Spotlights aus der Grundlagenforschung

Exzentrische Muskelbelastung Fördert Transkriptomische Veränderungen, die Sich Positiv auf die Heilung der Achillessehnen-Tendinopathie Auswirken – Eine Tierstudie

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2458.pdf

Die Achillessehnen-Tendinopathie verursacht Schmerzen und beeinträchtigt die Beweglichkeit, was häufig die Lebensqualität beeinträchtigt. Während der Rehabilitation verbessert eine exzentrische Belastung - die Verlängerung des Muskels unter Belastung - die biomechanischen Eigenschaften der Sehne und die Symptome des Patienten. Über die transkriptomischen Veränderungen innerhalb der Sehne bei exzentrischer Belastung ist jedoch bisher wenig bekannt.

Die transkriptomischen Veränderungen der Achillessehne als Reaktion auf die Belastung wurden anhand eines TGFβ-1-induzierten Tendinopathiemodells an der Maus untersucht. Nach der Induktion der Tendinopathie wurden 12 Wochen alte männliche C57Bl/6J-Mäuse einem exzentrischen Muskelbelastungsprotokoll unterzogen. Die Mäuse wurden einer von 4 Gruppen (12 pro Gruppe) zugeteilt: naive Kontrolle, verletzt/unbehandelt und verletzt mit Muskelbelastung mit 50 Hz oder 100 Hz (um 50 % bzw. 100 % Körpergewicht zu simulieren). Drei Sätze der Belastung wurden zweimal pro Woche über 1, 2 oder 4 Wochen durchgeführt. Unter Narkose wurde die rechte Hintergliedmaße auf einem muskelstimulierten Gerät mit einem kontrollierten Fußpedal positioniert, um das Sprunggelenk durch seinen Bewegungsbereich zu bewegen und gleichzeitig den Plantarflexor-Muskel zu stimulieren, um eine exzentrische Belastung zu erzeugen. Die unbehandelte/verletzte Gruppe unterzog sich denselben Verfahren, jedoch ohne Muskelstimulation. Es wurden eine Hauptkomponentenanalyse (PCA), eine gewichtete Genkoexpressionsnetzwerkanalyse (WGCNA) und eine Ingenuity Pathways Analysis (IPA) durchgeführt.

Die transkriptomische Reaktion auf die Belastung war dynamisch, insbesondere zwischen 2 und 4 Wochen, mit einem klaren Effekt der Belastung sowie unterschiedlichen Mustern der Aktivierung und Inaktivierung von Signalwegen bei 50 und 100 % Belastung. Die anfängliche Reaktion auf die Verletzung war in allen Gruppen nach 1 Woche durch oxidativen Stress gekennzeichnet. Eine Belastung von 100 % des Körpergewichts führte im Vergleich zu einer Belastung von 50 % des Körpergewichts nach 1 und 2 Wochen zu einer Hochregulierung von Prozessen, die an Apoptose und mitochondrialem Stoffwechsel beteiligt sind. Der Matrixumbau wurde nach 4 Wochen hochreguliert. Eine Belastung von 50 % führte nach 2 Wochen zu einer frühen Aktivierung von Prozessen, die mit dem Umbau der extrazellulären Matrix in

Verbindung stehen, und nach 4 Wochen zu Anzeichen für eine Auflösung der Entzündung. Der Umbau der extrazellulären Matrix war in beiden trainierten Gruppen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe hochreguliert. Oxidativer Stress war in der unbehandelten/verletzten Gruppe auch nach 4 Wochen noch erkennbar. Diese Ergebnisse in Verbindung mit den zuvor berichteten Verbesserungen der biomechanischen Eigenschaften und der histochemischen Architektur sprechen für die Vorteile eines kontrollierten Belastungsprogramms bei der Behandlung der Achillessehnen-Tendinopathie.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse könnte eine 50 %ige exzentrische Belastung in den ersten Wochen der Behandlung und ein anschließender Übergang zu einer 100 %igen exzentrischen Belastung die vorteilhafteste Methode zur Förderung einer robusten Sehnenheilung sein. Die fortlaufende Untersuchung der in dieser Studie identifizierten biologischen Schlüsselprozesse und -wege wird unser Verständnis des Heilungsprozesses vertiefen und eine weitere Verfeinerung von Physiotherapieprotokollen ermöglichen.

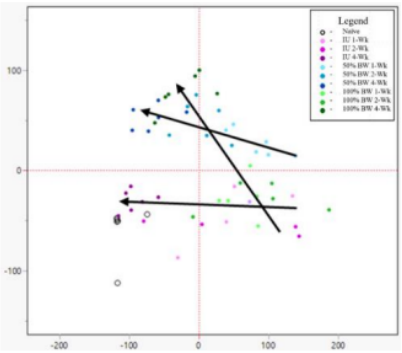

Fig. 1: Principal Component Analysis from entire transcriptome showing diverging patterns of expression in response to muscle loading over 4 weeks compared to controls. Each dot represents an individual sample.

YELLOW MODULE		
Biological Process	**Genes**	**Fold Enrichment**
Response to prostaglandin E	TGFBR3, CCL19-PS3, CCL21A	16
Positive regulation of neutrophil chemotaxis	CCL19-PS3, DNM1L, CCL21A	8
Neutrophil chemotaxis	CCL24, CXCL9, CXADR, DPEP1, CCL21A	6
Osteoblast differentiation	SOX2, TGFBR3, BMP4, WNT11, BGLAP, GLI1	5
Cell fate commitment	SOX2, BMP4, WNT11, HEY2	5
Extracellular matrix organization	MMP12, ADAMTS5, MMP27, SPOCK2, COL4A4, KAZALD1	3
Inflammatory response	GBP5, CCL24, TPSB2, CXCL9, CFH, RARRES2, PRKCZ, C4B, IL2RA, DPEP1, CCL21A, IL18R1, LAT	3

RED MODULE		
Biological Process	**Genes**	**Fold Enrichment**
Response to prostaglandin F	EDN1, HMGCS2	137
Central nervous system myelination	MAG, PLP1, MAL, SOX10, ASPA	45
Cell-cell signaling	EDN1, GJC3, GJB1, DHH	10
Cytoskeleton organization	STRIP2, CCL11, UGT8A, SYNE2	7
Cellular response to hypoxia	EDN1, KCNMB1, BCL2, FMN2	6
Homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules	CADM2, AMIGO2, PLXNB3, L1CAM, CDH19	6
Positive regulation of cell migration	EDN1, CCL11, PLP1, CLDN1, SYNE2	4

Fig. 2: WGCNA identified the yellow and red modules to be positively associated with 100% BW loading at 2 weeks with 29 and 82 biological processes significantly overrepresented, respectively. The top ranked overrepresented biological processes and their corresponding fold enrichment are shown above.

Thank you to Melanie Haffner-Luntzer for providing this translation and Andreas Seitz for providing proofreading.

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

Please let us know what you think of Basic Science Tips at: https://www.surveymonkey.com/r/basicsciencetips.