

6 Zusammenfassung

Die Aufrechterhaltung der Balance zwischen Knochenresorption und Knochenformation ist essentiell für eine physiologische Funktion des Skelettsystems. Störungen dieser Balance führen unweigerlich zu Knochenerkrankungen, wie Osteoporose oder Osteopetrose, mit starken Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten und Ihrer Umwelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Mechanismen der osteoklastären Knochenresorption *in vitro* und *in vivo* studiert. Dabei wurde das Zusammenspiel zwischen osteoklastärer Resorption und osteoblastärer Formation genauer untersucht.

Zuerst wurde ein *in vitro* Modell der Osteoklastendifferenzierung aus humanen Blutstammzellen etabliert. Anhand dieses Modelles konnte gezeigt werden, daß die Differenzierung zu funktionellen Osteoklasten unabhängig von der Anwesenheit von Osteoblasten ablaufen kann. In einem zweiten Schritt wurde *in vivo* ein Knockout-Mausmodell studiert, dem ein für die osteoklastäre Funktion essentielles Gen (*c-src*) fehlt. Die Entwicklung einer progressiven Osteopetrose in diesem Modell zeigt, daß Knochenformation nicht über Knochenresorption gesteuert wird. Diese Daten widersprechen der bisher gültige Hypothese des direkten funktionellen Couplings zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Daraus ergab sich die Frage, welcher übergeordnete Mechanismus die Balance zwischen Knochenformation und Knochenresorption aufrechterhält. Die klinische Beobachtung, daß Körpergewicht und Gonadenfunktion in direktem Zusammenhang mit der Knochenmasse stehen, führte zur Untersuchung von zwei genetischen Mausmodellen, denen das Leptin-Signal fehlt. Leptin ist ein Hormon, über das Gonadenfunktion, Körpergewicht und Knochenformation gesteuert werden. Es zeigte sich, daß Leptin eine bisher unbekannte indirekte Wirkung auf Osteoklasten hat. Ergebnisse von Experimenten dieser Arbeit konnten demonstrieren, daß Leptin zentral über den Hypothalamus auf die Osteoklastenzahl wirkt. Diese Ergebnisse eröffnen eine neue Sichtweise der Steuerung der Aufrechterhaltung der Knochenmasse und legen damit die Grundlage für mögliche neue Therapieansätze gegen Knochenstoffwechselstörungen.

Summary

Bone mass is maintained nearly constant under physiological conditions. This is achieved by a strict balance between bone formation and bone resorption. Changes in this balance inevitably result in pathologic syndromes like osteoporosis or osteopetrosis with all complications for the patients and their environment.

This study was laid out to analyse the mechanisms regulating osteoclast differentiation and function, to better understand the interaction between osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation in the process of remodeling.

As a first step, an *in vitro* model of osteoclast differentiation from hematopoietic precursors was established. This model was used to show, that osteoclasts can develop *in vitro* in the complete absence of osteoblasts. As a second step a knockout mouse model, lacking an essential gene for osteoclastic function (*c-src*) was studied *in vivo*. Development of progressive osteopetrosis in this model demonstrated, that bone formation is not regulated by bone resorption. These data are in contrast to the common hypothesis of a direct functional coupling of bone formation and bone resorption.

If bone resorption and bone formation are not coupled directly, this leads to the question, how bone mass is maintained constant. Clinical observations link body weight and gonadal function to bone mass and fracture risk. Two genetic mouse models were examined, which lack the signaling of leptin, a hormone known to regulate body weight, gonadal function and bone formation. Lack of function of this hormone, could be shown to have a so far unknown influence on osteoclasts. This study demonstrates, that leptin has an indirect effect on osteoclast number via a hypothalamic relay. These results open a new way in our understanding of bone mass maintenance and may possibly lead to new therapeutic strategies against skeletal diseases.