

Christiane Linke

Dr.med.

Modulation der lokalen Insulin-like-growth-factor-I-Produktion und der Typ-I-Insulin-like-growth-factor-I-Rezeptor-Expression durch somatotrope und calcitrope Hormone bei Wachstumsfugenchondrozyten in Primärkultur

Geboren am 13.04.1971 in Oldenburg

Staatsexamen am 13.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. O. Mehls

Der anabole Charakter von somatotropen Hormonen (Wachstumshormon und IGF-I) ist seit langem bekannt. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben weiter gezeigt, dass auch Parathormon (PTH) und $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ unter Normalbedingungen anabole Hormone darstellen. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und inwieweit die anabole Funktion somatotroper und calcitroper Hormone über die Beeinflussung der lokalen IGF-I-Achse läuft.

Hierzu wurde in Primärkulturen von Wachstumsfugenchondrozyten der Ratte die lokale IGF-I-Produktion (IGF-I-Konzentration im Überstand) durch einen Radioimmunoassay gemessen. Gleichzeitig wurde die Expression des IGF-Typ-I-Rezeptors mit Hilfe von Scatchard-Analysen bestimmt. Die Auswirkungen der somatotropen und calcitropen Hormone auf die Zellproliferation wurden mit Hilfe eines [^3H]-Thymidin-Assays erfasst.

Wachstumshormon führte zu einer signifikanten Steigerung der lokalen IGF-I-Produktion im Vergleich zur Kontrolle (BSA: 0,83 ng/dish; GH 12,3 ng/dish). Diese wurde aber auch durch PTH in einer Konzentration von 10^{-10} M (Steigerung auf 8,18 ng/dish) bzw. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in einer Konzentration von 10^{-9} M signifikant gesteigert (13,95 ng/dish). Dexamethason in einer Konzentration von 10^{-9} M und 10^{-8} M verhinderte bzw. verringerte die gesteigerte IGF-I-Produktion unter dem Stimulus von Wachstumshormon,

PTH und $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (GH + Dex⁻⁹: 8,78 ng/dish; PTH⁻¹⁰ und Dex⁻⁷: 0,85; $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁻¹² + Dex⁻⁸: 9,65ng/dish). Die Messung der intrazellulären IGF-I-Menge ergab eine durchschnittlich 70 % geringere IGF-I-Konzentration im Zell-Lysat im Vergleich zum Überstand.

Die Scatchard-Analyse zeigte, dass die IGF-Typ-I-Rezeptorexpression ohne Veränderung des K_D -Wertes sowohl durch Wachstumshormon (30 ng/ml) als auch durch PTH 10^{-10}M und $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 10^{-8}M und 10^{-12}M signifikant gesteigert wurde. Dexamethason in einer Konzentration von 10^{-7}M verhinderte die Hochregulation des IGF-I-Typ-I-Rezeptors.

Die Ergebnisse des [³H]-Thymidin-Assays zeigten, dass PTH und $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Proliferation von Chondrozyten signifikant steigerten. Die Zugabe von IGF-I-Antikörper (1 bzw. 2,5 μl IGF-I-AK/ml) blockierte diese Effekte. Auch die Immunhistochemische IGF-Rezeptordarstellung und der immunhistologische Nachweis von zellständigem IGF-I belegten eine Stimulation durch PTH 10^{-7}M , GH (30ng/ml), IGF-I (60ng/ml) und $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 10^{-8} . Wiederum zeigte sich, dass Dexamethason (10^{-10}M und 10^{-7}M) den stimulativen Einfluss dieser Hormone hemmt.

Aus den vorliegenden Untersuchungen darf geschlossen werden, dass die Zellproliferation von Wachstumsfugenchondrozyten sowohl durch somatotrope als auch durch calcitrope Hormone gesteigert wird. Dies kann zum einen durch eine gesteigerte lokale Produktion von IGF-I zum anderen durch eine Hochregulation des IGF-I-Rezeptors erklärt werden. IGF-I-Antikörper sowie Dexamethason sind in der Lage, die lokale anabole Wirkung aller Hormone abzuschwächen bzw. aufzuheben.