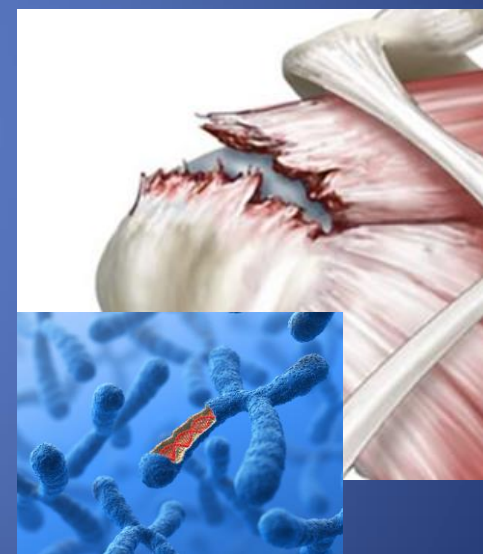
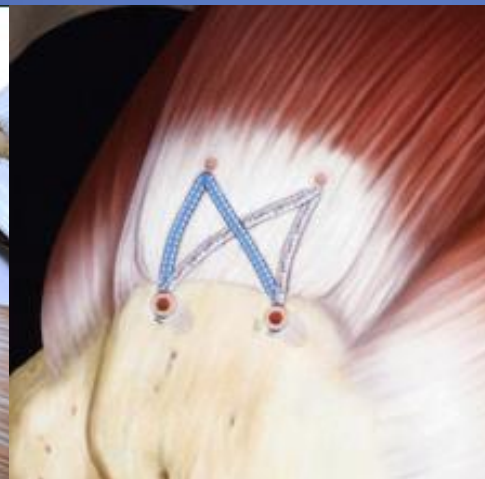


Novel Tenascin-C Haplotype Modifies the Risk for a Failure to Heal After Rotator Cuff Repair

Rainer Kluger,^{*†} MD, Klaus R. Huber,^{†‡} PhD, Philipp G. Seely,[†] MD,
Christian E. Berger,[†] MD, and Florian Frommlet,[§] PhD

Investigation performed at the Orthopedic Department, SMZOst Donauspital, Vienna, Austria

Rolle (?) erblicher Faktoren bei insuffizienter Heilung der Supra / Infraspinatussehne



Hintergrund

Risikofaktoren für eine fehlende Anheilung der Supraspinatussehne am humeralen footprint („Reruptur“)

Primäre Rissgrösse (Retraktion)

fettige Infiltration und Muskelatrophie (chronische Ruptur)

Patientenalter (inkl. Osteoporose u.a.)

Fokale “Tendinose/ Tendinopathie” (MRI, Histologie)

Fragiles Sehnenmaterial (Intraoperative Beobachtung)

Patienten und Methoden

controls



182 Patienten mit
geheilten
Knochen/Sehnen
interfaces.

TNC SNP

rs2210108

rs1138545

rs3789870

rs2104772

rs11793430

rs953288

rs10759753

rs72758637

rs7021589

rs1411456

rs10759752

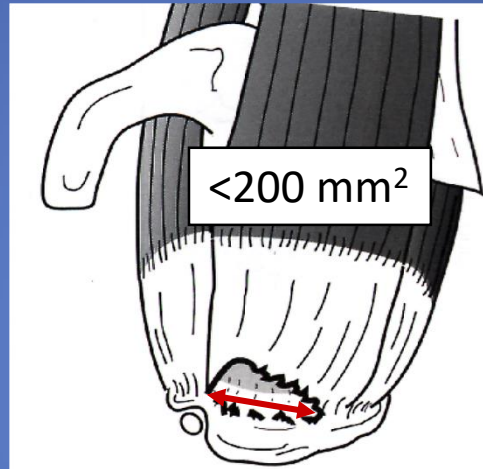
rs16932078

rs72758634

rs13321

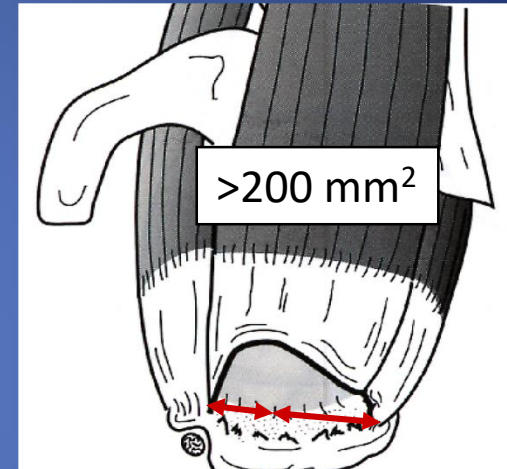
rs7035322

cases



21 Patienten mit
neuerlichem
Sehndefekt < 200
mm²

cases



99 Patienten mit
neuerlichem
Sehndefekt > 200
mm² (SS+IS)

Patienten (all Caucasian) (Alter 59.4 ± 8.9 a; 48% weiblich)

