

The role of skeletal muscle progenitor cells in extracellular matrix regulation in children with cerebral palsy.

Satellitcellers roll för regleringen av extracellulärmatris hos barn med cerebral pares.

Eva Pontén

Bakgrund och syfte:

Barn med cerebral pares (CP), hindras av att musklerna med åren blir allt mer korta och styva (kontrakta). Ofta måste de genomgå operationer på muskler och leder för att bibehålla funktion och undvika t ex att höften går ur led. Vad som konkret, på en mekanistisk nivå, orsakar kontrakturerna är okänt. Vi vill med detta projekt utforska om kontrakturutvecklingen kan orsakas av påverkan på muskelns stamceller - satellitcellerna, så att de hindras att utsöndra friska bindvävsminskande exosomer, extracellulära vesikler, dvs mycket små bubblor innehållande molekyler som kan påverka närliggande celler. Sedan tidigare har vi funnit att antalet stamceller är reducerat vid CP, och andra har visat att transgena (genförändrade) möss som saknar satellitceller vid träning får en ökad mängd bindväv i musklerna istället för muskeltillväxt, vilket visar att satellitcellerna är viktiga även för vävnaden runt muskelcellerna, det som kallas extracellulärmatris (ECM). Utsöndrade exosomer innehåller budbärarRNA (mRNA) som bär proteinkoder från cellkärnans DNA till cellens proteinfabrik (ribosomen) samt icke-kodande microRNA (miRNA) som reglerar proteinkodningen. Exosomer kan därför påverka närliggande celler på många sätt. Satellitceller kan på detta sätt t ex påverka fibroblasters (stödjeceller i muskeln) uttryck av bindvävsproteinet kollagen via en miRNA-medierad mekanism. Vår hypotes är att exosomer, utsöndrade av satellitceller, reglerar extracellulärmatris ffa under barnets tillväxt.

Metod och resultat:

Vi har tagit muskelprover från både armbågsböjare och handledsböjare, från barn med cerebral pares då de blivit opererade i sin arm pga kontrakturer. Från dessa muskler har vi renat fram satellitceller, som vi sedan odlar. Som jämförelse odlar vi satellitceller från kontrollpersoner. Klusteranalys av hur olika gener uttryckts i satellitcellerna (RNAsekvensering) visar att armbågsböjare skiljer sig från handledsböjare och CP från kontroll. Mer detaljerad analys pågår.

Ur odlingsmediet har vi renat fram exosomer som satellitcellerna utsöndrat. Innehållet i dessa exosomer har vi analyserat med RNAsekvensering och micro(mi)RNA array. Flera miRNA skiljer sig från kontroll, ffa miR-206 som är ordentligt sänkt. miR-206 kontrollerar kollagenproduktionen i fibroblaster i muskeln, via Rrbpl mRNA, och en sänkning ger alltså en ökad mängd kollagen, bindväv och fibros.

Fibroblaster som odlats i odlingsmedium från odlade satellitceller från CP visar stora skillnader i genexpression jämfört med kontroll. Gener involverade i kollagenmetabolism uttrycktes mer i fibroblaster som odlats i CP-satellitcells-medium.

Konklusion/betydelse:

Satellitceller hos barn med cerebral pares är inte bara färre, utan har också ett annorlunda genuttryck samt utsöndrar annorlunda exosomer jämfört med kontroll. Dessa förändringar kan leda till ökad mängd kollagen (fibros) i musklerna, ledande till kontrakturer. Kunskap om hur kontrakturer utvecklas ger öppningar för nya behandlingsmetoder.

Vetenskapliga publikationer

Två vetenskapliga arbeten förbereds nu för publikation i välrenommerade tidskrifter.

Eva Ponten