



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

Interaktion von Chondrozyten mit Komponenten der extrazellulären Matrix – Einfluss von Erkrankung und Dedifferenzierung

Autor: Andreas N. Maurer
Institut / Klinik: Institut für Molekular- und Zellbiologie an der Hochschule Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. Mathias Hafner

Die Gelenksarthrose ist eine der am weitest verbreiteten degenerativen Erkrankung. In Deutschland sind 80 % der über 50-jährigen Bevölkerung davon betroffen. Im Verlauf der Krankheit führt ein Verlust des Gleichgewichts von Knorpel- und -abbau zu einer fortschreitenden Zerstörung der Gewebestrukturen.

Während Knorpelzellen (Chondrozyten) im gesunden Gewebe in einer stark regulierten Interaktion mit der extrazellulären Matrix die Matrixhomöostase aufrechterhalten, führt bei Erkrankung eine zelluläre Dysregulation zu verstärkten degenerativen Prozessen. Sowohl Entzündungsmediatoren als auch die Deregulation der Expression von Matrixkomponenten und Proteasen bedingen dabei die Degradation des Gelenkknorpels.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Zell-Matrix Interaktionen sich bei osteoarthrotischer Erkrankung oder bei Dedifferenzierung der Zellen in Monolayerkultur verändert. Hierzu wurde zunächst eine miniaturisierte und parallelisierte Untersuchungsmethode entwickelt, um primäre Patientenzellen gleichzeitig auf einer Vielzahl von Substraten zu charakterisieren. Die Analyse der Adhäsionsprofile von Primärkulturen aus osteoarthrotischen und traumatisch geschädigten Knorpelgeweben zeigte, dass die interindividuellen Unterschiede über die Unterschiede sowohl zwischen den Patientengruppen als auch den Differenzierungsstadien dominierten. Durch die bioinformatische Analyse des Datenbestandes konnten die untersuchten Patientenzellen in drei Populationen mit unterschiedlichen Adhäsionseigenschaften eingeteilt werden. Damit konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zellpopulationen differentielle Adhäsionseigenschaften auf den getesteten Substraten aufwiesen. Anhand einer Datenbankanalyse mit entsprechenden Genexpressionsdaten konnte die Zellfunktion mit der Rezeptorexpression korreliert werden. In Hinblick auf eine Biomaterialentwicklung zur Erweiterung der Therapiemöglichkeiten osteoarthrotischer Gelenkserkrankungen mit Methoden des Tissue Engineering wurden Beschichtungskonzentrationen gefunden, mit denen sowohl traumatisch geschädigte Zellen, als auch Zellen aus arthrotischen Gelenken in ausreichendem Maße gebunden werden können.

Die Analyse der Typ II Kollagenexpression zeigte, dass die Beschichtung der Kulturfläche mit Komponenten der extrazellulären Matrix keinen Einfluss auf den Differenzierungszustand der Zellen in Monolayerkultur hat. Jedoch zeigte sich, dass die Typ II Kollagensynthese aus arthrotisch geschädigtem Gewebe geringer war, als bei Zellen aus traumatisch geschädigtem Gewebe. Diese geringere Matrixsynthese kann ein Hinweis auf eine verminderte Regenerationsfähigkeit eines autologen Transplantats aus arthrotischem Gewebe sein.