Ergebnis

Multinomiale logistische Regressionsanalyse

Signifikant assoziiert

8 genetische RisikoLoci (davon 2 missense Mutationen)

Primäre Risikogröße

Nicht assoziiert

Alter

Geschlecht

Body Mass Index

Rauchen

dominanter Arm

Ergebnis

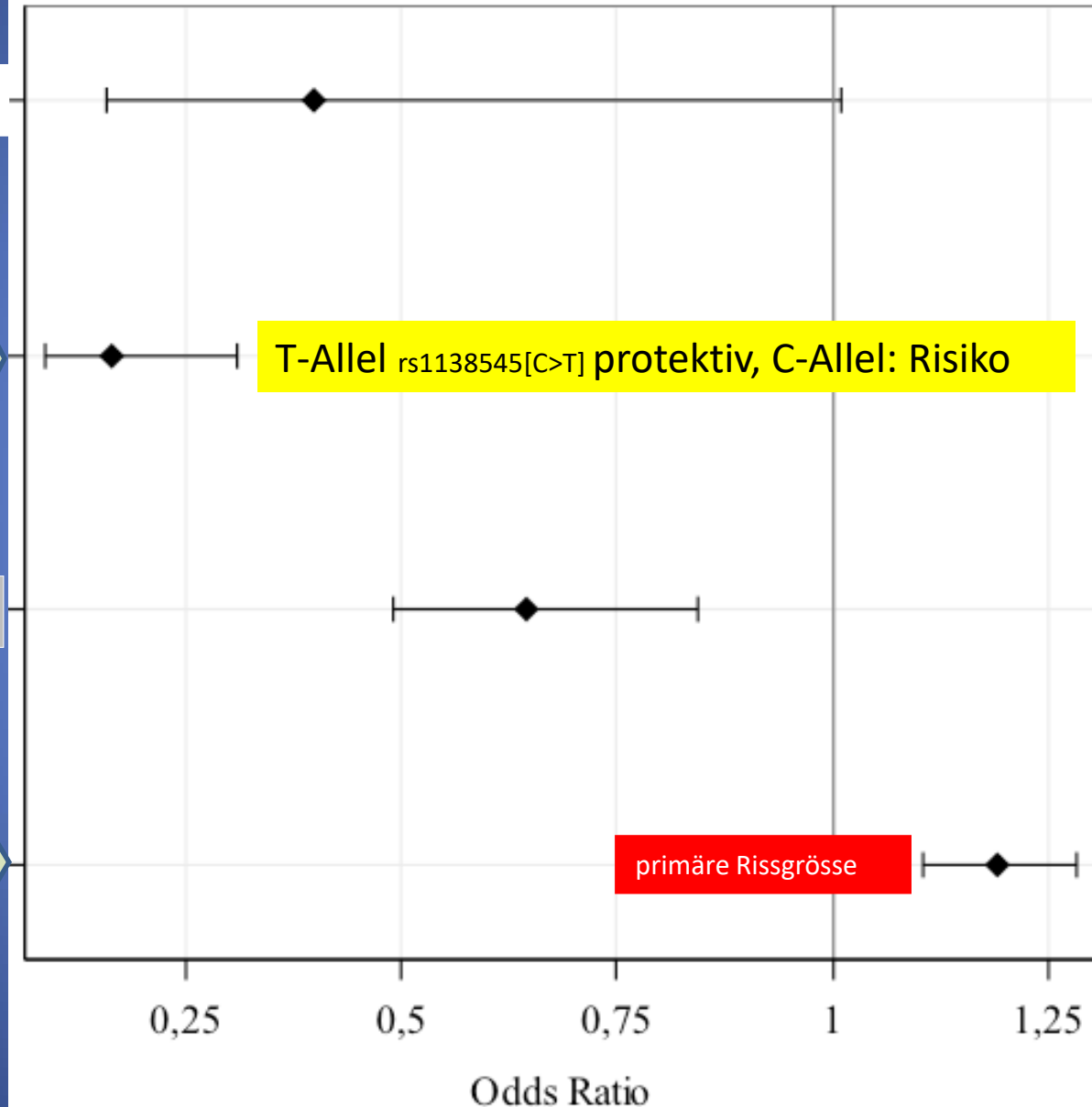
Nach Bonferroni Korrektur waren 8 der 15 Risiko SNPs signifikant mit dem Phenotyp „fehlende Sehnenanheilung“ assoziiert.

