



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Vergleich der Expressionsmuster der TGF- β -Familie in chondrogen differenzierenden humanen mesenchymalen Stammzellen und dedifferenzierenden humanen Chondrozyten

Autor: Moritz Caspar Deml
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. Riedel

Tissue Engineering ist ein relativ neues interdisziplinäres Verfahren in der modernen rekonstruktiven Chirurgie. Ziel ist die *in vitro* Entwicklung und Anzucht von autologen Gewebeimplantaten. Besonders bei Chondrozyten hat man bisher damit zu kämpfen, dass eine fortschreitende Dedifferenzierung der kultivierten Chondrozyten nicht zu verhindern zu sein scheint, zusätzlich ist über die bei chondrogener Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen (hMSC) ablaufenden Vorgänge auf molekularer Ebene wenig bekannt. Bisher bekannt ist, dass die Familie der Transforming-Growth-Factor- β 's (TGF- β) Funktion und Phänotyp von Chondrozyten beeinflussen kann.

In der vorliegenden Studie wurden charakteristische Veränderungen der Aktivität und Expression der TGF- β -Familie (TGF- β -1, β -2, β -3, β -4, β -i, TGF- α), einiger TGF- β -Rezeptoren (TGF- β -R1, R2, R3) und einer Gruppe der TGF- β -Bindungsproteine (LTBP1 – 4) auf der Ebene der Gen- und Proteinexpression in dedifferenzierenden humanen Chondrozyten und chondrogen differenzierenden hMSZ in Monolayer-Zellkultur verglichen.

In den dedifferenzierenden Chondrozyten wurde TGF- β 1 konstant exprimiert. TGF- β 2 war zu keinem Zeitpunkt nachweisbar. TGF- α , TGF- β 4 und TGF- β i wurden mit fortschreitender Dedifferenzierung aktiviert. Bei der Untersuchung der TGF- β -Rezeptoren wurde TGF- β -R3 konstant exprimiert. Die Rezeptoren 1 und 2 wurden zu keinem Zeitpunkt signifikant exprimiert. Für TGF- β 3 konnte eine Aktivierung während fortschreitender Dedifferenzierung ermittelt werden. LTBP1 und -2 wurden während der Dedifferenzierung aktiviert, wohingegen LTBP3 konstant exprimiert wurde. Eine Expression von LTBP4 konnte zu keinem Zeitpunkt ermittelt werden.

Während der chondrogenen Differenzierung der untersuchten hMSZ wurden konstante Genexpressionslevel für TGF- β 1, - β 2, - β 3 und - β 4 gefunden. LTBP1 und -2 sowie TGF- β -R3 wurden aktiviert.

Aus den gewonnenen Ergebnissen kann man darauf schließen, dass die Faktoren TGF- β 3, TGF- β 4, TGF- β i, LTBP1 und LTBP2 möglicherweise an dem Prozess der Dedifferenzierung von humanen Chondrozyten beteiligt sind. TGF- β 1 und TGF- β 2 sind wahrscheinlich nicht daran beteiligt. Von den untersuchten TGF- β -Rezeptoren scheint nur der Rezeptor 3 an der Dedifferenzierung beteiligt zu sein. Die Studienergebnisse bestätigen zudem, dass TGF- β 1 und - β 3 einen Einfluss auf die chondrogene Differenzierung von hMSZ haben. Darüber hinaus konnten einige Homologien bezüglich der Expressionslevel der untersuchten Proteine im reziproken Entwicklungsvergleich der vorliegenden Zellreihen festgestellt werden. Diese lassen die Vermutung zu, dass sich Chondrozyten in Monolayerkultur in eine fibroblastische Vorläuferzelle zurückentwickeln, die im Bereich der untersuchten Faktoren einer pluripotenten hMSZ auf der Ebene der Genexpression stark ähnelt.