedic Research Society

Spotlights aus der Grundlagenforschung

Chondrozyten- Schicksal und Überleben in Postnatalen Wachstumsfugen

https://www.ors.org/transactions/2024/12.pdf

Die Wachstumsfuge (*growth plate, gp*) ist entscheidend für das Skelettwachstum. Die Mechanismen, die die Homöostase der gp postnatal kontrollieren, sind jedoch wenig erforscht. Wissenschaftler:innen zeigen, dass ADGRG6 (Adhesion G Protein-Coupled Receptor G6), ein g-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR), der vorwiegend im Knorpel vorkommt, für die embryonale Entwicklung der Gliedmaßen nicht notwendig ist, aber eine entscheidende Rolle bei der Regulation der postnatalen gp-Homöostase spielt.

Mäuse ohne *Adgrg6* in osteochondralen Vorläuferzellen wurden erzeugt, indem Mäuse mit einer floxierten Adgrg6-Allel mit Col2Cre-Stämmen gekreuzt wurden. Die Hintergliedmaßen von Kontroll- und Mutanten-Mäusen wurden entnommen und histologisch, sowie mittels Gen-/Proteinexpression und Spatial-Transcriptomics-Analysen (10xGenomics) untersucht. Zusätzlich wurden tibiale epiphysäre gp aus Kontroll- und Mutanten-Mäusen für scRNA-seq-Analysen entnommen.

Das Studienteam zeigte, dass **ADGRG6** in den ruhenden und proliferierenden Chondrozyten der gp stark exprimiert wird. Der Verlust von ***Adgrg6*** in osteochondralen Vorläuferzellen führt zu einer vorzeitigen Erschöpfung der ruhenden Zellen, zur Bildung von Zellclustern in der proliferativen Zone und zu einer frühzeitigen hypertrophen Differenzierung in der tibialen gp. Dieser Prozess ist mit erhöhter Zellapoptose und lokal induzierter Zellproliferation innerhalb der großen Zellcluster verbunden. Spatial-Transcriptomics- und scRNA-seq-Analysen zeigten, dass die Ausschaltung von ***Adgrg6*** zur Hochregulation osteogener und kataboler Gene sowie zur frühzeitigen hypertrophen Differenzierung führt, die mit einer erhöhten Expression von Typ-X-Kollagen (COLX) und abnormal aktivierter Indian-Hedgehog-(IHH)-Signalgebung einhergeht. Der frühzeitige hypertrophe Differenzierungsphänotyp kann durch die Abschwächung der IHH-Signalgebung im Hintergrund des ***Adgrg6***-Konditional-Knockouts (***Col2Cre; Adgrg6$^{f/f}$; Smo$^{f/+}$***) aufgehoben werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Verlust der **Adgrg6**-Expression zu einer reduzierten Expression von **PTHrP** (Parathormon-verwandtes Protein) in den ruhenden Zellen und einer verminderten Expression von ***SOX9*** in den proliferativen Zellen der gp führt. All diese Daten deuten darauf hin, dass ADGRG6 die Homöostase der gp reguliert, indem es die PTHrP(+)-Zellen in der Ruhezone aufrechterhält, um die Vorläuferzellen zu erhalten, und gleichzeitig eine abnormale IHH-Aktivierung unterdrückt, um eine vorzeitige hypertrophe Differenzierung zu verhindern.

Aus der aktuellen Studie lassen sich mehrere Erkenntnisse ableiten. Diese Arbeit ist ein Fortschritt in der Anwendung der *Spatial-Transcriptomics* in mineralisierten Gelenkgeweben. Sie zeigte, dass ein knorpelreicher GPCR entscheidende Faktoren wie PTHrP, IHH-Signale und SOX9 reguliert, um das Schicksal, das Überleben und die Differenzierung von Chondrozyten aufrechtzuerhalten. ADGRG6 scheint auch vorgeschaltet zu PTHrP zu wirken, um die Vorläuferzellen in der Ruhezone des gp zu erhalten und die postnatale gp-Homöostase aufrechtzuerhalten.

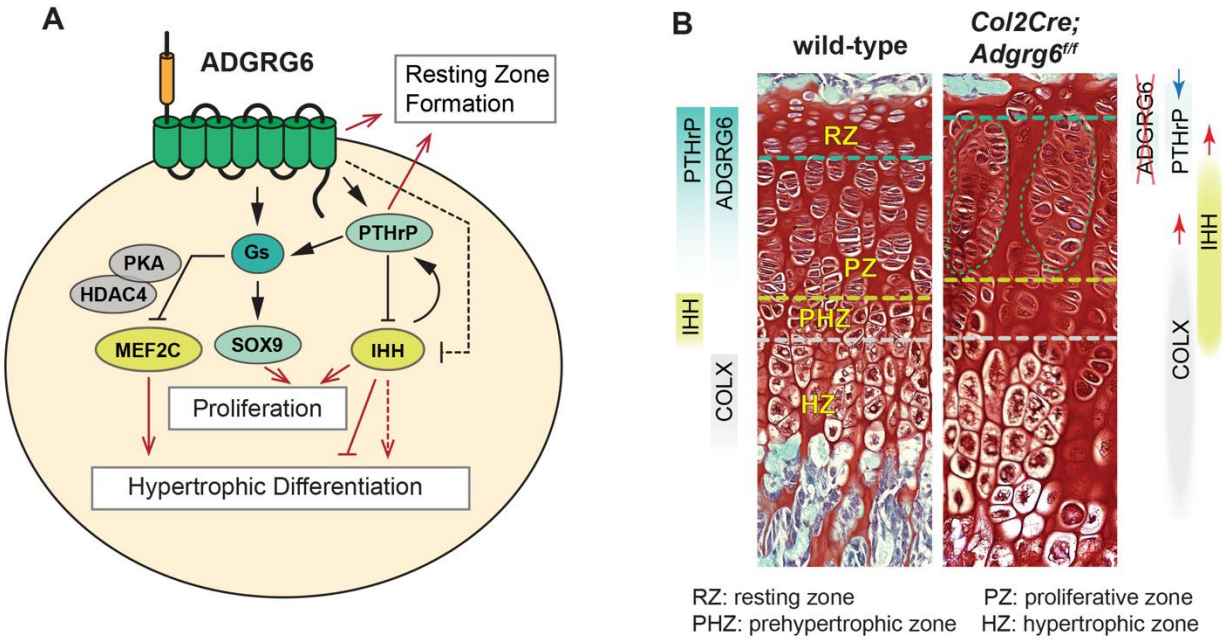

Abbildung 1. (A) Vorgeschlagene Rolle des knorpelspezifischen GPCRs, ADGRG6, in der Regulation der PTHrP/IHH-Signalgebung. (B) Der Verlust von Adgrg6 in osteochondralen Vorläuferzellen führt zu einer vorzeitigen Erschöpfung der Zellen in der Ruhezone, zur Bildung von proliferativen Zellclustern und zu einer frühzeitigen hypertrophen Differenzierung in der epiphysären Wachstumsfuge.

Legende:
· RZ: Ruhezone (resting zone)
· PZ: Proliferative Zone
· PHZ: Prä-hypertrophe Zone (prehypertrophic zone)
· HZ: Hypertrophe Zone (hypertrophic zone)

Thanks to Sonja Hackel and Melanie Haffner-Luntzer for providing this translation and proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu or Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.