

Andreas Fehrenbacher
Dr. sc. hum.

Molekulare und zelluläre Effekte mechanischer Belastung von artikulärem Knorpel und ihr Einfluss auf das Tissue Engineering von Knorpelersatzgewebe

Geboren am 31.10.1973 in Kirchheimbolanden
Diplom der Fachrichtung Biologie am 16.06.2000 an der Universität Mainz

Promotionsfach: Orthopädie
Doktormutter: Prof. Dr. rer. biol. hum. Wiltrud Richter

Die vorliegende Arbeit hatte die molekularen und zellulären Effekte mechanischer Belastung von artikulärem Knorpel und ihren Einfluss auf das Tissue Engineering von Knorpelersatzgewebe zum Thema. Das diffizile Zusammenspiel zwischen der mechanischen Umgebung und der Adaptation des artikulären Knorpels in vivo ist seit langem bekannt. Physiologische Belastungen sind für eine korrekte Entwicklung sowie den Erhalt eines gesunden Knorpels essentiell, fehlende Belastungen führen dagegen ebenso wie mechanische Überbelastungen zur Degeneration des Knorpels.

Die molekularen Grundlagen der Verarbeitung der physikalischen Kräfte in den Zellen des artikulären Knorpels sind jedoch bisher noch kaum verstanden. Diese Arbeit sollte durch eine systematische Kombination und Ausweitung der Analyseparameter einen Schritt zu einer umfangreicheren Aufklärung der zellulären und molekularen Effekte mechanischer Belastung von artikulärem Knorpel beitragen. Es ist gelungen spezifische physiologische Druckbereiche unterschiedlicher Belastungsarten zu definieren und die molekularen Effekte einer dem menschlichen Gehen ähnlichen Belastung auf ihre Auswirkung auf die Zellen (physiologisch oder pathologisch) zu beziehen. Die Analyse der Effekte auf die mRNA- Spiegel einer Reihe von Faktoren des anabolen (Kollagene, Aggrecan), aber auch bisher nicht untersuchter kataboler Modulatoren (MMPs, TIMPs) des Stoffwechsels der Chondrozyten stellte die Auswertungen auf eine, bisher in Belastungsexperimenten von Knorpelimplantaten nicht erreichte, breite Basis. Es konnte zum ersten Mal eine Herunterregulation der Kollagene bei einer gleichzeitig unveränderten Transkriptmenge von Aggrecan, der katabolen MMPs und deren Inhibitoren gezeigt werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob sich mechanische Belastungsprotokolle zu einer verbesserten Herstellung von Knorpelersatzgeweben in vitro einsetzen lassen. Chondrozyten wurden in einem Chitosan- Biokomposit kultiviert und akkumulierten in diesem Zellträger mit Proteoglycanen und Kollagen 2 die wichtigsten Bestandteile der Knorpelmatrix und damit gleichzeitig ihren wichtigsten Differenzierungsmarker. Durch die Kultivierung unter einem zyklischen Belastungsprotokoll konnten der Gehalt und übertragend also die Synthese dieser Matrixmoleküle signifikant erhöht werden.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Komponenten der zellulären Matrix von artikulärem Knorpel anhand von mechanischer Belastung in Abhängigkeit der Art und Höhe der Belastung selektiv reguliert werden. Diese Arbeit stellt somit einen Einstieg in die selektive Veränderung unterschiedlicher Matrixkomponenten im Rahmen eines verbesserten Tissue Engineerings von Knorpelersatzgewebe mit Hilfe selektiver Belastungsprotokolle dar.