

Die Eigenschaften eines Bindegewebes sind abhängig von den zu erfüllenden Ansprüchen. Die extrazelluläre Matrix (EZM) der Haut muss eine Zug- und Reißfestigkeit aufweisen, aber gleichzeitig elastisch sein. Im Gegensatz dazu erfüllt die EZM im Knorpel vorrangig Stützfunktionen und muss folglich mechanischem Druck widerstehen können. Diese charakteristischen Eigenschaften werden den Matrices durch ihre molekulare Zusammensetzung verliehen, die wiederum den strukturellen Aufbau der EZM bestimmt.

COMP ist ein charakteristischer und abundanter Bestandteil der Knorpel-EZM, in der es mit dem Kollagenetzwerk interagiert. Durch seine pentamere Struktur kann COMP bis zu 5 Kollagenfibrillen binden und so die Fibrillogenese der Kollagene beeinflussen. Das molare Verhältnis zwischen beiden Molekülen wurde für diesen Prozess als kritischer Faktor identifiziert.

In einer gesunden Dermis ist COMP nur direkt unterhalb der Basallamina und zeitweise in direkter Nähe von Haarfollikeln zu finden. Fibrotische Veränderungen der dermalen EZM sind durch strukturelle Veränderungen der Kollagenmatrix und einer damit verbundenen Verhärtung der Haut charakterisiert. In diesem Prozess ändert sich die molekulare Zusammensetzung der EZM und COMP wird in großen Mengen in die fibrotische Matrix eingelagert.

In dieser Arbeit sollte mit Hilfe von Mausmodellen untersucht werden, welche Prozesse zu diesen Einlagerungen führen und ob sie für die fibrotischen Strukturveränderungen der Kollagenmatrix verantwortlich sind.

Ablagerungen von COMP wurden dabei nicht nur in fibrotisch veränderter Dermis, sondern auch während der Morphogenese der Haarfollikel beobachtet. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Expression von COMP in beiden Prozessen durch eine mechanische Belastung des Gewebes hervorgerufen werden und damit dem Zweck dienen könnte, die Integrität der Kollagenmatrix zu bewahren. Dementsprechend zeigte die Analyse eines COMP-defizienten Mausmodells, dass die Abstände zwischen den dermalen Kollagenfibrillen beträchtlich vermindert waren und diese Fibrillen außerdem eine abnormale Morphologie aufwiesen. Dermale Fibroblasten dieser Tiere wiesen in vivo und in vitro Anzeichen von ER-Stress und einer gestörten Proteinsekretion auf. Auf diese Weise konnte die verminderte EZM-Produktion dieser Tiere in einem Fibrosemodell erklärt werden.

Durch die Generierung einer Maus-Linie mit konstitutiver Überexpression von COMP in der Dermis wurde untersucht, ob ein molares Missverhältnis zwischen COMP und Kollagen I zu Veränderungen führen könnte, die denen entsprechen, die in fibrotischer Dermis beobachtet wurden. Die ultrastrukturelle Analyse der Dermis von diesen Mäusen zeigte in der Tat eine gestörte Morphologie des kollagenen Netzwerks, welches an eine fibrotische EZM erinnerte. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine genau definierte Menge von COMP notwendig ist, um die Abstände zwischen Kollagenfibrillen in der dermalen EZM

zu regulieren. Die Sekretion von Komponenten der EZM in Abwesenheit von COMP würde zu einer gestörten Struktur dieser Matrix führen. Daher halten Fibroblasten in diesem Fall EZM-Strukturproteine zurück und als Folge tritt ER-Stress auf.

Während der fibrotischen Veränderung einer dermalen EZM werden Fibroblasten durch Zytokine wie TGF- β und Interleukin-13 aktiviert. Diese bewirken ebenfalls eine Erhöhung des Expressionslevels von COMP, was schließlich in einem molaren Missverhältnis zwischen COMP und Kollagen I resultiert. In der Folge ist die Fibrillogenese der Kollagene gestört und die Fibrillen zeigen die Fibrose-typische abnormale Struktur, wie sie auch in der Dermis COMP-überexprimierender Mäuse beobachtet werden konnte.

In dieser Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass COMP in der Dermis neben der Regulation der Fibrillogenese von Kollagenen auch maßgeblich an der Strukturierung des kollagenen Netzwerks und an der Kontrolle der Proteinsekretion von Fibroblasten beteiligt ist. Veränderte Expressions-Level von COMP wirken sich auf die Struktur der EZM aus und sind für eine charakteristische fibrotische Anordnung von Kollagenfibrillen verantwortlich.