

Diplomarbeit

**Vergleich von Pharmazeutischer und Genetischer  
Inhibition von Myostatin**

eingereicht von

**Reinhard Braunstein**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Physiologie & Pathophysiologie**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Andreas Rössler

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med Dr.med.univ. Nandu Goswami,

MMedSci PhD.

Graz, 27.02.2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 27.02.2024*

*Reinhard Braunstein eh.*

## **Vorwort**

Der folgende Text verwendet bei Anreden und Personenbezeichnungen statt männlicher und weiblicher Form den Genderstern um Geschlechtervielfalt auszudrücken. Der Genderstern wird vom Screenreader als 'Stern', 'Pause' oder 'Asterisk' vorgelesen, oder auch gar nicht gelesen.

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich beim Schreiben meiner Diplomarbeit und bei meinem Studium unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Prof. Andreas Rössler, der sich meines Themas annahm und es mir ermöglichte, über ein Thema zu schreiben, das mich wirklich begeisterte.

Mit seiner fachlichen Unterstützung und seiner Geduld wurde mir die Diplomarbeit um ein Vielfaches leichter gemacht.

Ein ebenso herzlicher Dank gebührt meiner Familie, die mir stets Geborgenheit und Liebe geschenkt hat.

Nur dank ihrer Hilfe konnte ich mich so intensiv meinem Studium widmen und auch die schweren Phasen meistern. Ich bin ihnen zutiefst dankbar.

Ein weiterer wichtiger Pfeiler meines Studiums war der Rückhalt meiner Freunde. Die vielen schönen gemeinsamen Momente haben mir stets Lebensfreude geschenkt und machten mein Studium zu einem wunderschönen Abschnitt meines Lebens. Mit offenen Ohren und aufmunternden Worten haben wir gemeinsam alle Herausforderungen des Studiums gemeistert.

All diese Leute in meinem Leben zu haben, ist ein Privileg, für das ich unendlich dankbar bin. Die Fertigstellung meiner Diplomarbeit markiert nicht nur einen persönlichen Meilenstein, sondern ist das Resultat einer kollektiven Anstrengung, für die ich mich von Herzen bedanken möchte.

Mit aufrichtiger Dankbarkeit,

Reinhard Braunstein

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Myostatin wurde bereits vor über 20 Jahren als potenter negativer Regulator von Muskelmasse entdeckt. Diese Funktion machte das Myokin zu einem vielversprechenden Kandidaten als Ansatzpunkt für mögliche Interventionen bei Krankheiten, die mit Muskelatrophie assoziiert sind. Inzwischen wurden viele verschiedene Wege erforscht, um Myostatin zu beeinflussen und therapeutisch zu nutzen. Die vielfältigen Therapien unterscheiden sich dabei in ihrer Funktionsweise, ihren Nebenwirkungen, ihrem Sicherheitsprofil sowie ihrer klinischen Effektivität.

**Ziel:** Diese Diplomarbeit vergleicht zwei grundlegend unterschiedliche Ansätze der Hemmung von Myostatin: genetische und pharmazeutische Inhibition. Die wichtigsten Therapeutika beider Gruppen werden anhand ihrer Funktionsweise, Nebenwirkungen, Sicherheitsprofile sowie klinischen Effektivität verglichen. Basierend auf diesem Vergleich wird der Stellenwert der Inhibitoren im klinisch-therapeutischen Setting sowie im Sport bewertet.

**Material und Methoden:** Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Die Auswahl der wichtigsten Therapeutika erfolgte anhand des Fortschritts der klinischen Forschung. Für 4 Wirkstoffe wurde eine weitere, vertiefende Literaturrecherche vorgenommen. Nach Screening der Abstracts von initial 414 Arbeiten wurden 42 eingeschlossen und für die Forschungsfrage berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Die Forschung zu pharmazeutischer Inhibition ist sehr viel weiter fortgeschritten als zu genetischer Inhibition. Der einzige genetische Inhibitor hat nicht genügend Evidenz, um definitive Aussagen zuzulassen. Obwohl er in der bisherigen Studie vielversprechende Ergebnisse bezüglich Sicherheit, Nebenwirkungen und Effektivität zeigt, wurde seit 2017 keine weitere Forschung zu genetischer Inhibition veröffentlicht. Alle untersuchten pharmazeutischen Wirkstoffe hingegen zeigen ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und gute klinische Effektivität, wobei sich die Wirkungen und somit die Anwendungsgebiete unterscheiden.

**Diskussion:** Pharmazeutische Inhibitoren sind aktuell den genetischen weit voraus. Mit Luspatercept erhielt ein Wirkstoff sogar bereits klinische Zulassung zur Behandlung des myelodysplastischen Syndroms. Auch zur Behandlung des pulmonalen Hypertonus und von Beta-Thalassämien könnten Myostatininhibitoren bald in den klinischen Alltag Einzug halten. Im Sport sind Myostatininhibitoren noch nicht relevant.

## Abstract

**Background:** Myostatin was discovered over 20 years ago as a potent negative regulator of muscle mass. This function made the myokine a promising candidate for potential intervention in diseases associated with muscle wasting. Since then, many different ways of manipulating myostatin and using it therapeutically have been explored. The different therapies differ in their mode of action, side effects, safety profile and clinical efficacy.

**Aim:** This work compares two fundamentally different approaches to myostatin inhibition: genetic and pharmaceutical inhibition. The main therapeutic agents of both groups will be compared in terms of their mode of action, side effects, safety profile and clinical efficacy. On the basis of this comparison, the significance of the inhibitors in the clinical-curative setting and in sport will be assessed.

**Materials and methods:** A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases to answer the research question. The selection of the most important therapeutic agents was based on the progress of clinical research. A further in-depth literature search was conducted for 4 agents. After screening the abstracts of an initial 414 papers, 42 were included and considered for the research question. considered for the research question.

**Results:** Research into pharmaceutical inhibition is much more advanced than that into genetic inhibition. The only genetic inhibitor does not have enough evidence to be definitive. Although it has shown promising results in terms of safety, side effects and efficacy in the trial so far, no further research on genetic inhibition has been published since 2017. In contrast, all of the pharmaceutical agents studied have a favourable safety profile and good clinical efficacy, although the effects and therefore the areas of application vary.

**Discussion:** Pharmaceutical inhibitors are currently far ahead of genetic inhibitors. Luspatercept, an active substance, has already received clinical authorisation for the treatment of myelodysplastic syndrome. Myostatin inhibitors could also soon find their way into everyday clinical practice for the treatment of pulmonary hypertension and beta-thalassemia. Myostatin inhibitors are not yet relevant in sport.

## **Bereits erfolgte Veröffentlichungen**

Keine bisherigen Veröffentlichungen.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Danksagungen .....	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract.....	VII
Bereits erfolgte Veröffentlichungen .....	VIII
Inhaltsverzeichnis.....	IX
Abkürzungen und deren Erklärung.....	XII
Abbildungsverzeichnis.....	XVII
Tabellenverzeichnis.....	XVIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Relevanz des Themas .....	1
1.2 Theoretische Grundlagen von Myostatin.....	3
1.2.1 Physiologische Rolle.....	3
1.2.1.1 Skelettmuskulatur.....	3
1.2.1.2 Fettgewebe .....	14
1.2.1.3 Knochen.....	17
1.2.1.4 Herzmuskulatur .....	19
1.2.2 Synthese und Struktur .....	21
1.2.3 Genetik .....	23
1.2.4 Regulationsmechanismen .....	24
1.2.4.1 Transkriptionell.....	24
1.2.4.2 Posttranskriptionell.....	25
1.2.4.3 Epigenetisch.....	26
1.2.4.4 Posttranslationell.....	27
1.2.5 Assoziation zu Krankheiten .....	29

1.2.5.1	Sarkopenie .....	37
1.2.5.2	Adipositas und Diabetes mellitus 2 .....	38
1.2.5.3	Kachexie .....	39
2	Material und Methoden.....	42
3	Ergebnisse .....	48
3.1	Pharmazeutische Inhibition .....	48
3.1.1	Bimagrumab .....	48
3.1.1.1	Funktionsweise .....	49
3.1.1.2	Sicherheit und Nebenwirkungen .....	50
3.1.1.3	Effektivität.....	53
3.1.2	Sotatercept .....	56
3.1.2.1	Funktionsweise .....	57
3.1.2.2	Sicherheit und Nebenwirkungen .....	58
3.1.2.3	Effektivität.....	62
3.1.3	Luspatercept.....	65
3.1.3.1	Funktionsweise .....	67
3.1.3.2	Sicherheit und Nebenwirkungen .....	68
3.1.3.3	Effektivität.....	71
3.2	Genetische Inhibition.....	74
3.2.1	Funktionsweise .....	74
3.2.2	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	75
3.2.3	Effektivität .....	76
4	Diskussion.....	79
4.1	Vergleich Pharmazeutischer und Genetischer Inhibition.....	79
4.1.1	Wirkmechanismus .....	79
4.1.2	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	81

4.1.3	Effektivität.....	82
4.2	Implikationen für die Anwendung in der Medizin.....	83
4.3	Implikationen für die Anwendung im Sport.....	84
	Literaturverzeichnis .....	86

## Abkürzungen und deren Erklärung

6MGT	6-Minuten-Gehtest
ActRII	Activin Responsive Type II Rezeptor
ACVR2	Activin Responsive Type II Rezeptoren
AK	Antikörper
Akt	Protein Kinase B
ALK	Activin Receptor Type-1
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALT	Alanin-Aminotransferase
Arg	Arginin
AS	Aminosäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
bHLH	Basis Helix Loop Helix
BMD	Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener
BMD	Muskeldystrophie Typ Becker
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMP-1/TLD	Bone Morphogenetic Protein-1/Tolloid
BMPR	Bone Morphogenetic Protein Rezeptor
BRD4	Bromodomain Protein 4
C/EBP $\alpha$	CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha
C/EBP $\delta$	CCAAT/Enhancer Binding Protein Gamma
CANNTG	Basenabfolge Cytosin-Adenin-Beliebig-Beliebig-Thymin-Guanin
CDK2	Cyclin-Dependent Kinase 2
Cdkn1a	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor
CKD	Chronische Nierenerkrankung

CMD1A	Kongenitale Muskeldystrophie mit primärem Merosinmangel
CMT	Charcot-Marie-Tooth Krankheit
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
Cpt1b	Carnitine Palmitoyltransferase 1 B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBA	Diamond-Blackfan-Anämie
DM2	Diabetes Mellitus Typ 2
DMD	Muskeldystrophie Duchenne
E-box	Enhancer Box
EPO	Erythropoetin
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinases
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinases
FBXO32	F-Box Only Protein 32
Fc	Fragment crystallizable
FFM	Fettfreie Masse
FoxO	Forkhead Box O
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
FST	Follistatin
GASP-1	Growth and Differentiation Factor-Associated Serum Protein-1
GATA1	GATA-binding factor 1
GDF8	Growth Differentiation Factor 8
GF	Growth Factor
GRIP1	Glutamate Receptor Interacting Protein 1
GTPase	Guanosintriphosphatase

Gαq	Gq Protein Alpha Subunit
Gαs	Gs Protein Alpha Subunit
Hb	Hämoglobin
HES1	Hairy and Enhancer of Split-1
HES5	Hairy and Enhancer of Split-5
HEY1	Hairy/Enhancer-of-Split Related with YRPW Motif 1
HIBM	Hereditäre Einschlusskörper Myositis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
JAK	Janus Kinasen
kb	Kilobasen
kDA	Kilodalton
LGMD	Gliedergürteldystrophie
LH	Luteinisierendes Hormon
MAFbx	Muscle Atrophy F-box gene
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEF2	Myocyte Enhancer Factor 2
miRNA	Micro Ribonucleic Acid
MKK	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanz
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MuRF-1	Muscle RING-Finger Protein-1

Myf5	Myogenic Factor 5
MyoD	Myoblast Determination Protein 1
MyoG	Myogenin
NFAT3	Nuclear Factor of Activated T-Cells 3
NF-kb	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells
NM	Nemalin-Myopathie
nT-ProBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OSV	Oberschenkelvolumen
p21	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1
p38MAPK	p38 Mitogen-Activated Protein Kinases
PAH	Pulmonale Arterielle Hypertonie
Pax7	Paired Box Protein Pax-7
Pdk4	Pyruvate Dehydrogenase Lipoamide Kinase Isozyme 4
Pgc1 $\beta$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
Pgc1 $\alpha$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PPAR $\gamma$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
Ppar $\beta$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta
pTEFb	Positive Transcription Elongation Factor Complex
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
Rgs2	Regulator of G-Protein Signaling 2
RS	Ringsideroblasten
Ser	Serin
sIBM	Sporadische Einschlusskörper Myositis

sIFA	sIBM Physical Functioning Assessment
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMAD	Small Mothers Against Decapentaplegic
SMYD	Su(Var)3-9, Enhancer-of-zeste and Trithorax (SET) and Myeloid, Nervy, and DEAF-1 (MYND) Domain
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
sTfR1	soluble transferrin receptor
TAK	Transforming Growth Factor $\beta$ -Activated Kinase
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
TIF1 $\gamma$	transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$
TNF- $\alpha$	Tumour Necrosis Factor Alpha
Wnt	Wingless and Int-1
wt	Wild-Type
XLMTM	X-Chromosomale Myotubuläre Myopathie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich von Mäusen mit normalen Myostatinlevel (oben) zu Mäusen mit einem genetischen Myostatindefekt (unten) .....	2
Abbildung 2: Überblick der wichtigsten zellulären Signalpfade von Myostatin in Myozyten.....	13
Abbildung 3: Überblick über das Myostatin-Protein und die verschiedenen Schritte bis zu seiner aktiven Form.....	22
Abbildung 4: Angepasstes PRISMA Flowchart.....	44
Abbildung 5: Auswirkungen von rAAV1.CMV.huFollistatin344 auf den 6MGT .....	78

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Assoziation von Myostatinlevel mit unterschiedlichen Zuständen von Muskelschwund und neuromuskulären Krankheiten. ....	31
Tabelle 2: Wirkung von Myostatin in verschiedenen Zuständen von Muskelschwund und neuromuskulären Krankheiten .....	36
Tabelle 3: Eingeschlossenen Myostatininhibitoren .....	45
Tabelle 4: Ausgeschlossene Myostatininhibitoren.....	47
Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Bimagrumab.....	49
Tabelle 6: Nebenwirkungen von Bimagrumab.....	52
Tabelle 7: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Sotatercept .....	57
Tabelle 8: Nebenwirkungen von Sotatercept.....	61
Tabelle 9: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Luspatercept .....	66
Tabelle 10: Nebenwirkungen von Luspatercept .....	70
Tabelle 11: Ergebnisse der Literaturrecherche zu rAAV1.CMV.huFollistatin344..	74
Tabelle 12: Nebenwirkungen von rAAV1.CMV.huFollistatin344.....	76

# 1 Einleitung

## 1.1 Relevanz des Themas

Myostatin, auch growth differentiation factor 8 GDF8 genannt, ist ein Wachstumsfaktor aus der transforming growth factor beta TGF- $\beta$ -Superfamilie. Es ist einer der wichtigsten Inhibitoren von Muskelwachstum im menschlichen Organismus. Als Myokinin wird es bei Bewegung und Kontraktion von Muskelzellen/Myozyten aus diesen ausgeschüttet.

Seine primäre Rolle ist die Hemmung von myozytärer Hypertrophie und Hyperplasie. Neben dieser Funktion übt es aber auch Effekte auf Fettgewebe, Knochen und Herzmuskelzellen aus.

Erstes Interesse an Myostatin entstand nach einer Studie, in welcher Myostatin in Mäusen genetisch inhibiert wurde. Die Mutanten-Mäuse zeigten ein Vielfaches der Muskelmasse von normalen Mäusen.

Myostatin wurde Subjekt intensiver Forschung, um das Myokinin therapeutisch nutzen zu können. Die Hoffnung ist es, Patient\*innen, die aufgrund von Krankheit oder Alter an Muskelschwund leiden, helfen zu können.

Auch für den Leistungssport ist es spannend, ob durch Beeinflussung von Myostatin die Muskelmasse und -kraft gesteigert werden kann. Das stellt auch Dopingkontrollen in der Zukunft vor neue Herausforderungen.

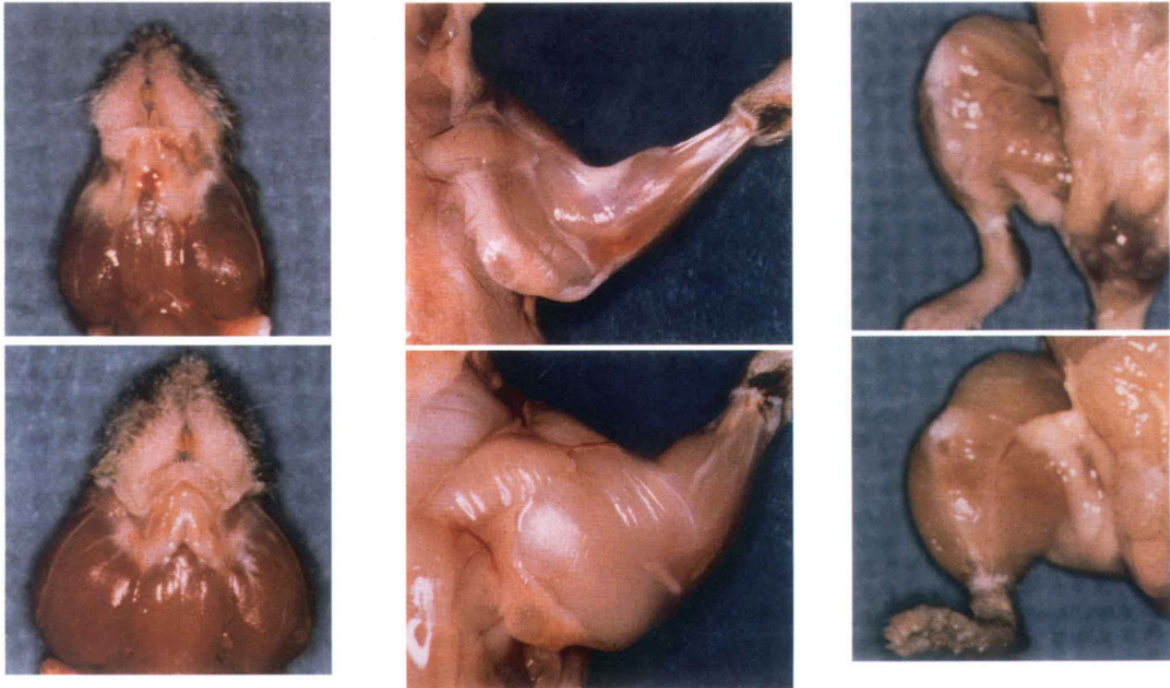
In der bisherigen Forschung an Myostatin wurden zwei grundlegend verschiedene Zugänge gewählt, um dessen Wirkung zu hemmen: pharmazeutische und genetische.

In dieser Arbeit werden unter pharmazeutischen Interventionen all jene verstanden, die Myostatin in irgendeiner Form daran hindern, dass es an seinem Rezeptor wirken kann. Genetische Interventionen werden als all jene definiert, die dauerhaft das Erbgut verändern, um Myostatin zu unterdrücken.

Seitdem Myostatininhibitoren auch an Menschen erforscht werden, entstanden viele Studien, die einzelne Wirkstoffe untersuchten. Ein Vergleich zwischen pharmazeutischen und genetischen Inhibitoren wurde aber noch nicht veröffentlicht.

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es relevante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt und welche Rückschlüsse man daraus für weitere Forschung ziehen kann.

Mit einer Literaturrecherche kann ein qualitativer Überblick über den Stand der Forschung erhoben werden, der als Basis für den Vergleich dienen wird.



**Abbildung 1: Vergleich von Mäusen mit normalen Myostatinlevel (oben) zu Mäusen mit einem genetischen Myostatindefekt (unten) (1)**

## **1.2 Theoretische Grundlagen von Myostatin**

### **1.2.1 Physiologische Rolle**

#### **1.2.1.1 Skelettmuskulatur**

##### **1.2.1.1.1 Funktion**

Die Wirkung von Myostatin auf Myozyten wurde erstmals in Mäusen beobachtet, bei welchen das Gen für Myostatin homozygot deaktiviert wurde (bezeichnet als Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse). Die Mäuse fielen im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit unveränderten, normalen genetischen Eigenschaften (wild-type wt) vor allem durch Muskelhyperplasie (mehr Myozyten) und -hypertrophie (größere Myozyten) auf.

Das codierende Gen MSTN und Myostatin konnte in diesen Tierversuchen von der Embryogenese an für die gesamte Lebensdauer der Tiere nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Myostatin einen inhibierenden Effekt auf Myozytenhyperplasie und -hypertrophie ausübt und eine Rolle sowohl in der Myogenese als auch in der Funktion von adulten Myozyten spielt. (1)

Eine Beteiligung an der Myogenese konnte bereits durch dieselbe Studie als bewiesen betrachtet werden. Durch histologische Analyse der Myozyten konnte festgestellt werden, dass die Zunahme an Muskelmasse vor allem auf Hyperplasie zurückzuführen ist. In Mäusen mit homozygoter Myostatindeletion konnten bis zu 86 % mehr individuelle Muskelzellen nachgewiesen werden als in wt-Mäusen. Die durchschnittliche Muskelfaserdicke stieg je nach Muskel jedoch nur um 7–22 %. In Säugetieren findet Muskelzellhyperplasie jedoch beinahe ausschließlich pränatal und unmittelbar postnatal statt. (2)

Myostatin scheint während der Embryogenese die Ausdifferenzierung von teilungsfähigen Muskelzellvorläuferzellen voranzutreiben. Nach vollzogener Differenzierung teilen sich diese Zellen nicht mehr und deren Anzahl wird somit durch Myostatin begrenzt. (3)

Die Rolle von Myostatin im adulten Tier und Menschen konnte ebenso mit Studien untersucht werden. Postnatale Deletion des MSTN-Gens führte zu Vermehrung der Muskelmasse, jedoch ohne myozytäre Hyperplasie. Bei Mäusen konnte durch Injektion von Myostatin-Antikörpern, spaltungsresistenten Myostatin-Prodomänen oder löslichen Myostatin-Rezeptoren eine Steigerung der Muskelmasse erreicht werden. (4–7)

Auch der gegenteilige Effekt, also eine Myozytenhypoplasie und -hypotrophie durch Steigerung der Myostatinwirkung, konnte nachgewiesen werden. In Tierstudien wurde Myostatin transgenetisch überexprimiert oder sogar direkt injiziert und führte zu der erwarteten Reduktion in Muskelmasse. (8,9)

Weiters konnte eine positive Korrelation zwischen zirkulierendem Myostatin und Verlust von Muskelmasse in alternden Mäusen observiert werden. (10,11)

Neben dem Einfluss auf Muskelzellanzahl und -masse ist Myostatin auch an der Regulation des Muskelfasertyps beteiligt.

Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse zeigen eine Verringerung von langsamen Typ I und Typ IIA Fasern und einen anteilhaften Anstieg an schnellen Typ IIB Fasern. (12)

Dieser Einfluss kann aber nur pränatal ausgeübt werden. Postnatale Behandlung mit Myostatin-Inhibitoren führt zu keiner Veränderung der Muskelfaserkomposition von Skelettmuskeln. (13,14)

Myostatin scheint auch einen Einfluss auf die Funktion von Myozyten zu haben. Dieser lässt sich teilweise, aber nicht zur Gänze durch das veränderte Verhältnis von Muskelfasertypen erklären. (15)

Noch ist unklar, welchen Effekt Myostatin auf die Muskelkraft hat. Verschiedene Studien haben die Kraft von Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse gemessen und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse mehr Griffkraft hatten als wt-Mäuse. Dieser Anstieg war jedoch verhältnismäßig kleiner als der Anstieg in Muskelmasse. (6,16,17)

Amthor et al beschrieben 2007, dass Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse keine Kraftsteigerung zeigten, sondern gleich stark waren wie ihre wt-Vergleichsgruppe.

Diesen Ergebnissen ist gemein, dass die spezifische Kraft (maximale isometrische Kraft geteilt durch die Querschnittsfläche) von Muskelfasern oder ganzen Muskeln in Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen niedriger ist als in wt-Mäusen.

Ob jedoch trotzdem eine Steigerung der anwendbaren Muskelkraft durch Inhibition von Myostatin zu erzielen ist, bleibt unklar. Mögliche Erklärungen für die heterogenen Testergebnisse sind Unterschiede der Testmethoden sowie der untersuchten Muskeln. (15)

Nachfolgende Studien ergaben außerdem, dass Skelettmuskeln von myostatindefizienten Mäusen außerordentlich leicht ermüdbar sind. Der Muskelstoffwechsel wird von aerob vermehrt zu anaerober Energieproduktion verschoben. Es kommt zu Reduktion von Mitochondrien und Kapillaren, somit verminderter Zellatmung belastungsinduzierter Laktatazidose.

Die Muskeln haben durch ihre Hypermuskularität außerdem einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, was die metabolischen Kosten für Bewegung zunehmend erhöht. (13)

Dieser Effekt konnte sowohl in Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen wie auch in Mäusen mit postnataler Myostatindeletion nachgewiesen werden, was belegt, dass der Effekt nicht nur durch Veränderung des Muskelfasertyps in der Myogenese bedingt ist, sondern auch bei normaler Fasertypverteilung durch Myostatindefizienz entsteht. (12,18)

Noch umstritten ist die Rolle von Satellitenzellen bei der Funktion von Myostatin. Satellitenzellen sind kaum ausdifferenzierte Muskelstammzellen, die im Gegensatz zu den ausdifferenzierten Myozyten noch teilungsfähig sind. Sie liegen im Muskel um die Myozyten und sind bedeutend für Muskelregeneration und -regulation. (19) Studien lieferten aber widersprüchliche Ergebnisse im Zusammenhang mit Myostatin.

Myostatin und sein wichtigster Rezeptor Activin responsive type II B ActRIIB konnten in Satellitenzellen von Mäusen nachgewiesen werden. (20) Myostatin unterdrückt außerdem die Exprimierung von Pax7, einem Transkriptionsfaktor, der die Satellitenzell-Selbsterneuerung positiv beeinflusst. (21)

Weiters konnte in Myostatin-Knockout-Mäusen eine verbesserte Muskelregeneration und verminderte Fibrosierung beobachtet werden, beides Funktionen, die hochgradig mit der Satellitenzellfunktion assoziiert sind. (22)

Andere Studien hingegen lieferten Daten, die darauf hinweisen, dass Myostatin keinen oder nur einen begrenzten Effekt auf Satellitenzellen hat. Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse zeigen Muskelfaserhypertrophie ohne einen Anstieg der Satellitenzellanzahl oder der Myonuklei (Zellkerne in den Muskelfasern). Auch Experimente mit postnataler Deletion von Myostatin kamen zu diesem Ergebnis. (23) Myostatin-induzierte Hypertrophie konnte auch nicht durch Depletion der Satellitenzellen gehemmt werden. (24) Die Ergebnisse legen nahe, dass die myostatininduzierte Hypertrophie satellitenzellunabhängig stattfinden kann.

