

ZUSAMMENFASSUNG

Karima RELIZANI:

Myostatin, ein Signalmolekül der TGF- β -Familie, vermittelt seine Wirkung über den Aktivin-Rezeptor-IIIB (ActRIIB) und ist ein extrem starker Hemmer des Skelettmuskelwachstums. Andere Wirkungen des Myostatin, insbesondere die ihm zugeschriebene Regulierung des Muskelenergiestoffwechsels und der energieabhängigen Muskelfunktion, sind noch weithin unerforscht. Ich habe in meiner Arbeit die Folgen einer gestörten ActRIIB-Signalübertragung für den Muskelstoffwechsel anhand zweier Experimentalmodelle untersucht: i) in einem konstitutiven Myostatin-knockout-Mausmodell (*Mstn*^{-/-}) und ii) mittels einer pharmakologischen ActRIIB-Blockade in adulten Mäusen durch Behandlung mit löslichem ActRIIB-Rezeptor. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die *Mstn*^{-/-}-Mäuse unter körperlicher Belastung schnell ermüden. Diese vermehrte muskuläre Ermüdbarkeit geht mit einer verminderten mitochondrialen Atmung und einer molekularen Veränderung zugunsten des glykolytischen Stoffwechsels einher. Diese Veränderungen könnten einer angeborenen Muskelfaserverteilungsstörung zugunsten glykolytischer Fasern zugeschrieben werden, die bei der *Mstn*^{-/-}-Maus typischerweise auftritt. Ich habe deshalb die Auswirkung einer ActRIIB-Blockade in der adulten Maus untersucht und konnte zunächst zeigen, dass es dabei zu keiner Faserverteilungsstörung kommt. Eine ActRIIB-Blockade führt insbesondere im *mdx*-Mausmodell der Muskeldystrophie Duchenne zu einer extremen Belastungsintoleranz. Dies geht einher mit einer pathologischen Serumlaktaterhöhung und zunehmenden Zeichen einer Muskelerkrankung. Ich konnte mittels biochemischer und molekularbiologischer Analysen zeigen, dass eine Inhibierung der ActRIIB-Wirkung sowohl zu einer verminderten Bildung des ATP-Kanalproteins Porin führt, als auch zu einer verminderten Anzahl von Muskelkapillaren und zu einem sich daraus ergebenden Defizit der oxidativen Phosphorylierung. Ich habe weiterhin herausgefunden, dass der ActRIIB-Signalweg wichtige Kontrollgene des Muskelstoffwechsels reguliert, wie z.B. Ppar β , Pgc1 α und Pdk4, wodurch im gesunden Muskel der oxidative Energiestoffwechsel optimiert wird. Zusammenfassend zeige ich in meiner Arbeit, dass die ActRIIB-Blockade eine metabolische Muskelerkrankung hervorruft. Diese tritt besonders bei einer vorgeschädigten dystrophen Skelettmuskulatur auf, da bei dieser Erkrankungsgruppe schon vor Behandlung eine metabolische Schädigung besteht. Aufgrund meiner Ergebnisse kann ich die Anwendung einer ActRIIB-Blockade als Therapiestrategie für Muskelerkrankungen nicht empfehlen.