Aggrecanase

H.-D. Haubeck
Wasserburg, Deutschland

Synonym(e) ADAMTS-4

Englischer Begriff aggrecanase-1; aggrecanase-2

Definition Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS-Familie, die das Coreprotein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (► [Aggrecan](#)) spalten.

Beschreibung Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS-(„a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif“-)Familie mit aktuell 19 Mitgliedern, die mit der Familie der ADAMs (► [Disintegrin-Metalloproteinasen](#)) verwandt ist. ADAMTS besitzen jedoch eine zusätzliche Thrombospondin-ähnliche Domäne, keine EGF-ähnliche und keine zytoplasmatische Domäne und sind daher in der Regel nicht zellmembrangebunden.

Als wichtigste Aggrecanasen, die das Coreprotein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (Aggrecan) spalten, wurden ADAMTS-4 (Aggrecanase-1) und ADAMTS-5 (Aggrecanase-2) identifiziert, geringere Aggrecanaseaktivität besitzen ADAMTS-1 und ADAMTS-9. Aggrecanasen spielen neben den ► [Matrix-Metalloproteinasen](#) (MMP) eine entscheidende Rolle bei der Zerstörung des Gelenkknorpels bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Aggrecan und Kollagen Typ II (► [Kollagene](#)) bilden die wichtigsten Bestandteile des Knorpels und machen zusammen etwa 90 % des Trockengewichts des Knorpels aus. Während das Kollagennetzwerk für die Zugfestigkeit des Knorpels notwendig ist, sind die in dieses

Netzwerk eingelagerten Aggrecan-Hyaluronan-Komplexe über ihre extreme Wasserbindungsfähigkeit für die Druckfestigkeit und Elastizität des Knorpels verantwortlich. Im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird durch die Aggrecanasen zunächst Aggrecan abgebaut, das durch seine zahlreichen Chondroitinsulfat- und Keratansulfat-Ketten (wahrscheinlich durch räumliche bzw. sterische Inhibition) Kollagen Typ II vor dem Angriff der MMP schützt. Dementsprechend lässt sich in experimentellen Modellen die Knorpeldegradation durch spezifische Inhibitoren der ADAMTS hemmen. Dieser neue therapeutische Ansatz für die Osteoarthritis und wahrscheinlich auch für entzündliche Gelenkerkrankungen wird momentan untersucht.

Neoepitope des Aggrecan-Coreproteins, die an den spezifischen Aggrecanase-Schnittstellen erzeugt werden, lassen sich mit spezifischen Antikörpern nachweisen und eignen sich damit grundsätzlich als neue spezifische Marker der Knorpelschädigung bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.

ADAMTS-1 und ADAMTS-4 sind an der Degradation von 2 weiteren Mitgliedern der Aggrecan-Genfamilie, d. h. Versican in den Blutgefäßen und Brevican im Zentralnervensystem, beteiligt.

Literatur

- Malfait AM, Lui RQ, Ijiri K et al (2002) Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* 277:2201–2208
- Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al (1997) Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthrotic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 100:93–106