Der Grund für diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse ist noch nicht geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Unterschiede in den Studiendesigns (verschiedene Zellkulturen, Proteine, Versuchsablauf, in vivo oder in vitro) ursächlich dafür sind. (25) Es ist auch denkbar, dass die Ergebnisse gar nicht in Widerspruch zueinanderstehen, sondern lediglich verschiedene Funktionswege von Myostatin widerspiegeln.

Es ist außerdem zu erwähnen, dass zunehmend mehr Studien suggerieren, dass Myostatin seine Wirkung auf Skelettmuskulatur nicht nur durch seine Wirkung auf die Myozyten selbst ausübt, sondern auch durch Beeinflussung von Fibroblasten und Makrophagen. Myostatin könnte somit direkt einen Effekt auf Fibrosierung haben und nicht nur über die Wirkung auf Satellitenzellen. Dies bietet eine mögliche Erklärung für den Einfluss von Myostatin auf Fibrosierung, unabhängig von Satellitenzellen. (22,26,27)

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Myostatin nach heutigem Wissenstand invers mit Muskelmasse und Muskelzellanzahl korreliert. Es übt eine positive Wirkung auf oxidativen Metabolismus und Ausdauerkapazität in der Skelettmuskulatur aus. Diese Effekte werden über mehrere agonistische Wege erreicht. Myostatin ist ein maßgeblicher Regulator der Myogenese, wo es die Proliferation und Differenzierung von Muskelvorläuferzellen inhibiert und somit die Anzahl der Myozyten begrenzt sowie einen Shift des Muskelzelltyps hin zu Typ I und Typ IIA verursacht.

Diese Ergebnisse beruhen vor allem auf Studien an Mäusen. Dass sie sich aber so auch auf den Menschen umlegen lassen, wurde durch interventionelle und beobachtende Studien bestätigt (siehe 1.2.5 Assoziation zu Krankheiten) sowie durch einen Fallbericht über ein deutsches Kind mit einer Myostatin loss-of-function Mutation. (28) Diese Ergebnisse gaben Anlass, die Beeinflussung von Myostatin als mögliche Therapie in Erwägung zu ziehen.

Außerdem scheinen Form und Funktion von Myostatin, so wie bei den meisten Vertretern der TGF- $\beta$ -Superfamilie, über viele Spezies hinweg genetisch erhalten zu sein. (1)

Mutationen, die zu einem hypermuskulösen Phänotypen führen, konnten inzwischen bei Mäusen, Kühen, Hunden und Menschen nachgewiesen werden. (1,28–30)

### **1.2.1.1.2 Signaltransduktion**

Die Wirkung von Myostatin auf Myozyten wird über verschiedene Signalkaskaden vermittelt. Diese lassen sich grob unterteilen in den kanonischen SMAD-vermittelten und die nicht-kanonischen, nicht-SMAD-vermittelten Signalwege. (25) Der Weg über die SMAD-Proteine ist als gängiger Signalpfad anerkannt, allerdings wurden in den vergangenen Jahren mehr und mehr andere Signalkaskaden entdeckt, die auch für die Wirkung von Myostatin mitverantwortlich sind. Die quantitativen Anteile auf die Wirkung können noch nicht eingeschätzt werden. (25)

Nicht alle bisher entdeckten Signalpfade können jedoch klar in eine dieser beiden Gruppen eingeteilt werden, da viele Interaktionen zwischen verschiedenen Signalkaskaden bestehen und manche Signalkaskaden noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden sind. Die Einteilung stellt daher nur eine Interpretation des aktuellen Wissensstands dar.

#### **1.2.1.1.2.1 SMAD-vermittelt**

SMADs sind eine Gruppe von strukturähnlichen Proteinen, die die primären interzellulären Signalproteine für die TGF- $\beta$ -Superfamilie darstellen. Rezeptorregulierte SMADs (R-SMADs) werden aktiviert, wenn ein TGF- $\beta$ -Protein extrazellulär an einen Rezeptor bindet. Die aktivierten SMADs können dann in den Zellkern transportiert werden, um dort als Transkriptionsfaktoren zu wirken und somit die Wirkung des TGF- $\beta$ -Proteins, unter anderem Myostatin, auszulösen. (31)

Das aktive Myostatindimer bindet an zwei Activin responsive type II Rezeptoren ActRII, auch Type II Serine/Threonine Kinase-Rezeptoren genannt. Dabei besteht eine höhere Affinität des Dimers zu dem Subtyp ActRII B als zu ActRII A. (32)

Das Heterotetramer aus Liganden und Typ II Rezeptoren bindet dann an zwei weitere Rezeptoren, entweder ALK4- oder ALK5-Rezeptoren und phosphorylieren sie. (33,34)

Durch die Phosphorylierung werden ALK4/5 in ihrer Funktion als Kinase aktiviert. Sie phosphorylieren die Signalproteine SMAD2 oder SMAD3.

Je zwei aktivierte SMAD2 oder 3 Proteine bilden mit SMAD4, einem Co-SMAD, das vielen SMAD-Signalwegen gemein ist, ein Heterotrimer, welches in den Zellkern transportiert wird. Dort kann es die Wirkung von Myostatin durch Modulation von Genexpression ausüben. (32,33,35) SMAD2 und 3 scheinen dabei größtenteils überlappende Funktionen zu haben, einzelne Transkriptions-faktoren werden jedoch spezifisch von SMAD2 oder 3 inhibiert/desinhibiert.

SMAD3 unterdrückt die Aktivität und Expression der myogenen Regulationsfaktoren MyoD und MyoG. Sie induzieren die Differenzierung von Fibroblasten zu Myozyten und sind so essentieller Teil der Myogenese. Weiters vermitteln die Proteine die Entwicklung einer Muskelzelle zu schnellen (Typ IIB) Muskelfasern. (25,36,37)

SMAD3 verhindert außerdem die Bindung von Myocyte Enhancer Factor 2C MEF2C an seinen Coaktivator GRIP-1, wodurch die transkriptionelle Aktivität von MEF2C unterdrückt wird. (38) Auch MEF2C ist bei der Entwicklung des Muskelfasertyps beteiligt und reguliert Gene der myogenen und vaskulären Zellentwicklung.

Ein weiterer erforschter Signalpfad ist die Regulation der E3 Ubiquitin-Ligasen MuRF-1 (Trim63) und Atrogin-1 (MAFbx/Fbxo32). Diese Enzyme katalysieren proteosomale Degradation von Proteinen und führen somit zur Atrophie von Skelettmuskelmasse. In kachektischen Patient\*innen ist eine vermehrte Expression dieser Ligasen zu sehen.

SMAD2/3 erhöht die Expression dieser Proteine synergistisch mit Forkhead Box O FoxO, um die Expression dieser Proteine zu erhöhen. (39–41) Die Induktion der Enzyme kann aber auch in Abwesenheit von SMADs alleinig über FoxO1 vermittelt werden. (42–44)

Das Protein mTOR wird durch SMAD3 indirekt gehemmt, indem SMAD3 durch Reduktion der Expression von microRNA-29 die Expression des Proteins PTEN erhöht, welches mTOR hemmt. (45) Es steht auch in Frage, ob durch FoxO1 mTOR gehemmt wird. (46)

mTOR ist ein zentraler Regulator von anabolen Stoffwechselfaden und ein potenter Stimulator von Muskelhypertrophie und -hyperplasie.

Die Unterdrückung von mTOR ist mit hoher Wahrscheinlichkeit einer der zentralen Mechanismen, durch welche Myostatin postnatal die Skelettmuskulatur beeinflusst.

Es sind zwei negative Feedbackschleifen bekannt, über welche Myostatin seine eigene Funktion herabreguliert.

Das Protein Akt aus dem IGF-1/PI3K/Akt/mTOR-Signalpfad interagiert mit SMAD3, wodurch SMAD3 an der Phosphorylierung, Interaktion mit SMAD4 und Translokation in den Zellkern gehindert wird. (47,48) Akt behindert auch die Translokation in den Zellkern von FoxO-Transkriptionsfaktoren.(49)

Weiters führen SMAD2/3 zu einer verstärkten Expression des SMAD7-Gens. SMAD7 ist das einzige inhibitorische SMAD und hemmt die Phosphorylierung von SMAD2 oder 3 durch ALK4/5. (25)

#### **1.2.1.1.2.2 nicht-SMAD-vermittelt**

Neben den R-SMADs konnte nachgewiesen werden, dass mehrere mitogen-activated protein kinases MAPK durch die extrazelluläre Bindung von Myostatin phosphoryliert und folglich aktiviert werden: Januskinasen JAK, p38 mitogen-activated protein kinases p38MAPK und Extracellular signal-regulated Kinases ERK1/2. (50–52)

Myostatin aktiviert JAKs über die TAK1-MKK4 Kaskade. (35) Verschiedene Januskinasen übernehmen verschiedene Rollen in der Myogenese. JAK1 ist ein Regulator der myoblastären Proliferation. JAK2 und JAK3 hingegen sind primär an der Differenzierung beteiligt. Weiters sind JAKs mit Muskelatrophie, Fibrosierung und verringerter Satellitenzellfunktion assoziiert. (53–55)

p38 MAPK wird unabhängig von SMAD über die TAK1-MKK6 Kaskade aktiviert. p38MAPK ist proinflammatorisch und beteiligt an der myostatinvermittelten Modifizierung der Transkription. (52,56)

ERK1/2 scheint essenziell für die Wirkung von Myostatin zu sein, da in vitro die Wirkung von Myostatin durch Inhibition des EKR1/2 Moleküls blockiert werden kann. ERK1/2 inhibiert die Expression von Pax7, einem Transkriptionsfaktor der Myogenese.

Pax7 ist ein Regulator der Muskelstammzellen im erwachsenen Muskel und die Blockade des Proteins führt zu einer verminderten Anzahl an Satellitenzellen. (21,51)

Durch Erhöhung der Expression des cyclin-dependent kinase inhibitor Cdkn1a (p21) wird die Proliferation von Myoblasten unterdrückt, indem der Zellzyklus unterbrochen wird. (3,25) Derselbe Effekt wird durch Induktion des Abbaus von cyclin D1 erreicht. Myostatin induziert diesen Schritt durch Aktivierung des phosphatidylinositol 3-kinase/Akt Signalweg. (57,58)

Den Einfluss von Myostatin auf den oxidativen Stoffwechsel übt Myostatin unter anderem durch erhöhte Expression von wichtigen Enzymen und Transkriptionsfaktoren aus. Zu den betroffenen Molekülen zählen: Pdk4, Cpt1b, Pgc1 $\alpha$ , Ppar $\beta$  und Porin. (13) In Summe wird durch Induktion dieser Enzyme eine Veränderung des Zellstoffwechsels hin zu aerobem Stoffwechsel und einer erhöhten Ausdauerkapazität erreicht.

#### **1.2.1.1.2.3 Interaktion mit anderen Signalkaskaden**

Der Transkriptionsfaktor Stat3 verursacht Muskelatrophie und reguliert Muskelmasse herab. Via CAAT/enhancer-binding protein  $\delta$  (C/EBP $\delta$ ) stimuliert Stat3 die Expression von Myostatin und Atrogin-1. (59,60) Stat3 wird durch die Wirkung von vielen TGF- $\beta$ -Proteinen aktiviert und interagiert physikalisch mit SMAD2 und SMAD3, was je nach Zelltyp SMAD vermittelte Signalisierung verstärkt oder hemmt. (54,61)

Ob Stat3 ein obligatorischer Teil der Myostatin-Signalkette ist oder nicht, ist noch unklar. In einer Mausstudie konnte durch Inhibition von Stat3 die Teilung von Satellitenzellen und die Bildung von Muskelfasern stimuliert werden, die Beteiligung an der Myostatin-Signalkette ist eine der möglichen Erklärungen. (25,55,62)

Der Notch-Signalpfad führt zu vermehrter Satellitenzellaktivierung und Myoblasten-Proliferation, weiters wird myogene Differenzierung inhibiert. Durch physikalische Interaktion des namensgebenden Rezeptors Notch 1 mit SMAD3 kommt es zu einer synergistischen Kooperation, die zu vermehrter Interaktion mit Bindungsstellen beider Signalkaskaden führt.

Durch diese Protein-Protein-Interaktion wird außerdem die Expression der Zielgenen Hes1, Hes5, Hey1 des Notch-Signalwegs erhöht. In weiterer Folge werden dadurch Gene der Myogenese unterdrückt. (63–65) Es wurde allerdings auch beschrieben, dass erhöhte TGF- $\beta$  und SMAD3-Aktivität zu einer Inhibition von Notch führen können, was zeigt, dass die Interaktion der beiden Pfade wohl sehr kontextsensitiv und eventuell abhängig von der Zellart ist. (25)

Andere Studien fanden Interaktionen von Myostatin mit den Wnt (Wingless and Int-1) Signalpfaden. Diese Signalpfade sind in der Embryonalentwicklung an der Formation der Körperachsen, aber auch der Zellteilung allgemein beteiligt. Bei erwachsenen Menschen besteht eine Assoziation von erhöhter Wnt Aktivität mit diversen Krebserkrankungen. (66)

Eine Analyse der transkriptionellen Aktivität in Myostatin negativen Mäusen zeigte, dass Gene des kanonischen Wnt Signalproteins  $\beta$ -catenin herabreguliert werden, jedoch Gene des nicht-kanonischen Wnt/calcium-Signalpfads und dessen Ligands Wnt4 hochreguliert wurden. (67)

Wnt4, eines der 19 Liganden der Wnt-Signalkaskade im Menschen, ist ein starker positiver Modulator der Myogenese. Wnt4 wird in Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen vermehrt exprimiert. In vitro Experimente konnten zeigen, dass in Mäusen mit erhöhten Myostatin-Plasmalevel die Expression von Wnt4 inhibiert wurde. (67,68) Wnt4 verringert im Gegenzug jedoch ebenso die Expression und Aktivität von Myostatin. (69,70) Eine Reduktion von Wnt4 führt zu erhöhter Ausschüttung von Testosteron und einer hormonellen Inklination zu männlicher Sexualentwicklung. Beide Effekte führen zu Muskelhypertrophie und -hyperplasie. Diese Signalpfadinteraktion könnte also eine negative Feedbackschleife darstellen, die zusammen mit SMAD7 die Autoregulation von Myostatin darstellt.

Eine weitere Interaktion stellt die physikalische Verbindung von SMAD3 mit  $\beta$ -catenin im Zellkern dar. Synergistisch wird die Expression beider Zielgene verstärkt. (71,72)

Bone Morphogenetic Proteins BMPs sind multifunktionale Zytokine, welche ebenfalls zu der TGF- $\beta$ -Familie zählen. Unter anderem spielt BMP-Signalübertragung eine wichtige Rolle beim Schutz vor Muskelschwund und vermittelt Muskelhypertrophie besonders in Reaktion auf katabole zelluläre Reize. (25)

In Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen konnten erhöhte Level der BMP-Signalproteine SMAD1/5/8 nachgewiesen werden. (73,74)

Den beiden Signalkaskaden sind das Co-SMAD SMAD4 sowie die transmembranösen ActRII und ALK4/5 Rezeptoren gemein. Durch die Konkurrenz um diese beiden Signalwegmoleküle lässt sich eine gegenseitige Inhibition erklären. (25,34)

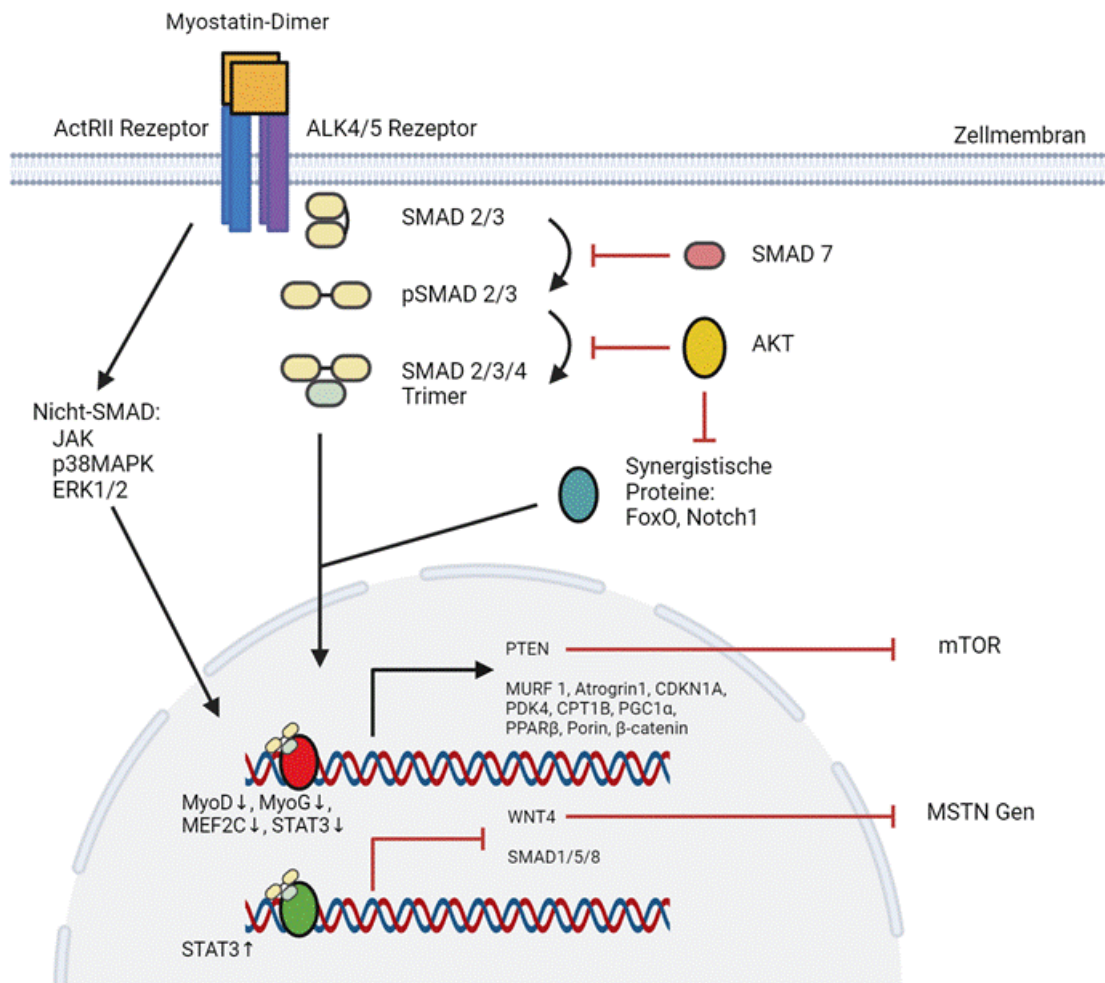


Abbildung 2: Überblick der wichtigsten zellulären Signalpfade von Myostatin in Myozyten. Angepasst nach Hoogaars et al., erstellt mit BioRender.com (25)

## 1.2.1.2 Fettgewebe

### 1.2.1.2.1 Funktion

Schon in den ersten Studien über Myostatin wurde neben dem Effekt auf die Muskulatur der Mäuse auch eine reduzierte Fettmasse beschrieben, was suggerierte, dass Myostatin auch eine Wirkung auf Fettzellen/Adipozyten hat. (1) Myostatin mRNA und Proteine konnten seitdem auch in Adipozyten nachgewiesen werden. (1,34)

Ein Zusammenhang zwischen Myostatin und Körperfettmasse wurde inzwischen auch mehrmals beim Menschen gezeigt. Menschen mit Adipositas haben höhere Serumspiegel von Myostatin (75). Genetische Variationen von Myostatin haben Auswirkungen auf die Fettmasse von Individuen (76–78) und Gewichtsverlust führt zu einer Erniedrigung der Myostatinlevel. (79)

Es scheint also klar, dass Myostatin eine Wirkung auf Adipozyten hat, es ist aber unklar, ob dieser Effekt direkt oder indirekt ausgeübt wird. (80–82)

Einige Studien suggerieren eine direkte Wirkung. So wurden ActRIIB-Rezeptoren auf Maus-Adipozyten nachgewiesen, wenn auch unklar ist, ob in physiologisch aktiven Level. (80,83)

Außerdem wurde in mehreren Studien gezeigt, dass Fettgewebe Myostatin ausscheidet und dass Adipositas in Mäusen zu höheren Myostatinspiegeln führt. Per Definition ist Myostatin also nicht nur ein Myokin, sondern auch ein Adipokin. Das ausgeschiedene Myostatin scheint dann eine autokrine und begrenzt eine endokrine Wirkung auf andere Adipozyten auszuüben. Vermutet wird eine Aktivierung der Adipogenese und Verringerung der Insulinsensitivität. (82,84,85)

Tingqing et al konnten in einer Mausstudie jedoch nachweisen, dass die Myostatinwirkung auf Myozyten hauptverantwortlich für die Veränderungen der Körperzusammensetzung ist. Mäuse mit einem dysfunktionalen ActRIIB Rezeptor auf Myozyten zeigten vermehrte Muskelmasse, weniger Fettmasse, einen verbesserten Glukosemetabolismus sowie Resistenz gegenüber nahrungs-induzierter Adipositas.

Im Gegenzug dazu zeigten Mäusen, die den dysfunktionalen ActRIIB Rezeptor ausschließlich auf Adipozyten exprimierten, keine dieser Veränderungen. (86)

Das legt nahe, dass Myostatin nicht direkt auf Adipozyten wirkt, sondern die Wirkung auf Fettmasse indirekt durch die erhöhte Muskelmasse und die damit verbundene metabolische Aktivität ausgeübt wird.

Mehrere Studien in vitro konnten nachweisen, dass Myostatin die embryonale Adipogenese beeinflusst.

In pluripotenten mesenchymalen Zellen wird nicht nur die Myogenese inhibiert, sondern auch die Adipogenese begünstigt. (87) Wahrscheinlich ist dieser Einfluss aber von geringerer Relevanz als in der Myogenese, da Adipozyten im Gegensatz zu Myozyten das ganze Leben über teilungsfähig bleiben.

Die Differenzierung von Präadipozyten wird hingegen inhibiert. Dieser Effekt wurde für weißes und braunes Fettgewebe beschrieben. (88–91)

Es gibt also zusammenfassend Daten, die die indirekte sowie die direkte Beeinflussung von Adipozyten suggerieren. Wahrscheinlich ist, dass beide Wirkmechanismen existieren, ihre relative Relevanz ist jedoch noch nicht geklärt. Auch die Ausscheidung von Myostatin durch Adipozyten ist belegt.

#### **1.2.1.2.2 Signaltransduktion**

Die Myostatin-Signaltransduktion scheint nach bisherigem Wissensstand in allen Zellen zum Großteil ident abzulaufer. Myostatin bindet an einen ActRII-Rezeptor und in Folge werden SMADs phosphoryliert. Im Zellkern der Adipozyten vermitteln die SMAD-Tetramere dann per Inhibition und Desinhibition von Genen die Wirkung von Myostatin. Diese Signalkaskade konnte in Stammzellen, Präadipozyten und Adipozyten nachgewiesen werden. (34,90,92) Auch die unter 1.2.1.1.2.3 beschriebene Interaktion mit dem Wnt-Signalpfad konnte in adipogenen Stammzellen bereits nachgewiesen werden. (93)

Die Zielgene und Mechanismen sind dabei jedoch deutlich weniger erforscht als jene, die Myogenese und Myozyten beeinflussen.

In pluripotenten Stammzellen fördert Myostatin die Determinierung hin zu der adipogenen Ziellinie durch Aufregulierung der adipogenen Marker CCAAT/enhancer binding protein alpha C/EBP  $\alpha$  und Adiponectin. (87)

In Präadipozyten inhibiert Myostatin die Differenzierung. In vitro konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt zumindest teilweise über die reduzierte Expression der Transkriptionsfaktoren C/EBP  $\alpha$  und peroxisome proliferator-activated receptor gamma PPAR  $\gamma$  vermittelt wird, welche mehrere hundert Gene der Adipogenese beeinflussen. (89) Auch Transkriptionsfaktoren des Lipidstoffwechsels werden gehemmt.

Sowohl weißes als auch braunes Fettgewebe unterliegen dieser Hemmung durch Myostatin. Die Differenzierung zu braunen Adipozyten wird speziell durch Unterdrücken der Expression von PPAR  $\gamma$ , Pparg coactivator 1 PGC-1 $\alpha$  und PGC-1 $\beta$  erreicht. Diese Regulatoren haben starken Einfluss auf oxidativen Metabolismus und mitochondriale Funktion und somit die zelluläre Differenzierung. (90,91)

## 1.2.1.3 Knochen

### 1.2.1.3.1 Funktion

Der Einfluss von Myostatin auf Knochengewebe stellt einen Randbereich der Forschung dar, zu dem bisher deutlich weniger Arbeiten erschienen sind als zum Einfluss von Myostatin auf Muskel- und Fettgewebe.

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Inhibition des Myostatin-Signalwegs zu vermehrtem Knochenumsatz führt und die Knochenmasse erhöht. (94–96)

Im Menschen scheint eine Beziehung zwischen genetischen Myostatin-Polymorphismen und der Knochendichte zu bestehen. Myostatin-Serumspiegel und Knochendichte scheinen negativ miteinander zu korrelieren. (81)

Analog zu der Wirkung auf Fettmasse stellte sich auch bei der Wirkung auf Knochenmasse die Frage, ob Myostatin seine Wirkung direkt oder indirekt ausübt. Nach aktuellem Wissensstand scheint es geklärt, dass die Wirkung nur indirekt durch Beeinflussung der Muskelmasse und -kraft ausgeübt wird. Durch den verstärkten Zug der Sehnen an den Knochen werden Adaptionen der Knochen ausgelöst. Mehrere Erkenntnisse stützen diese These.

wt-Mäuse die mit einem Myostatinantikörper oder -propeptid behandelt wurden, zeigten nach 4 Wochen keinen Zuwachs an Knochenmasse, aber sehr wohl den erwarteten Zuwachs an Muskelmasse. (97,98) Die kurze Studiendauer ist hierbei von Relevanz, da viele andere Studien einen späteren Messzeitpunkt wählen, an dem die Knochen bereits sekundäre Adaptionen infolge der Muskelhypertrophie zeigen können.

In derselben Studie wurde eine zweite Gruppe von wt-Mäusen für 4 Wochen mit einem löslichen ActRIIB Rezeptor behandelt. In diesem Studienarm konnte bereits nach vier Wochen eine Zunahme von Muskel- und Knochenmasse festgestellt werden. (97)

Ursächlich dafür ist, dass der lösliche Rezeptor sich nicht nur direkt gegen Myostatin richtet, sondern auch Liganden des ActRIIA binden kann. Dieser Rezeptor ist unabhängig von Myostatin ein wichtiger negativer Regulator von Knochenmasse.

