Spotlights aus der Grundlagenforschung

Untersuchung der Rolle seneszenter Osteozyten bei der Alterung von Knochenzellen

http://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2148.pdf

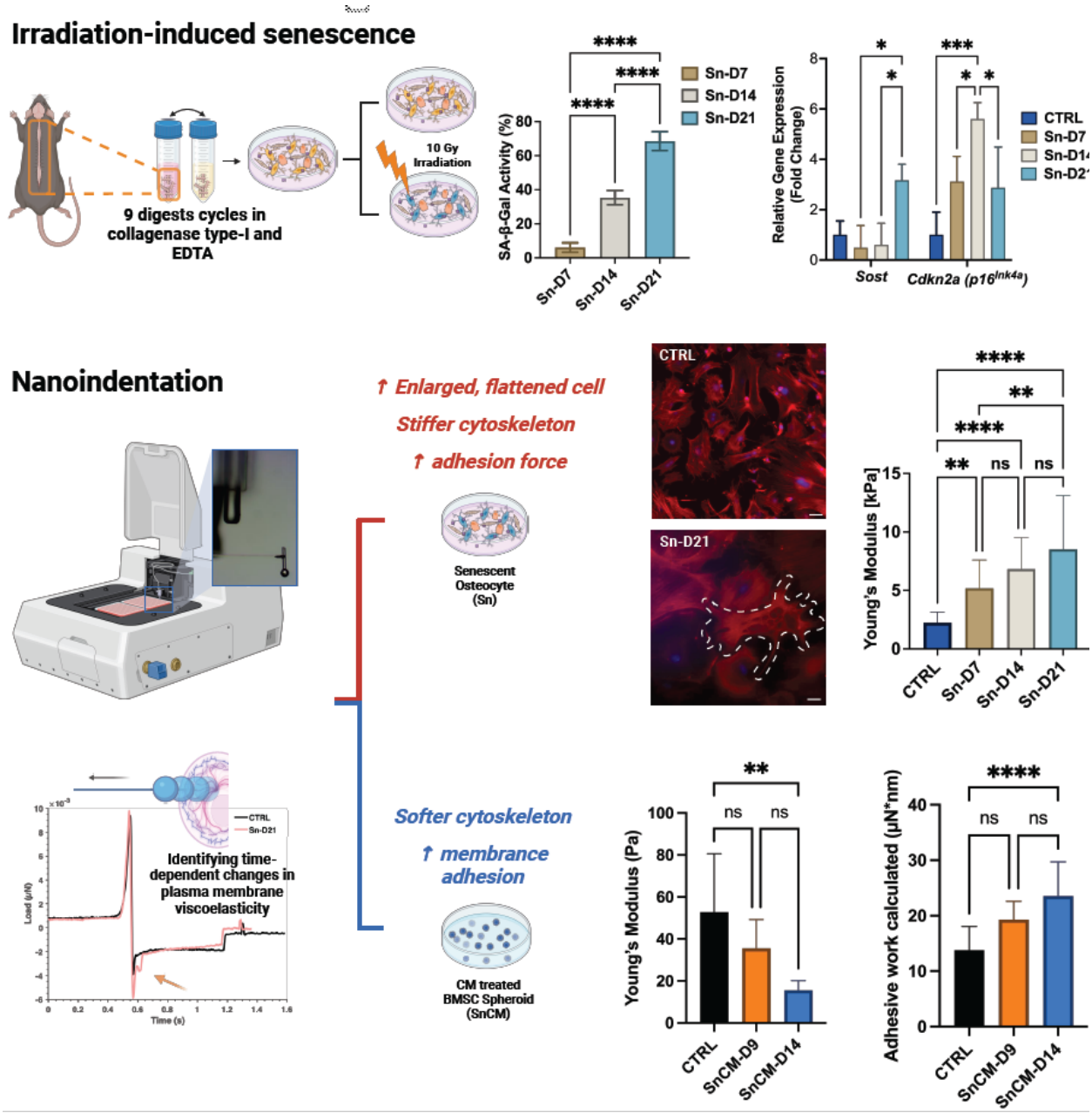
Altern ist mit zellulärer Seneszenz verbunden – einem Zustand, der durch Zellzyklusarrest und einen Seneszenz-assoziiertes sekretorisches Phänotyp (SASP) gekennzeichnet ist. Als primäre Mechanosensoren und Regulatoren des Knochens werden seneszente Osteozyten mit altersbedingtem Knochenverlust und Osteoporose in Verbindung gebracht. Allerdings ist weitgehend unerforscht, wie die von seneszenten Osteozyten exprimierten SASP-Faktoren andere Zellen im Knochen, insbesondere gesunde Osteozyten und mesenchymale Stromazellen des Knochenmarks (BMSCs), beeinflussen. In dieser Studie wird die Rolle der Akkumulation seneszenter Osteozyten auf die Zytoskelettmechanik und Membran-Viskoelastizität gesunder Osteozyten und BMSCs untersucht und damit eine mechanobiologische Perspektive auf die Knochenalterung geboten.

