

Zusammenfassung

Die extrazelluläre Matrix repräsentiert ein gewebsspezifisches Mikromilieu, das nicht nur aufgrund seiner strukturellen Funktion wichtig für die Gewebsintegrität ist, sondern auch die Proliferation und Differenzierung von ansässigen Zellen durch die Kontrolle von Wachstumsfaktoren dirigiert. Das Glykoprotein Fibrillin-1 assembliert in Mikrofibrillen, die eine wichtige Rolle bei der Elastogenese und der Sequestrierung von Wachstumsfaktoren der TGF- β - und BMP-Familie spielen. Das Marfan Syndrom (MFS) wird durch Fibrillin-1 Defizienz verursacht und umfasst neben charakteristischen muskuloskelettalen Merkmalen auch Aneurysmen der Aortenwurzel und Aortendissektionen. Untersuchungen von Aneurysmen im *Fbn1GT8* Marfan Mausmodell ergaben eine erhöhte BMP-Aktivität und Expression des BMP und Wnt Inhibitors Sclerostin (SOST) im Aortenbogen.

Um die Rolle von SOST in Fibrillin-1 bedingten Aortenaneurysmen zu untersuchen, wurden die molekularen Interaktionen und Funktionen von SOST sowie die Folgen einer Deletion von *Sost* in *Fbn1GT8*-Mäusen analysiert. Die Bindungsstelle von SOST wurde innerhalb der N-terminalen FUN-Domäne von Fibrillin-1 lokalisiert. Auch direkte Interaktionen von SOST mit BMP-Wachstumsfaktoren (GF), deren Prodomänen (PD), GF-PD Komplexen und mit sich selbst konnten gezeigt werden. Ferner zeigten die funktionalen Bindungsstudien, dass SOST seine inhibitorische Funktion durch Konkurrenz mit BMP-Typ II Rezeptoren um die GF-Bindung, via PD-Dislokation aus BMP-Komplexen und die Reduktion der zellulären GF-Aufnahme ausübt. Außerdem konnte eine Beeinträchtigung der BMP Komplex Bindung von SOST durch Heparin gezeigt werden, was die Verfügbarkeit von aktiven BMP-Komplexen im extrazellulären Raum erhöht.

Anhaltende Hochregulierung von SOST während der postnatalen Phase wurde in der Aorta von *Fbn1GT8*-Mäusen festgestellt und auch in männlichen MFS-Patientenproben nachgewiesen. Zellstimulationsexperimente ergaben eine BMP-induzierte SOST-Expression sowie eine SOST-induzierte *MMP9* und *MMP13* Expression. Ultraschallmessungen und Aorta-Funktionstests zeigten, dass *Sost* Ablation sich nachteilig auf Dilatation, Spannkraft und passive Dehnung der Aorta auswirkt. während bei *Fbn1^{+/GT8};Sost^{-/-}*-Mäusen keine additiven Effekte festgestellt wurden. Endothelintegrität und Dekorinablagerung in *Fbn1GT8*-Mäusen wurden hingegen positiv durch *Sost* Ablation verändert.

Diese Studie trägt zu einem besseren Verständnis der Rolle von SOST in der Aorten-Pathogenese im MFS bei. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind wichtig, da ein detailliertes Verständnis der Aneurysmenbildung im MFS von wesentlicher Bedeutung für die künftige Entwicklung von therapeutischen Maßnahmen ist.