Wird er genetisch auf Osteoblasten gehemmt, kommt es in vitro und in vivo zu einem signifikanten Zuwachs an Knochenmasse. ActRIIB hingegen scheint keine relevante Funktion auf Osteoblasten zu haben. Wird er auf Osteoblasten gehemmt, kommt es weder in vitro noch in vivo zu einer signifikanten Veränderung der Knochen. (99)

Zwei Mechanismen können also in Studien einen direkten Effekt von Myostatin auf Knochen vortäuschen. Ein zu später Messzeitpunkt, an welchem bereits sekundäre Adaptionen vorliegen, oder die Beeinflussung der Liganden der ActRIIA-Signalkaskade durch lösliche Rezeptoren.

Weiters weisen Osteoblasten auf ihrer Zellmembran ohnehin nur eine sehr geringe Anzahl von ActRIIB, dem primären extrazellulären Rezeptor Myostatins, auf. Im Gegensatz dazu liegt eine um mehrere Größenordnungen höhere Anzahl an ActRIIA vor. Weiters wird Myostatin in Osteoblasten praktisch nicht exprimiert. (99)

In einer Mausstudie konnte außerdem gezeigt werden, dass die Erhöhung der Knochenmasse und -dichte vor allem an Sehnenansatzpunkten stattfindet. Verglichen mit anderen Stellen desselben Knochens kam es zu bis zu 100 % mehr Zuwachs. (100)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Myostatin zu einem höheren Knochenumsatz, mehr Knochenmasse und -dichte führt, dieser Effekt aber nicht durch direkte Wirkung und Knochen erzielt wird, sondern durch eine sekundäre Adaption durch erhöhte Muskelmasse und folglich Muskelzug darstellt.

## 1.2.1.4 Herzmuskulatur

### 1.2.1.4.1 Funktion

Rezeptoren für Myostatin konnten auch auf Kardiomyozyten nachgewiesen werden (101), ebenso phosphoryliertes SMAD2 in den Zellen. (102) Weiters konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass Myostatin in Kardiomyozyten und in Purkinje-Fasern des fetalen und des adulten Herzens exprimiert wird. (103)

Wenn auch Skelettmuskelzellen/Myozyten und Herzmuskelzellen/Kardiomyozyten streng getrennte Funktionen haben, gibt es dennoch viele Überlappungen in ihrer Zellphysiologie, was nahelegt, dass Myostatin einen ähnlichen Effekt auf die beiden Zelltypen haben könnte.

In der fetalen Herzentwicklung von Mäusen hemmt Myostatin die Proliferation von Kardiomyozyten-Vorläuferzellen. (102) Im neonatalen Herzen ist bereits keine Hyperplasie mehr möglich. Überexpression von Myostatin führt in dieser Entwicklungsphase zu einem verlangsamten Herzwachstum, ausgelöst durch negative Regulation von Hypertrophie. (104) Dieser Effekt wird in-vitro und in-vivo beobachtet.

Am erwachsenen Herzmuskel hemmt Myostatin ebenso das Wachstum. Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse entwickelten kardiale Hypertrophie. (105) Mäuse, die Myostatin übermäßig exprimieren, entwickelten hingegen kardiale Atrophie. (106,107)

Außerdem scheint Myostatin beteiligt an der Fibrosierung und Atrophie des Herzens nach einem Herzinfarkt. Blockade des ActRIIB-Rezeptors konnte in einer Mausstudie verhindern, dass nach einem induzierten Herzinfarkt zu Fibrose und Atrophie kam. (108)

Weiters konnte gezeigt werden, dass Hemmung von Myostatin durch einen löslichen ActRIIB-Rezeptor verhindert, dass es nach einem Herzinfarkt zu Reperfusionsschäden kommt. (109)

Der Einfluss auf die kardiale Funktion ist noch unklar und scheint kontextbezogen stark unterschiedlich zu sein. Zum einen scheint Myostatin eine unphysiologische Gewichtszunahme des Herzens zu verhindern.

So entwickelten manche Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen neben kardialer Hypertrophie auch ein ausgeprägtes Herzversagen. (105)

In anderen Studien hingegen zeigten Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse eine verbesserte linksventrikuläre Funktion nach kardialen Reperfusionsschäden. (109)

Die bisherigen Studien am Menschen untersuchten ausschließlich die umgekehrte Beziehung, also wie das Herz Myostatin im Körper beeinflusst.

Nach einem Herzinfarkt wird Myostatin in der umgebenden Herzregion vermehrt exprimiert. (103)

In Patient\*innen mit Herzversagen gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In Studien wurden sowohl erhöhte als auch erniedrigte Spiegel von Myostatin gemessen. (110)

In Patient\*innen mit kongenitalen Herzfehlern ist Myostatin systemisch erhöht. (111)

Das Herz kann also als endokrines Organ wirken und Myostatin ist eines der Botenstoffe, durch welche es systemischen Einfluss nimmt. Es wird vermutet, dass Myostatin verantwortlich für das Auftreten von Kachexie bei Herzpatient\*innen ist. (106) Deletion von Myostatin in Kardiomyozyten konnte in Tiermodellen mit Herzversagen auch erfolgreich Skelettmuskelatrophie verhindern. (112)

Myostatin scheint im Herzmuskel also dieselbe grundlegende Funktion wie im Skelettmuskel zu haben. Wenn auch der Einfluss auf die Skelettmuskulatur deutlich drastischer und offensichtlicher ausfällt, dürfen kardiale Auswirkungen nicht übersehen werden.

#### **1.2.1.4.2 Signaltransduktion**

Die Hemmung von Zellproliferation in der Embryonalentwicklung wird durch Beeinflussung des Zellzyklus erreicht. Myostatin führt zu verminderter Expression von CDK2 und erhöhter Expression von p21. (102) Die Veränderung dieser beiden Zellzyklus-Regulatoren wird der Übergang der G1-Phase in die S-Phase verzögert oder verhindert.

Die hypotrophen Effekte auf den ausdifferenzierten Herzmuskel scheinen durch die Herabregulierung von Akt und NFAT3 ausgelöst zu werden.

Diese Proteine sind Transkriptionsfaktoren von Genen, welche an zellulären Stressreaktionen und zellulärem Wachstum beteiligt sind. (104) Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Proteine nur einen Teil des Regulationsmechanismus darstellen und viele Mechanismen, welche im Skelettmuskel bereits erforscht sind, auch in Kardiomyozyten beteiligt sind.

Über Beeinflussung der mitogen-aktivierten-Kinasen TAK1 und p38 wird die kardiale Fibrosierung reguliert. Diese Signalkaskaden können durch viele verschiedene zelluläre Reize aktiviert werden und stimulieren Fibroblasten sowie fibroseassoziierte Gene. (113)

Seinen kardioprotektiven Effekt übt Myostatin durch Induktion von Rgs2 aus, einem GTPase aktivierendem Protein, welches die Signalkaskaden  $G_{\alpha q}$  und  $G_{\alpha s}$  hemmt. Diese Signalkaskaden sind mit kardialer Hypertrophie, Herzversagen und verminderter Faserkontraktilität assoziiert. (105,114)

Die vermehrte Expression von Myostatin als Reaktion auf kardialen Stress erfolgt über die Erk-Kaskade. Wird Erk genetisch inhibiert, kommt es zu keiner stressinduzierten Ausschüttung von Myostatin. (104)

### **1.2.2 Synthese und Struktur**

Myostatin wird, ähnlich wie andere Proteine der TGF- $\beta$ -Proteinfamilie, zunächst als Vorläufer-Protein synthetisiert (52 kDA; 375 bzw. 346 Aminosäuren AS, je nach Quelle (25,115). Es besteht aus einer N-terminalen (NH<sub>2</sub>) Signalsequenz für die Sekretion des Proteins; einer Prodomäne; und der C-terminalen (COOH) Growth Factor GF-Domäne, welche später der aktive Ligand wird. (1,115)

Das Präkursor-Protein liegt als Homodimer vor, verbunden durch eine Disulfidbrücke und einen Cysteinknoten zwischen den beiden Liganden. Zur Bildung der Cysteinbrücke liegen im Myostatinliganden 9 Cystein-Aminosäuren vor, was ein Erkennungsmerkmal von Angehörigen der TGF- $\beta$ -Proteinfamilie ist. (116)



### 1.2.3 Genetik

Die Informationen für Myostatin sind auf dem MSTN-Gen gespeichert. Das MSTN-Gen liegt in der chromosomalen Region 2q33.2 und umfasst drei Exone (Signalsequenz, Prodomäne, GF-Domäne) und zwei Introne. Myostatin-mRNA und Proteine werden nach heutigem Wissensstand in Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur und Adipozyten in relevanten Mengen exprimiert. (103)

Die mRNA des Proteins ist 3,1 kb groß. (25,118)

Die genetische Sequenz ist sehr gut zwischen verschiedenen Spezies erhalten, von Zebrafischen, Kühen, Hunden und Mäusen bis hin zum Menschen. (1) Beim Menschen lassen sich interindividuelle Unterschiede des Gens feststellen. (76,119)

## 1.2.4 Regulationsmechanismen

### 1.2.4.1 Transkriptionell

Transkriptionelle Regulation bedeutet, dass Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, an gewisse Regionen der DNA binden und somit beeinflussen, ob und wie stark gewisse Gene exprimiert werden.

In der Promoter-Region des Myostatingens finden sich mehrere evolutionär stark erhaltene E-Box-Motive (spezifische, wiederkehrende DNA-Sequenzen, mit klarer Rolle). Das E-Box-Motiv CANNTG ist Bindungsstelle für basis Helix Loop Helix (bHLH)-Transkriptionsfaktoren wie MyoD, Myf5 und MyoG, welche mutmaßlich die wichtigsten Transkriptionsfaktoren für Myostatin darstellen. (120)

Der Myostatin-Promoter wird vorzugsweise durch den Transkriptionsfaktor MyoD aktiviert. Die maximale Aktivität wird während der G1-Phase des Zellzyklus gemessen, wenn MyoD am meisten exprimiert wird. Vermutlich ist Myostatin in dieser Phase besonders wichtig. Einer der wichtigsten Effekte von MyoD ist es, Mesodermzellen zur Differenzierung zu Myoblasten zu bewegen. MyoD stellt also eigentlich einen Gegenspieler von Myostatin dar. Somit ist anzunehmen, dass die Aktivierung Teil einer Selbstregulation von MyoD darstellt. (120)

Myocyte Enhancer Factor-2 Mef2 ist ein Transkriptionsfaktor, welcher eine zentrale Rolle in der Differenzierung von Myoblasten spielt, indem er die Transkription von verschiedenen Genen beeinflusst. Bindungsstellen für Mef2 konnten in der Myostatinpromoterregion nachgewiesen werden. Die Bindung von Mef2 scheint den Promoter selbst zu aktivieren, aber zusätzlich auch die allgemeine Aktivität der Promoterregion zu erhöhen. (121,122) In Kardiomyozyten wurde gezeigt, dass Mef2 die Angiotensin II vermittelte Myostatin Aktivierung ausführt. (123)

Mehrere Bindungsstellen für den Transkriptionsfaktor FoxO konnten in der Myostatin Promoterregion gefunden werden. FoxO und SMAD2 scheinen einen synergistischen Effekt auf Myostatinexpression zu haben und es wird vermutet, dass FoxO einer der Faktoren ist, der bei Muskelatrophie die Aktivierung von Myostatin vermittelt. (124)

Die starken Effekte, die Myostatin hat, machen es wenig verwunderlich, dass Myostatin sich selbst über eine negative Feedbackschleife reguliert. Exogenes Myostatin verringert die Expression von Myostatin im Zellkern. Dieser Effekt wird durch das inhibierende SMAD7 vermittelt. In Myostatin<sup>-/-</sup>-Kühen fehlt dieser exogene Effekt und in Folge kann mehr Myostatin-mRNA und weniger SMAD7-Expression nachgewiesen werden. (125,126)

Auch inflammatorische Faktoren wie TNF- $\alpha$  und ein hoher oxidativer Stress können die Myostatinexpression erhöhen. NF- $\kappa$ B ist das Protein, das beide Signalwege vermittelt und als Transkriptionsfaktor an die Myostatin1-Promoter-Sequenz bindet. NF- $\kappa$ B vermittelte Aktivierung von Myostatin wurde auch bei Zuständen von Hyperammonämie nachgewiesen. (127,128)

#### **1.2.4.2 Posttranskriptionell**

Unter posttranskriptioneller Regulation verstehen sich alle Regulationsmechanismen, die zwischen Transkription und Translation eingreifen.

Die posttranskriptionelle Regulation von Myostatin erfolgt durch microRNA miRNA. Erste Hinweise darauf, dass miRNA beteiligt sein könnte, lieferte eine Studie, die nachweisen konnte, dass ein Polymorphismus des Myostatin-Gens dazu führte, dass miRNA an das Gen binden konnte und dadurch Myostatinexpression unterdrückt wurde. (129)

Eine Studie von Allen 2007 konnte dann nachweisen, dass in Fast-Twitch Muskelfasern mehr Myostatin mRNA nachgewiesen werden konnte als in Slow-Twitch Fasern, obwohl die prä-mRNA-Expression gleich war. (130) Es konnte gezeigt werden, dass miRNA-27a/b mit niedrigerer Myostatinexpression assoziiert war und diese miRNA in Slow-Twitch Fasern vermehrt vorkommt. Die Rolle von miRNA27a/b konnte durch weitere Studien untermauert werden, die in C2C12 Zellkulturen einen inversen Zusammenhang zwischen miRNA-27a/b und Myostatin zeigen konnten sowie mittels miR-27a/b die Expression von Myostatin unterdrücken konnten. (131,132)

miRNA-27a/b scheint sogar in den Autoregulationsmechanismus von Myostatin involviert. Es konnte gezeigt werden, dass Myostatin durch einen SMAD3-vermittelten Mechanismus die Expression von miRNA-27a/b erhöht und somit seine eigene Aktivität unterdrückt. Neben der direkten Unterdrückung von Myostatin ist miR-27a/b auch in anderen Signalwegen beteiligt, welche der Wirkungen von Myostatin entgegengesetzt sind. miR-27a/b führt zur Aktivierung von Satellitenzellen, der Proliferation von Myoblasten und verhindert Muskelatrophie. (133)

miR-499 und miR-208 wurden ebenfalls in Studien mit verminderter Myostatinaktivität in Verbindung gebracht und in späteren Studien wurde nachgewiesen, dass sie tatsächlich an Myostatin binden können. (134–136)

### **1.2.4.3 Epigenetisch**

Epigenetik bezeichnet vererbare Veränderungen der Genexpression, ohne dass DNA verändert wird. Durch Methylgruppen oder Chromatine können ganze Regionen von Chromosomen in ihrer Aktivität verändert werden.

In Stammzellen von Schweinen reguliert Sulforaphan, ein Senföl, das vor allem in Kreuzblütengewächsen wie Kohl und Brokkoli vorkommt, Myostatinaktivität herab. In der Promoterregion des MSTN-Gen kommt es zu einer Hypoacetylierung der MyoD-Bindungsstellen. Dadurch liegt die DNA in einer kompakteren Form vor, wodurch Transkriptionsfaktoren schwerer binden können. Es kommt zu weniger MyoD-Bindung und folglich weniger Expression von Myostatin. (137)

Ein weiteres Molekül, das Myostatin epigenetisch reguliert, ist SMYD3. Enzyme der SMYD-Familie sind Histon-Methyltransferasen, die zahlreich in Muskelgewebe vorkommen. SMYD3 methyliert Histone des MSTN-Gens. In Folge liegt die DNA in einer offeneren Form vor, welche es Transkriptionsfaktoren erleichtert, an das Gen zu binden. Weiters wird kommt es zu einer Interaktion zwischen SMYD3 und dem Protein Bromodomain protein 4 BRD4, wodurch dieses ebenfalls an die DNA gebunden wird.

Dadurch wird pTEFb (positive transcription elongation factor complex) aktiviert, was die frühe transkriptionelle Elongation der Myostatin-mRNA erleichtern und so positiv die Myostatin-Expression beeinflusst. (138)

#### **1.2.4.4 Posttranslationell**

Translation bezeichnet den Vorgang der Proteinsynthese durch Ribosomen. Posttranslationelle Regulation geschieht durch eine Vielzahl von Proteinen, welche mit der aktiven oder inaktiven Form von Myostatin interagieren können. Dadurch wird beeinflusst, ob Myostatin in seine aktive Form überführt wird, ob es sezerniert wird oder ob es an einen Rezeptor binden kann.

Das Protein Telethonin, auch Titin-Cap, kommt überwiegend in Myozyten und Kardiomyozyten vor und kann aktives Myostatin binden. Eine erhöhte Expression von Telethonin führt zu erhöhter Myoblastenproliferation in Zellkulturen, ohne dass die Myostatinsynthese oder -prozessierung verändert wurde. Somit muss Telethonin Myostatin durch Protein-Protein-Bindung daran hindern, an Zellen zu wirken. (139)

Follistatin FST bindet an Myostatin und verhindert so, dass es an den ActRIIB binden kann. (32) Überexpression von FST führt auch tatsächlich zu erhöhter Muskelmasse in Studien an Mäusen. (68) FST<sup>-/-</sup>-Mäusen zeigen stark ausgeprägte Muskelatrophie, allerdings versterben viele FST<sup>-/-</sup>-Mäuse frühzeitig. (140)

Bemerkenswert ist es, dass Mäuse mit erhöhten Serumkonzentrationen von FST einen hypermuskulären Phänotyp zeigen, der stärker ausgeprägt ist als jener von Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse. Das deutet darauf hin, dass FST auch über andere Wege, als die Inhibition von Myostatin, Hypertrophie reguliert. (32)

Auch das strukturell eng verwandte follistatin related gene protein verringert die Aktivität von Myostatin, vermutlich über Protein-Protein-Bindung, welche verhindert, dass Myostatin als Ligand aktiv wird. (141)

Growth and differentiation factor-associated serum protein-1 (GASP-1) kann aktive und inaktive Formen von Myostatin binden. Mittels Genanalyse konnte gezeigt werden, dass dadurch die Signalkaskade von Myostatin blockiert wird.

In Mausstudien konnte nachgewiesen werden, dass die Überexpression von GASP-1 dadurch zu Muskelhypertrophie führt. (142,143)

Decorin, ein Proteoglykan kann an aktives Myostatin binden und damit den hemmenden Effekt auf die Myoblastenproliferation in vitro blockieren. (144)

Laminin, ein Protein aus der extrazellulären Matrix, interagiert mit Myostatin und ActRIIB und vermindert so die Aktivität von Myostatin. (145)

### 1.2.5 Assoziation zu Krankheiten

Da künstlich erhöhte Myostatinkonzentrationen zu Muskelatrophie führen, liegt die Vermutung nahe, dass Myostatin eine kausale Rolle in krankheitsassoziiertem Muskelschwund spielt. Bisherige Studien konnten in vielen Krankheiten eine Assoziation zu Myostatin messen (siehe Tabelle 1), jedoch konnte damit bisher kein kausaler Zusammenhang bewiesen werden.

Außerdem konnte in vielen präklinischen Studien durch Inhibition von Myostatin ein positiver Einfluss auf diverse Krankheiten erzielt werden. (Tabelle 2)

Krankheit	MSTN-Level (ref)	Spezies	Lokal/systemisch
<i>Zustände von Muskelschwund</i>			
Denervierungsatrophie	↑(10,146–148)	Maus, Ratte, Mensch	Lokal
Insult	↑(149–151)	Maus, Mensch	Lokal
Entlastungsatrophie	↑(11,152–154)	Maus, Ratte,	Lokal
	= (155)	Mensch- Maus	Lokal
Glukokortikoid-induzierte Atrophie	↑(156)	Ratte	Lokal
Kachexie:	↑(118)	Mensch	Lokal, systemisch
HIV-assoziierte Kachexie			
Krebskachexie	↑(59,157)	Maus, Ratte	Lokal
Chronische Nierenerkrankung (CKD)	↑(60,158,159)	Maus, Mensch	Lokal

Krankheit	MSTN-Level (ref)	Spezies	Lokal/systemisch
<i>Fortsetzung: Zustände von Muskelschwund</i>			
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	↑(160–163)	Ratte, Mensch	Lokal, systemisch
Herzversagen/angeborene Herzinsuffizienz	↑(103,110,111,164)	Maus, Schaf, Mensch	Lokal (Herz), systemisch
Sarkopenie	↑(10,165–168)	Ratte, Mensch	Lokal, systemisch
	= (169–172)	Maus, Ratte, Mensch	Lokal, systemisch
	↓(173–175)	Ratte, Mensch	Lokal, systemisch
<i>Neuromuskuläre Krankheiten</i>			
X-chromosomale myotubuläre Myopathie (XLMTM)	↓(176)	Maus (Mtm1-KO)	Lokal
Sporadische Einschlusskörper Myositis (sIBM) Hereditäre Einschlusskörper Myositis (HIBM)	↓(176,177)	Mensch	Lokal
	↓(178)	Mensch	systemisch
Spinale Muskelatrophie (SMA)	↓(176)	Mensch	systemisch

Krankheit	MSTN-Level (ref)	Spezies	Lokal/systemisch
<i>Fortsetzung: Neuromuskuläre Krankheiten</i>			
Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	↓(176,178,179)	Maus (mdx), Hund (GRMD), Mensch	Lokal, systemisch
Muskeldystrophie Typ Becker (BMD)	↓(178)	Mensch	systemisch
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2A	↓(178)	Mensch	systemisch
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2B	↓(178)	Mensch	systemisch
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2D	↓(180)	Maus (Sgca- /-)	Lokal
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2F	↓(180,181)	Maus (Sgcd- /-)	Lokal
↑ erhöht verglichen mit Kontrollgruppe, = kein Unterschied verglichen mit Kontrollgruppe, ↓ erniedrigt verglichen mit Kontrollgruppe			

**Tabelle 1: Assoziation von Myostatinlevel mit unterschiedlichen Zuständen von Muskelschwund und neuromuskulären Krankheiten. Übersetzt aus Hoogars et al. (25)**

Krankheit	Methode der Hemmung	Tiermodell	Resultat	Quelle
<i>Zustände von Muskelschwund</i>				
Denervierungsatrophie	Mstn-/-	Maus	=	(182)
	Mstn Prodomäne	Ratte	+	(183)
	ACVR2B-Fc	Maus	=	(184)
	dnACVR2B	Maus	+	(185)
	FST	Maus	+	(186)
			(Behandlung davor)	
		=	(186)	
		(Behandlung danach)		
Rückenmarksverletzung	ACVR2B-Fc	Maus	=	(187)
Insult	Mstn peptibody	Maus	+	(188)
Entlastungsatrophie	Mstn-/-	Maus	-	(189,190)
	Mstn Antikörper	Maus	+	(191,192)
	ACVR2B-Fc	Maus	+	(184)
Glukokortikoid-induzierte Atrophie	Mstn-/-	Maus	+	(193)
	Mstn Antikörper	Maus	+	(191,194)
	RNAi Myostatin	Maus	+	(156)
	Bimagrumab (BYM338)	Maus	+	(195)

Krankheit	Methode der Hemmung	Tiermodell	Resultat	Quelle
<i>Fortsetzung: Zustände von Muskelschwund</i>				
Kachexie	Mstn-/-	Maus (Krebs)	+	(196)
	Mstn Antikörper	Maus (Krebs)	+	(197,198)
	Mstn peptibody	Maus (CKD)	+	(159)
	ACVR2B-Fc	Maus (Krebs)	+	(199–201)
		Makake (SIV)	+	(202)
	ACVR2 Antikörper	Maus (Krebs)	+	(203)
	SMAD7	Maus (Krebs)	+	(204)
Herzversagen/angeborene Herzinsuffizienz	Mstn-/-	Maus	+	(106)
	Mstn Antikörper	Maus	+	(106)
Sarkopenie	Mstn+/-, Mstn-/-	Maus	+	(17,205–207)
	Mstn Antikörper	Maus	+	(208,209)
	Mstn Prodomäne	Maus	+	(98,210)
<i>Neuromuskuläre Krankheiten</i>				
X-chromosomale myotubuläre Myopathie (XLMTM)	ACVR2B-Fc	Maus (Mtm1 <sup>ō4</sup> )	+	(211)

Krankheit	Methode der Hemmung	Tiermodell	Resultat	Quelle
<i>Fortsetzung. Neuromuskuläre Krankheiten</i>				
Nemalin-Myopathie (NM)	Mstn Antikörper (mRK-35)	Maus (TgACTA1D286G)	+	(212)
	ACVR2B-Fc	Maus (TgACTA1D286G)	+	(213)
Spinale Muskelatrophie (SMA)	Mstn-/-	Maus (SMA $\Delta$ 7; schwer)	=	(214)
	dnMstn	Maus (C/C; mild)	+	(215)
	ACVR2B-Fc	Maus (C/C; mild)	+	(215)
	FST	Maus (SMA $\Delta$ 7; schwer)	=	(216)
		Maus (SMA $\Delta$ 7; schwer)	+	(217)
		Maus (SMA $\Delta$ 7; schwer)	=	(216)
		Maus (SMA $\Delta$ 7; mild)	+	(218)
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	Mstn-/-	Maus	+	(219)
	Mstn Antikörper	Maus, Ratte	+ (Früh-Phase)	(220)
	ACVR2B-Fc	Maus	+	(219)
	FST	Maus	+	(221)

Krankheit	Methode der Hemmung	Tiermodell	Resultat	Quelle
<i>Fortsetzung. Neuromuskuläre Krankheiten</i>				
Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	Mstn-/-	Maus (mdx)	+	(16)
		Maus (mdx)	=	(23)
	Mstn+/- (whippet)	Hund (GRMD)	-	(222,223)
	Mstn Antikörper	Maus (mdx)	+ (jung, erwachsen)	(224–226)
		Maus (mdx)	= (jung)	(225)
	Mstn Prodomäne	Maus (mdx)	+	(227–229)
	dnMstn	Dog (GRMD)	+	(230)
	ACVR2B-Fc	Maus (mdx)	+	(228,231,232)
		Maus (mdx)	-	(13)
	FST	Maus (mdx)	+	(233–235)
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 1C	Mstn Prodomäne	Maus (Cav3-/-)	+	(236,237)
	RNAi Myostatin	Maus (Cav3-/-)	+	(238,239)
	ACVR2B-Fc	Maus (Cav3-/-)	+	(236)
	Typ I Rezeptor Inhibitor	Maus (Cav3-/-)	+	(240)
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2A	Mstn Prodomäne	Maus (Capn3-/-)	+	(241)
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2B	ACVR2B-Fc	Maus (Dysf-/-)	+/-	(242)
	FST	Maus (Dysf-/-)	-	(242)

Krankheit	Methode der Hemmung	Tiermodell	Resultat	Quelle
<i>Fortsetzung. Neuromuskuläre Krankheiten</i>				
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2C	Mstn Antikörper	Maus(Sgcg-/-)	+	(243)
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2D	Mstn Prodomäne	Maus (Sgca-/-)	=	(241)
Gliedergürteldystrophie (LGMD) 2F	Mstn-/-	Maus(Sgcd-/-)	+(4wks)	(181)
	Mstn Antikörper	Maus(Sgcd-/-)	+(4wks)	(181)
			= (20wks)	
Kongenitale Muskeldystrophie mit primärem Merosinmangel (CMD1A)	Mstn-/-	Maus (dyW/dyW)	-	(244)

**Tabelle 2: Wirkung von Myostatin in verschiedenen Zuständen von Muskelschwund und neuromuskulären Krankheiten. Übersetzt aus Hoogars et al. (25)**

### 1.2.5.1 Sarkopenie

Sarkopenie bezeichnet den altersbedingten Verlust von Muskelmasse und muskulärer Funktion. Nichtnutzung, Verlust von motorischen Einheiten, Funktionsverlust von Satellitenzellen, Veränderung der Diät und Krankheit sind an der multifaktoriellen Genese beteiligt. (25)

Es liegt nahe, einen Zusammenhang zwischen Myostatin und Sarkopenie zu vermuten, doch die Studienlage dazu ist noch sehr uneindeutig. Studien an Tieren und Menschen untersuchten die Menge an Myostatin-mRNA in alternden Populationen und fanden widersprüchliche Ergebnisse.

