Spotlights aus der Grundlagenforschung

PTH-PTHrP/PTH1R-Signalweg in Knochenmarkadipozyten Reguliert die Anpassung des Mütterlichen Skeletts Während der Stillzeit

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/731.pdf

Einleitung: Knochen und Knochenmarkfettgewebe (BMAT) weisen gegensätzliche Abstammungsverhalten auf, obwohl sie in derselben Mikroumgebung koexistieren. Trotz dieses gut dokumentierten Phänomens nimmt das Volumen beider Gewebe während der Stillzeit ab, was wahrscheinlich auf einen Östrogenmangel und einen Anstieg des Parathormon-verwandten Peptids (PTHrP) zurückzuführen ist. Dieser Zeitraum verursacht aufgrund des veränderten Kalzium- und Energiestoffwechsels eine starke Belastung des Skeletts. In dieser Studie wurde untersucht, ob ein erhöhter PTHrP-Spiegel zur Verringerung sowohl des BMAT als auch der Knochen beiträgt. Ausserdem wurde die Rolle der Parathormon-/Parathormon-verwandten Proteinrezeptor (PPR)-Signalübertragung in Knochenmarkadipozyten (BMAds) bei diesen Anpassungen untersucht.

Methoden: Zur Untersuchung der Veränderungen an Knochen und BMAT wurden mehrere Mausmodelle verwendet. C57BL/6-Weibchen, jungfräuliche, 12 Tage stillende und 14 Tage nach dem Absetzen befindliche Mäusegruppen wurden mittels Mikro-CT und Histologie auf die Mikroarchitektur des Trabekel- und Kortikalknochens sowie auf BMAT-Parameter untersucht. Bei CD1-Mäusen wurde über osmotische Pumpen zwei Wochen lang kontinuierlich PTHrP oder ein Vehikel infundiert, wobei Knochen und BMAT vor und nach der Behandlung untersucht wurden. Zur Untersuchung der Auswirkungen eines Östrogenmangels wurden ovariektomierte (OVX) und altersgleiche intakte CD1-Mäuse verwendet. Schließlich erhielten konditionale Knockout-Mäuse (cKO) (Adipoq-CreERT2;PTH1R^floxed) und Wildtyp-Geschwister (WT) Tamoxifen und wurden während der Laktation analysiert, um die Rolle der PPR-Signalübertragung in BMAds zu bewerten.

Ergebnisse: Eine 12-tägige Laktation führte zu einer signifikanten Verringerung der trabekulären und kortikalen Dicke sowie zu einer Verringerung der Größe und Anzahl der BMAT, während 14 Tage nach dem Absetzen sowohl die Knochen als auch die BMAT wiederhergestellt waren. Eine kontinuierliche PTHrP-Infusion über eine osmotische Pumpe verursachte einen erheblichen Knochenverlust und eine Verringerung der BMAT-Fraktion, -Größe und -Umfang, während die Vehikelinfusion nur zu einem altersbedingten Knochenverlust führte. Im Gegensatz dazu zeigten OVX-Mäuse einen moderaten Knochenverlust, aber einen deutlichen Anstieg der BMAT-Fraktion. PPR-cKO-Mäuse erlitten während der Laktation einen ähnlichen Knochenvolumenverlust wie WT-Mäuse, behielten jedoch die Trabekel- und Kortikalisdicke bei, was auf eine erhaltene Knochenintegrität hindeutet. Sowohl cKO- als auch WT-Mäuse zeigten während der Laktation einen

starken Rückgang der BMAT-Fraktion, ohne dass sich die Größe oder der Umfang der Adipozyten signifikant veränderte.