TNC SNP		pVal	OR1	OR2	R ²
					0.16063
rs2210108		0.0328	1.08736	1.68380	0.17964
rs1138545	LG2	<.0001	0.39907	0.16282	0.27219
rs3789870		0.1813	0.88849	1.39388	0.17009
rs2104772	LG3	0.0003	0.72845	0.44060	0.20823
rs11793430	LG4	0.0002	1.07700	0.37605	0.21320
rs953288	LG5	0.0013	1.42502	1.97628	0.19829
rs10759753		0.0482	1.19297	1.63464	0.17752
rs72758637	LG2	<.0001	0.37285	0.17618	0.26509
rs7021589	LG2	<.0001	0.42964	0.17939	0.25856
rs1411456		0.0319	1.08626	1.68791	0.17982
rs10759752	LG5	0.0008	1.48010	2.01525	0.20129
rs16932078		0.0436	0.86869	1.62350	0.17802
rs72758634	LG2	<.0001	0.38131	0.15186	0.27465
rs13321		0.0436	0.86869	1.62350	0.17802
rs7035322		0.0139	1.41278	1.86649	0.18463

EXON 10

EXON 17

Odds Ratios with 95% Wald Confidence Limits



Kleine Rerupturen vs. geheilt

>200mm² Rerupturen.
vs geheilt
(OR = 0.16; (0.09, 0.31))

Kleine Rerupturen vs. geheilt

grosse Rerupturen vs. geheilt

T-Allel rs1138545[C>T] protektiv, C-Allel: Risiko

primäre Rissgrösse

Das genetische Risiko für einen $> 200\text{mm}^2$ RezidivDefekt ist mit der AllelKombination **C-A-G** assoziiert.

TNC SNP		pVal
rs2210108		0.0328
rs1138545	LG2	<.0001
rs3789870		0.1813
rs2104772	LG3	0.0003
rs11793430	LG4	0.0002
rs953288	LG5	0.0013
rs10759753		0.0482
rs72758637	LG2	<.0001
rs7021589	LG2	<.0001
rs1411456		0.0319
rs10759752	LG5	0.0008
rs16932078		0.0436
rs72758634	LG2	<.0001
rs13321		0.0436
rs7035322		0.0139

	TNC SNP			Hap-Freq	p-val
	rs1138545 [C>T]	rs2104772 [A>T]	rs10759752 [A>G]		
Risk Haplotyp	C	A	G	0.394	<0.001