Niedrigere Myostatinlevel in alternden Ratten wurden ebenso beschrieben wie erhöhte Myostatinlevel. (10,245) Eine weitere Studie fand keinerlei Veränderung. (155)

Analog dazu wurden auch in Studien an alternden Menschen erniedrigte(246), gleichbleibende(170,172) oder erhöhte(165) Konzentrationen von Myostatin-mRNA und -Proteinkonzentration. Der allgemeine Konsens ist es, dass Myostatinlevel nicht relevant mit dem Alter korrelieren. Ein Absinken der Myostatinlevel könnte sich durch den Verlust von Muskelmasse und der somit verminderten Myokinexkretion erklären lassen. (247)

Diese Erkenntnisse verkomplizieren das Verständnis der Rolle von Myostatin bei Sarkopenie. Wie aber unter 1.2.4 Regulationsmechanismen beleuchtet wurde, wird Myostatin über viele verschiedene Mechanismen kontrolliert und es ist plausibel, dass die Expression von Myostatin Sarkopenie nur eine untergeordnete Rolle spielt, die Aktivität aber sehr wohl Einfluss auf die Krankheit nimmt. (115)

So unvollständig das Verständnis jetzt auch noch sein mag, gibt es dennoch bereits verschiedene Studien, in welchen Myostatin beeinflusst wurde, um Sarkopenie entgegenzuwirken.

Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäuse bewahren im Alter im Vergleich zu wt-Mäusen mehr Muskelmasse (17,206); höhere Satellitenzellaktivität (207); und höhere Muskelregenerationskapazitäten nach Verletzung. (17,207)

Auch postnatale Inhibition von Myostatin in alternden Mäusen konnte Erfolge gegen sarkopenische Zustände erzielen. Eine Intervention mit einem dominant negative mimetic protein (Mstn-ant1) führte zu verbesserter Muskelregeneration, reduzierter Fibrose, erhöhter Muskelfaserdicke, erhöhter Satellitenzellaktivierung und erhöhter Griffkraft. (248)

Studien mit Myostatin-Antikörpern führten zu erhöhter Muskelmasse, -funktion und -leistung. (208,249)

All diese Studien zusammen deuten darauf hin, dass Inhibition von Myostatin eine effektive Methode sein kann, um Sarkopenie zu behandeln oder zu verhindern.

### **1.2.5.2 Adipositas und Diabetes mellitus 2**

Wie unter Physiologische Funktion 1.2.1 beleuchtet, wird zunehmend auch die Funktion von Myostatin außerhalb seiner konventionellen Rolle im Muskelstoffwechsel erforscht.

In verschiedenen Studien wurde früh ein Zusammenhang zwischen Myostatin und Diabetes erkannt. Die genetische Inhibition von Myostatin führt zu verringerter Fettmasse und erhöhter Insulinsensitivität. (1,250)

Außerdem wurden in adipösen Mäusen und Mäusen, die fettreich ernährt wurden, erhöhte Spiegel von Myostatin und Myostatin-mRNA gemessen. (83) Auch in Muskelbiopsien von übergewichtigen Frauen konnten erhöhte Myostatinlevel und -sekretion gemessen werden. (75)

Diese Studien legen nahe, dass Myostatin eine bedeutende Rolle in der Regulation des gesamten Stoffwechsels zukommt und sie unterstreichen den Zusammenhang von Myostatin mit Diabetes und Adipositas.

Palsgaard et al. konnten nachweisen, dass in Myozyten von Patient\*innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 DM2 oder Insulinresistenz Myostatin-mRNA vorliegt als in einer Vergleichsgruppe. (251)

Eine weitere Studie zeigt, dass Myostatininjektionen in Muskel- und Leberzellen zu verminderter Insulinsensitivität führen.

Diese Studien unterstreichen, dass Myostatinlevel mit Insulinsensitivität und somit mit der Entstehung von DM2 korrelieren, unabhängig vom Vorhandensein von Adipositas. (115)

### **1.2.5.3 Kachexie**

Kachexie ist ein multifaktorielles Syndrom, bei dem es zu Verlust von Muskel- und Fettmasse kommt, einhergehend mit Verlust von Muskelkraft und Veränderungen des Lipid-, Protein- und Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Kachexie ist mit verschiedenen chronischen Krankheiten assoziiert, unter anderem Krebs, COPD, CKD oder HIV.

#### **1.2.5.3.1.1 Kachexie bei Krebserkrankungen**

Kachexie tritt bei ungefähr 80 % der Patient\*innen mit fortgeschrittenen Tumoren von Pankreas, Lunge oder Gastrointestinaltrakt auf und ist in 30 % aller krebsassoziierten Todesfälle die Todesursache. (115)

Myostatin ist pro-kachektisch und löst bei Injektion in Mäusen sogar Kachexie-ähnliche Zustände aus. (8) In verschiedenen Studien an Tieren konnte außerdem gezeigt werden, dass eine positive Assoziation zwischen Myostatin und der Progression von Krebserkrankung und Kachexie besteht.

In Studien, in denen Tiere mit verschiedenen Krebszellen beimpft wurden, konnte ein Anstieg von Myostatinmarkern gemessen werden. (115,157,252)

Weitere Beweise für einen Zusammenhang liefern Studien, die zeigen, dass eine Inhibition von Myostatin gegen Kachexie wirkt.

Bei Mäusen mit Lewis-Lungenkarzinom konnte durch Injektion von Myostatinantikörpern der Verlust von Muskelmasse und -kraft verhindert werden. (197)

Eine Studie von Klimek et al erreicht durch Verabreichung von löslichen ActRIIB-Rezeptoren eine Umkehr von krebsassoziierte Kachexie in Mäusen sowie verbesserte Muskelkraft. (199,200)

Spannend ist, dass in manchen Studien gezeigt werden konnte, dass Myostatininhibition nicht nur die Kachexie positiv beeinflusst, sondern sogar die zugrundeliegende Krebserkrankung selbst. (196)

Der Zusammenhang zwischen Myostatin und Kachexie konnte also in Nagetieren deutlich gezeigt werden. Studien, die versuchten, denselben Zusammenhang im Menschen zu zeigen, lieferten aber nicht so eindeutige Ergebnisse.

Eine Studie konnte eine signifikant erhöhte Expression von Myostatin im Gewebe von zentralem Neurozytom finden. (253) Mehrere andere Studien konnten jedoch keinen Anstieg der verschiedenen Myostatinmarker in Patient\*innen mit krebsassoziiertes Kachexie finden. (115,254,255)

Aversa et al. konnten zwar zeigen, dass Myostatin in manchen Krebspatient\*innen erhöht war, es konnte aber keine signifikante Abnahme an Muskelmasse festgestellt werden. (256)

Eine Studie an Magenkrebspatient\*innen im Frühstadium wies sogar eine Verringerung von Myostatin mRNA nach, was die Theorie aufwarf, dass Myostatin im Laufe einer Krebserkrankung unterschiedliche Rollen einnimmt. (257)

In Summe lässt sich sagen, dass der Zusammenhang von Myostatin und krebsassoziiertes Kachexie im Menschen noch sehr schlecht verstanden ist. Zukünftige Studien müssen vermehrt ein Augenmerk auf die biologische Aktivität von Myostatin legen, anstatt nur Myostatinmarker zu messen. Die Studien in Nagetieren weisen jedoch auf einen robusten Zusammenhang hin, der sich gut mit dem bisherigen Verständnis von Myostatin vereinbaren lässt.

#### **1.2.5.3.2 Kachexie bei COPD**

COPD, kurz für chronic obstructive pulmonary disease, auf Deutsch chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ist eine Erkrankung der Lunge, die zu fortschreitender, irreversibler Obstruktion/Verengung der kleinen Atemwege und zu Überblähung der Alveolen führt. Sie wird vor allem durch inhalative Noxen, primär Rauchen verursacht.

Zu den sekundären Komplikationen zählt unter anderem pathologischer, starker Gewichtsverlust, einhergehend mit muskulärer Dysfunktion, sogenannte pulmonale Kachexie.

Erhöhte Myostatinexpression konnte in Skelettmuskulatur und Serum von COPD-Patient\*innen nachgewiesen werden. (161,163)

Auch wurden in der Muskulatur von COPD- Patient\*innen eine gesteigerte Expression der E3 Ubiquitin Ligasen Atrogin-1 und MuRF-1 sowie erhöhte Level des FoxO1 Proteins nachgewiesen. (siehe 1.2.1.1.2.1 SMAD-vermittelt). (163,258)

Eine weitere Komplikation stellt der Verlust des oxidativen Muskelphänotypen OXPHEN dar. (259) OXPHEN ist definiert als die Gesamtheit der intrinsischen zellspezifischen Faktoren, die für Erschöpfungsresistenz und die Kapazität der mitochondrialen Substratoxidation verantwortlich sind. Die Folgen daraus sind verringerte Energieproduktion und erhöhter oxidativer Stress.

Wie unter 1.2.1 beschrieben, beeinflusst Myostatin auch den oxidativen Stoffwechsel.

#### **1.2.5.3.3 Kachexie bei CKD**

Bei der chronischen Nierenerkrankung CKD ist eine der häufigsten Komorbiditäten rascher Verlust von Muskelmasse. Damit einhergehend werden erhöhter Proteinabbau, Insulinresistenz und überschießende Glukokortikoidproduktion beobachtet. In Mäusen mit CKD wurde eine zwei- bis dreifach erhöhte Expression von Myostatin gemessen. (159)

Durch Anwendung eines Myostatin-inhibierenden Peptids konnte der Muskelverlust teilweise rückgängig gemacht werden. Mit der Intervention konnte auch eine Reduktion des Proteinabbaus und erhöhte Muskelproteinsynthese erreicht werden. (159)

#### **1.2.5.3.4 Kachexie bei HIV**

Die Assoziation von HIV mit Myostatin wurde in bisher einer Studie genauer beleuchtet. Serumproteinlevel und mRNA-Expression wurden gemessen und es konnte gezeigt werden, dass Männer mit HIV deutlich höhere Werte von beiden aufweisen. Innerhalb der Gruppe der HIV-erkrankten Männer konnte außerdem gezeigt werden, dass jene Patient\*innen, die innerhalb der letzten 6 Monate mehr als 10 % ihres Körpergewichts verloren hatten, höhere Werte aufwiesen als jene Patient\*innen, die nicht an solch starkem Körpergewichtsverlust litten. (118)

## 2 Material und Methoden

Die Beantwortung der Forschungsfrage basiert auf einer Literaturrecherche in wissenschaftlichen Publikationen und Lehrbüchern. Es wurden die Datenbanken PubMed und Google Scholar für die Suche von wissenschaftlicher Primär- und Sekundärliteratur benutzt. Zugang zu Fachbüchern wurde über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Die Einleitung stellt die Hintergründe von Myostatin dar, welche für den Leser und die Leserin relevant sind. Sie fasst Informationen zusammen, die aus primärer und sekundärer wissenschaftlicher Literatur zusammengetragen wurden. Die Arbeiten wurden über die Datenbanken PubMed und Google Scholar gefunden und aufgerufen.

Um die wichtigsten pharmazeutischen und genetischen Inhibitoren von Myostatin zu identifizieren, wurde in der wissenschaftlichen Literatur und auf der Website Clinical Trials nach Interventionen gesucht, die zumindest in Phase-1-Studien am Menschen getestet worden waren. Es wurden 16 Wirkstoffe gefunden. (siehe Tabelle 3)

Sechs Wirkstoffe wurden ausgeschlossen, weil Forschung und Studien an ihnen abgebrochen oder eingestellt wurden. 1 Wirkstoff wurde ausgeschlossen, da noch keine Ergebnisse der Studien veröffentlicht wurden.

Die verbleibenden neun Interventionen wurden anhand ihres Wirkmechanismus in die Kategorien „pharmazeutische Inhibition“ oder „genetische Inhibition“ eingeteilt. Acht Interventionen wurden als „pharmazeutische Inhibition“ klassifiziert, eine Intervention als „genetische Inhibition“.

Aus den acht Wirkstoffen der Kategorie „pharmazeutische Inhibition“ wurden drei Wirkstoffe identifiziert, die bereits in abgeschlossenen Phase-3-Studien untersucht worden waren. Diese Wirkstoffe sowie der einzige Vertreter aus der Kategorie „genetische Inhibition“ wurden für die weiterführende Literaturrecherche berücksichtigt.

Relevante Literatur für die vier einbezogenen Wirkstoffe wurde über die Datenbanken PubMed und Google Scholar gesucht. Es wurde ausschließlich nach

Studien gesucht, die die Anwendung beim Menschen untersuchten und in deutscher oder englischer Sprache verfasst sind.

Eine erste orientierende Suche ergab 414 Studien. 45 Duplikate konnten identifiziert und ausgeschlossen werden. Nach Durchsicht der verbleibenden Titel konnten 266 Studien ausgeschlossen werden. Gründe für den Ausschluss waren: Studien an Tieren; Studien mit mehreren, parallelen medikamentösen Interventionen; falsche Intervention, kein Bezug zur Forschungsfrage; Volltext nicht zugänglich.

Die Abstracts der 103 verbleibenden Studien wurden gelesen und weitere 59 Studien konnten exkludiert werden. Gründe für den Ausschluss waren: Redundanz; mangelhafter Bezug zur Forschungsfrage oder, dass der Volltext nicht verfügbar war. So wurden 42 Arbeiten für die Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen.

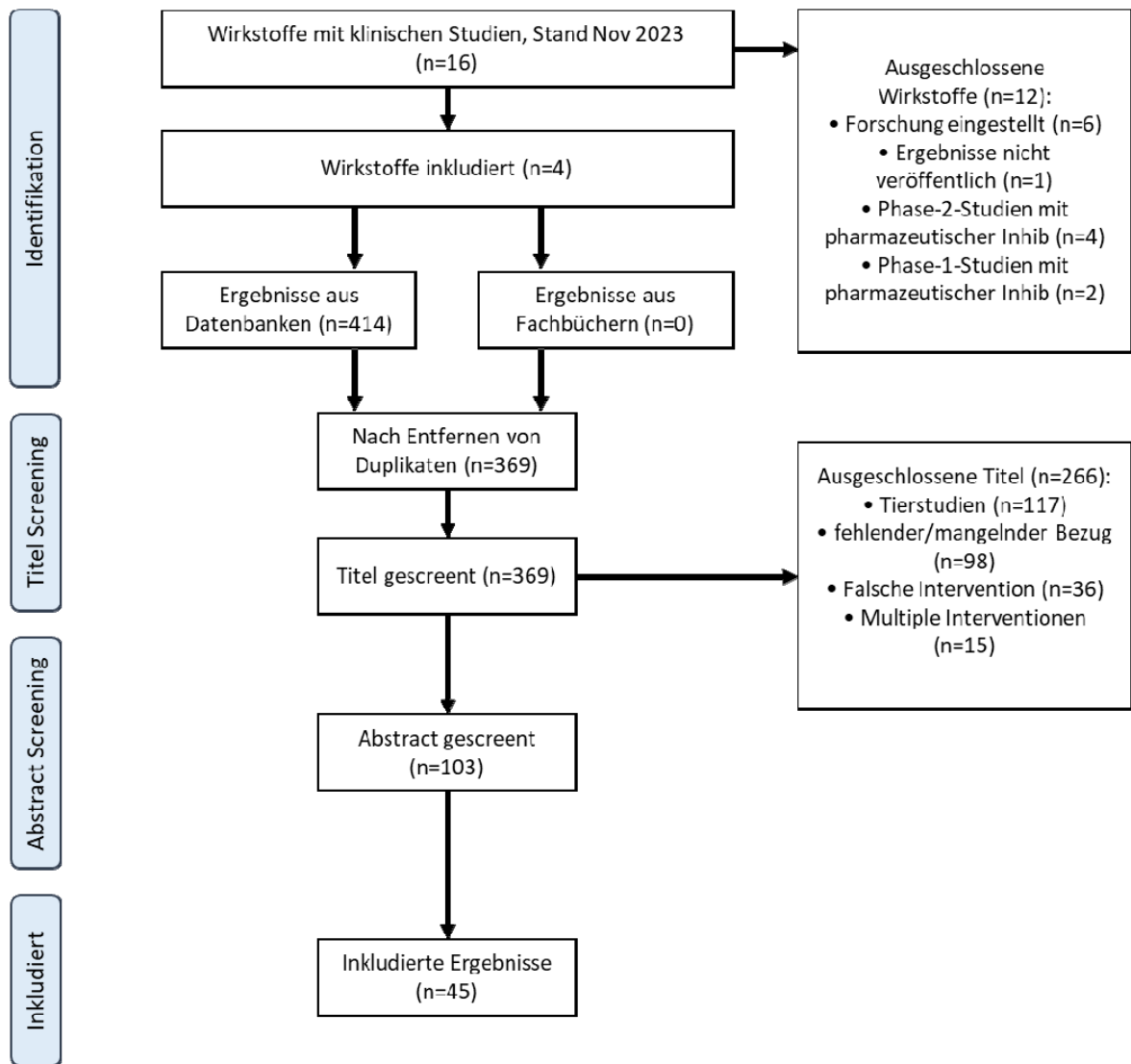


Abbildung 4: Angepasstes PRISMA Flowchart

<b>Namen</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Ziel</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Status</b>
<i>Eingeschlossen</i>				
Bimagrumab BYM338	Novartis	ACVR2B	Type II Rezeptor- Antikörper	Phase 3 abgeschlossen (260)
Luspatercept Luspatercept- aamt ACE-536 Reblozyl RAP-536	Acceleron	Myostatin, GDF11, Activin, BMPs	ACVR2B-Fc	Phase 4 laufend (261)
rAAV1.CMV. huFollistatin344	Milo Biotechnology/ Nationwide Children's Hospital	Myostatin, Activin	FST	Phase 2 abgeschlossen (262)
Sotatercept ACE-011	Acceleron	Myostatin, GDF11, Activin, BMPs	ACVR2A-Fc	Phase 3 abgeschlossen (263)

**Tabelle 3: Eingeschlossenen Myostatininhibitoren**

<i>Ausgeschlossen</i>				
ACE-031	Acceleron	Myostatin, Activine, BMPs	Löslicher ACVR2B	Phase 2 abgebrochen, Entwicklung eingestellt (264)
ACE-083	Acceleron	Myostatin, Activin, BMPs	Lokal aktives Follistatin	Phase 2 abgebrochen, Entwicklung eingestellt (265)
ACE-2494	Acceleron	MSTN, ACTIVINS	Löslicher ACVR2B	Phase 1 abgeschlossen, Entwicklung eingestellt (266)
Apitegromab SRK-015	Scholar Rock	inaktives Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 3 laufend (267)
BLS-M22	BioLeaders Corporation	Myostatin	Myostatin-Antikörper induzierende L. casei	Phase 1 abgeschlossen (268)
Domagrozumab PF-06252616	Pfizer	Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 2 abgebrochen, Entwicklung eingestellt (269)
Landogrozumab LY2495655	Lilly	Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 2 abgeschlossen (270)
PINTA 745 AMG 745	Atara Biotherapeutics/ Amgen	Myostatin	Myostatin peptibody	Phase 2 abgeschlossen, Entwicklung eingestellt (271)
RO7204239 GYM329	Roche	inaktives Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 1 abgeschlossen (272)

Stamulumab MYO-029	Wyeth Pharm.	Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 2 abgeschlossen, Entwicklung eingestellt (273)
Taldefgrobep alfa BMS-986089 RG6206 RO7239361	Bristol-Myers Squibb	Myostatin	Myostatin Adnectin	Phase 3 laufend (274)
Trevogrumab REGN1033	Regeneron	Myostatin	Myostatin-Antikörper	Phase 2 abgeschlossen (275)

**Tabelle 4: Ausgeschlossene Myostatininhibitoren**

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Pharmazeutische Inhibition

#### 3.1.1 Bimagrumab

Zu dem Wirkstoff Bimagrumab ergab die Literaturrecherche 11 Arbeiten. 10 davon sind Primärliteratur, eine davon eine Metaanalyse. Drei Studien sind auch Teil der eingeschlossenen Metaanalyse.

Die Studien wurden an einer gemischten Gruppe von Grunderkrankungen durchgeführt, wobei am häufigsten Patient\*innen mit sIBM untersucht wurden.

Die häufigste Intervention stellte Bimagrumab 10 mg/kg Körpergewicht intervenös verabreicht dar.

Autor	Veröffentlichung	Studien-typ	Studiendauer + Follow-Up	Teilnehmer*innen	Grunderkrankung
Amato et al. (276)	2021-03	Phase II/III Studie	2 Jahre	211	sIBM
Garito et al. (277)	2018-01	Phase II Studie	10 + 24 Wochen	16	Insulinresistenz
Garito et al. (278)	2018-06	Phase I Studie	8 + 12 Wochen	44	Keine
Hanna et al. (279)	2019-09	Phase II/III Studie	2 Jahre	251	sIBM
Heymsfield et al. (280)	2021-01	Phase II Studie	48 + 8 Wochen	78	Diabetes, Adipositas
Hofbauer et al. (281)	2021-05	Phase II Studie	24 + 24 Wochen	251	St.p. Femurfraktur
Polkey et al. (282)	2019-02	Phase II Studie	24 Wochen	76	COPD
Rooks et al. (283)	2020-12	Phase I Studie	20 Wochen	24	Keine, Adipositas
Rooks et al. (284)	2017-09	Phase II Studie	24 Wochen	40	Sarkopenie

Sivakumar et al. (285)	2020-10	Phase II Studie	2 Jahre	10	sIBM
Spitz et al. (286)	2021-10	Metaanalyse	/	/	/

**Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Bimagrumab**

### 3.1.1.1 Funktionsweise

Bimagrumab ist ein menschlicher monoklonaler Antikörper, der an zellständige ActRII-Rezeptoren bindet. Durch die Bindung werden natürliche Liganden wie Myostatin daran gehindert, selbst an den Rezeptor zu binden. (280) Dadurch wird die nachgeschaltete Phosphorylierung der Signalproteine SMAD2 und SMAD3 verhindert, welche im Zellkern die Wirkung der Liganden durch Veränderungen der Genexpression ausüben würden. (276,286)

Bimagrumab wirkt durch diesen Mechanismus auf viele verschiedene Liganden und Signalkaskaden, welche alle an die ActRIIA- oder ActRIIB-Rezeptoren binden, neben Myostatin unter anderem auch Activine und GDF11. (277) Bimagrumab weist dabei eine höhere Affinität zu den Rezeptoren auf als die physiologischen Liganden. (279)

Die erhoffte Wirkung von Bimagrumab ist es, einen positiven Einfluss auf Muskelwachstum, die Aktivität von braunem Fettgewebe und die Insulinsensitivität zu nehmen. (280)

Da die ActRII-Rezeptoren jedoch auf vielen verschiedenen Zellen des Körpers exprimiert werden, kann Bimagrumab auch Auswirkungen auf andere Organsysteme haben und somit zu potentiellen Nebenwirkungen führen. ActRII-Rezeptoren sind auch in hoher Anzahl in der Hypophyse, den Keimdrüsen und den Nebennieren vorhanden. So wird unter anderem Activin durch Bimagrumab daran gehindert, die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons FSH und des lutenisierenden Hormons LH an der Hypophyse auszulösen. (278)

### 3.1.1.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

In allen Studien traten häufiger Nebenwirkungen in den Interventionsgruppen auf als in den Placebogruppen. (276–280,282,285) In drei Studien war die Differenz jedoch nicht statistisch signifikant. (276,279,285)

Die niedrigste Rate an Nebenwirkungen einer Interventionsgruppe betrug 83,8 % (280), die höchste 100 %. (279,282)

Am häufigsten kam es zu milden Nebenwirkungen. Eine einzige Studie berichtete keine schweren Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3 CTCAE). (282) Es wurden häufiger schwere Nebenwirkungen in den Interventionsgruppen beobachtet. (279,281)

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe, Diarrhoe und Akne. (276,277,282,284,285)

Muskelkrämpfe und Akne traten signifikant häufiger in den Interventionsgruppen auf und waren in beinahe allen Studien unter den fünf häufigsten Nebenwirkungen. (277,279,281,282,284,285) Auch Stürze (279,285), Gelenksschmerzen (281) und Hypersensitivitätsreaktionen (276) wurden in den Arbeiten als häufigste Nebenwirkungen angegeben.

Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine Dosisabhängigkeit. (276,281)

Die Nebenwirkungen wurden in 29 % (281) bis 31 % der Fälle als interventionsbedingt angegeben. (283)

In fünf Studien kam es zu Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. (279–282,285). Der prozentuelle Anteil an Personen, die die Studie vorzeitig abbrachen, lag zwischen 17–27 %. Der häufigste Grund für den Studienabbruch waren Muskelkrämpfe. Zwei Studien gaben keine Gründe an. (279,285)

Die Abbrüche kamen mit Ausnahme einer Studie (282) häufiger in den Interventionsgruppen vor als in den Placebogruppen, jedoch ohne erkennbare Korrelation zur Dosis. (279–281,285)

Zu keinen Abbrüchen kam es nur in zwei Studien. (278,283)

In zwei Studien verstarben Studienteilnehmer\*innen. (276,279,281) Eine Studie an einer älteren Population unmittelbar nach einer Femurfraktur berichtete von fünf verstorbenen Teilnehmer\*innen, was 1,9 % der gesamten Studienpopulation entsprach. (276) Die zweite Studie, die Patient\*innen mit sIBM untersuchte, hatte acht Todesfälle zu beklagen, was 3,1 % der Studienpopulation entsprach. Zwei Teilnehmer\*innen verstarben während der initialen Studie (279) und sechs weitere während der Erweiterungsstudie. (281)

Keiner der Todesfälle wurde als von Bimagrumab verursacht interpretiert. (276,279,281)

Vier Studien machten Angaben über Vitalwerte und EKG-Befunde der Patient\*innen. (279,280,283,285) In keiner der Studie kam es zu klinisch signifikanten Veränderungen.

