



ZUSAMMENFASSUNG

Wachstumsfaktoren der TGF- β -Superfamilie sind an allen Phasen der pränatalen Myogenese beteiligt und sind zur Erhaltung der Muskelmasse im adulten Alter erforderlich. Morphogenetische Proteine des Knochens (bone morphogenetic proteins - BMPs) sind als Mitglieder der TGF- β -Subfamilie wichtige Signale, die die embryonale und fötale Entwicklung der Muskulatur regulieren. Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle der BMP-Signalkaskade in den Stammzellen des postnatalen Muskels, den sogenannten Satellitenzellen. Diese Zellen sind für das Wachstum der Skelettmuskulatur im frühen postnatalen Alter verantwortlich. Ihre Aktivierung, Proliferation, Selbsterneuerung und Differenzierung wird durch Signalmoleküle gesteuert. Ich konnte zeigen, dass die BMPs sowohl Satellitenzell-abhängiges Wachstum in postnatalen Fasern regulieren als auch die Generierung von neuen Satellitenzellen. Nach der Blockade des BMP-Signalweges beobachtete ich, dass die Vorläuferzellen der Myogenese in den Ruhezustand versetzt wurden und den Prozess der Differenzierung nicht einleiten konnten. Allerdings genügte die Zugabe von BMP4, um das Myogenese-Programm zu reaktivieren.

Der BMP-Signalweg wirkt nicht nur ausschliesslich auf Satellitenzell-abhängiges Wachstum der Muskelfasern, sondern beeinflusst die Muskelgröße auch durch einen Satellitenzellunabhängigen Mechanismus. Ich stellte fest, dass BMPs hypertroph wirkten und vor Muskelatrophie schützten, die durch Denervierung induziert wurde. Unter solchen Bedingungen hemmen BMP-Signale die Expression der E3-Ubiquitin-Ligase Fbxo30. Im Weiteren analysierte ich die Interaktion zwischen Myostatin und BMP-Signalkaskaden. Myostatin ist ebenfalls ein Mitglied der TGF- β -Superfamilie, das jedoch andere Rezeptoren bindet als BMPs. Mäuse mit Myostatinmutation haben sehr große Muskeln, und die Arbeit von anderen Gruppen zeigte, dass Myostatin bei der Regulierung der Muskelmasse im erwachsenen Alter in einer Satellitenzell-unabhängigen Weise agiert. Ich konnte zeigen, dass die Muskelfunktion bei Myostatin-defizienten Mäusen von Geschlecht und Alter abhängt. In Abwesenheit von Myostatin wird die Muskelhypertrophie komplett durch den BMP-Signalgebung getragen. Denervierung von Muskeln bei Myostatin-defizienten Mäusen führt zu einer starken Muskelatrophie, die durch Hemmung der BMP-Signalkaskade verstärkt wird. Der BMP Signalweg ist daher ein essentielles hypertrophes Signal im erwachsenen Muskel und wirkt dominant über die Myostatin-Signalkaskade.

Zusammenfassend konnte ich zeigen, dass der BMP-Signalweg ein Satellitenzellabhängiges und -unabhängiges Muskelwachstum steuert, als auch die Erhaltung der Skelettmuskulatur im Adulten kontrolliert.