

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Geroderma osteodysplastica (GO; OMIM 231070) ist ein autosomal rezessives segmentales progeroides Syndrom, das durch erhöhte Hautschlaffheit und Osteoporose charakterisiert ist. Durch genetisches Mapping konnten Mutationen in SCYL1BP1 als Basis dieser Erkrankung identifiziert werden. Mittels polyklonaler und monoklonaler Antikörper, die durch Immunisierung mit unterschiedlichen SCYL1BP1 Fragmenten erzeugt worden waren, wurde in Kollokalisations-Studien eine Lokalisation von SCYL1BP1 im medialen/trans Golgi Kompartiment gezeigt. Durch ein Y2H Screening gegen eine Library von kleinen GTPasen konnte aktiviertes Rab6 als spezifischer Interaktionspartner identifiziert werden, ein zentraler Regulator des retrograden und anterograden Golgi-Trafficking. Deletionsmutanten verdeutlichten, dass die Interaktion mit Rab6 durch die Coiled-Coil Domänen von SCYL1BP1 vermittelt wird. Somit ist SCYL1BP1 das erste Mitglied der Golgin Proteinfamilie, das eine erbliche Erkrankung verursacht.

Ein Scyl1bp1-defizientes Mausmodell wurde durch die Insertion einer Gene Trap Kasette in das erste Intron des Scyl1bp1-Gens erzeugt und zeigte Anomalien der Haut und der Knochen, die der humanen Erkrankung ähneln. Eine perinatale Lethalität, vermutlich durch eine respiratorische Insuffizienz auf Grund verzögerter Lungenreifung, verhinderte eine tiefergehende Analyse dieses Phänotyps.

Durch histologische Färbungen mittels verschiedener Lektine wurde in Scyl1bp1-defizienten Mutanten eine starke Verminderung komplexer N-Glykane in der Haut und im Perichondrium des Knochens detektiert. Eine entsprechende Verminderung der komplexen N-Glykane wurde durch MALDI-TOF Massenspektrometrie bestätigt. Die Analyse weiterer Gewebelysate zeigte, dass dieser Glykosylierungsdefekt spezifisch für die betroffenen Gewebe war.

Diese Resultate zeigen, dass progeroide Veränderungen in Haut und Knochen durch den Verlust eines Golgin Proteins verursacht werden können, der zu einem Gewebespezifischen Glykosylierungsdefekt führt.