Vier Studien nahmen Blutproben im Verlauf ab. (277,280,283,285) Es kam zu transienten, klinisch nicht signifikanten Veränderungen des Blutbildes in drei Studien. Im Verlauf der Studien normalisierten sich jedoch alle Parameter wieder. (280,283,285)

Der vorübergehende Anstieg der Laborparameter trat beinahe ausschließlich in der Bimagrumabgruppe auf. (280,285)

Drei Studien konnten nachweisen, dass Teilnehmer\*innen Antikörper gegen Bimagrumab gebildet hatten. Die Antikörper waren nicht neutralisierend und es gab keine Hinweise darauf, dass das Auftreten von Antikörpern mit häufigeren Nebenwirkungen oder verringerter Wirkung assoziiert war. (277,278,280)

Zwei Studien stellten eine Erniedrigung des FSH fest. (278,280) In denselben Studien wurden keine Veränderungen des LH beschrieben. (278,280)

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Berichtet in n Studien</b>
Muskelkrämpfe	9
Diarrhoe	7
Akne	5
Viraler Infekt der oberen Atemwege	3
Gastrointestinale Blutungen	2
Hypersensitivität	2
Pneumonie	2
Rückenschmerzen	2
Sturz	2
Tod	2
Typ B Gastritis	2
Anämie	1
Bronchitis	1
Cholelithiasis	1
Dehydration	1
Eisenmangel	1
Gelenksschmerzen	1
Leberenzyme ↑	1
Lipase ↑	1
Myokardinfarkt	1
Pankreatitis	1
Sinusitis	1
Sjögren-Syndrom	1
Tachyarrhythmie	1

**Tabelle 6: Nebenwirkungen von Bimagrumab, gereiht nach Häufigkeit in der Literaturrecherche**

### 3.1.1.3 Effektivität

#### *Körperzusammensetzung*

Vier Studien untersuchten quantitative Veränderungen des Körperfetts der Studienteilnehmer\*innen. (277,280,282,284) Alle vier Studien ergaben eine signifikante Reduktion in der Bimagrumbgruppe. Der prozentuelle Anteil der Reduktion lag zwischen 8,7 % und 20,5 %. (277,280)

Eine Metaanalyse über vier Studien gab einen durchschnittlichen Verlust von 15,8 % an. (286)

Analog zu den Veränderungen des Gesamtkörperfetts nahm auch die Menge des braunen Fettgewebes ab. Dennoch kam es zu einer signifikanten Zunahme der thermogenen Kapazität, die unabhängig von der Menge bis zum Studienende stabil erhöht blieb. (277) Die thermogene Kapazität ist definiert als die Fähigkeit von braunem Fettgewebe, den metabolischen Glukoseumsatz nach Kälteexposition zu erhöhen. Eine Zunahme der Kapazität ist positiv.

Eine Studie, die sich speziell mit der Veränderung der Körperzusammensetzung befasste, konnte weitere Veränderungen messen, die sich konkordant mit dem Verlust von Körperfett darstellten:

Es kam zu einer Abnahme des BMI, des Taillenumfangs, des Leberfettanteils sowie des subkutanen und viszeralen Fettgewebes. (280)

Alle Studien, die Messungen von fettfreier (Körper-)Masse FFM vornahmen, zeigten eine signifikante Zunahme im Vergleich zur Placebogruppe. (277–282,284,285)

Die Studiendauern und Messzeitpunkte waren dabei sehr heterogen. Die jeweils höchste Steigerung der FFM wurde berichtet während: Woche 8 (278), Woche 10 (277), Woche 16 (284), Woche 24 (281,285), Woche 48 (280) und Woche 52 (279). Der späteste Messzeitpunkt war Woche 76. Es konnte eine Zunahme der FFM von 6,9% aufrechterhalten werden. (285)

Das niedrigste berichtete Resultat lag bei 3,1 % Zunahme nach 16 Wochen (282), das höchste bei 7,5 % nach 24 Wochen. (285)

Eine Studie mit mehreren Dosisgruppen konnte eine signifikante Korrelation von FFM-Zunahme und Bimagrumbdosis nachweisen. (281)

Drei Studien untersuchten die Zunahme an Muskelmasse anhand des Oberschenkelvolumens OSV, gemessen per MRT. (282,284,285) Alle drei Studien konnten einen signifikanten Zuwachs der OSV messen. Mehrmalige Gabe von Bimagrumab schien der einmaligen Gabe überlegen zu sein, um eine Erhöhung des OSV zu erreichen. (284)

Bimagrumab hatte keinen Einfluss auf die Knochenmasse. (282)

### *Funktionelle Ergebnisse*

Veränderungen der physischen Leistungsfähigkeit wurden anhand von drei verschiedenen Metriken gemessen. Dem 6-Minuten-Gehtest 6MGT (Patient\*in geht 6 Minuten im Ebenen so weit wie möglich), dem sIBM Physical Functioning Assessment sIFA (ein selbstständig durchführbarer Test, um das Fortschreiten der sIBM zu objektivieren) und der Short Physical Performance Battery SPPB (eine standardisierte Evaluierung von körperlicher Leistungsfähigkeit und Mobilität).

Eine Metaanalyse über die Wirkung von Bimagrumab auf den 6MGT ergab eine mittlere Effektgröße von 10 m im Vergleich zu Placebo. Sie kam zu der Conclusio, dass Bimagrumab in Patient\*innengruppen mit eingeschränkter körperlicher Funktion hilfreich sein kann, besonders für Personen, die kein körperliches Training umsetzen können. Außerdem kommt sie zu dem Schluss, dass die Verbesserungen im 6MWT nicht durch die Zunahme von Muskelmasse zu erklären sind. (286)

Im Gegensatz dazu konnte eine andere Studie keine Verbesserung des 6MWT feststellen (279), eine zweite ergab sogar eine Verschlechterung im Rahmen der Studien. (285)

Die Bimagrumab-Interventionsgruppen zeigten eine Verbesserung des sIFAs über einen Zeitraum von 78 Wochen. Danach näherten sich die Gruppen wieder der Leistung der Placebogruppe an. (279)

Eine Studie stellte eine Verbesserung der SPPB fest, jedoch war diese Veränderung nicht signifikant größer als jene der Placebogruppe. (281) Eine weitere Studie, die Veränderungen der SPPB erhob, ergab keinen Unterschied zwischen Verum und Placebo. (279)

Eine einzige Studie beschrieb eine signifikante Zunahme der Muskelkraft (284), während vier Studien hingegen keinen Effekt feststellen konnten. (276,279,285) Obwohl einige Patient\*innen einen Trend in Richtung Muskelkraftzunahme zeigten, waren in diesen Studien die Ergebnisse, sowohl bei der Hand- (276,279,285) als auch bei der Quadrizeps-Kraftmessung (276), zu variabel, um statistische Aussagen treffen zu können.

Bei der Inzidenz von Stürzen gab es keinen Unterschied zwischen Bimagrumab und Placebo. (276,279,281)

#### *Laborparameter*

Zwei Studien untersuchten HbA1c-Werte im Serum in einer diabetischen Studienpopulation und zeigten eine signifikante Abnahme von durchschnittlich -0,76 % bzw. -0,21 % in den Interventionsgruppen. (277,280)

### 3.1.2 Sotatercept

Zu dem Wirkstoff Sotatercept ergab die Literaturrecherche 12 Arbeiten. Davon waren 9 Primärtexte, 2 Metaanalysen und ein Review.

7 Arbeiten befassen sich mit dem Thema pulmonale Hypertonie, wobei 3 Arbeiten auf der STELLAR-Studie beruhen und 2 Arbeiten auf der PULSAR-Studie. Zwei Metastudien umfassen ebenfalls jene Studien.

Die verbleibenden fünf Arbeiten handeln von unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen. Die 4 Primärtexte sind auch Teil der eingeschlossenen Metaanalyse.

Die häufigste Intervention stellte Sotatercept 0,3 mg/kg Körpergewicht subkutan verabreicht dar.

<b>Autor</b>	<b>Veröffentlichung</b>	<b>Studientyp</b>	<b>Studiendauer + Follow-Up</b>	<b>Teilnehmer* innen</b>	<b>Grunderkrankung</b>
Cappellini et al. (287)	2019-03	Phase II Studie	3 Jahre	46	BT
Coyne et al. (288)	2019-11	Phase I/II Studie	99 Tage + 112 Tage	93	CKD
Gomberg-Maitland et al. (289)	2023-10	Phase II Studie	2 Jahre	97	PAH
Hoeper et al. (290)	2023-04	Phase III Studie	24 Wochen	323	PAH
Humbert et al. (291)	2023-01	Phase II Studie	2 Jahre	97	PAH
Jaiswal et al. (292)	2023-09	Meta-Analyse	/	/	PAH
Komrokji et al. (293)	2018-02	Phase II Studie	3 Jahre	74	MDS
Kopeć (294)	2023-08	Phase III Studie	24 Wochen	323	PAH

Lan et al. (295)	2023-09	Review	/	/	Hämatologische Erkrankungen
Nasrollahizadeh et al. (296)	2023-10	Meta-Analyse	/	/	PAH
Raftopoulos et al. (297)	2016-04	Phase II Studie	/	55	Chemotherapie induzierte Anämie
Souza et al. (298)	2023-09	Phase III Studie	24 Wochen	275	PAH

**Tabelle 7: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Sotatercept**

### 3.1.2.1 Funktionsweise

Sotatercept ist eine lösliche ActRIIA-Rezeptordomäne, fusioniert mit dem Fc-Fragment eines menschlichen IgG1-Antikörpers. (295,297,298) Im Blutkreislauf kann es Liganden des ActRIIA-Rezeptors binden und dadurch verhindern, dass diese Liganden an Rezeptoren der Zellmembranen aktiv werden. (298) Zu den Liganden gehören unter anderem Activin A, Activin B, BMP-10, GDF11 oder Myostatin, aber auch viele andere Proteine der TGF- $\beta$ -Superfamilie. (295) Viele dieser Liganden sind in diversen hämatologischen Erkrankungen pathologisch erhöht, weshalb Sotatercept Anwendung bei diesen Krankheiten findet. (295) ActRIIA-Rezeptoren haben jedoch eine Vielzahl weiterer Liganden, die noch nicht vollständig erforscht wurden. So muss davon ausgegangen werden, dass Sotatercept Wirkmechanismen aufweist, die noch unentdeckt sind. (295)

Bei pulmonaler Hypertonie PAH kommt es zu einer verringerten Signalwirkung der BMPR-II-SMAD1/5/8-Signalkaskade, was wiederum zu einer Hochregulierung der ActRIIA-SMAD2/3-Signalkaskade führt. Sotatercept kann die Aktivierung der zellulären ActRIIA-Rezeptoren verhindern und so einen positiven Effekt auf die PAH ausüben. (292)

Erhoffte Effekte sind eine Verringerung von Inflammation in den Lungengefäßwänden und dadurch eine Umkehr des pathologischen Gefäßumbaus und eine Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit. (292,298) Diese Effekte werden auch als Wiederherstellung einer Balance der pro- und anti-proliferativen Signalwege beschrieben.

Sotatercept beeinflusst auch die Erythropoese und kann so hämatologische Erkrankungen positiv beeinflussen.

Unreife Erythrozyten-Vorläuferzellen scheiden große Mengen von GDF11 aus. Dadurch kommt es zu oxidativem Stress, was wiederum eine Unterdrückung der Differenzierung verursacht und in weiterer Folge zur Anhäufung von noch mehr unreifen Zellen führt. Sotatercept kann durch Bindung von GDF11 diesen Teufelskreis durchbrechen. Dadurch können mehr reife Erythrozyten gebildet werden und die Bildung von Hämoglobin Hb wird gefördert. (295)

Weiters wirkt Sotatercept, indem es die Konzentrationen von zellulärem SMAD2/3 verringert. In niedrigen Konzentrationen binden die Singalproteine an den Transkriptionsfaktor transcriptional intermediary factor 1  $\gamma$  TIF1 $\gamma$  anstelle von SMAD4. Dieses Trimer fördert die Verlagerung des Transkriptionsfaktors GATA-binding factor 1 GATA1 in den Zellkern, wo GATA1 die Differenzierung von Erythrozyten-Vorläuferzellen fördert. (295)

Bei den Krankheiten Diamond-Blackfan-Anämie DBA, MDS und bei Multiplen Myelomen hingegen scheint die Bindung des Liganden Activin A hauptverantwortlich für die Wirkung von Sotatercept zu sein. (295)

### **3.1.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Sotatercept zeigte in Studien ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Eine Metastudie kam zu dem Schluss, dass das Auftreten von Nebenwirkungen bei Sotatercept-anwendung gleich häufig sei wie in den Placebogruppen. (296) Eine weitere Metaanalyse berichtete sogar von einer geringeren Nebenwirkungsinzidenz verglichen mit Placebo. (292)

Die eingeschlossenen Primärtexte unterstreichen diese Ergebnisse größtenteils, mit der Ausnahme von zwei Studien, in denen Personen, die Sotatercept erhielten, mehr Nebenwirkungen zeigten. (288,290)

Zusammenfassend traten in über 80 % der Sotatercept-Gruppen Nebenwirkungen auf. Die Spanne betrug 81.3–100 %. (287,288,295) Davon wurden je nach Studie 22–54 % als therapiebedingt bewertet. (287,295,297)

Die häufigsten Nebenwirkungen waren arterieller Bluthochdruck, Müdigkeit und Kopfschmerzen. (287,288,295) Andere Nebenwirkungen, die in Studien als häufigste Nebenwirkungen betitelt wurden, waren Übelkeit (288), Gelenkschmerzen (287), Knochenschmerzen (290), Anämie (295) sowie eine Verringerung der Neutrophilen im Serum. (295) Nasenbluten, Teleangiektasien und Schwindel traten signifikant häufiger in der Sotaterceptgruppe auf als in der Placebogruppe. (290,295)

Zu schweren Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3 CTCAE) kam es in 13–34 % der Verumgruppen und signifikant häufiger als in den Placebogruppen. (288,290,295,296) Die häufigste schwere Nebenwirkung waren Anämien. (288,295,297)

In keiner Studie konnte eine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen gezeigt werden. (287,288,295)

Zu Studienabbrüchen kam es bei 1,8 %–17 % der Patient\*innen, die mit Sotatercept behandelt wurden. (287,290,297) Eine eingeschlossene Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass Studienabbrüche wegen therapiebedingter Nebenwirkungen sehr selten vorkamen. (295)

Drei Studien (288,290,297) sowie eine Metaanalyse (295) berichteten von Todesfällen von Sotatercept- Patient\*innen. In einer Studie an Patient\*innen mit metastasierendem Krebs verstarben 36 % der Wirkstoffgruppe. (297) In den anderen beiden Studien verstarben 1,2 % bzw. 2 % der Verumgruppen, was vermutlich realistischere Werte für die allgemeine Population ohne Krebserkrankungen darstellt. (288,290) Eine Metaanalyse stellte im Durchschnitt sogar weniger tödliche unerwünschte Ereignisse fest als in den Placebogruppen. (292)

Keiner der Todesfälle wurde als wirkstoffbedingt berichtet. Häufigste Todesursache war Krankheitsfortschritt bei vorbekannten malignen Tumoren, gefolgt von kardialen Vorfällen.

Eine Metaanalyse identifizierte Hypertonie, Anämie und Neutropie als potentielle tödliche Nebenwirkungen von Sotatercept, die in zukünftigen Studien besonders genau dokumentiert werden sollen. (295)

Es wurde kein Einfluss von Sotatercept auf den arteriellen Blutdruck gefunden. (288,290,293)

Gegen Sotatercept gerichtete Antikörper wurden in zwei Studien entdeckt, die an Patient\*innen mit chronischem Nierenversagen durchgeführt wurden. Sie traten bei jeweils 9 % bzw. 14 % der Patient\*innen auf. Die Antikörper waren nur transient vorhanden und keiner der Patient\*innen hatte Antikörper am Studienende. Bei Patient\*innen mit Antikörpern wurde dieselbe Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wie bei Patient\*innen ohne Antikörper. (288)

Eine Studie untersuchte Leber- und Nierenfunktion anhand der Laborparameter ALT, AST und Serumkreatinin. Es wurden keine Veränderungen beobachtet. (287)

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Berichtet in n Studien</b>
Hypertonie	7
Müdigkeit	5
Kopfschmerzen	4
Thrombozytopenie	4
Übelkeit	4
Diarrhoe	3
Hämoglobin ↑	3
Anämie	2
Gelenksschmerzen	2
Knochenschmerzen	2
Muskelkrämpfe	2
Rückenschmerzen	2
Schwindel	2
Thrombose	2
Vorhofflimmern	2
Akutes Nierenversagen	1
Brustkrebs	1
Gastroenteritis	1

Gliederschmerzen	1
Harnwegsinfekt	1
Influenza	1
Juckreiz an der Injektionsstelle	1
Nasenbluten	1
Neutrophile Granulozyten ↓	1
Pathologische Frakturen	1
Perforation eines Magenculcus	1
Periphere Ödeme	1
Pneumonie	1
Schmerzen	1
Schüttelfrost	1
Sturz	1
Teleangiectasie	1
Tumorblutung	1
Viraler Infekt der oberen Atemwege	1

**Tabelle 8: Nebenwirkungen von Sotatercept, gereiht nach Häufigkeit in der Literaturrecherche**

### 3.1.2.3 Effektivität

#### *Pulmonale Hypertonie*

In sieben Arbeiten wurde Sotatercept an Patient\*innen mit PAH untersucht. In allen Arbeiten wurde eine eindeutige, statistisch relevante Verbesserung vieler Parameter des hämodynamischen Status erreicht. Alle sieben Studien kamen zu qualitativ gleichwertigen Aussagen.

Durch Sotatercept konnten folgende Parameter positiv beeinflusst werden:

- Mittlerer Pulmonalarteriendruck mPAP ↓
- Pulmonaler Gefäßwiderstand PVR ↓
- Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ↑
- Pulmonalarterien Elastance ↓
- Pulmonalarterien Compliance ↑
- Rechtsventrikuläre myokardiale Arbeit ↓
- Mittlerer rechtsatrialer Druck mRAP ↓
- nT-ProBNP ↓
- Kardiale Effizienz ↑

Ebenso veränderten sich viele echokardiografische Parameter positiv:

- TAPSE/sPAP ↑
- Endsystolische rechtsventrikuläre Fläche ↓
- Trikuspitalklappen-Rückfluss ↓
- Rechtsventrikuläre Fraktionale Flächenänderung ↑

Keine Veränderungen wurden bei TAPSE, Herzfrequenz, Herzminutenvolumen oder Schlagvolumen gefunden.

Eine einzige Studie evaluierte auch die linke Herzhälfte und wies weder funktionelle noch strukturelle Veränderungen nach. (298)

Neben den hämodynamischen Veränderungen konnte auch eine Verbesserung des 6MGT erreicht werden, mit einer durchschnittlichen Steigerung von 40,1 m in der STELLAR-Studie. (290,294)

### *Beta-Thalassämie*

60 % der Patient\*innen, die als nicht transfusionspflichtig galten, konnten eine Steigerung des Hämoglobins um  $\geq 1.0$  g/dL erreichen, 37 % sogar um  $\geq 1.5$ . Es zeigten sich Tendenzen einer dosisabhängigen Verbesserung. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Sotaterceptdosen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

63 % der transfusionspflichtigen Patient\*innen konnten eine Reduktion der benötigten Bluttransfusionen von  $\geq 20$  % erreichen. Für 44 % sogar um  $\geq 33$  % und 13 % um  $\geq 50$  %. Diese Veränderungen konnten über die Studiendauer von 24 Wochen beibehalten werden. Im Durchschnitt konnte diese Patient\*innengruppe außerdem einen Anstieg des Hämoglobins um 0.7 g/dL erreichen.

Weitere beobachtete Ergebnisse der Studien waren eine Reduktion von Bilirubin sowie eine positive Beeinflussung der Erythrozyten-Morphologie. (Reduktion von Hypochromie, Anisozytose, Poikilozytose und Codoyten). (287,295)

### *Anämie bei CKD*

Studien, welche Sotatercept an Patient\*innen mit chronischem Nierenversagen untersuchten, ergaben positive Effekte auf die Hämoglobinkonzentration der Patient\*innen. (288,295)

Eine Studie (REN-001) verglich verschiedene Sotatercept-Dosen mit Placebo und konnte in 3 von 4 Interventionsgruppen einen Trend zu höheren Hämoglobinwerten feststellen. Außerdem mussten höhere Dosisgruppen seltener notfallmedizinische Unterstützung in Anspruch nehmen. (288)

Die Folgestudie (REN-002) verglich verschiedene Dosisgruppen und verschiedene Darreichungsformen (subkutan oder intravenös). 32 % der gesamten Studienpopulation zeigten eine Verbesserung ihrer Hämoglobinkonzentrationen

im Serum. Es zeigte sich eine vorteilhafte Wirkung der subkutanen Verabreichung gegenüber der intravenösen, in den hohen und niedrigen Dosisgruppen (subkutan: 33 %/50 %, intravenös: 11 %/25 %). Jedoch mussten Patient\*innen der Subkutan-Gruppen häufiger Notfallmedizinische Unterstützung in Anspruch nehmen. (288)

Es konnten keine Effekte auf die Knochendichte der Patient\*innen festgestellt werden. (288)

### *Chemotherapieinduzierte Anämie*

Bei Patient\*innen mit chemotherapieinduzierter Anämie konnten 38,9–66,7 % der Teilnehmer\*innen Verbesserungen der Hämoglobinkonzentrationen erreichen, ohne eindeutige Dosiskorrespondenz. (295,297)

### *Multiples Myelom*

Auch in einer Studienpopulation mit multiplen Myelomen konnte durch Sotatercept eine dosisabhängige Verbesserung der Hämoglobinkonzentration erreicht werden. 62,5 % der höchstdosiertesten Interventionsgruppe konnten über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen eine Steigerung von  $\geq 15$  g/L aufrechterhalten. (295)

### *Myelodysplastisches Syndrom*

Bei einer Studie an Patient\*innen mit MDS konnten 49 % der Teilnehmer\*innen den Bedarf an Blutkonserven durch die Intervention signifikant verringern. Sowohl Patient\*innen mit hoher als auch niedriger Transfusionslast vor der Studie konnten von Sotatercept profitieren.

Es konnte auch ein Anstieg von Neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten festgestellt werden, jedoch nur in Subgruppen der Studienpopulation, die zu Beginn der Studie eine Neutro- bzw. Thrombozytopenie aufwiesen. (293,295)

Zusammenfassend konnte durch Anwendung von Sotatercept in allen untersuchten, hämatologischen Erkrankungen eine Verbesserung der hämatologischen Parameter erzielt werden.

### 3.1.3 Luspatercept

Zu dem Wirkstoff Luspatercept ergab die Literaturrecherche 18 Arbeiten. Davon waren 9 Primärliteratur, 8 Reviews und 1 eine Expertenmeinung.

12 Arbeiten befassen sich mit Beta-Thalassämien, 7 Arbeiten mit dem myelodysplastischen Syndrom, wobei sich eine Arbeit auf beide Grunderkrankungen bezog.

Die häufigste Intervention stellte Luspatercept 1,25 mg/kg Körpergewicht subkutan verabreicht dar, mit einer Startdosis von 1 mg/kg.

Autor	Veröffentlichung	Studientyp	Studiendauer + Follow-Up	Teilnehmer* innen	Grunderkrankung
Alashkar et al. (299)	2022-12	Retrospektive Analyse	/	43	BT
Cappellini et al. (300)	2020-03	Phase III Studie	64 Wochen	336	BT
Darvishi-Khezri et al. (301)	2021-04	Review	/	/	BT
Delgado et al. (302)	2021-08	Review	/	/	BT, MDS
Dighriri et al. (303)	2022-11	Systematisches Review	/	/	MDS
Garbowski et al. (304)	2023-20	Phase III Studie	48 Wochen	336	BT
Kang et al. (305)	2021-06	Review	/	/	BT
Longo et al. (306)	2023-03	Experten Meinung	/	/	BT
Musallam et al. (307)	2023-05	Review	/	/	BT
Patel et al. (308)	2021-08	Review	/	/	BT

Piga et al. (309)	2022-12	Phase II Studie	5 Jahre	63	BT
Platzbecker et al. (310)	2022-11	Phase II Studie	5 Jahre		MDS
Platzbecker et al. (311)	2023-11	Phase III Studie	60 Monate	229	MDS
Sheth et al. (312)	2023-06	Review	/	/	BT
Taher et al. (313)	2022-10	Phase II Studie	48 Wochen	145	BT
Tinsley-Vance et al. (314)	2023-01	Review	/	/	MDS
Zeidan et al. (315)	2022-11	Phase III Studie	48 Wochen	225	MDS
Zhang et al. (316)	2023-11	Phase III Studie	36 Wochen	23	MDS

**Tabelle 9: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Luspatercept**

### 3.1.3.1 Funktionsweise

Luspatercept ist ein rekombinantes Protein, aufgebaut aus einem modifizierten ActRIIB-Rezeptor, welcher an das Fc-Fragment eines menschlichen IgG1-Antikörpers gebunden wurde. Es kann im Blutkreislauf die Liganden des ActRIIB-Rezeptors, darunter GDF11, Myostatin und diverse andere Mitglieder der TGF- $\beta$ -Superfamilie, binden. (300,305,308,312,314) Die gebundenen Liganden werden so daran gehindert, an Rezeptoren auf den Zellmembranen zu binden und ihre Signalproteine SMAD2/3 zu aktivieren. (300,305,308,312,314)

Die Aktivität von SMAD2/3 ist in vielen hämatologischen Erkrankungen auf ein pathologisches Ausmaß erhöht und vermittelt ein unphysiologisches Maß an Zellapoptose und Zellzyklusarrest in Erythroblasten. Da durch Bindung der Liganden an Luspatercept eben diese Aktivität unterdrückt wird, stellt es eine vielversprechende Therapie für diese Erkrankungen dar. (305,308,312)

Weiters kann Luspatercept, wie auch das verwandte Medikament Sotatercept, die Verlagerung des Transkriptionsfaktors GATA1 in den Zellkern fördern, wo GATA1 die Differenzierung von Erythrozyten-Vorläuferzellen begünstigt. (295,307)

Luspatercept kann diese positiven Effekte auf die erythropoetische Zellreihe unabhängig von dem Hormon Erythropoetin EPO ausüben, was das Medikament von anderen Wirkstoffen der Gruppe Erythropoese-stimulierende Substanzen unterscheidet (312)

Weitere Wirkmechanismen, die jedoch bisher nur in Tiermodellen objektiviert werden konnten, sind die Reduktion der  $\alpha$ -Globin-Ketten-Aggregation in Erythrozyten sowie eine Verringerung der Hämolyse, während die Lebensdauer der Erythrozyten verlängert wurde. (307)

### 3.1.3.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

Eine große Mehrheit der Studienteilnehmer\*innen erlitt Nebenwirkungen. In allen Studien lag der prozentuelle Anteil bei  $\geq 87,5$  %. (300,302,306,309,313) Der Unterschied zwischen den Luspatercept- und Placebogruppen fiel dabei gering aus. Ein Review ergab eine durchschnittliche Inzidenz von Nebenwirkungen von 95,3 % für die Proband\*innen der Luspaterceptgruppen und 91,2 % für die Placebogruppen. (302,305) Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn am höchsten und verringerte sich danach. (306,313)

Die in den meisten Studien angeführten Nebenwirkungen waren Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen, Hypertonie, Müdigkeit und Schwindel. (302,307,311,313–316)

Die inkludierten Reviews kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Zwar herrschte Einigkeit bezüglich der Symptome Knochenschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. (301,303,305,308,314)

Aber auch Diarrhoe, Rückenschmerzen (305), Kopfschmerzen (303), Husten und Hyperurikämie (303) wurden als häufigste Nebenwirkungen angeführt.

