

Zusammenfassung

Kollagen VI ist ein weit verbreitetes Protein der extrazellulären Matrix, das Mikrofibrillen bildet. Mutationen in den für die $\alpha 1$, $\alpha 2$ und $\alpha 3$ Ketten kodierenden Genen führen zu den Muskelerkrankungen Ullrich congenitale Muskeldystrophie (UCMD) und Bethlem Myopathie (BM), die oft auch mit Hautveränderungen einhergehen.

Kürzlich wurden drei neue Ketten $\alpha 4$, $\alpha 5$ und $\alpha 6$ entdeckt, von denen angenommen wird, dass sie die $\alpha 3$ Kette ersetzen können. Bei der Untersuchung der Assemblierung der neuen Ketten stellte sich heraus, dass in klassischen Zellkulturen weder Zelllinien, noch primären Zellen die neuen Ketten sekretieren. Kollagen VI, das die neuen Ketten enthält, wurde ausschließlich intrazellulär nachgewiesen. Erst in organotypischen 3D-Kulturen konnte die $\alpha 6$ Kette in geringer Menge extrazellulär detektiert werden. Die Expression und Sekretion der $\alpha 5$ Kette konnte unter keinen Bedingungen nachgewiesen werden. Sogar die Transfektion von SaOS2 Zellen mit cDNA blieb erfolglos. Die neuen Ketten scheinen sehr spezifische Bedingungen für die Expression und Sekretion zu benötigen. Aus Herzmuskel oder Hoden war es dagegen möglich nicht nur die klassischen Ketten enthaltendes, sondern auch die neuen, $\alpha 5$ und $\alpha 6$ Ketten enthaltendes Kollagen VI als Oligomere zu extrahieren und zu analysieren.

Um zu verstehen wie die Hautveränderungen bei UCMD und BM Patienten entstehen, wurde die Haut von *Col6 $\alpha 1$ ^{-/-}* Mäusen untersucht, die kein funktionelles Kollagen VI mehr bilden. Die Haut und die Wundheilung dieser Mäuse zeigten keine makroskopischen Veränderungen. Die $\alpha 3$ Kette ist aber in der normalen Haut und in der Wunde sehr breit und die neuen Ketten $\alpha 5$ und $\alpha 6$ assoziiert mit Basalmembranen exprimiert. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten aber Veränderungen der Kollagen I Fibrillen und Basalmembrananomalien an Gefäßen und Nerven, wie sie auch bei UCMD und BM Patienten gefunden wurden. Auch Reißfestigkeitstests gaben erste Hinweise auf eine geringere mechanische Belastbarkeit der Haut von *Col6 $\alpha 1$ ^{-/-}* Mäusen. Die *Col6 $\alpha 1$ ^{-/-}* Mäuse sind also ein relevantes Modell für die Untersuchung von Hautveränderungen bei UCMD und BM Patienten. Eine überschießende Wundheilung konnte in den Tieren nicht nachgewiesen werden, was frühere Ergebnisse bestätigt, dass eine überschießende Wundheilung generell bei Mäusen nicht beobachtet wird.