



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

Vergleich der Expression und Synthese von Proteinen der Integrin-Familie auf RNA- und Protein-Ebene in vitro kultivierter humaner mesenchymaler Stammzellen während der chondrogenen Differenzierung und in vitro kultivierter humaner Chondrozyten während der Dedifferenzierung

Autor: Tobias Christian Heller
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. Riedel

Tissue Engineering stellt eine viel versprechende Methode zur Herstellung autologer Transplantate für die rekonstruktive Chirurgie dar. Hierbei werden im Labor herangezüchtete Zellen auf biokompatible Trägermaterialien aufgebracht, um das entstandene Konstrukt anschließend zur Wiederherstellung, Erhaltung oder Verbesserung von Geweben verschiedener Organe zu verwenden.

Auf dem Gebiet der Kopf- und Halschirurgie ist die Transplantation von Knorpelgewebe von besonderem Interesse. Während der Vermehrung dieses Zelltyps im Zuge des Tissue Engineering stellt jedoch die fortschreitende Dedifferenzierung ein Problem dar. Bei der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen (MSC) sind ebenfalls viele der auf molekularer Ebene ablaufende Prozesse und die darin involvierten Proteine unbekannt. Von der Proteinfamilie der Integrine vermutet man, dass sie die Funktion und den Phänotyp von Chondrozyten und MSC beeinflussen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden charakteristische Veränderungen der Aktivität und Expression der Integrinfamilie ($\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 5$, $\alpha 2b$, $\alpha 5$, αv) und integrinassoziierter Proteine (ILK, ICAP, CD44, CD47) auf Gen- und Proteinexpressionsebene in dedifferenzierenden humanen Chondrozyten und chondrogen differenzierenden MSC in Monolayer-Zellkultur untersucht und miteinander verglichen.

Während der Dedifferenzierung der Chondrozyten wurden alle untersuchten Typen von Integrinrezeptoren (Fibronectinrezeptor = $\alpha 5\beta 1$, Osteopontinrezeptor = $\alpha v\beta 5$, Vitronectinrezeptor = $\alpha v\beta 3$) vermehrt exprimiert. Für das Integrin $\alpha 2b$ traf dies ebenfalls zu, jedoch überraschenderweise nicht für die $\beta 3$ Untereinheit. Für die integrinassozierten Proteine ILK, ICAP1 und CD47 konnte eine ganz ähnliche Expression während der Dedifferenzierung der Chondrozyten festgestellt werden. Jedes dieser Proteine wurde aktiviert. CD44 wurde über den untersuchten Zeitraum gleichmäßig exprimiert.

Im Zuge der Differenzierung der MSC konnte bei Rezeptoren für Fibronectin, Osteopontin und Vitronectin eine Inaktivierung ermittelt werden. Integrin $\alpha 2b$ hingegen wurde auch hier in hohem Maße exprimiert und $\beta 3$ wie auch bei der Dedifferenzierung vermindert exprimiert. Alle integrinassozierten Proteine (ILK, ICAP1, CD47) wurden in Übereinstimmung mit den Hauptvertretern der Integrinfamilie im Verlauf der Differenzierung inaktiviert, dieser Verlauf war auch bei CD44 zu beobachten.

Die ermittelten Daten der Expression der Integrine und integrinassozierten Proteine zeigen deutlich, dass integrinvermittelte Signalübertragung von Bedeutung für den Prozess der Dedifferenzierung ist. Bei der Auswertung der Daten der Differenzierung der MSC muss zu dem Schluss gekommen werden, dass die untersuchten Proteine der Integrinfamilie vor allem im Anfangsstadium der sich entwickelnden MSC eine Bedeutung für die Prozesse der Differenzierung haben, jedoch mit fortschreitender Entwicklung der Zellen an Einfluss verlieren.