

## **2 Fragestellung und Arbeitshypothese**

In der EZM gespeicherte bzw. gebundene Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Wachstumsfaktoren haben besonders bei fibrosierenden Organerkrankungen einen großen Einfluss auf zelluläre Prozesse. Die mögliche Modulation der Bindung von MMPs an Matrix-Moleküle stellt einen Ansatzpunkt für neue lokal-therapeutische Strategien dar. Dabei sind die Kenntnis der entsprechenden Bindungskinetiken sowie die Identifizierung der spezifischen Kollagenbindungsstellen von entscheidender Bedeutung. Mit speziellen Kollagenmimetika könnten diese Bindungen zielgerichtet moduliert und Wachstumsfaktoren bzw. die Matrix-Metalloproteinasen freigesetzt und möglicherweise aktiviert werden.

Damit lässt sich die Hypothese dieser Promotionsarbeit folgendermaßen formulieren:

Die Speicherung der MMPs in der EZM wird über definierte Strukturen auf den Kollagenen vermittelt. Freisetzung und Aktivierung gespeicherter MMPs beeinflussen lokal Proliferation/Migration und nehmen damit Einfluss auf die Fibrose/Wundheilung und Tumorwachstum.

Vor diesem Hintergrund sollten folgende Fragen zur Bindung und Aktivierung/Aktivität von Kollagen-gebundenen/gespeicherten MMPs geklärt werden.

1. Nach welcher Kinetik binden die enzymatisch inaktiven Proformen der Gelatinasen (proMMP-2 und -9) und Kollagenasen (proMMP-1, -3, -8 und -13) an physiologisch relevante Bindungspartner wie z.B. Kollagen I als Hauptbestandteil der EZM?
2. Lässt sich diese Bindung durch Kollagenmimetika modulieren?
3. Wird die enzymatische MMP-Aktivität/-Aktivierung durch die Kollagenbindung beeinflusst?
4. Können Kollagenmimetika und Kollagen-Fragmente gezielt als Modulatoren der MMP-Aktivität/-Aktivierung eingesetzt werden?
5. Welchen Einfluss haben aktivierte MMPs auf Proliferation und Migration/Invasion hepatischer Stern- und Fibrosarkomzellen und können Kollagenmimetika/-Fragmente diese Prozesse modulieren?