Exon 10

Exon 17

Intron 18

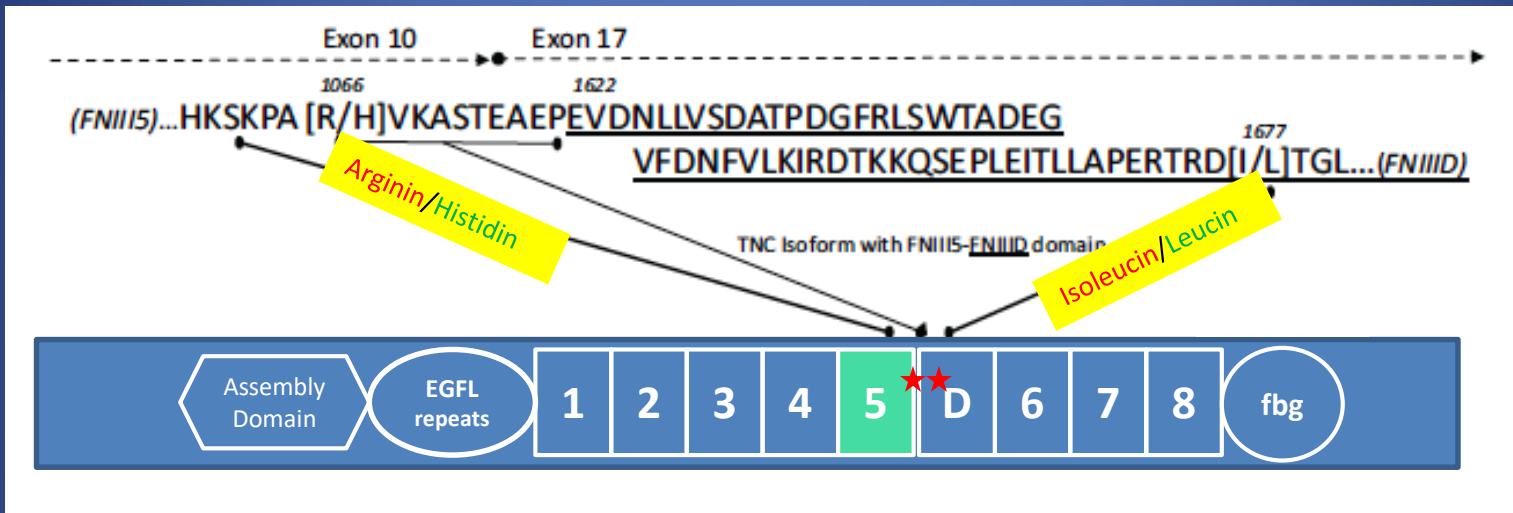
Arginin/Histidin

Isoleucin/Leucin

Lange TNC Isoform

frühe Phase der Gewebeheilung;

fördert Zellmigration und Proliferation von Myofibroblasten,
verhindert Zell Adhäsionen



FNIII5
PDGF-AA, PDGF-AB,
PDGF-BB, PDGF-DD,
VEGF-A165, VEGF-B,
VEGF-C, PlGF-2, PlGF-3,
β-FGF, FGF-4, FGF-6,
FGF-7, FGF-8, FGF-10,
FGF-17, FGF-18, TGF-β1,
TGF-β2, (BMP)-2 IGF-
BP3, IGF-BP5,
neurotrophin-3 (NT-3),
BDNF, heparin,
integrins.

FNIII D
Isoleucin an der Stelle
1677 schwächt die
strukturelle Stabilität
der Region.

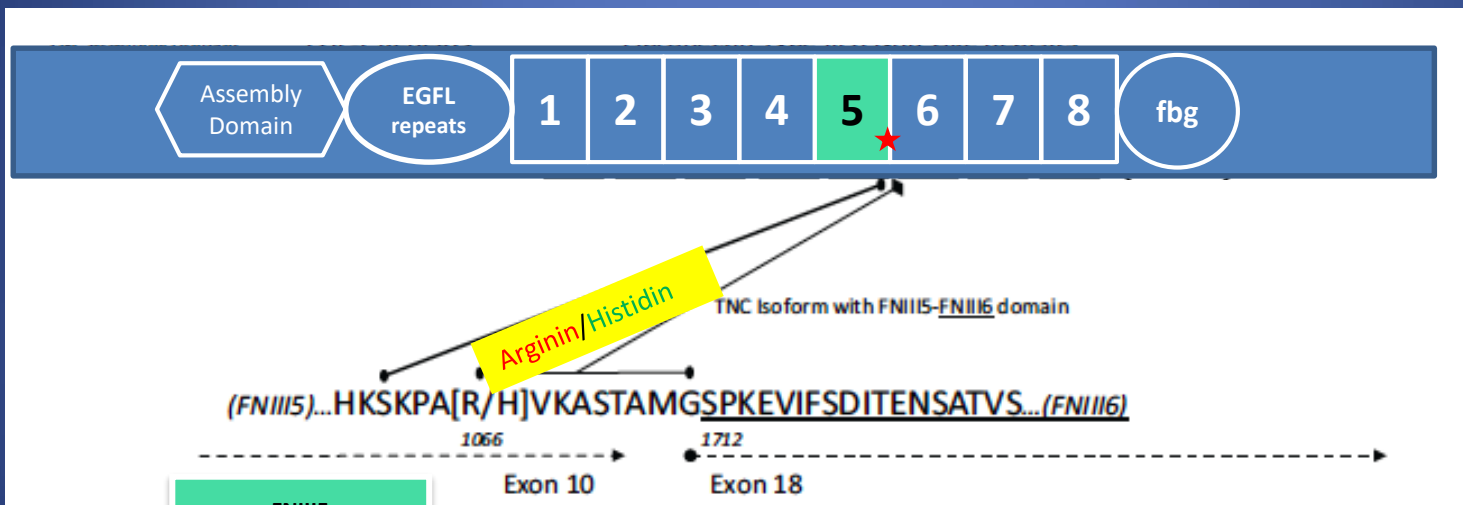
rs2104772 ist mit
Achillessehnen
Tendinopathie,
Asthma und chron.
Rhinoconjunctivitis
assoziiert.

