

ZUSAMMENFASSUNG VON CORINNA WEHMEYER

Der Verlust des Wnt-Inhibitors Sclerostin fördert die TNF abhängige entzündliche Knochenzerstörung

Der Wnt-Inhibitor Sclerostin ist ein Negativregulator des Wnt/ β -Catenin Signalweges und hat anti-anabole Effekte auf die Knochenbildung. Mutationen im humanem Sclerostin Gen (*SOST*) führt zu Sclerosteose mit einem massivem Knochenwachstum. Sclerostin defiziente Mäuse besitzen eine erhöhte Knochendichte und Knochenvolumen. Daher werden bereits seit einiger Zeit Sclerostin Antikörper zur Behandlung des Knochenverlustes bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose in klinischen Studien evaluiert. Der Einfluss von Sclerostin in entzündlichen, chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) ist weitestgehend ungeklärt. In unserer Studie konnten wir nun erstmals zeigen, dass die Sclerostin Expression nicht nur auf Osteozyten beschränkt ist, sondern auch durch das inflammatorische Zytokin TNF α in den RA Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (RA FLS) induziert wird. Entgegen den Erwartungen konnten wir zeigen, dass das Fehlen von Sclerostin oder seine Antikörper vermittelte Blockade im humanem TNF transgenem Mausmodell (hTNFtg) der RA nicht den Knochenverlust stoppt, sondern vielmehr mit einer Verschlechterung der Arthritis mit erhöhter Pannusbildung, Knorpelverlust und Knochenerosion einhergeht. Die Hemmung von Sclerostin im Glukose-6-Phosphat-Isomerase (G6PI) induziertem RA Mausmodell konnte nicht die Knochenzerstörung verbessern, jedoch wurde die Schwere der Krankheit im K/BxN Serum Transfer induziertem Mausmodell gemildert. Da das K/BxN Arthritis Modell TNF Rezeptor unabhängig ist vermuten wir, dass Sclerostin eine spezifische Rolle im TNF Signalweg spielt. Darüber hinaus konnte an isolierten FLS von Sclerostin defizienten hTNFtg Mäusen eine erhöhte TNF α vermittelte p38 Aktivierung, ein Schlüsselweg in der Arthritis Entwicklung, festgestellt werden. Im Gegenzug blockierte Sclerostin die TNF α aber nicht die IL-1 vermittelte p38 Aktivierung. Die Hemmung erfolgt unabhängig von β -Catenin, aber abhängig vom Wnt-Korezeptor LRP6.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sclerostin eine protektive Rolle in der TNF-vermittelten, entzündlichen Gelenkzerstörung zu haben scheint. Wir vermuten, dass je stärker die Entzündung TNF abhängig ist, desto schwerer ist der Krankheitsverlauf durch die Hemmung von Sclerostin. Daher sollte die Verwendung von Anti-Sclerostin Antikörpern zur Behandlung von RA Patienten sowie Patienten mit chronischen, TNF abhängigen Komorbiditäten mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.