

Expression, secretion and assembly of
collagen I in non-classical osteogenesis
imperfecta



Doctoral thesis
for
the award of the doctoral degree
of the Faculty of Mathematics and Natural Sciences
of the University of Cologne

submitted by
Alice Stephan

accepted in the year 2026

Zusammenfassung

Collagen I wird ubiquitär in der extrazellulären Matrix der meisten Organsysteme exprimiert. Die Expression, Sekretion und Assemblierung von Collagen I sind komplexe Prozesse mit zahlreichen kritischen Faktoren, die streng kontrolliert werden müssen, um funktionelle Netzwerke zu bilden. Da seltene Erkrankungen zahllose Erkenntnisse über die zentralen Regulatoren von Collagen I hervorgebracht haben, stellen Formen der Osteogenesis imperfecta (OI) mit bislang unbekanntem Krankheitsmechanismus vielversprechende Modellsysteme dar, um das Wissen über Collagen I zu vertiefen.

In dieser Arbeit wurden homozygote Varianten in drei Genen untersucht: die Mutation c.448dupC in *KDELR2*, c.323T>G in *TAPT1* und c.672G>T in *TENT5A*. Mutationen im KDEL-ER-Protein-Retentionsrezeptor 2 (*KDELR2*) und in der nicht-kanonischen Poly(A)-RNA-Polymerase terminale Nukleotidyltransferase 5A (*TENT5A*) wurden bereits zuvor als OI-Auslöser beschrieben. Das Transmembranprotein für anterior-posteriore Transformation 1 (*TAPT1*) wurde erst kürzlich als OI-verursachendes Gen identifiziert. Bis heute sind die genauen Veränderungen von Collagen I, die bei diesen OI-Typen auftreten, noch nicht genau charakterisiert und mit der Funktion des veränderten Gens in Verbindung gebracht worden.

Alle drei Varianten führen zu einer verminderten Qualität von Collagen I, die durch einen Funktionsverlust des betroffenen Proteins verursacht wird. Die Knochen des neu entwickelten *Kdelr2*-Mausmodells wiesen kürzere und weniger zahlreiche Collagen-I-Fibrillen auf, was höchstwahrscheinlich auf eine fehlerhafte Triplehelix-Bildung zurückzuführen ist. *TAPT1*-Patienten-Fibroblasten zeigten eine beeinträchtigte Collagen-I-Fibrillenbildung, die mit morphologischen Veränderungen im Golgi-Apparat einherging. *TENT5A*-Patienten-Fibroblasten zeigten ebenfalls eine beeinträchtigte Collagen-I-Fibrillenbildung, jedoch mit Anzeichen einer fehlerhaften Collagen-I-Triplehelix-Bildung.

Zwei der drei in dieser Arbeit untersuchten Formen und die Mehrheit der in der Literatur beschriebenen OI-Formen verursachen eine mangelhafte Collagen-I-Qualität aufgrund von Defekten in der Triplehelix-Bildung. Die Verbesserung der Triplehelix-Bildung

könnte daher eine vielversprechende Behandlungsstrategie sein. Da HSP47 eine Schlüsselrolle bei der Triplexhelix-Faltung und Begrenzung posttranslationaler Modifikationen spielt, könnte die kürzlich untersuchte Verwendung von exogenem HSP47 den Phänotyp von OI-Formen mit beeinträchtigter Triplehelixbildung lindern. Auch KDELR2- und TENT5A-assoziierte OI-Formen könnten von dieser Behandlung profitieren.