Dabei traten folgende Nebenwirkungen speziell gehäuft in den Interventionsgruppen auf: Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Schwäche, Müdigkeit, Bluthochdruck und Hyperurikämie. (300,301,306,309,314)

In Reviews wurde außerdem aufgezeigt, dass sich die häufigsten Nebenwirkungen je nach Grunderkrankung unterscheiden: Beta-Thalassämie-Patient\*innen litten häufiger unter Bluthochdruck, Müdigkeit und peripheren Ödemen, wohingegen Patient\*innen mit MDS häufiger über Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen und oropharyngeale Schmerzen klagten. (302,305)

Schwere Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 3 CTCAE) traten in 12,5–46,4 % der Luspatercept-Kohorten auf (302,305,309), in den Placebo-Kohorten hingegen in 15,6–32 % der Fälle. (300,302,305,315)

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Stürze, Pneumonien, Harnwegsinfekte, Rückenschmerzen und Synkopen. (305)

Keine der Studien berichtete von einer Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen.

Vier der eingeschlossenen klinischen Studien berichteten von Studienabbrüchen, wobei in den Reviews keine signifikante Differenz zwischen Interventions- und Placebogruppe gefunden werden konnte. (300,302,305,312,313) Personen, die das Verum erhielten, brachen aber häufiger aufgrund von schweren Nebenwirkungen ihre Teilnahme ab. (302) Nur eine Studie gab an, dass keine Teilnehmer\*innen vorzeitig ausschieden. (316)

In einer einzigen Studie verließen mehr Personen der Placebokohorte die Studie als Personen der Interventionsgruppe. (313) Die Abbruchraten der Luspaterceptgruppen lagen zwischen 5,4 % und 21,4 %. (302,305,312) Häufigster Abbruchgrund war ein Fortschreiten der myelodysplastischen Grunderkrankung. (302) Die häufigste Nebenwirkung, Knochenschmerzen, führte nur in ausgesprochen seltenen Fällen zu so starken Alltagseinschränkungen, dass die Teilnahme an der Studie abgebrochen wurde. (306)

In zwei Studien wurde von Todesfällen berichtet. Je 1,8 % und 8,6 % der Interventionsgruppen verstarben. (300,302,309) Der große Unterschied ist durch das lange Follow-up der zweiten Studie zu erklären. Während der initialen Studiendauer von 48 Wochen verstarb ein einziger Patient, was 0,004 % der Studienpopulation entsprach. Das Follow-up wurde aber über 5 Jahre durchgeführt. Keiner der Todesfälle wurde als interventionsbedingt interpretiert. (302,309)

Es verstarben häufiger Patient\*innen mit MDS als mit BT. (302)

Eine einzige Studie führte Ergebnisse von Laboruntersuchungen an. Innerhalb der ersten 24 Wochen nach Therapiebeginn zeigten Patient\*innen mit MDS eine Verschlechterung folgender Laborparameter: eine Erhöhung von ALT, AST und Gesamtbilirubin sowie ein Absinken der Creatinin-Clearance. (305)

Durchschnittlich 8,9 % der Teilnehmer\*innen mit MDS entwickelten Antikörper AK gegen Luspatercept. 3,5 % hatten sogar neutralisierende Antikörper. (305) In Patient\*innengruppen mit BT wiesen 1,4 % AK auf, nur 0,7 % hatten neutralisierenden AK. (305)

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Anzahl der Studien</b>
Knochenschmerzen	7
Gelenksschmerzen	6
Hypertonie	6
Müdigkeit	5
Schwindel	5
Kopfschmerzen	4
Rückenschmerzen	4
Diarrhoe	3
Hyperurikämie	3
Thrombotische Ereignisse	3
Übelkeit	3
Viraler Infekt der oberen Atemwege	3
Hautulkus	2
Husten	2
Anämie	1
Bauchschmerzen	1
Biliäre Koliken	1
Bilirubin ↑	1
Hypersensitivität	1
LIC ↑	1
Phlebitis	1
Traumatische Frakturen	1
Verstopfte Nase	1

**Tabelle 10: Nebenwirkungen von Luspatercept, gereiht nach Häufigkeit in der Literaturrecherche**

### 3.1.3.3 Effektivität

#### *Myelodysplastisches Syndrom*

Luspatercept konnte in allen Studien an MDS- Patient\*innen eine Verringerung der Transfusionslast TL erreichen. Primärer Endpunkt war das Erreichen eines zumindest achtwöchigen transfusionsfreien Intervalls. Dieser Endpunkt konnte in 37,91–52,4 % der Fälle erreicht werden.

In allen Studien war dieses Ergebnis statistisch signifikant höher als bei Teilnehmer\*innen, die Placebo erhielten (13,2–34,5 %). (302,310,314,315)

Die positiven Effekte von Luspatercept auf die Transfusionslast konnten in den längsten Studien über einen Zeitraum von einem Jahr aufrechterhalten werden. (305,315)

Außerdem konnten Verbesserungen von hämatologischen Markern erreicht werden. Eine Steigerung des Hämoglobins wurde in 53,7–60,9 % der Interventionsgruppen berichtet. (305,310,315,316) Zwei Studien konnten auch eine Steigerung der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten zeigen. (310,316)

Serum-Ferritin-Werte sanken in den Luspatercept-Gruppen, ebenso die Notwendigkeit, Eisenchelatoren einzusetzen. (305,316)

Die Mortalität unterschied sich nicht zwischen Luspatercept- und Placebogruppen, jedoch konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen auf Luspatercepttherapie mit einer höheren Überlebensrate assoziiert war. (311)

Innerhalb der Studienpopulation mit MDS wurden von manchen Studien weitere Subpopulationen definiert und miteinander verglichen:

Patient\*innen mit Ringsideroblasten RS im Serum, einer schweren Ausprägung des MDS, sprachen seltener auf die Therapie mit Luspatercept. (ohne RS: 52,4 %, mit RS: 34,5 %) (310)

Patient\*innen, die vor den Studien eine niedrigere TL hatten, konnten häufiger transfusionsfreie Intervalle erreichen als Patient\*innen mit einer hohen TL. (hohe TL: 26,7 %, niedrige TL: 71,4 %) (310,315)

Verbesserungen der hämatologischen Parameter hingegen waren zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen (hohe TL: 56.1 %, niedrige TL: 60.9 %). (315)

### *Beta-Thalassämie*

Die Phase-3-Studie (BELIEVE) von Cappellini et al. (300) stellt die aktuell wichtigste Studie dar und wurde in fünf der eingeschlossenen Reviews als Quelle angeführt. In ihr konnten 21,4 % der Interventionsgruppe, aber nur 4,5 % der Placebogruppe eine Reduktion der TL von  $\geq 33$  % über 12 Wochen erreichen. (300–303,305,307)

Auch andere Studien unterstützen die Ergebnisse, dass Luspatercept sich positiv auf die TL auswirkt. Piga et al. erreichten eine Reduktion der TL von  $\geq 33$  % über 12 Wochen bei 68,8 % der Patient\*innen. (309) In einer weiteren Studie erreichten 81 % der Luspatercept-Gruppe eine Reduktion der TL von zumindest 20 %. (301)

Die Dauer, bis eine Reduktion der Transfusionslast von  $\geq 33$  % festgestellt werden konnte, lag zwischen 1 und 227 Tagen. (309) Ein Review gibt die durchschnittliche Dauer bis zum Ansprechen mit 12 Tagen an. (305)

Auch die Hämoglobinkonzentration der Studienteilnehmer\*innen konnte verbessert werden. 71–77 % erreichten eine Steigerung der durchschnittlichen Hb-Konzentration von mindestens 1 g/dL über 12 Wochen. (309,313) In einer anderen Studie konnten 58 % der Teilnehmer\*innen eine durchschnittliche Steigerung um 1,5 d/dL erreichen. (301,307)

Die durchschnittliche Dauer, bis die Patient\*innen eine Steigerung der Hb-Konzentration erfuhren, lag bei 8 Tagen. (301,309)

Weiters konnte Luspatercept in Studien die transfusionsbedingte Eisenbelastung um 20 % über 48 Wochen verringern, mit einer durchschnittlichen, errechneten Einsparung von 1,4 g Eisen oder 7 Erythrozytenkonzentraten pro Jahr. (304)

Durch die verringerte Überladung mit Eisen konnten auch andere Parameter des Eisenmetabolismus positiv beeinflusst werden:

Es kam zu einem Anstieg von Erythropoetin, Erythroferron, GDF15, soluble transferrin receptor 1 sTfR1 und der Retikulozyten. (304,309).

Außerdem kam es zu einer Absenkung von Hcpidin und GDF11 (304) sowie des Serum Ferritins. (301,305,313) Die Konzentration von Eisen in der Leber sank in bis zu 63 % der Proband\*innen (301,309,313), mit Ausnahme einer Studie, die keine Veränderungen feststellen konnte. (300,301). Von dieser Reduktion profitierten am häufigsten Patient\*innen mit Lebersiderose oder mit Eisen-chelatoren als Co-Therapie. (301) Wie Luspatercept die kardiale Speicherung von Eisen beeinflusst, ist in den Studien widersprüchlich. Es werden keinerlei Änderung (300,301), aber auch ein Abfall (301) angegeben.

Es gibt auch Hinweise darauf, dass Luspatercept die Entwicklung von paravertebralen extramedullären hämatopoetischen Tumoren hemmt. (299)

Weiters war Luspatercept mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert, gemessen an einem Fragebogen. (301)

Es konnte kein signifikanter Einfluss auf die Knochendichte der Proband\*innen festgestellt werden. (301)

Zusammenfassend konnten sowohl bei MDS- wie auch BT- Patient\*innen eine Reduktion der Transfusionslast sowie eine Steigerung der Hämoglobinkonzentration erreicht werden.

## 3.2 Genetische Inhibition

Die Literaturrecherche ergab eine einzige Studie, die über genetische Methoden Myostatin hemmt. Alle Informationen beziehen sich auf Mendell et al. welche den Wirkstoff rAAV1.CMV.huFollistatin344 untersuchten. (317)

Autor	Veröffentlichung	Studientyp	Studiendauer + Follow-Up	Teilnehmer	Grunderkrankung
Mendell et al. (317)	2015-01	Phase I/IIa Studie	1 Jahr	6	Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener

Tabelle 11: Ergebnisse der Literaturrecherche zu rAAV1.CMV.huFollistatin344

### 3.2.1 Funktionsweise

FST ist ein potenter Inhibitor der Myostatin-Signalkaskade. Darüber hinaus beeinflusst FS auch weitere zelluläre Pfade der Muskelhypertrophie, sodass die therapeutische Beeinflussung des Hormons vielversprechend erscheint. In Tierversuchen konnte FST bei Myostatin<sup>-/-</sup>-Mäusen sogar zu einer nochmaligen Verdopplung der Muskelmasse führen.

Es existieren zwei Isoformen von FST, die durch alternatives Splicing entstehen und sich durch die Anzahl der enthaltenen Aminosäuren unterscheiden. FST344 ist eine inaktive Version von FST, welches durch Abspaltung eines 29 AS großen Signalpeptids in seine aktive Form FST315 überführt wird. FST315 bindet Myostatin im Serum und verhindert so, dass es an seine Rezeptoren binden kann. FST315 bindet dabei beinahe ausschließlich an Myostatin und Myozyten, während die andere aktive Isoform, FST228, mit hoher Affinität an Rezeptoren der Hypophysen-Hypothalamus-Achse bindet und Teil der Sexualphysiologie ist. FST315 sollte also theoretisch weniger Nebenwirkungen an anderen Organsystemen erzeugen.

Der Adeno-assoziierte Virus dient als Vektor, um das Gen für FS334 in das Erbgut der Myozyten zu transferieren. Per Injektion wird das Medikament direkt in den Muskel eingebracht, wo es dank des Vektors in den Zellkern gelangt und dazu führt, dass FS334 von der Zelle gebildet wird.

In präklinischen Studien konnte damit ein Zuwachs an Kraft und Muskelhypertrophie erreicht werden. Diese war nicht auf die unmittelbare Nähe der Injektionsstelle beschränkt, sondern war systemisch zu beobachten. Die therapierten Myozyten, welche nun FS334 synthetisieren, fungieren auch als sekretorisches Organ, sodass FST315 im Serum andere Wirkorte erreichen kann.

### **3.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Fünf von sechs Patienten (83,3 %) erlitten Nebenwirkungen im Laufe der Studie. Keine der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde als interventionsverursacht bewertet. Alle Nebenwirkungen waren mild.

Alle Symptome traten ein einziges Mal auf und nur bei einem der Patienten.

Das Auftreten von Akne und Bluthochdruck wurde der Wirkung von Prednison zugeschrieben, welches allen Teilnehmern vor und nach der Injektion verabreicht wurde, um einer eventuellen immunologischen Reaktion auf die Therapie vorzugreifen.

In der Hochdosiskohorte traten quantitativ deutlich mehr Nebenwirkungen auf als in der Niedrigdosiskohorte (11 vs. 3). Allerdings traten 8 der 11 Ereignisse bei einer einzigen Person auf.

Zwei Patienten entwickelten im Laufe der Beobachtungszeit eine erhöhte T-zelluläre Antwort gegenüber Follistatin. Ein anderer Patient wiederum gegen das AAV1-Kapsid.

Es traten keine Follistatin-Antikörper im Serum auf.

An 8 Zeitpunkten während der Studie wurden folgende Parameter per Blutabnahme kontrolliert:

Blutbild, Leberenzyme, Nierenfunktion, Amylase, Creatin-Kinase, FSH, LH, Testosteron, Östrogen. Es kam zu keinen Auffälligkeiten.

Es kam außerdem zu keiner Reduktion von Pax7-Satellitenzellen im Muskelgewebe, einer häufig befürchteten Nebenwirkung von Myostatininhibition.

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Berichtet in n Studien</b>
Akne	1
Atemnot	1
Bluthochdruck	1
Depression	1
Follikulitis	1
Fußschmerzen	1
Gelenksschmerzen	1
Halsschmerzen	1
Infektion der Biopsiestelle	1
Kopfschmerzen	1
Müdigkeit	1
Panik Attacke	1
Schwäche	1
Tachykardie	1
Verstopfung	1

**Tabelle 12: Nebenwirkungen von rAAV1.CMV.huFollistatin344**

### **3.2.3 Effektivität**

Alle Teilnehmer erhielten einmalig Injektionen mit rAAV1.CMV. huFollistatin344 in den Quadrizeps. Fünf von sechs Patienten (83,3 %) konnten ihre Distanz beim 6MGT verbessern. Die Ergebnisse variierten stark zwischen den Teilnehmern (+125 m; +108 m; +58 m; +29m; +14 m; -9 m) mit einer durchschnittlichen Verbesserung von +52,5 m. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Dosis und Verbesserungen des 6MGT gefunden werden.

Trotz der funktionalen Verbesserung konnte keiner der Patienten eine Verbesserung der Kraft des Quadrizepsmuskels erreichen.

Verbesserungen des 6MGT konnten bereits nach einem Monat festgestellt werden. Visuelle Beurteilung der Ergebnisse suggeriert, dass nach 90 Tagen ein Großteil der Verbesserung erreicht werden konnte.

4 von 5 Patienten, die ihren 6MGT verbessern konnten, hatten ihr bestes Ergebnis am spätesten Messzeitpunkt. (siehe Abbildung 5)

Die Gabe von Prednison wurde 60 Tage nach Injektion ausgeschlichen, somit ist auszuschließen, dass die Gabe des Medikaments, die Ergebnisse der Studie beeinflusst.

Unter den Teilnehmern befanden sich 5 verschiedene genetische Mutationen, die ihrer Erkrankung zugrunde lagen. Es konnten keine Assoziationen zwischen den verschiedenen Mutationen und Verbesserungen des 6MGT gefunden werden.

Bei makroskopischer Bewertung konnte lokalbegrenzte, deutlich sichtbarere Muskelhypertrophie um die Injektionsstelle festgestellt werden. Bei wie vielen Teilnehmern dieser Effekt auftrat, wurde nicht angegeben.

In 5 von 6 Patienten (83,3 %) konnte nach der Intervention eine robust erhöhte Expression von FST344 in den Muskelbiopsien nachgewiesen werden. Ein Patient verweigerte eine postinterventionelle Muskelbiopsie.

Die Biopsien zeigten histologische Veränderungen, die hinweisend auf eine verbesserte Muskelregeneration und weniger Nekrose waren. Alle histologischen Veränderungen korrelierten mit einer höheren Dosis des Wirkstoffs.

Der durchschnittliche Muskelfaserquerschnitt stieg und die Verteilung der Muskelfaserdicke tendierte zu einer physiologischen Normalverteilung.

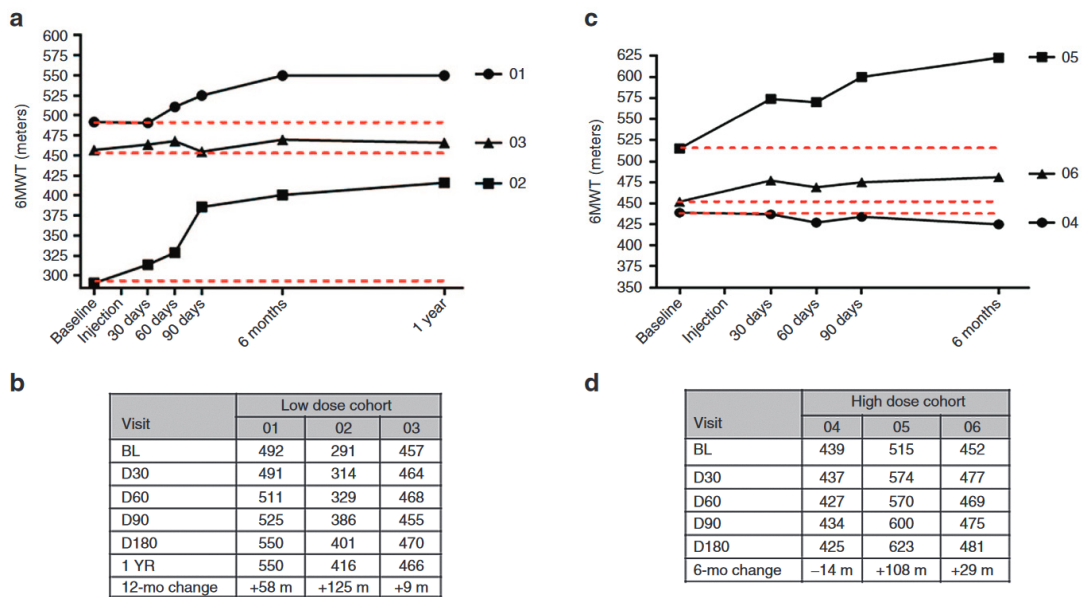
Es zeigte sich eine höhere Anzahl an Muskelfasern pro Fläche. Weiters zeigten mehr Fasern physiologische, randständige Muskelzellkerne.

Endomysiales Bindegewebe zeigte sich deutlich reduziert im Vergleich zu den prätherapeutischen Biopsien. In der hochdosierten Kohorte wurde das fibrotische Gewebe im Durchschnitt auf 39 % des Vorbefundes reduziert.

Im Vergleich zu den präinterventionellen Gewebeproben, konnte in den postinterventionellen Muskelbiopsien aller Patienten eine niedrigere Expression von miRNA206, miRNA-1 und miRNA-29c gemessen werden.

Diese Marker sind in Muskelgewebe von BMD-Patient\*innen pathologisch erhöht. In präklinischen Studien konnte durch Anwendung von rAAV1.CMV.huFollistatin344 eine Reduktion der Expression erreicht werden. Diese Messung

suggeriert, dass auch in dieser Studie FS einen positiven Einfluss auf das Muskelgewebe ausübt.



**Abbildung 5: Auswirkungen von rAAV1.CMV.huFollistatin344 auf den 6MWT (a) Gegangene Distanz in Meter von Probanden der niedrigdosierten Kohorte über 1 Jahr. Eine rote, strichlierte Linie zeigt das Ausgangsniveau der Probanden. (b) Die Tabelle zeigt die genauen Distanzen zu jedem der Messzeitpunkte. "12-mo change" gibt die Differenz zur Distanz bei Studienbeginn an. (c) Gegangene Distanz in Meter von Probanden der hochdosierten Kohorte über 6 Monate. Eine rote, strichlierte Linie zeigt das Ausgangsniveau der Probanden. (d) Die Tabelle zeigt die genauen Distanzen zu jedem der Messzeitpunkte. "6-mo change" gibt die Differenz zur Distanz bei Studienbeginn an. (317)**

## 4 Diskussion

Die Literaturrecherche offenbarte eine stark ausgeprägte Diskrepanz des Forschungsstandes zwischen pharmazeutischer und genetischer Inhibition. Bisher untersuchte nur eine einzige klinische Studie eine genetische Methode, um Myostatin zu hemmen. Diese Studie hatte außerdem die geringe Teilnehmerzahl von  $n = 6$ . Somit kann jeder Vergleich zwischen pharmazeutischer und genetischer Inhibition nur als vorläufig und begrenzt aussagekräftig verstanden werden.

### 4.1 Vergleich Pharmazeutischer und Genetischer Inhibition

#### 4.1.1 Wirkmechanismus

Die Wirkmechanismen der pharmazeutischen und genetischen Interventionen unterscheiden sich grundlegend. rAAV1.CMV.huFollistatin344 modifiziert das Erbgut der Patient\*innen, damit Zellen selbstständig FST synthetisieren. Bimagrumab, Sotatercept und Luspatercept hingegen werden direkt in ihrer wirksamen Form in den Körper eingebracht. Sobald FST315 aber gebildet wurde, inhibiert es Myostatin über denselben Mechanismus wie Sotatercept und Luspatercept, nämlich durch die Bindung im Serum.

Ein großer Unterschied der Interventionen ist es, welche anderen Signalkaskaden neben Myostatin noch beeinflusst werden. Durch die unterschiedlichen Bindungsprofile entstehen verschiedene Anwendungsgebiete für die Medikamente, jedoch auch Risiken für ungewollte Nebenwirkungen an anderen Organsystemen.

Bimagrumab ist am wenigsten selektiv und hindert alle Liganden der ActRIIA- und ActRIIB-Rezeptoren an der Bindung. Sotatercept und Luspatercept inhibieren nur ActRIIA- beziehungsweise ActRIIB-Liganden. Jedoch binden sie die Liganden, sodass diese auch nicht an potenziellen anderen Rezeptoren wirken können. Laut der Studie zu rAAV1.CMV.huFollistatin344 bindet FST315 mit hoher Affinität nur an Myostatin. In der Theorie sollte durch diese hohe Selektivität die Wirkung zielgerichteter und mit weniger Nebenwirkungen behaftet sein.

Eine wesentliche Limitation dieses Vergleichs ist, dass die eingeschlossenen Studien allgemein nur wenige Informationen zu den Wirkmechanismen enthielten. Die Kriterien der Literaturrecherche waren zur Beantwortung der Forschungsfrage über Sicherheit, Nebenwirkungen und Effektivität angemessen, zeigten sich aber in Fragen über die Wirkmechanismen weniger geeignet. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass ausschließlich nach klinischen Arbeiten gesucht wurde. Hintergründe bezüglich der Wirkmechanismen werden aber primär in präklinischen Studien untersucht und beleuchtet.

Welche Liganden durch die Medikamente beeinflusst werden, wurde nur auszugsweise angegeben. Genaue Aussagen über das Wirkspektrum und Überlappungen zwischen den Therapien können so nicht getroffen werden. Ebenso ist aus den angegebenen Informationen nicht abzuleiten, warum die spezifischen Therapeutika nur für spezielle Pathologien erforscht werden und nicht auch für die Studienpopulationen der anderen Interventionen. Immerhin inhibiert Bimagrumab ebenso GDF11 und führt zu einer verringerten SMAD2/3-Aktivierung, was sich mit den angegebenen Mechanismen von Sotatercept und Luspatercept überlappt.

Unter Berücksichtigung dieser Limitationen kann trotzdem ein vorsichtiger Vergleich angestellt werden. Die Verwendung von rAAV1.CMV.huFollistatin344 scheint für die selektive Inhibition von Myostatin überlegen. Ein weiterer Vorteil, der sich aus dem Wirkmechanismus ergibt, ist, dass mit einer einzigen Anwendung ein dauerhafter Effekt ausgelöst werden kann.

Die pharmazeutischen Interventionen haben durch ihr breiteres Wirkspektrum jedoch klinische Anwendungen, die über die Inhibition von Myostatin hinausgehen.

Es ist anzumerken, dass die Wirkmechanismen der Interventionen noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden sind – das wurde auch in mehreren Arbeiten eingeräumt. Das trägt dazu bei, dass nach der Literaturrecherche viele Fragen bezüglich der Mechanismen offenbleiben.

In zukünftigen Arbeiten könnte mit anders formulierten Suchkriterien oder gar einer eigenen Literaturrecherche zum Thema Wirkmechanismen eine höhere Aussagekraft erreicht werden.

### 4.1.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

Alle vier untersuchten Interventionen zeigten ein gutes Sicherheitsprofil.

