

Abstract (deutsch):

Das biologisch aktive Sphingolipid Sphingosin-1-Phosphat (S1P) spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation vieler physiologischer Prozesse. Zunehmende Beachtung fand in den letzten Jahren die Rolle von S1P im Knochenstoffwechsel. In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Inhibition oder induzierbare Deletion der S1P-Lyase in adulten Mäusen zu einem Anstieg des Knochenvolumens und, überraschenderweise, einer Reduktion des weißen Fettgewebes führte. Der Anstieg des Knochenvolumens lag zum einen in der Inhibition der Osteoklastenaktivität und -Differenzierung, deren Ursache in einer S1P-vermittelten Induktion der OPG-Expression und -Sekretion in Osteoblasten identifiziert wurde. Zum anderen war die Osteoblastenaktivität in diesen Modellen stimuliert, was sich *in vitro* in verstärkter Proliferation, Mineralisation und v.a. Differenzierung durch S1P Stimulation widerspiegelte. Bei beiden Mechanismen spielte der S1P2-Rezeptor eine entscheidende Rolle. Das wurde *in vitro* durch Experimente mit S1P2 Antagonisten und *S1P2*-defizienten Osteoblasten nachgewiesen und *in vivo* durch den Phänotyp von *S1P2*-Knockout Mäusen bestätigt.

Für die S1P-vermittelte Induktion der OPG-Genexpression wurden zwei unabhängige und zeitlich überlappende Signalwege identifiziert – eine unmittelbare Aktivierung der OPG-Genexpression über einen neuen p38 MAPK/GSK3 β / β -Catenin-abhängigen Signalweg und eine später einsetzende, durch Wnt5a und Lrp5 vermittelte OPG-Induktion. Die kausale Beteiligung beider Wege wurde durch die Inhibition der OPG Produktion mittels p38 MAPK Blockade bzw. Wnt Inhibition gezeigt.

Gleichzeitig wurde für den S1P/S1P2 Signalweg eine Schlüsselrolle bei der Osteoblastendifferenzierung identifiziert: dieser beeinflusste nachhaltig die Entscheidung von Progenitorzellen zwischen Osteoblastogenese und Adipogenese zugunsten der Entstehung von Osteoblasten. Entscheidend war dabei die Wirkung von S1P auf die an diesem Prozess beteiligten Transkriptionsfaktoren: S1P induzierte einerseits den Osteoblasten-spezifischen Transkriptionsfaktor Osterix und supprimierte andererseits die adipogenen Transkriptionsfaktoren PPAR γ und C/ebp α . Beides ging mit gleichsinnigen Effekten auf die Expression ihrer nachgeschalteten Gene einher. Dass dem Einfluss von S1P auf PPAR γ eine kausale Rolle dabei zukam, wurde durch die Aufhebung aller S1P-Effekte auf die Differenzierung durch den PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon nachgewiesen.

Diese in vitro nachgewiesene Wechselwirkung zwischen Osteo- und Adipogenese wurde in vivo durch den Phänotyp aller in dieser Arbeit untersuchten Modelle eindrücklich bestätigt: Inhibition oder Deletion der S1P-Lyase resultierte neben dem Anstieg des Knochenvolumens in einer Reduktion der Gesamtmasse des weißen Fettgewebes, eine reduzierte Adipozytengröße und die erniedrigte Expression Fettgewebs-spezifischer Gene. Umgekehrt, waren *S1P2*-KO Mäuse osteopenisch und adipös, und ihr Fettgewebe wies größere Adipozyten auf. Auch die Beteiligung von S1P2 an der konstitutiven Produktion von OPG in vivo wurde durch die erniedrigte OPG-Plasmakonzentration der *S1P2*-KO Mäuse belegt.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in klinischen Studien abdominelles Fett mit einer erniedrigten Knochenmasse im Menschen assoziiert ist und Adipositas positiv mit Osteoporose korreliert, könnten die hier erzielten Erkenntnisse neue Ansätze für Therapien dieser Erkrankungen bieten. In der Tat, konnte in der vorgelegten Arbeit gezeigt werden, dass S1P-Lyase-Inhibition in einem Tiermodell, bei dem Osteopenie mit Adipositas gekoppelt ist, erfolgreich therapeutisch genutzt werden kann. Ob sich Eingriffe in den S1P Metabolismus bzw. pharmakologische S1P2 Agonisten als Modulatoren der Knochen-Fettgewebshomöostase tatsächlich für die Therapie von Osteoporose und Fettsucht eignen, muss allerdings in weiteren etablierten und Krankheits-relevanten tierexperimentellen Modellen wie beispielsweise nach Ovariectomie und bei Leptin-Defizienz geprüft werden. Auch würden Studien mit *Opg*-defizienten Mäusen helfen, den Beitrag des OPG-abhängigen S1P-Effekts auf Osteoklasten von dem auf die Osteoblastendifferenzierung mechanistisch voneinander zu trennen.

Es bedarf viele weitere Untersuchungen, um ein besseres Verständnis für die komplexe Rolle von S1P im Knochen- und Fettstoffwechsel zu erlangen. Erst dann kann das volle Spektrum der Einsatzmöglichkeiten pharmakologischer Substanzen, die sich auf S1P und S1P-Rezeptoren konzentrieren, erfasst und ausgeschöpft werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Rolle von S1P in der Knochen- und Fettgewebshomöostase und eröffnen potentiell neue Blickwinkel für die Therapie menschlicher Erkrankungen.