



## **The influence of Notch over-stimulation on muscle stem cell quiescence**

***versus***

## **proliferation, and on muscle regeneration**

Die Muskelstammzelltransplantation hat ein großes Potential zur Heilung oder Verbesserung der Funktion dystrophen Muskels. Hierfür müssten die vom Patienten gewonnen Muskelstammzellen (Satellitenzellen) molekulargenetisch repariert, ex vivo vermehrt und dann retransplantiert werden. Letzteres stellt ein großes Problem dar, da die Muskelstammzellen in der Kultur schnell ihre Stammzeleigenschaften verlieren.

Der Notch Signalweg ist ein wichtiger Regulator der Satellitenzellen und man hat kürzlich herausgefunden, dass die Aktivität dieses Signalweges wichtig für die Erhaltung der Stammzeleigenschaften ist. Diese Erkenntnis könnte zur Entwicklung neuer Therapieansätze genutzt werden.

Satellitenzellen der Maus wurden frisch aus Muskel isoliert und in Kulturschalen vermehrt, die mit Dll1-Fc, einem Stimulator des Notch-Rezeptors beschichtet waren. Im lebenden Tier wurde die Dll1-Expression an der Oberfläche der Muskelfasern durch Infektion mit einem i.m. injizierten rAAV-Dll1 erreicht. Die Injektion erfolgte in P3 Jungtiere, welche entweder nach 3 oder nach 6 Wochen untersucht wurden. In einem dritten Versuchsmodell wurden erwachsene P21 mdx Mäuse mit dem o.g. Virus injiziert, um den Effekt einer Überstimulation des Notch Signalweges auf den sich regenerierenden Muskel zu untersuchen.

Die Beschichtung der Kulturschalen mit Dll1-Fc bewahrte die Stammzeleigenschaften der Satellitenzellen, welche eine höhere Pax7 Positivität aufwiesen. Gleichzeitig war aber die Proliferationsrate und Differenzierung dieser Zellen erniedrigt.

Während der postnatalen Muskelentwicklung führte die Notch Überstimulation zu einer Vergrößerung des Satellitenzell-Pools, aber auch zu einer reduzierten Muskelmasse, welche auf einer Verkleinerung der nukleären Domäne, nicht aber auf einer verminderten Verschmelzung („Accretion“) der myogenen Progenitorzellen mit der Muskelfaser beruhten. Im adulten Muskel fanden sich eine Erhöhung des Stammzell-Pools und eine Verringerung der Muskelmaße nur bei mdx Mäusen, hingegen nicht bei gesunden Kontrollmäusen.

Zusammenfassend führt eine in vitro und in vivo Stimulation des Notch Signalweges zu einer verbesserten Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion, inhibiert aber die Proliferation und Differenzierung. Die Erhöhung des Stammzellpools und somit des regenerativen Potentials könnte therapeutisch zur Behandlung der Muskeldystrophie genutzt werden.