

ZUSAMMENFASSUNG

Collagen IX ist ein knorpelspezifisches Protein der extrazellulären Matrix und gehört zur Familie der FACIT-(*fibril associated collagens with interrupted triple helices*) Collagene. Es ist bekannt, dass Menschen, die Polymorphismen im Collagen IX-Gen tragen, vorzeitig degenerative Veränderungen der Bandscheiben entwickeln. Um zu untersuchen, welche Rolle Collagen IX sowohl in der Entwicklung als auch in der Degeneration der Wirbelsäule spielt, wurde die lumbale Wirbelsäule Collagen IX defizienter Mäuse systematisch analysiert. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Fokus auf neonatale Tiere gelegt. Daraus ergab sich, dass das Fehlen von Collagen IX zum Verlust einer Vielzahl anderer Proteine aus der extrazellulären Matrix führte. Stattdessen waren ektopische Akkumulationen dieser Proteine in der Bandscheibe zu beobachten. Weiterhin waren erhöhte Mengen des Matrixproteins COMP im Serum Collagen IX defizienter Tiere detektierbar. Untersuchungen der Expression auf RNA-Ebene ergaben keine Unterschiede. Stattdessen konnte eine verringerte Verankerung der Proteine nachgewiesen werden. Messungen der biomechanischen Eigenschaften der extrazellulären Matrix ergaben eine reduzierte Steifigkeit des Gewebes Collagen IX defizienter Mäuse. Weiterhin wiesen Collagen IX defiziente Tiere eine erhöhte Knochendichte der Wirbelkörper sowie einen kleineren Nucleus pulposus auf. Die Analyse adulter Tiere ergab vorzeitige degenerative Veränderungen sowie Fehlstellungen der Wirbelsäule. Die Knochenparameter sowie die Größe des Nucleus pulposus schienen sich im Vergleich zum neonatalen Tier jedoch zu normalisieren. Da bereits neonatale Tiere Veränderungen der Wirbelsäule aufwiesen, wurden im dritten Teil dieser Arbeit verschiedene Embryonalstadien untersucht. Schon am Tag E12,5 konnten morphologische Veränderungen der sich entwickelnden Wirbelkörper in Collagen IX defizienten Mäusen beobachtet werden. Eine Reduktion der Größe des Nucleus pulposus war erstmals am Tag E18,5 zu sehen. Am Tag E15,5 zeigten die Wirbelkörper der *knockout* Tiere außerdem eine erhöhte Anzahl hypertropher Chondrozyten. Die Untersuchung des PTHrP-Ihh- sowie des TGF β -Signalweges ergab eine erhöhte Ihh- und TGF β - sowie eine verringerte PTHrP Aktivität. Dies führt zu einer Verschiebung in Richtung der terminalen Differenzierung. Die Collagen IX Defizienz führt also schon embryonal zu einer gestörten Differenzierung. Diese frühe Fehlentwicklung begünstigt dann eine vorzeitige Degeneration der Wirbelsäule.