Obwohl die genauen Zahlen zwischen den Therapeutika unterscheiden, kann dennoch eine qualitative Bewertung der pharmazeutischen Inhibitoren angestellt werden. So kam es zu keinen wirkstoffverursachten Todesfällen. Über 80 % der Proband\*innen erlitten zumindest eine Nebenwirkung, diese waren in den meisten Fällen allerdings mild. Alle Wirkstoffe hatten, verglichen mit der Placeboeinnahme, nur eine geringgradig höhere Inzidenz von Nebenwirkungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen variierten je nach Wirkstoff. Allgemeine Symptome wie Diarrhoe, Infektzeichen der oberen Atemwege oder Rückenschmerzen traten bei allen drei pharmazeutischen Inhibitoren auf.

rAAV1.CMV.huFollistatin344 hatte keinen einzigen Todesfall zu beklagen. Es kam weder zu schweren Nebenwirkungen noch zu Studienabbrüchen. Diese Zahlen sind zwar beeindruckend, aber können nicht für einen Vergleich herangezogen werden. Die Studie über rAAV1.CMV.huFollistatin344 hatte nicht nur weniger Teilnehmer, sondern auch eine kürzere Studiendauer und eine sehr viel jüngere Studienpopulation als die relevantesten Studien über pharmazeutische Inhibitoren.

Die Studie von Mendell et al. demonstriert, dass rAAV1.CMV.huFollistatin344 sicher genug ist, um weitere klinische Studien zu rechtfertigen, lässt aber keine definitiven Aussagen über ein Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil zu. (317)

Ein Vergleich von Sicherheit und Nebenwirkungen zwischen pharmazeutischen und genetischen Interventionen ergibt also, dass zu diesem Zeitpunkt nur die pharmazeutischen Inhibitoren die nötige Evidenz liefern können, um ihre klinische Unbedenklichkeit zu belegen, während der genetische Inhibitor aus Mangel an klinischer Forschung nur als vielversprechend, aber nicht als klinisch sicher bewertet werden kann.

### 4.1.3 Effektivität

Der Vergleich der klinischen Effektivität ist ähnlich starken Limitationen unterworfen wie jener von Sicherheit und Nebenwirkungen. Die Studie an rAAV1.CMV.huFollistatin344 zeigte vielversprechende Ergebnisse. Jedoch kann eine einzige Studie, noch dazu durch die Teilnehmerzahl, die Dauer und die Studienpopulation limitiert, nicht ausreichen, um Aussagen über die klinische Effektivität von rAAV1.CMV.huFollistatin344 zu treffen. Außerdem wurden grundlegend andere Erkrankungen untersucht. rAAV1.CMV.huFollistatin344 war das einzige Präparat, das an Patient\*innen mit BMD untersucht wurde, was es weiter erschwert, Aussagen zu treffen.

Ein Vergleich kann am ehesten mit Bimagrumab und Sotatercept gemacht werden, da alle drei Wirkstoffe Daten bezüglich des 6MGT vorweisen. rAAV1.CMV.huFollistatin344 zeigt den höchsten absoluten Zugewinn (FST315: +52,5 m, Bimagrumab: +10 m, Sotatercept: +41,1 m), jedoch ist das Level an Evidenz ein deutlich niedrigeres. Die Zahlen zu Bimagrumab stammen aus einer Metaanalyse (286), jene von Sotatercept aus einer Phase-3-Studie. (290)

Auch ein Vergleich der drei Interventionen aus der Gruppe der pharmazeutischen Inhibitoren ist nur begrenzt möglich, da die Studien an Bimagrumab, mit Ausnahme des 6MGT, völlig andere Zielpunkte verfolgten als jene an Sotatercept und Luspatercept.

Sotatercept und Luspatercept lassen einen sinnvollen Vergleich zu, da beide bei anämischen Zuständen von BT und MDS angewandt werden können. Ein grober Abgleich der Zahlen ergibt, dass Luspatercept bei Patient\*innen mit BT zu besseren Ergebnissen als Sotatercept führt, die beiden Pharmaka aber bei MDS-Patient\*innen eine ähnliche Effektivität zeigen. Diese Literaturrecherche kann aber keine präzisen quantitativen Aussagen diesbezüglich unterstützen und hat das auch nicht zum Ziel.

Zusammenfassend sind die pharmazeutischen Inhibitoren durch die aktuelle Studienlage den genetischen Inhibitoren bei der Effektivität überlegen. Pharmazeutische Inhibitoren zeigen ein breiteres Anwendungsgebiet und können ihre Wirkung mit starker Evidenz belegen. Der genetische Inhibitor präsentiert

vielversprechende Zahlen für eine funktionelle Verbesserung, lässt aber aufgrund stark begrenzter Evidenz keine verlässlichen Aussagen über seine Effektivität zu.

## **4.2 Implikationen für die Anwendung in der Medizin**

Aktuell ist die pharmazeutische Inhibition von Myostatin der genetischen weit voraus. Diese Literaturrecherche ergab, dass die Studien an pharmazeutischen Inhibitoren bereits weit fortgeschritten sind. Ein Wirkstoff, Luspatercept, erhielt sogar bereits die Zulassung in der Europäischen Union und hat Anwendung im klinischen Alltag gefunden. Im Gegensatz dazu sind genetische Inhibitoren bis heute kaum erforscht.

Über die Gründe dafür lässt sich anhand dieser Recherche nur mutmaßen.

Dass Teilnehmer\*innen über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten Immunsuppressiva nehmen müssen, stellt eine wesentliche Hürde bei der Rekrutierung von Proband\*innen dar. Einige Patient\*innen können aus medizinischen Gründen diese Therapie nicht auf sich nehmen, andere werden vielleicht dadurch abgeschreckt, dass in der Gesellschaft eine große Skepsis vor der Einnahme von Glukokortikoiden herrscht.

Ebenso herrscht Skepsis über die Anwendung von Gentherapie. Der Fakt, dass die Veränderung des Erbguts dauerhaft wirkt, könnte einen großen Vorteil dieser Intervention darstellen, aber genauso abschreckend sein. Eine ausreichend große Studienpopulation zu finden, kann durch diese Bedenken erschwert werden.

Die Studie von Mendell et al. zeigt außerdem technische Schwierigkeiten auf. Anders als in Tierstudien scheint der hypertrophische Effekt von rAAV1.CMV.huFollistatin344 im Menschen nur lokal begrenzt zu sein. Womöglich müssten zukünftige Therapien eine Vielzahl an Injektionen am ganzen Körper vornehmen, um einen tatsächlichen systemischen Effekt zu erzielen. Eine potenzielle Hürde, wenn bereits in der vorliegenden Studie einer von sechs Patienten Infektionen an der Einstichstelle erlitt.

All diese Herausforderungen wiegen umso schwerer, wenn die Forschung im Bereich der pharmazeutischen Inhibitoren in Riesenschritten voranschreitet. Nach vielen abgebrochenen Studien und enttäuschten Hoffnungen sind dennoch einige

Wirkstoffe übriggeblieben und drängen auf ihre medizinische Anwendung. Wie erwähnt erhielt Luspatercept bereits eine Zulassung am europäischen Markt, für Sotatercept wurde ebenfalls ein Antrag auf beschleunigte Zulassung eingereicht.

Während die ersten Studien sich erhofft hatten auch im Menschen einen massiven Muskelzuwachs auszulösen, wie es bei Mäusen funktioniert hatte, hat sich die Forschung inzwischen auf andere Anwendungsbereiche verlagert, die sich überraschend aufgetan haben. Auch das stellt vielleicht einen weiteren Grund dar, weshalb die genetischen Inhibitoren von Myostatin nicht mehr beforscht wurden. Die Anwendung von Myostatinblockern für die Muskelhypertrophie blieb hinter den Erwartungen zurück und die Forschung an anderen Therapeutika hatte bereits Fahrt aufgenommen. Die neueste Studie, die rAAV1.CMV.huFollistatin344 untersuchte und leider durch die Literatursuche unentdeckt blieb, stammt aus 2017. Im Gegensatz dazu stammen acht von elf eingeschlossenen Arbeiten über Sotatercept aus dem Jahr 2023.

Es ist denkbar, dass in Zukunft genetische Inhibitoren doch noch an Relevanz gewinnen könnten. In der Gegenwart aber ist die Anwendung von Myostatininhibitoren bereits relevant für das myelodysplastische Syndrom, die pulmonale Hypertonie, Beta-Thalassämien und metabolische Erkrankungen. Und pharmazeutische Inhibitoren sind hier weit voraus!

### ***4.3 Implikationen für die Anwendung im Sport***

Die Literaturrecherche ergab überraschende Implikationen für die (missbräuchliche) Anwendung von Myostatininhibitoren im Sport.

Bimagrumab konnten die FFM von Proband\*innen um bis zu 7,9 % erhöhen. Obwohl es zu keiner Zunahme der Muskelkraft kam, sind diese Zahlen für kraftbasierte Sportarten dennoch vielversprechend. In den Studien wurden Myostatininhibitoren ohne Trainingsintervention angewandt, es ist also leicht denkbar, dass sich die gewonnene FFM bei Athlet\*innen dennoch auf funktionelle Verbesserungen umlegen ließe.

Weiters gibt es Sportarten, die allein aus dem Aufbau von Muskelmasse einen Vorteil ziehen, unabhängig von Kraftentwicklung, so zum Beispiel Bodybuilding.

Überraschend war, dass Myostatininhibitoren auch Einfluss auf die Erythropoese nehmen und somit von Interesse für Ausdauersportler\*innen sein könnten. Diverse Dopingmethoden, die auf Erythrozyten und Hämoglobin Einfluss nehmen, zum Beispiel EPO, werden bereits missbräuchlich angewandt. Verbesserungen des 6MGT können auch als Ausdruck einer verbesserten aeroben Kapazität und Ausdauer interpretiert werden, besonders nachdem bei Spitz et al. die Zunahme an Muskelgewebe nicht erklärend für die Verbesserungen des 6MGT waren. (286). Es ist denkbar, dass Ausdauer-Athlet\*innen einen Wettkampfvorteil durch Einnahme von Myostatininhibitoren erzielen könnten.

Deshalb wird auch bereits daran geforscht Bimagrumab, Sotatercept und Luspatercept im Serum nachweisen zu können und so etwaige Dopingsünder\*innen zu entdecken.(318–320) Bisherige Ergebnisse zeigen, dass ein Nachweis verlässlich anhand einer Blutprobe durchgeführt werden kann. Welche Tests von Antidopingagenturen bereits durchgeführt werden, ist nicht öffentlich bekannt, die Welt Anti Doping Agentur WADA hat aber Myostatininhibitoren bereits 2008 auf ihre Verbotsliste gesetzt. (321) Bisher ist kein Dopingfall mit Myostatininhibitoren öffentlich bekannt.

Dass genetische Manipulation bereits als Doping eingesetzt wird, ist noch unwahrscheinlicher, nachdem die Forschung in diesem Gebiet so wenig fortgeschritten ist und die Ergebnisse eher ernüchternd waren. Dennoch wird bereits an Methoden geforscht um auch Gendoping nachweisen zu können.(322)

Diese Überlegungen betreffen jedoch nur den Leistungssport. Die potenziellen Vorteile auf Kraft- und Ausdauerleistung könnten jedoch in der Allgemeinbevölkerung einen positiven Effekt haben, speziell auf die Teilhabe an sportlichen Aktivitäten bis ins hohe Alter.

Es ist aber festzuhalten, dass in der Gegenwart Myostatininhibitoren noch keinerlei Relevanz auf den Breiten- oder Leistungssport haben. Der Vergleich zwischen pharmazeutischer und genetischer Inhibition fällt dennoch eindeutig aus. Pharmazeutische Inhibition hat momentan ein vielfach größeres Potential Einfluss auf sportliche Leistung zu nehmen.

## Literaturverzeichnis

1. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1. Mai 1997;387(6628):83–90.
2. Pearson AM. Muscle growth and exercise. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Januar 1990;29(3):167–96.
3. M M, J G, K S, V T, A M, B P, u. a. Myostatin promotes the terminal differentiation of embryonic muscle progenitors. *Genes Dev [Internet]*. 1. März 2008 [zitiert 23. Juni 2022];22(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug024a.han.medunigraz.at/18316481/>
4. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies MV, Song K, Tomkinson KN, u. a. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23. Dezember 2003;100(26):15842–6.
5. Grobet L, Pirottin D, Farnir F, Poncelet D, Royo LJ, Brouwers B, u. a. Modulating skeletal muscle mass by postnatal, muscle-specific inactivation of the myostatin gene. *Genes N Y N* 2000. April 2003;35(4):227–38.
6. Whittemore LA, Song K, Li X, Aghajanian J, Davies M, Girgenrath S, u. a. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun*. 24. Januar 2003;300(4):965–71.
7. Lee SJ, Reed LA, Davies MV, Girgenrath S, Goad MEP, Tomkinson KN, u. a. Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13. Dezember 2005;102(50):18117–22.
8. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, u. a. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science*. 24. Mai 2002;296(5572):1486–8.

9. Reisz-Porszasz S, Bhasin S, Artaza JN, Shen R, Sinha-Hikim I, Hogue A, u. a. Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Oktober 2003;285(4):E876-888.
10. Baumann AP, Ibebunjo C, Grasser WA, Paralkar VM. Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* März 2003;3(1):8–16.
11. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. *Am J Physiol.* August 1999;277(2 Pt 2):R601-606.
12. A H, C B, V S, P O, L C, T W, u. a. Myostatin regulates fiber-type composition of skeletal muscle by regulating MEF2 and MyoD gene expression. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. März 2009 [zitiert 23. Juni 2022];296(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/19129464/>
13. K R, E M, B G, C H, K P, S MG, u. a. Blockade of ActRIIB signaling triggers muscle fatigability and metabolic myopathy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* [Internet]. August 2014 [zitiert 23. Juni 2022];22(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/24861054/>
14. Cadena SM, Tomkinson KN, Monnell TE, Spaits MS, Kumar R, Underwood KW, u. a. Administration of a soluble activin type IIB receptor promotes skeletal muscle growth independent of fiber type. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. September 2010;109(3):635–42.
15. Amthor H, Macharia R, Navarrete R, Schuelke M, Brown SC, Otto A, u. a. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2. Februar 2007;104(6):1835.
16. Wagner KR, McPherron AC, Winik N, Lee SJ. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol.* 2002;52(6):832–6.

17. Wagner KR, Liu X, Chang X, Allen RE. Muscle regeneration in the prolonged absence of myostatin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15. Februar 2005;102(7):2519–24.
18. E M, K R, L MH, R D, C H, O A, u. a. Myostatin is a key mediator between energy metabolism and endurance capacity of skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 15. August 2014 [zitiert 23. Juni 2022];307(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/24965795/>
19. F R, Ps Z. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Dev Camb Engl* [Internet]. August 2012 [zitiert 23. Juni 2022];139(16). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug024a.han.medunigraz.at/22833472/>
20. S M, M T, L M, M S, R K. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* [Internet]. 15. September 2003 [zitiert 23. Juni 2022];162(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug024a.han.medunigraz.at/12963705/>
21. McFarlane C, Hennebry A, Thomas M, Plummer E, Ling N, Sharma M, u. a. Myostatin signals through Pax7 to regulate satellite cell self-renewal. *Exp Cell Res*. 15. Januar 2008;314(2):317–29.
22. S M, M T, L P, A H, T N, L M, u. a. Improved muscle healing through enhanced regeneration and reduced fibrosis in myostatin-null mice. *J Cell Sci* [Internet]. 1. August 2005 [zitiert 23. Juni 2022];118(Pt 15). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0285.han.medunigraz.at/16079293/>
23. H A, A O, A V, A R, J D, L G, u. a. Muscle hypertrophy driven by myostatin blockade does not require stem/precursor-cell activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 5. Mai 2009 [zitiert 23. Juni 2022];106(18). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0285.han.medunigraz.at/19383783/>

24. Sj L, Tv H, Ys L, Sm S, Sa WA, N I, u. a. Role of satellite cells versus myofibers in muscle hypertrophy induced by inhibition of the myostatin/activin signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 28. August 2012 [zitiert 23. Juni 2022];109(35). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0285.han.medunigraz.at/22869749/>
25. Hoogaars WMH, Jaspers RT. Past, Present, and Future Perspective of Targeting Myostatin and Related Signaling Pathways to Counteract Muscle Atrophy. In: Xiao J, Herausgeber. *Muscle Atrophy* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018 [zitiert 15. Juni 2022]. S. 153–206. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Bd. 1088). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1435-3\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1435-3_8)
26. Z BL, J Z, Kr W. Inhibition of myostatin reverses muscle fibrosis through apoptosis. *J Cell Sci* [Internet]. 1. September 2012 [zitiert 23. Juni 2022];125(Pt 17). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0285.han.medunigraz.at/22685331/>
27. Myostatin Directly Regulates Skeletal Muscle Fibrosis. *J Biol Chem*. 11. Juli 2008;283(28):19371–8.
28. M S, Kr W, Le S, C H, T R, W K, u. a. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* [Internet]. 24. Juni 2004 [zitiert 22. Juni 2022];350(26). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug00df.han.medunigraz.at/15215484/>
29. L G, Lj M, D P, D P, B B, J R, u. a. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nat Genet* [Internet]. September 1997 [zitiert 22. Juni 2022];17(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug00df.han.medunigraz.at/9288100/>
30. Ds M, P Q, Cd B, Nb S, Cs M, Hg P, u. a. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet* [Internet]. 25. Mai 2007 [zitiert 22. Juni 2022];3(5).

Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug00df.han.medunigraz.at/17530926/>

31. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 9. Oktober 2003;425(6958):577–84.
32. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31. Juli 2001;98(16):9306–11.
33. Cotton TR, Fischer G, Wang X, McCoy JC, Czepnik M, Thompson TB, u. a. Structure of the human myostatin precursor and determinants of growth factor latency. *EMBO J*. 1. Februar 2018;37(3):367–83.
34. Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana JL, Celeste AJ, Attisano L. Myostatin Signals through a Transforming Growth Factor  $\beta$ -Like Signaling Pathway To Block Adipogenesis. *Mol Cell Biol*. Oktober 2003;23(20):7230–42.
35. Zhiqing H, Xiaoling C. Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cell Signal*. 1. September 2011;23(9):1441–6.
36. H A, A O, R M, I M, K P. Myostatin imposes reversible quiescence on embryonic muscle precursors. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat [Internet]*. März 2006 [zitiert 23. Juni 2022];235(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug024a.han.medunigraz.at/16425219/>
37. Liu D, Black BL, Derynck R. TGF- $\beta$  inhibits muscle differentiation through functional repression of myogenic transcription factors by Smad3. *Genes Dev*. 15. November 2001;15(22):2950–66.
38. Liu D, Kang JS, Derynck R. TGF-beta-activated Smad3 represses MEF2-dependent transcription in myogenic differentiation. *EMBO J*. 7. April 2004;23(7):1557–66.
39. L B, L T, C R, R B, M S, Ma P. FoxO-dependent atrogenes vary among catabolic conditions and play a key role in muscle atrophy induced by

- hindlimb suspension. *J Physiol* [Internet]. 15. Februar 2017 [zitiert 23. Juni 2022];595(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/27767211/>
40. M S, C S, A G, C S, E C, A P, u. a. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* [Internet]. 30. April 2004 [zitiert 23. Juni 2022];117(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/15109499/>
41. Bollinger LM, Witczak CA, Houmard JA, Brault JJ. SMAD3 augments FoxO3-induced MuRF-1 promoter activity in a DNA-binding-dependent manner. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 1. August 2014;307(3):C278–87.
42. Lokireddy S, Mouly V, Butler-Browne G, Gluckman PD, Sharma M, Kambadur R, u. a. Myostatin promotes the wasting of human myoblast cultures through promoting ubiquitin-proteasome pathway-mediated loss of sarcomeric proteins. *Am J Physiol-Cell Physiol*. Dezember 2011;301(6):C1316–24.
43. Lokireddy S, Wijesoma IW, Sze SK, McFarlane C, Kambadur R, Sharma M. Identification of atrogin-1-targeted proteins during the myostatin-induced skeletal muscle wasting. *Am J Physiol-Cell Physiol*. September 2012;303(5):C512–29.
44. McFarlane C, Plummer E, Thomas M, Hennebry A, Ashby M, Ling N, u. a. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol*. November 2006;209(2):501–14.
45. Ji M, Zhang Q, Ye J, Wang X, Yang W, Zhu D. Myostatin induces p300 degradation to silence cyclin D1 expression through the PI3K/PTEN/Akt pathway. *Cell Signal*. 1. August 2008;20(8):1452–8.
46. Southgate RJ, Neill B, Prelovsek O, El-Osta A, Kamei Y, Miura S, u. a. FOXO1 Regulates the Expression of 4E-BP1 and Inhibits mTOR Signaling in Mammalian Skeletal Muscle \*. *J Biol Chem*. 20. Juli 2007;282(29):21176–86.

47. Ar C, Y C, Ea T, Cm T, Tc K, K L. Akt interacts directly with Smad3 to regulate the sensitivity to TGF-beta induced apoptosis. *Nat Cell Biol* [Internet]. April 2004 [zitiert 23. Juni 2022];6(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/15104092/>
48. Remy I, Montmarquette A, Michnick SW. PKB/Akt modulates TGF- $\beta$  signalling through a direct interaction with Smad3. *Nat Cell Biol*. April 2004;6(4):358–65.
49. Tn S, D D, Ba C, F P, Y T, Wo K, u. a. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* [Internet]. 7. Mai 2004 [zitiert 23. Juni 2022];14(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ug0316.han.medunigraz.at/15125842/>
50. Huang Z, Chen D, Zhang K, Yu B, Chen X, Meng J. Regulation of myostatin signaling by c-Jun N-terminal kinase in C2C12 cells. *Cell Signal*. November 2007;19(11):2286–95.
51. Yang W, Chen Y, Zhang Y, Wang X, Yang N, Zhu D. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase pathway is involved in myostatin-regulated differentiation repression. *Cancer Res*. 1. Februar 2006;66(3):1320–6.
52. Philip B, Lu Z, Gao Y. Regulation of GDF-8 signaling by the p38 MAPK. *Cell Signal*. März 2005;17(3):365–75.
53. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, u. a. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1. August 2012;303(3):E410-421.
54. Tang LY, Heller M, Meng Z, Yu LR, Tang Y, Zhou M, u. a. Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *J Biol Chem*. 10. März 2017;292(10):4302–12.

55. Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, Dumont NA, Yin H, Chang NC, u. a. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. *Nat Med*. Oktober 2014;20(10):1174–81.
56. Carnac G, Ricaud S, Vernus B, Bonnieu A. Myostatin: Biology and Clinical Relevance. *Mini-Rev Med Chem*. 1. Juli 2006;6(7):765–70.
57. Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, u. a. Myostatin, a Negative Regulator of Muscle Growth, Functions by Inhibiting Myoblast Proliferation \*. *J Biol Chem*. 22. Dezember 2000;275(51):40235–43.
58. Yang W, Zhang Y, Li Y, Wu Z, Zhu D. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. *J Biol Chem*. 9. Februar 2007;282(6):3799–808.
59. Silva KAS, Dong J, Dong Y, Dong Y, Schor N, Tweardy DJ, u. a. Inhibition of Stat3 Activation Suppresses Caspase-3 and the Ubiquitin-Proteasome System, Leading to Preservation of Muscle Mass in Cancer Cachexia. *J Biol Chem*. 4. April 2015;290(17):11177.
60. L Z, J P, Y D, Dj T, Y D, G G, u. a. Stat3 activation links a C/EBPδ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* [Internet]. 3. September 2013 [zitiert 3. Juli 2022];18(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/24011072/>
61. G W, Y Y, C S, T L, T L, L Z, u. a. STAT3 selectively interacts with Smad3 to antagonize TGF-β signalling. *Oncogene* [Internet]. 18. August 2016 [zitiert 3. Juli 2022];35(33). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/26616859/>
62. Mt T, T A, D S, B M, S G, PI P, u. a. STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. *Nat Med* [Internet]. Oktober 2014 [zitiert 3. Juli 2022];20(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/25194572/>

63. Blokzijl A, Dahlqvist C, Reissmann E, Falk A, Moliner A, Lendahl U, u. a. Cross-talk between the Notch and TGF- $\beta$  signaling pathways mediated by interaction of the Notch intracellular domain with Smad3. *J Cell Biol.* 24. November 2003;163(4):723–8.
64. Mf B, T K. Regulation of skeletal myogenesis by Notch. *Exp Cell Res* [Internet]. 1. November 2010 [zitiert 3. Juli 2022];316(18). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/20452344/>
65. C M, Gz H, Wz A, Hy L, S L, G X, u. a. Human myostatin negatively regulates human myoblast growth and differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. Juli 2011 [zitiert 3. Juli 2022];301(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/21508334/>
66. T Z, N R, M B. Wnt signaling in cancer. *Oncogene* [Internet]. März 2017 [zitiert 26. Oktober 2023];36(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0274.han.medunigraz.at/27617575/>
67. Ca S, Jc R, D N, Jm R. Transcriptional profiling of myostatin-knockout mice implicates Wnt signaling in postnatal skeletal muscle growth and hypertrophy. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. März 2006 [zitiert 3. Juli 2022];20(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/16423875/>
68. Sj L, Ys L, Ta Z, A S, Mm M, K T, u. a. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol Baltim Md* [Internet]. Oktober 2010 [zitiert 3. Juli 2022];24(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/20810712/>
69. H B, S G, Y F, B V, A B, F B. Wnt4 activates the canonical  $\beta$ -catenin pathway and regulates negatively myostatin: functional implication in myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. Mai 2011 [zitiert 3. Juli 2022];300(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/21248078/>

70. H T, K T, H O, Y S, T M, T N. Involvement of Wnt4 signaling during myogenic proliferation and differentiation of skeletal muscle. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* [Internet]. Oktober 2007 [zitiert 3. Juli 2022];236(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/17879321/>
71. Mc G, Pj A, Dj C, Ae W, D B, N M, u. a. Foxc2 induces Wnt4 and Bmp4 expression during muscle regeneration and osteogenesis. *Cell Death Differ* [Internet]. August 2013 [zitiert 3. Juli 2022];20(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/23645207/>
72. E L, A L, L A. Association of Smads with lymphoid enhancer binding factor 1/T cell-specific factor mediates cooperative signaling by the transforming growth factor-beta and wnt pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 18. Juli 2000 [zitiert 26. Oktober 2023];97(15). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok02e9.han.medunigraz.at/10890911/>
73. R S, E S, B B, S B, J Z, E E, u. a. BMP signaling controls muscle mass. *Nat Genet* [Internet]. November 2013 [zitiert 3. Juli 2022];45(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/24076600/>
74. Ce W, JI C, H Q, Y L, Bc B, C B, u. a. The bone morphogenetic protein axis is a positive regulator of skeletal muscle mass. *J Cell Biol* [Internet]. 28. Oktober 2013 [zitiert 3. Juli 2022];203(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq00b4.han.medunigraz.at/24145169/>
75. Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, Boyle K, Houmard JA. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*. Januar 2009;58(1):30–8.
76. Yue H, He J wei, Zhang H, Wang C, Hu W wei, Gu J mei, u. a. Contribution of Myostatin gene polymorphisms to normal variation in lean mass, fat mass and peak BMD in Chinese male offspring. *Acta Pharmacol Sin*. Mai 2012;33(5):660–7.

