

Frederike Hohenbild

Dr. med.

Eine vergleichende Analyse des Einflusses des Bioaktiven Glases ICIE16 und seiner Magnesium-supplementierten Derivate auf Vitalität und osteogene Differenzierung humaner mesenchymaler Stromazellen

Fach/Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Arash Moghaddam

Die Therapie großer Knochendefekte stellt Orthopäden und Unfallchirurgen bis heute vor große Herausforderungen und wird, mitunter aufgrund des demographischen Wandels, auch in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen. Der Goldstandard in der Behandlung von Knochendefekten kritischer Größe besteht in der autogenen oder allogenen Knochen- transplantation, welche jedoch mit Komplikationen an der Entnahmestelle beziehungs- weise Infektionsrisiken einhergehen. Daher besteht dringender Bedarf an alternativen Knochenersatzmaterialien, welche das regenerative Potential des Knochengewebes unterstützen und die vollständige Ausheilung großer Defekte ermöglichen. Für diese Aufgabe stellen Bioaktive Gläser (BG) vielversprechende Kandidaten dar. Das etablierte 45S5-BG, das gute osteoinduktive Eigenschaften zeigt, wirkt jedoch aufgrund seines hohen Natrium-Anteils und der damit verbundenen pH-Alkalisierung dosisabhängig zyto-toxisch. Das ICIE16-BG stellt eine alternative BG-Komposition mit geringerem Natrium-Anteil dar, wurde bisher jedoch noch nicht hinsichtlich seiner biologischen Eigenschaften untersucht.

Diese Arbeit beschäftigt sich in einem ersten Teil mit der Frage, ob das Natrium-reduzierte ICIE16-BG eine bessere Biokompatibilität aufweist als das 45S5-BG und ver- gleicht die osteogenen Eigenschaften der beiden BGs miteinander. Hierzu wurde der Einfluss auf die Vitalität, die Proliferation und die osteogene Differenzierung humaner mesenchymaler Stromazellen in direkter Co-Kultur mit den jeweiligen BG-Partikeln über 21 Tage analysiert. Das ICIE16-BG bewirkte eine geringere pH-Alkalisierung und zeigte eine bessere Biokompatibilität als das 45S5-BG. Gleichzeitig führte das ICIE16-BG zu einer signifikant stärkeren Induktion der zellulären osteogenen Differenzierung, gemes- sen an der Aktivität der Alkalischen Phosphatase, während die Expression von Genen, die für wichtige Proteine der knöchernen extrazellulären Matrix kodieren, durch das 45S5-BG vergleichsweise stärker stimuliert wurde. Daher wurde in einem zweiten Teil der Arbeit untersucht, ob durch Zusatz

von Magnesium der Einfluss des ICIE16-BG auf die Expression dieser Gene verbessert werden kann. Die Freisetzung von Magnesium-Ionen in Co-Kultur mit dem 3Mg- und 6Mg-BG führte zu einer weiteren signifikanten Erhöhung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase der Zellen. Eine eindeutige Induktion der Expression von Genen, die für Proteine der extrazellulären Matrix kodieren, konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Da das ICIE16-BG eine bessere Biokompatibilität zeigt als das etablierte 45S5-BG, stellt es eine vielversprechende Ausgangskomposition für zukünftige in-vivo-Studien und die Inkorporation therapeutisch aktiver Ionen dar. Die hier untersuchten Mg-haltigen BGs konnten besonders die Expression von für die extrazelluläre Matrix relevanten Genen nicht den Erwartungen entsprechend steigern. Da dieser Befund von der in der Literatur beschriebenen therapeutischen Wirkung von Magnesium abweicht, war die Menge freigesetzter Magnesium-Ionen hier vermutlich nicht groß genug, um ihr vollständiges therapeutisches Potential zu entfalten. Deshalb sollten sich aufbauende Studien auf BGs mit einer stärkeren Freisetzung von Magnesium-Ionen, wie sie z. B. durch mesoporöse BGs erreicht werden kann, konzentrieren. Im nächsten Schritt sollten auch Aspekte wie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen und die Produktion der extrazellulären Matrix auf Proteinebene betrachtet werden, um das Potential von Magnesium-Ionen als Bestandteil von BGs besser verstehen und ausschöpfen zu können.