

Zusammenfassung

Matrilin-3 ist ein knorpelspezifisches, nicht-kollagenes Protein der extrazellulären Matrix und eines der vier Mitglieder der Matrilinfamilie. Matrilin-3 ist ein Adapterprotein, das durch Interaktion mit Kollagenen und nicht-kollagenen Proteinen wie z.B. COMP an der Bildung eines fibrillären Netzwerks beteiligt ist. Neueste Studien zeigen, dass Matrilin-3 auch regulatorische Funktionen hat. Mutationen in Matrilin-3 führen zu Chondrodysplasien und Arthrose. In dieser Arbeit lag der Fokus auf der T298M Mutation (human T303M), die in der ersten EGF-Domäne von Matrilin-3 lokalisiert ist und im Menschen mit der Entwicklung von Handarthrose und der Degeneration der Bandscheibe assoziiert wird. Durch bioinformatische Studien konnten Veränderungen der Sekundärstruktur der mutierten EGF-Domäne der T298M Mutante prognostiziert werden, die in einer Störung der Proteinfunktion resultieren könnte. Rekombinant exprimiert werden konnten die betroffenen Wildtyp und T298M EGF-Domänen nur wenn mehr als zwei Domänen hintereinander vorlagen. Hier zeigt sich eine reduzierte Migration der rekombinanten T298M EGF-Domänen bei der SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese.

Da der zugrundeliegende Pathomechanismus nicht bekannt ist, wurde eine Matrilin-3 T298M *knock-in* Maus generiert, um den Einfluss der T298M Mutation auf die Entwicklung von Arthrose zu untersuchen. Untersuchungen von primären Chondrozyten wiesen eine perizelluläre Lokalisation von Matrilin-3 sowohl im Wildtyp, als auch in der T298M Mutante auf. Da bei der Entwicklung von Arthrose auch die Belastung eine wichtige Rolle spielt, wurden die Untersuchungen nicht nur in der Vorderpfote, sondern auch im Kniegelenk durchgeführt. Dabei konnte in beiden Geweben eine veränderte Gewebsverteilung von Matrilin-1 und Matrilin-3 in zwei Wochen alten T298M Tieren nachgewiesen werden. Analysen der Vorderpfote und des Kniegelenks zeigten aber keine Anzeichen für Arthrose. Ferner konnten Anzeichen für Arthrose erst nach Destabilisierung des medialen Meniskus (DMM) im Kniegelenk festgestellt werden, die bei den T298M Mäusen deutlich ausgeprägter war. Bei nicht operierten Tieren konnte eine veränderte Kollagen Fibrillogenese im artikulären Knorpel der Tibia von T298M Mäusen beobachtet werden. Zudem zeigten Messungen der biomechanischen Eigenschaften eine erhöhte Steifigkeit des Gewebes und es zeigte sich eine verfrühte endochondrale Ossifikation des sekundären Ossifikationszentrum der Tibia. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit erstmalig die Beteiligung von Matrixmetalloproteasen (MMPs) an der proteolytische Prozessierung von Matrilin-3 nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die T298M Punktmutation in Matrilin-3 Auswirkungen auf die Entwicklung von Arthrose hat. Ferner konnten erste Erkenntnisse über den zugrundeliegenden Pathomechanismus gewonnen werden.