Primäre Osteozyten wurden aus den Wirbeln von C57Bl/6 Wildtyp-Mäusen (WT) isoliert. Seneszenz wurde durch Bestrahlung mit 10 Gy induziert und durch SA-β-Gal-Aktivität sowie die Expression Schlüssel-Seneszenzmarker wie $p16^{Ink4a}$ und $p21^{Cip1}$ bestätigt. Konditionierte Medium (KM) von seneszenten Osteozyten wurden 21 Tage nach Bestrahlung gesammelt. BMSC-Sphäroide wurden generiert und anschließend mit dem KM der seneszenten Osteozyten behandelt. Mittels optischer faserbasierter Interferometrie-Nanoindentation wurden die Veränderungen des zytoskelettalen Elastizitätsmoduls (E) und der Membranviskoelastizität sowohl in Osteozyten als auch in BMSC-Sphäroiden über die Zeit gemessen..

Seneszente Osteozyten zeigten 21 Tage nach der Bestrahlung eine erhöhte Expression von $p16^{Ink4a}$ und Sost, einem Inhibitor des Wnt/β-Catenin-Signalwegs. Besonders bemerkenswert war ein signifikanter Anstieg des Elastizitätsmoduls der Osteozyten an den Tagen 7, 14 und 21 nach der Bestrahlung im Vergleich zur Kontrollgruppe – ein Hinweis auf eine Zytoskelett-Versteifung in seneszenten Osteozyten. Zudem wiesen seneszente Osteozyten höhere minimale Adhäsionskräfte sowie eine verzögerte Erholungsphase nach der Indentation im Vergleich zu gesunden Zellen auf. Im Gegensatz dazu zeigten BMSC-Sphäroide, die mit KM von seneszenten Osteozyten behandelt wurden, einen über die Zeit abnehmenden Trend des Elastizitätsmoduls und eine Zunahme der Membranadhäsion.

Diese aufschlussreiche Studie identifiziert deutliche biophysikalische Veränderungen in den mikromechanischen Eigenschaften seneszenter Osteozyten und BMSCs, die SASP-Faktoren

ausgesetzt waren. Dies deutet darauf hin, dass zelluläre Seneszenz kritische strukturelle Veränderungen im Zytoskelett von Knochenzellen bewirkt. Darüber hinaus zeigt die Studie, wie Osteozyten und BMSCs unterschiedlich auf die von seneszenten Osteozyten exprimierten SASP-Faktoren reagieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern erste Erkenntnisse darüber, wie zelluläre Seneszenz die Struktur und Mechanik von Knochenzellen verändert – was zu einer gestörten Mechanotransduktion der Osteozyten, einem Verlust der Homöostase und letztlich zu altersbedingtem Knochenabbau führen kann.



Thank you to Nicole Dvorak for providing this translation and Sonja Hackel for proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.