

In den letzten Jahren wurde das Verständnis von biologischen Abläufen in der Knochenbildung, sowohl während der Knochenentwicklung als auch des Knochenumbaus, durch die Identifizierung von neuen Genen in monogenen Knochenerkrankungen erheblich verbessert. Die vorliegende Dissertation konzentriert sich auf die molekulare Identifizierung von neuen krankheitsursächlichen Genen sowie der Aufklärung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen in seltenen monogenen Knochenkrankheiten, wie Osteogenesis Imperfecta (OI), erbliche früh auftretende Osteoporose und angeborenen Formen von Craniosynostosen.

In diesem Zusammenhang ist es uns durch die erfolgreiche Anwendung der next-generation-sequencing Technologie und effektiven bioinformatischen Datenanalysen gelungen, insgesamt vier neue pathogene Mutationen in krankheitsverursachenden Genen für verschiedene Knochenkrankheiten zu identifizieren. Die sich daran anschließenden molekularen und funktionellen Studien erbrachten wichtige Erkenntnisse über die Rolle jener Gene und deren Schlüsselfunktionen in evolutionär konservierten Signalwegen in der Physiologie der Knochenbildung.

Im Einzelnen konnten wir kausale Mutationen in 1) *BMP1* und 2) *WNT1* als molekulare Ursache von autosomal rezessiv vererbter OI und *WNT1* Mutationen als Ursache für autosomal dominant vererbte Osteoporose sowie 3) Mutationen in *IFITM5* in Patienten mit autosomal dominanter OI und 4) rezessive *IL11RA* Mutationen in Patienten mit angeborener syndromaler und nicht-syndromaler Craniosynostose identifizieren. Um weitere Einblicke in die molekulare Pathogenese der Knochenbildungsdefekte zu gewinnen, wurden die molekularen Auswirkungen der Proteinveränderungen auf zellulärer Ebene unter Einsatz von verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Experimenten untersucht.

Im Verlauf der Dissertation entdeckten wir, dass reduzierte BMP1 Aktivität zu einer schwer beeinträchtigten Kollagen I Prozessierung und Fibrillogenese führt und schließlich in einem gestörten Aufbau der Knochenmatrix mit fehlerhafter Knochenmineralisierung resultiert. Daraus konnten wir ableiten, dass der hauptsächliche Beitrag von BMP1 in der Osteogenese die regulatorische Funktion in der Kollagen I Biosynthese ist. Als ein weiteres Ergebnis konnten wir zeigen, dass hypofunktionelle *WNT1* Mutationen mit reduziertem Aktivierungspotential des LRP5-vermittelten WNT/ $\beta$ -Catenin Signalwegs neue und häufige Ursachen von unterschiedlichen Formen von Knochenbrüchigkeiten sind und zu rezessiv vererbter OI oder dominant vererbter früh auftretenden Osteoporose führen. Anschließende Untersuchungen zeigten zudem eine schwerwiegend gestörte Kollagen I Sekretion in *WNT1* mutierten Fibroblasten Zelllinien und wiesen somit auf eine interessante Korrelation zwischen

der WNT1 Signalwirkung und Kollagen I Regulierung hin. Insgesamt ließen diese Resultate auf eine erhebliche Relevanz der WNT1 Aktivität in dem physiologischen Ablauf der Knochenbildung schließen und lieferten erste Hinweise für einen neuen Mechanismus des kanonischen WNT Signalwegs in der Kollagen I Biosynthese und im Aufbau der Knochenmatrix. Des Weiteren identifizierten wir eine häufige Nukleotidsubstitution innerhalb des 5'-UTRs in *IFITM5* als erste beschriebene molekulare Ursache von dominantem OI Typ V. Unsere nachfolgende Analysen ergaben, dass diese Mutation ein zweites ‚in frame‘ Startcodon generiert, das stromaufwärts von dem Referenz-Startcodon lokalisiert ist und zu einer pathogenen N-terminalen Proteinverlängerung von IFITM5 führt. Die genaue Funktion von IFITM5 sowie die Pathophysiologie des veränderten Proteins bleiben bislang ungeklärt. Ein weiterer spezifischer Prozess der Knochenbildung ist die Entstehung des Neurocraniums, das bisher nur wenig verstanden ist. Hier konnten wir nachweisen, dass beeinträchtigte IL11RA Aktivität zu reduzierter STAT3-vermittelten intrazellulären Signaltransduktion führt, was wiederum klinisch in einem vorzeitigen Suturenverschluss resultiert. Darauf folgende molekulare und funktionelle Untersuchungen deuteten auf eine wichtige Hauptfunktion von IL11RA im Verlauf der cranialen Entwicklung, insbesondere in der Physiologie der cranialen Suturen, hin.

Zusammengefasst liefert unsere Studie neue und faszinierende Einblicke in die Heterogenität der komplexen Physiologie und Pathophysiologie der Knochenbildung und gibt Aufschluss über wichtige molekulare Regulatoren in verschiedenen Aspekten der Knochenbiologie.