Wichtige Erkenntnisse aus dieser Studie: 1) Die Laktation induziert einen gleichzeitigen Knochen- und BMAT-Verlust, ein einzigartiges nicht-reziprokes Muster, das wahrscheinlich durch einen erhöhten PTHrP-Spiegel verursacht wird. 2) Die PPR-Signalübertragung in BMAds trägt zum Knochenverlust bei, ohne die BMAT-Reduktion signifikant zu verändern, was auf eine PPR-Modulation des Knochens im Vergleich zum Fett während der Laktation hindeutet. Diese Ergebnisse unterstreichen die komplexe hormonelle Regulation der Anpassungen des mütterlichen Skeletts und des BMAT und heben PTHrP als wichtigen Mediator und die PPR-Signalübertragung in BMAds als potenziellen Modulator der Knochenintegrität hervor. Die Bedeutung dieser Arbeit erweitert unser Verständnis der Wechselwirkungen zwischen BMAT und Knochen und zeigt eine neue Rolle der PPR-Signalübertragung für die Gesundheit des mütterlichen Skeletts auf.

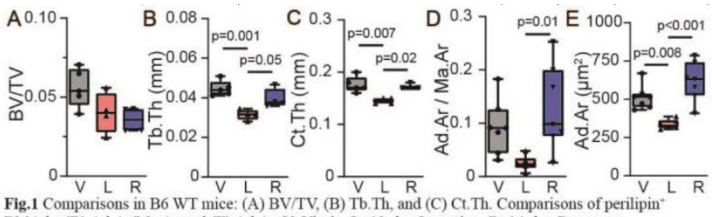

Fig.1 Comparisons in B6 WT mice: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, and (C) Ct.Th. Comparisons of perilipin⁺ BMAds: (D) Ad.Ar/Ma.Ar and (E) Ad.Ar. V: Virgin, L: 12-day Lactation, R: 14-day Recovery

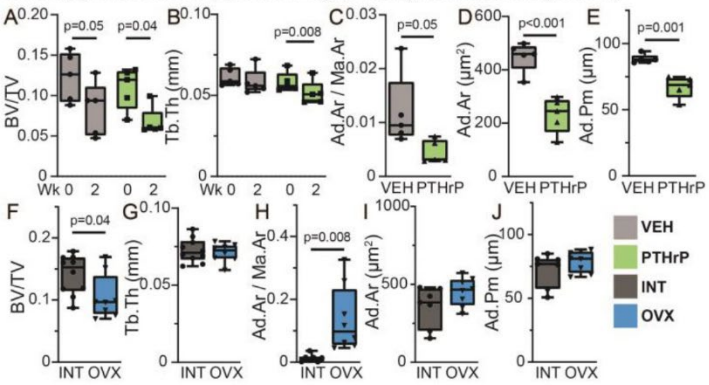

Fig.2 Comparisons of BV/TV, Tb.Th, Ad.Ar/Ma.Ar, Ad.Ar, and Ad.Pm in (A-E) Vehicle and PTHrP infusion and (F-J) Intact and OVX mice

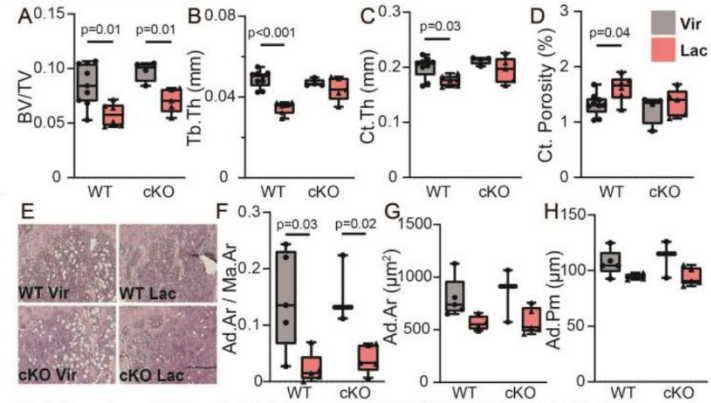

Fig.3 Comparisons of Adipoq-CreER;PPR^{floxed} groups: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, (C) Ct.Th, (D) Ct. Porosity, (E) Representative images of BMAT, (F) Ad.Ar/Ma.Ar, (G) Ad.Ar, and (H) Ad.Pm

Thank you to Franziska Breulmann for proofreading this translation.