

Bevillingsmodtager Professor Ryan C. Riddle, PhD

Ansættelsessted University of Maryland School of Medicine (US)

Værtsinstitution Syddansk Universitet

Vært Associate Professor, Alexander Rauch

Projekttitlel Metabolic regulation of skeletal stem cell function

Lægmandsresumé

Dette samarbejdsprojekt mellem laboratoriet af Ryan Riddle, Ph.D. i USA og laboratoriet hos Alexander Rauch, Ph.D. i Danmark søger at forstå, hvordan cellulært stofskifte påvirker differentieringen af skeletstamceller. Dannelsen af knogle er en energikrævende proces, da osteoblaster skal syntetisere den tætte kollagenrige matrix, der udgør den organiske fase af knogle, og derefter koncentrere de mineralioner, der bruges til at mineralisere vævet. Tidligere arbejde fra Riddle-laboratoriet dokumenterede en essentiel rolle for mitokondriel langkædet fedtsyre β -oxidation i dannelsen af knogle af modne osteoblaster, da mus med mangel på et obligatorisk enzym i β -oxidation specifikt i osteoblaster udviste lav knoglemasse og nedsat matrixmineralisering. I dette forslag vil vi undersøge nødvendigheden af triglyceridsyntese og fedtsyrekatabolisme for forpligtelsen af skeletstamceller til osteoblastlinjen. Da knogledannende osteoblaster har en relativt kort levetid, er selvfornyelse og differentiering af skeletstamceller til stede i knoglemarven og periosteum til osteoblaster nødvendig for at holde trit med knogleødelæggelsen under normal knogleombygning. Forståelse af regulatorerne af skeletstamcelledifferentiering vil bidrage til at forklare tabet af knoglemasse, der opstår med stigende alder og med metaboliske sygdomme. Da nyere undersøgelser og vores foreløbige data tyder på, at dannelsen af en lipiddråbe er et nøgletrin i differentieringen af stamceller i mange væv, undersøger vi hypotesen om, at lipiddråber i skeletstamceller giver næring til de tidlige stadier af osteoblastdifferentiering. Vi udnytter Riddle-laboratoriets ekspertise i genereringen af transgene musemodeller til at studere cellulær metabolisme og Rauch-laboratoriets ekspertise i bioinformatiske analyser af transkriptionel og epigenetisk regulering af knoglecelledifferentiering. Vores projekt er i overensstemmelse med DDEA-målene om at bruge multidisciplinære, internationale teams til at løse komplekse problemstillinger inden for endokrinologi.