Kurze TNC Isoform

späte Phase (Remodeling) der Gewebeheilung

Bindet stark an Fibronectin, Perlecan, Periostin, Contactin.

Fördert Zellen / Fibrillen Anhaftung. Die Steifigkeit der ECM nimmt zu.



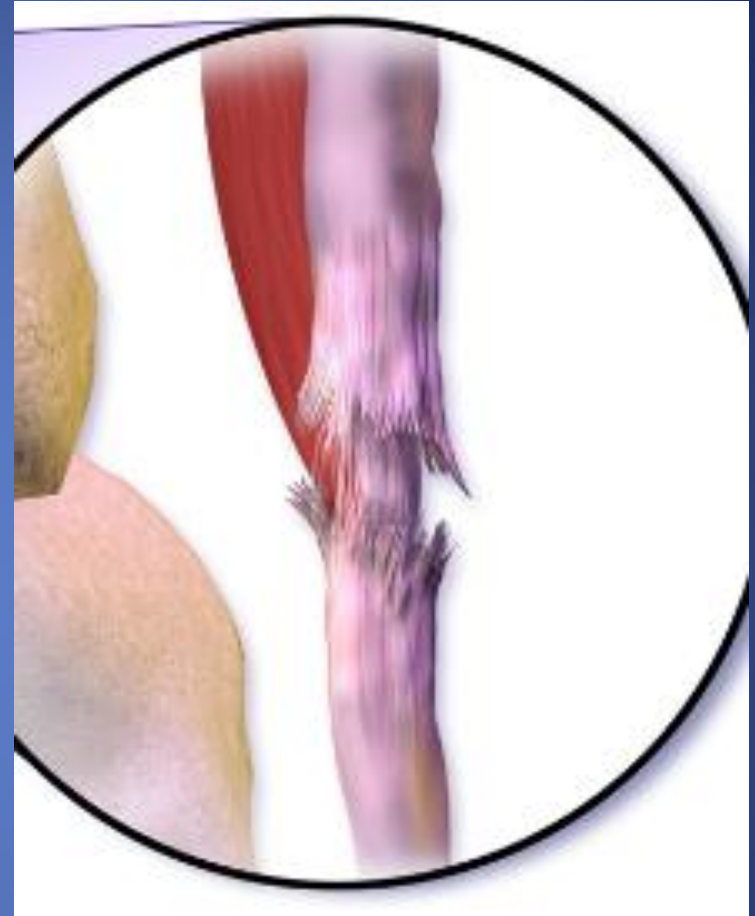
- FNIII5**
- PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-DD, VEGF-A165, VEGF-B, VEGF-C, PIGF-2, PIGF-3, β -FGF, FGF-4, FGF-6, FGF-7, FGF-8, FGF-10, FGF-17, FGF-18, TGF- β 1, TGF- β 2, (BMP)-2 IGF-BP3, IGF-BP5, neurotrophin-3 (NT-3), brain-derived growth factor, heparin, various integrins.

Das **rs2104772-A** Allel
ist mit Asthma und chron.
Rhinoconjunctivitis assoziiert.

Das **rs2104772-A** Allel
+ SNPs im

Col27A1	Gen
IL6	Gen
IL-1b	Gen
CASP 8	Gen

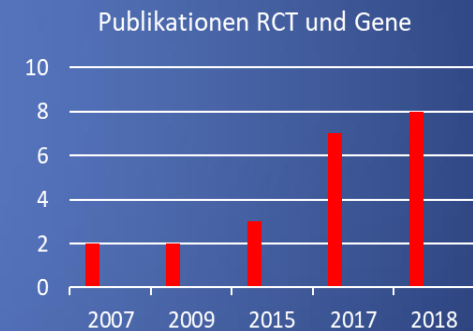
sind als Risiko cluster mit
Erkrankungen der Achillessehne
assoziiert (polygenes Model)*



*Saunders CJ, et al
Extracellular matrix proteins interact with cell-signaling
pathways in modifying risk of Achilles tendinopathy.
J Orthop Res. 2015;33(6):898-903.

Konklusion

Erstbeschreibung einer Assoziation von Varianten des TNC-Proteins mit insuffizienter Anheilung der Supraspinatus/Infraspinatussehne.



Kluger R, Huber KR, Seely PG, Berger CE, Frommlet F. Novel Tenascin-C Haplotype Modifies the Risk for a Failure to Heal After Rotator Cuff Repair. Am J Sports Med. 2017 Nov;45(13):2955-2964