

Thomas Bernhard Maria Maurer
Dr. med.

Inhibition der Osteoklastengnese durch Bone Morphogenetic Protein 7 / Osteogenic Protein 1

Promotionsfach: Immunologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. G. M. Hänsch

Untersucht wurde die Wirkung des Osteogenic Protein (OP) 1, auch bekannt als Bone morphogenetic protein (BMP) 7, auf die Differenzierung myeloischer Vorläuferzellen zu Osteoklasten. Dafür wurden in dieser Arbeit Versuchsbedingungen zur Differenzierung peripherer Monozyten gesunder Spender und zu entsprechender morphologischer und immunhistologischer Charakterisierung etabliert.

Induziert wurde die Osteoklastendifferenzierung durch macrophage colony stimulating factor (M-CSF) und receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL), Osteoklasten wurden anhand der Expression Tartrat-resistenter saurer Phosphatase und Cathepsin K, sowie Mehrkernigkeit und Aktin-Ringbildung identifiziert und durch Auszählen quantifiziert. Stimulation der Monozyten durch RANKL führte innerhalb von 14 – 22 Tagen zu einer Osteoklastenbildung. In Gegenwart von OP-1 war die Osteoklastenbildung um 40 – 60 % inhibiert. Um Hinweise auf den Mechanismus der Inhibition zu erhalten, wurde der RANKL-induzierte Signalweg untersucht: Herausgefunden habe ich, dass in Gegenwart von OP-1 die Expression der für die Osteoklastenbildung notwendigen Transkriptionsfaktoren NFκB, NFATc1 und c-Fos vermindert war bzw. dass die Transkriptionsfaktoren nicht persistieren. Weiter konnte ich zeigen, dass OP-1 die Herunterregulation von MafB, einem Transkriptionsfaktor myeloischer Zellen, inhibierte. Die Herunterregulation von MafB ist jedoch Voraussetzung für die Differenzierung der Monozyten in Richtung Osteoklasten.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit eine bisher noch nicht beschriebene Wirkung des OP-1 gezeigt werden, nämlich die Hemmung der Osteoklastengnese. Dieser Befund könnte insofern relevant sein, als dass OP-1 zur Therapie von Knochendefekten und Pseudarthrosen eingesetzt wird. Bisher wurde nur die knocheninduzierende Wirkung des OP-1 als Wirkmechanismus angesehen. Denkbar ist, dass OP-1 auf Grund seiner Fähigkeit, die Osteoklastenbildung zu hemmen, auch bei pathologischer Knochenresorption eingesetzt werden kann.