

Zusammenfassung

Anhand genetischer Studien konnte nachgewiesen werden, dass der heterodimerische Transkriptionsfaktor AP-1 eine Schlüsselfunktion in der Regulation der Knochenhomeostase einnimmt. Es wurde gezeigt, dass c-Fos überexprimierende Mäuse, bedingt durch die Transformation mesenchymaler Knochenvorläuferzellen, Osteochondrosarkomen entwickeln. Durch die Überexpression eines weiteren Proteins der Fos-Familie, Fra-1 wird die Knochenbildungsrate durch erhöhte Aktivität von Osteoblasten gesteigert und infolgedessen Osteosklerose hervorgerufen.

Der Einfluß von Jun Proteinen, die notwendig für Bildung eines funktionalen AP-1 Transkriptionsfaktors sind, wurde bezüglich der Knochenhomeostase noch nicht hinreichend untersucht. Anhand von *junD*^{-/-} Mäusen konnte ich zeigen, dass JunD die Knochenentwicklung im Alter negativ beeinflusst.

Die Rolle von c-Jun hinsichtlich der Knochenhomeostase konnte ich aufgrund ineffizienter Deletion in konditionalen *c-jun* Mäusen nicht untersuchen. Mittels viraler Cre Infektion von Tumorzellen, die von *c-fos tg/c-jun*^{f/f} doppelmutanten Mäusen stammen, konnte ich zeigen, dass c-Jun notwendig für die Proliferation und für das Überleben dieser Zellen ist.

Um den Einfluß von JunD hinsichtlich der c-Fos induzierten Osteosarkom- und der Fra-1 induzierten Osteosklerose-Entwicklung zu bestimmen, kreuzte ich *junD*^{-/-} mit *c-fos tg*- bzw. *fra-1 tg* Mäusen. *fra-1 tg/junD*^{-/-} Doppelmutanten starben bereits *in utero* oder kurz nach der Geburt und konnten daher nicht untersucht werden. *c-fos tg/junD*^{-/-} Mäuse entwickelten deutlich kleinere Tumore. Ferner konnte gezeigt werden, dass durch die Abwesenheit von JunD die Tumor-Induktion nicht beeinflusst wurde. Im Gegensatz hierzu war jedoch das Wachstum des Tumor *in vivo* und *in vitro* abhängig von JunD. Des weiteren wiesen Tumore, denen JunD fehlte eine erhöhte Anzahl an Knochen resorbierenden Zellen (Osteoklasten) auf. Neben der Fähigkeit tumorigene Eigenschaften zu modulieren, beeinflusst JunD die Größe des Tumors demnach auch durch einen veränderten Knochenumbau.

Durch die vorliegende Arbeit wurde gezeigt, dass JunD ein wichtiger Faktor für die Knochenhomeostase ist. Zusätzlich wurde mit dieser Arbeit gezeigt, dass c-Jun und überraschender Weise JunD wichtige Funktionen für die c-Fos induzierte Osteosarkom-Entwicklung übernehmen.