77. Bhatt SP, Nigam P, Misra A, Guleria R, Luthra K, Jain SK, u. a. Association of the Myostatin gene with obesity, abdominal obesity and low lean body mass and in non-diabetic Asian Indians in north India. *PLoS One*. 2012;7(8):e40977.
78. Pan H, Ping XC, Zhu HJ, Gong FY, Dong CX, Li NS, u. a. Association of myostatin gene polymorphisms with obesity in Chinese north Han human subjects. *Gene*. 25. Februar 2012;494(2):237–41.
79. Milan G, Dalla Nora E, Pilon C, Pagano C, Granzotto M, Manco M, u. a. Changes in muscle myostatin expression in obese subjects after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. Juni 2004;89(6):2724–7.
80. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc*. Oktober 2011;43(10):1828–35.
81. Buehring B, Binkley N. Myostatin – The Holy Grail for Muscle, Bone, and Fat? *Curr Osteoporos Rep*. 1. Dezember 2013;11(4):407–14.
82. Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol*. 2012;205(3):324–40.
83. Allen DL, Cleary AS, Speaker KJ, Lindsay SF, Uyenishi J, Reed JM, u. a. Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. Mai 2008;294(5):E918–27.
84. Feldman BJ, Streeper RS, Farese RV, Yamamoto KR. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17. Oktober 2006;103(42):15675–80.
85. Steculorum SM, Ruud J, Karakasilioti I, Backes H, Engström Ruud L, Timper K, u. a. AgRP Neurons Control Systemic Insulin Sensitivity via Myostatin Expression in Brown Adipose Tissue. *Cell*. 24. März 2016;165(1):125–38.

86. Guo T, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One*. 2009;4(3):e4937.
87. Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, u. a. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*. August 2005;146(8):3547–57.
88. Deng B, Zhang F, Wen J, Ye S, Wang L, Yang Y, u. a. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab*. 21. März 2017;14:29.
89. Hs K, L L, Rg D, Db H, DI H, Ca B. Inhibition of preadipocyte differentiation by myostatin treatment in 3T3-L1 cultures. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 9. März 2001 [zitiert 30. Oktober 2023];281(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0b34.han.medunigraz.at/11237745/>
90. B F, B M, S G, S M, D M, S B, u. a. Blockade of the activin receptor IIb activates functional brown adipogenesis and thermogenesis by inducing mitochondrial oxidative metabolism. *Mol Cell Biol* [Internet]. Juli 2012 [zitiert 30. Oktober 2023];32(14). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0b34.han.medunigraz.at/22586266/>
91. Wk K, Hr C, Sg P, Y K, Kh B, Sc L. Myostatin inhibits brown adipocyte differentiation via regulation of Smad3-mediated  $\beta$ -catenin stabilization. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. Februar 2012 [zitiert 30. Oktober 2023];44(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0b34.han.medunigraz.at/22094186/>
92. Li SN, Wu JF. TGF- $\beta$ /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment. *Stem Cell Res Ther*. 29. Januar 2020;11:41.
93. Guo W, Flanagan J, Jasuja R, Kirkland J, Jiang L, Bhasin S. The Effects of Myostatin on Adipogenic Differentiation of Human Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells Are Mediated through Cross-communication

- between Smad3 and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathways. *J Biol Chem*. 4. April 2008;283(14):9136.
94. Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. März 2010;10(1):56–63.
  95. Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a therapeutic target for the prevention of osteoporotic fractures. *IBMS BoneKEy*. Januar 2010;7(1):8–17.
  96. Hamrick MW, Samaddar T, Pennington C, McCormick J. Increased muscle mass with myostatin deficiency improves gains in bone strength with exercise. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. März 2006;21(3):477–83.
  97. P B, J P, X L, D G, C W, J Z, u. a. A myostatin and activin decoy receptor enhances bone formation in mice. *Bone* [Internet]. März 2014 [zitiert 31. Oktober 2023];60. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0e3f.han.medunigraz.at/24333131/>
  98. Arounleut P, Bialek P, Liang LF, Upadhyay S, Fulzele S, Johnson M, u. a. A myostatin inhibitor (propeptide-Fc) increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength. *Exp Gerontol*. September 2013;48(9):898–904.
  99. Goh BC, Singhal V, Herrera AJ, Tomlinson RE, Kim S, Faugere MC, u. a. Activin receptor type 2A (ACVR2A) functions directly in osteoblasts as a negative regulator of bone mass. *J Biol Chem*. 8. August 2017;292(33):13809.
  100. Mw H. Increased bone mineral density in the femora of GDF8 knockout mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* [Internet]. Mai 2003 [zitiert 31. Oktober 2023];272(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok0e62.han.medunigraz.at/12704695/>
  101. T B, Md S. The TGF beta superfamily in myocardium: ligands, receptors, transduction, and function. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. Januar 1995 [zitiert 6.

November 2023];27(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1d77.han.medunigraz.at/7760369/>

102. McKoy G, Bicknell KA, Patel K, Brooks G. Developmental expression of myostatin in cardiomyocytes and its effect on foetal and neonatal rat cardiomyocyte proliferation. *Cardiovasc Res*. 1. Mai 2007;74(2):304–12.
103. Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen JV, u. a. Myostatin, a transforming growth factor- $\beta$  superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*. 1999;180(1):1–9.
104. Bish LT, Morine KJ, Sleeper MM, Sweeney HL. Myostatin Is Upregulated Following Stress in an Erk-Dependent Manner and Negatively Regulates Cardiomyocyte Growth in Culture and in a Mouse Model. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 [zitiert 2. November 2023];5(4). Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok133d.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC2856679/>
105. N B, L M, A W, S H, M S, M K, u. a. Myostatin regulates energy homeostasis in the heart and prevents heart failure. *Circ Res* [Internet]. 7. Juli 2014 [zitiert 1. November 2023];115(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1136.han.medunigraz.at/24807786/>
106. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S, u. a. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation*. 26. Januar 2010;121(3):419–25.
107. Jn A, S RP, Js D, Ra K, J T, S B, u. a. Alterations in myostatin expression are associated with changes in cardiac left ventricular mass but not ejection fraction in the mouse. *J Endocrinol* [Internet]. Juli 2007 [zitiert 2. November 2023];194(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok133d.han.medunigraz.at/17592022/>
108. Castillero E, Akashi H, Najjar M, Ji R, Brandstetter LM, Wang C, u. a. Translational Physiology: Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and

prevents fibrosis. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2. Februar 2020;318(2):H378.

109. Magga J, Vainio L, Kilpiö T, Hulmi JJ, Taponen S, Lin R, u. a. Systemic Blockade of ACVR2B Ligands Protects Myocardium from Acute Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 6. März 2019;27(3):600–10.
110. T F, S K, A F, S T, T H, Y M, u. a. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 1. Oktober 2016 [zitiert 14. November 2023];220. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27390974/?dopt=Abstract>
111. Lt B, I G, S M, J Y, Jm C, Hl S. Myostatin is elevated in congenital heart disease and after mechanical unloading. *PloS One* [Internet]. 2011 [zitiert 2. November 2023];6(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok12a3.han.medunigraz.at/21931616/>
112. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. Juni 2011;300(6):H1973–82.
113. Biesemann N, Mendler L, Kostin S, Wietelmann A, Borchardt T, Braun T. Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38. *Cell Tissue Res*. 1. September 2015;361(3):779–87.
114. D'Angelo DD, Sakata Y, Lorenz JN, Boivin GP, Walsh RA, Liggett SB, u. a. Transgenic Gαq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22. Juli 1997;94(15):8121–6.
115. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: Expanding horizons. *IUBMB Life*. August 2015;67(8):589–600.
116. McPherron AC, Lee SJ. The transforming growth factor  $\beta$  superfamily. *Growth Factors Cytokines Health Dis*. 1. Dezember 1996;1(C):357–93.

117. D M, S J, P G, L Q, Q W, C C, u. a. Functional verification of a porcine myostatin propeptide mutant. *Transgenic Res* [Internet]. Oktober 2015 [zitiert 15. Juni 2022];24(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5dp0041.han.medunigraz.at/26174475/>
118. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, u. a. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8. Dezember 1998;95(25):14938–43.
119. Seibert MJ, Xue QL, Fried LP, Walston JD. Polymorphic Variation in the Human Myostatin (GDF-8) Gene and Association with Strength Measures in the Women's Health and Aging Study II Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1093–6.
120. Mp S, R K, F J, M T, Jk M, Jj B, u. a. The myostatin gene is a downstream target gene of basic helix-loop-helix transcription factor MyoD. *Mol Cell Biol* [Internet]. Oktober 2002 [zitiert 4. Juli 2022];22(20). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/12242286/>
121. J L, J D, S Y, J Z, D C, H W. The virtual element in proximal promoter of porcine myostatin is regulated by myocyte enhancer factor 2C. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 9. März 2012 [zitiert 4. Juli 2022];419(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/22342668/>
122. R D, Yf C, Xr A, Xy Y, Y M, L Z, u. a. Cloning and sequence analysis of myostatin promoter in sheep. *DNA Seq J DNA Seq Mapp* [Internet]. Dezember 2005 [zitiert 4. Juli 2022];16(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/16287620/>
123. Bw W, H C, P K, Kg S. Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway. *J Endocrinol* [Internet]. April 2008 [zitiert 4. Juli

2022];197(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/18372235/>

124. DI A, Tg U. Regulation of myostatin expression and myoblast differentiation by FoxO and SMAD transcription factors. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. Januar 2007 [zitiert 4. Juli 2022];292(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/16885393/>
125. X Z, S T, Lf L, RI S. Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism. *Cytokine* [Internet]. 21. Juni 2004 [zitiert 4. Juli 2022];26(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/15183844/>
126. D F, M J, A B, M T, R K, M S. Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. *J Cell Physiol* [Internet]. Januar 2006 [zitiert 4. Juli 2022];206(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/16110474/>
127. S S, S S, D S, R V, Ms S, Cd M, u. a. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF-κB. *Aging Cell* [Internet]. Dezember 2011 [zitiert 4. Juli 2022];10(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/21771249/>
128. J Q, S T, A R, Y Y, C T, MI M, u. a. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 5. November 2013 [zitiert 4. Juli 2022];110(45). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/24145431/>
129. A C, F M, H T, D P, X T, B B, u. a. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat Genet* [Internet]. Juli 2006 [zitiert 4. Juli 2022];38(7). Verfügbar unter:

<https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/16751773/>

130. DI A, As L. Posttranscriptional mechanisms involving microRNA-27a and b contribute to fast-specific and glucocorticoid-mediated myostatin expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. Januar 2011 [zitiert 4. Juli 2022];300(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/20980549/>
131. X C, Z H, D C, T Y, G L. MicroRNA-27a is induced by leucine and contributes to leucine-induced proliferation promotion in C2C12 cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8. Juli 2013 [zitiert 4. Juli 2022];14(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/23880856/>
132. Z H, X C, B Y, J H, D C. MicroRNA-27a promotes myoblast proliferation by targeting myostatin. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 29. Juni 2012 [zitiert 4. Juli 2022];423(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/22640741/>
133. C M, A V, H A, S L, X G, S B, u. a. Negative auto-regulation of myostatin expression is mediated by Smad3 and microRNA-27. *PLoS One* [Internet]. 31. Januar 2014 [zitiert 4. Juli 2022];9(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/24498167/>
134. Mj D, El G, Cs F, S D, E V, Bb R. Essential amino acids increase microRNA-499, -208b, and -23a and downregulate myostatin and myocyte enhancer factor 2C mRNA expression in human skeletal muscle. *J Nutr* [Internet]. Dezember 2009 [zitiert 4. Juli 2022];139(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/19828686/>
135. MI B, M B, La L. Uncoupling of expression of an intronic microRNA and its myosin host gene by exon skipping. *Mol Cell Biol* [Internet]. April 2010 [zitiert 4. Juli 2022];30(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/20154144/>

136. Te C, K P, Hy S, Rh T, M T, Zp H, u. a. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* [Internet]. September 2009 [zitiert 4. Juli 2022];119(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/19726871/>
137. H F, R Z, D T, E T, C L, M H, u. a. Sulforaphane causes a major epigenetic repression of myostatin in porcine satellite cells. *Epigenetics* [Internet]. 1. Dezember 2012 [zitiert 4. Juli 2022];7(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/23092945/>
138. V P, R F, Jg R, V S, G C. The methyltransferase SMYD3 mediates the recruitment of transcriptional cofactors at the myostatin and c-Met genes and regulates skeletal muscle atrophy. *Genes Dev* [Internet]. 1. Juni 2013 [zitiert 4. Juli 2022];27(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/23752591/>
139. G N, M T, B L, W S, K P, Cf K, u. a. Titin-cap associates with, and regulates secretion of, Myostatin. *J Cell Physiol* [Internet]. Oktober 2002 [zitiert 4. Juli 2022];193(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/12209887/>
140. Matzuk MM, Lu N, Vogel H, Sellheyer K, Roop DR, Bradley A. Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. *Nature*. 23. März 1995;374(6520):360–3.
141. Jj H, Mv D, Aa P, Jh W, Rm H, Nm W, u. a. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *J Biol Chem* [Internet]. 25. Oktober 2002 [zitiert 4. Juli 2022];277(43). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/12194980/>
142. Jj H, Y Q, Rm H, Nm W. Regulation of myostatin in vivo by growth and differentiation factor-associated serum protein-1: a novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. *Mol Endocrinol Baltim Md* [Internet]. Juni 2003 [zitiert 4. Juli 2022];17(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/12595574/>

143. O M, C B, K H, B P, M M, L M, u. a. Ubiquitous Gasp1 overexpression in mice leads mainly to a hypermuscular phenotype. *BMC Genomics* [Internet]. 10. Oktober 2012 [zitiert 4. Juli 2022];13. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/23046573/>
144. T M, Y K, J W, A H, A H, Cj B, u. a. Decorin binds myostatin and modulates its activity to muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 10. Februar 2006 [zitiert 4. Juli 2022];340(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/16380093/>
145. N Y, K S, Y K, J W, T N. Laminin binds to myostatin and attenuates its signaling. *Anim Sci J Nihon Chikusan Gakkaiho* [Internet]. September 2013 [zitiert 4. Juli 2022];84(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01db.han.medunigraz.at/23607881/>
146. M L, D Z, C S, J L, F D, X G. Expression pattern of myostatin in gastrocnemius muscle of rats after sciatic nerve crush injury. *Muscle Nerve* [Internet]. Mai 2007 [zitiert 14. November 2023];35(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/17326119/>
147. C S, M L, X W, F D. Time-dependent expression of myostatin RNA transcript and protein in gastrocnemius muscle of mice after sciatic nerve resection. *Microsurgery* [Internet]. 2007 [zitiert 14. November 2023];27(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/17596894/>
148. H B, Rj S, J M, B E, E K, Po I, u. a. MicroRNA-208b progressively declines after spinal cord injury in humans and is inversely related to myostatin expression. *Physiol Rep* [Internet]. November 2015 [zitiert 14. November 2023];3(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/26603456/>
149. Mm D, X D, J T, D D, J C, M B, u. a. Molecular mechanisms of skeletal muscle atrophy in a mouse model of cerebral ischemia. *Stroke* [Internet]. Juni

2015 [zitiert 14. November 2023];46(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/25953371/>

150. As R, Fm I, S P, G L, C HM. Skeletal muscle hypertrophy and muscle myostatin reduction after resistive training in stroke survivors. *Stroke* [Internet]. Februar 2011 [zitiert 14. November 2023];42(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/21164115/>
151. Ck S, S K, H H, R S, M B, M H, u. a. Robot-assisted mechanical therapy attenuates stroke-induced limb skeletal muscle injury. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. März 2017 [zitiert 14. November 2023];31(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/27895105/>
152. R L, S B, F B, R T, M G, R S, u. a. Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. *J Endocrinol* [Internet]. Dezember 2000 [zitiert 14. November 2023];167(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/11115768/>
153. Ka R, J D, Rm K, P C, E B. Myostatin, insulin-like growth factor-1, and leukemia inhibitory factor mRNAs are upregulated in chronic human disuse muscle atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. Juli 2001 [zitiert 14. November 2023];24(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/11410916/>
154. M W, B C, Jg T. Modulation of myostatin expression during modified muscle use. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. Januar 2000 [zitiert 14. November 2023];14(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3093.han.medunigraz.at/10627285/>
155. S K, C T, N I. Content and localization of myostatin in mouse skeletal muscles during aging, mechanical unloading and reloading. *J Muscle Res Cell Motil*

- [Internet]. 2001 [zitiert 4. Juli 2022];22(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/12222823/>
156. K M, C M, S B, V M, J A, N GC, u. a. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. August 2003 [zitiert 14. November 2023];285(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/12721153/?dopt=Abstract>
157. Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, Penna F, Reffo P, Bossola M, u. a. Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest*. Juli 2008;38(7):531–8.
158. D V, V P, A S, B V, A T, A B, u. a. Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. April 2011 [zitiert 14. November 2023];79(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/21228768/?dopt=Abstract>
159. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, u. a. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. Mai 2011;25(5):1653–63.
160. M H, J R, B V, G C, E J, D A, u. a. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 30. Januar 2011 [zitiert 14. November 2023];332(1–2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/20884321/?dopt=Abstract>
161. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. Januar 2012;106(1):102–8.
162. Y K, M F, N I, T Y. Chronic exposure to cigarette smoke causes extrapulmonary abnormalities in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. März 2015 [zitiert 14. November 2023];39(2). Verfügbar unter:

<https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25770835/?dopt=Abstract>

163. Plant PJ, Brooks D, Faughnan M, Bayley T, Bain J, Singer L, u. a. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. April 2010;42(4):461–71.
164. I G, Lt B, G K, Cm P, Mc O, Y N, u. a. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail* [Internet]. Mai 2010 [zitiert 14. November 2023];12(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/20348550/?dopt=Abstract>
165. B L, W D, K DB, P H, Ap R. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res* [Internet]. Februar 2008 [zitiert 1. November 2023];11(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok111f.han.medunigraz.at/18240972/>
166. Br M, Di O, Lm B, Ma T, G P. Myostatin is associated with age-related human muscle stem cell dysfunction. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. Juni 2012 [zitiert 14. November 2023];26(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/22403007/?dopt=Abstract>
167. Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. *J Appl Physiol*. Juli 2006;101(1):53–9.
168. Ke Y, S B, I SH, J PL, Nf GC. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2002 [zitiert 14. November 2023];6(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/12474026/?dopt=Abstract>
169. M H, B H, S O, B F, P S, H T, u. a. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not

reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol* [Internet]. April 2015 [zitiert 14. November 2023];64. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25681638/?dopt=Abstract>

170. A R, A J, I S, T D, C G, Am T, u. a. Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. Juni 2011 [zitiert 4. Juli 2022];66(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/21382886/>

171. Mj S, Ej A, Pm V, B K, Ta W, Mm M, u. a. Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab* [Internet]. 14. Juni 2016 [zitiert 14. November 2023];23(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27304512/?dopt=Abstract>

172. S W, K B, B S, C T. Insulin-like growth factor-1 and myostatin mRNA expression in muscle: comparison between 62-77 and 21-31 yr old men. *Exp Gerontol* [Internet]. Juni 2002 [zitiert 4. Juli 2022];37(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/12175483/>

173. Hr B, Jn F, Pm V, Ej A, Ta W, Rj S, u. a. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle* [Internet]. 15. Juli 2015 [zitiert 14. November 2023];5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26180626/?dopt=Abstract>

174. Km L, S B, C C, La CR, L T, Sb F, u. a. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 10. April 2009 [zitiert 14. November 2023];302(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/19356623/?dopt=Abstract>

175. J T, Rt J, J R, A de H, H D. Effects of alfacalcidol on circulating cytokines and growth factors in rat skeletal muscle. *J Physiol Sci JPS* [Internet]. November 2011 [zitiert 14. November 2023];61(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/21909988/?dopt=Abstract>
176. V M, R J, C H, L F, M H, F M, u. a. Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches. *Nat Commun* [Internet]. 30. November 2017 [zitiert 14. November 2023];8(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/29192144/?dopt=Abstract>
177. S W, Wk E, J M, V A. Myostatin is increased and complexes with amyloid-beta within sporadic inclusion-body myositis muscle fibers. *Acta Neuropathol (Berl)* [Internet]. August 2005 [zitiert 14. November 2023];110(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/15983828/?dopt=Abstract>
178. Pm B, O P, J P, R G, D B, L F, u. a. Reduced serum myostatin concentrations associated with genetic muscle disease progression. *J Neurol* [Internet]. März 2017 [zitiert 14. November 2023];264(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/28074267/?dopt=Abstract>
179. Tseng BS, Zhao P, Pattison JS, Gordon SE, Granchelli JA, Madsen RW, u. a. Regenerated mdx mouse skeletal muscle shows differential mRNA expression. *J Appl Physiol*. August 2002;93(2):537–45.
180. S PV, K P, Cl T de W, Jw B van der M, L van V, M O, u. a. Natural disease history of mouse models for limb girdle muscular dystrophy types 2D and 2F. *PloS One* [Internet]. 10. August 2017 [zitiert 14. November 2023];12(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/28797108/?dopt=Abstract>
181. Sa P, Dp M, Ma S, Em M, Jd M. Age-dependent effect of myostatin blockade on disease severity in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Am*

- J Pathol [Internet]. Juni 2006 [zitiert 14. November 2023];168(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/16723712/?dopt=Abstract>
182. T T, A H, M F, Y S, T K, A F, u. a. Smad2/3 Proteins Are Required for Immobilization-induced Skeletal Muscle Atrophy. J Biol Chem [Internet]. 3. Juni 2016 [zitiert 14. November 2023];291(23). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27129272/?dopt=Abstract>
183. Sw T, Yt T, Hl C, Sh Y, Cy L, M L, u. a. Myostatin propeptide gene delivery by gene gun ameliorates muscle atrophy in a rat model of botulinum toxin-induced nerve denervation. Life Sci [Internet]. 1. Februar 2016 [zitiert 14. November 2023];146. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26764230/?dopt=Abstract>
184. Em M, E AM, R M, JI S, R M, Js P, u. a. Denervation atrophy is independent from Akt and mTOR activation and is not rescued by myostatin inhibition. Dis Model Mech [Internet]. April 2014 [zitiert 14. November 2023];7(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/24504412/?dopt=Abstract>
185. Sartori R, Milan G, Patron M, Mammucari C, Blaauw B, Abraham R, u. a. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. Am J Physiol-Cell Physiol [Internet]. 1. Juni 2009 [zitiert 14. November 2023]; Verfügbar unter: <https://journals-1physiology-1org-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/doi/10.1152/ajpcell.00104.2009>
186. Pv S, S L, A H, Re T, Ce W, H Q, u. a. Evaluation of follistatin as a therapeutic in models of skeletal muscle atrophy associated with denervation and tenotomy. Sci Rep [Internet]. 11. Dezember 2015 [zitiert 14. November 2023];5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26657343/?dopt=Abstract>
187. Za G, L C, Y P, Jc S, Wa B, W Q, u. a. A Soluble Activin Receptor IIB Fails to Prevent Muscle Atrophy in a Mouse Model of Spinal Cord Injury. J

- Neurotrauma [Internet]. 15. Juni 2016 [zitiert 14. November 2023];33(12).  
Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26529111/?dopt=Abstract>
188. Mm D, X D, J T, J C, D D, Df A, u. a. Pharmacological inhibition of myostatin improves skeletal muscle mass and function in a mouse model of stroke. *Sci Rep* [Internet]. 25. Oktober 2017 [zitiert 14. November 2023];7(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/29070788/?dopt=Abstract>
189. Cd M, L P, Jm O, F J, Hk S, R K, u. a. Myostatin-deficient mice lose more skeletal muscle mass than wild-type controls during hindlimb suspension. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. Juli 2003 [zitiert 14. November 2023];285(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/12618358/?dopt=Abstract>
190. Hk S, Kg M, Jm O, F J, Sj F, Jj B, u. a. Translational signalling, atrogenic and myogenic gene expression during unloading and reloading of skeletal muscle in myostatin-deficient mice. *PloS One* [Internet]. 9. April 2014 [zitiert 14. November 2023];9(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/24718581/?dopt=Abstract>
191. E L, J P, L M, R B, E N, Tb P, u. a. Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice. *Skelet Muscle* [Internet]. 9. Oktober 2015 [zitiert 14. November 2023];5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26457176/?dopt=Abstract>
192. Murphy KT, Cobani V, Ryall JG, Ibebunjo C, Lynch GS. Acute antibody-directed myostatin inhibition attenuates disuse muscle atrophy and weakness in mice. *J Appl Physiol*. April 2011;110(4):1065–72.
193. H G, O S, L C, P L, L G, D A, u. a. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology* [Internet]. Januar 2007 [zitiert 14. November 2023];148(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi->

1nlm-1nih-1gov-

10013b5ok3178.han.medunigraz.at/17038559/?dopt=Abstract

194. M PS, J J, S W, Mt W, L S, K L, u. a. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting. *Sci Rep* [Internet]. 2. Februar 2018 [zitiert 14. November 2023];8(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/29396542/?dopt=Abstract>
195. E LT, Gc M, K S, C I, Jn F, S H, u. a. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol* [Internet]. Februar 2014 [zitiert 14. November 2023];34(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/24298022/?dopt=Abstract>
196. Ys G, Ac D, J C, Mm D, B V, L P, u. a. Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting in cancer. *Cancer Res* [Internet]. 15. Dezember 2014 [zitiert 14. November 2023];74(24). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25336187/?dopt=Abstract>
197. Murphy KT, Chee A, Gleeson BG, Naim T, Swiderski K, Koopman R, u. a. Antibody-directed myostatin inhibition enhances muscle mass and function in tumor-bearing mice. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. September 2011;301(3):R716–26.
198. Rc S, Ms C, Pj M, A C, L H, R W, u. a. Myostatin Neutralization Results in Preservation of Muscle Mass and Strength in Preclinical Models of Tumor-Induced Muscle Wasting. *Mol Cancer Ther* [Internet]. Juli 2015 [zitiert 14. November 2023];14(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25908685/?dopt=Abstract>
199. Me BK, T A, Mj L, M P, Lg K, Ta Z. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 15. Januar 2010 [zitiert 8. Juli

- 2022];391(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b50g005f.han.medunigraz.at/20036643/>
200. S B, M T, M O, D M, M P, E C, u. a. Myostatin blockage using actRIIB antagonism in mice bearing the Lewis lung carcinoma results in the improvement of muscle wasting and physical performance. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. März 2012 [zitiert 14. November 2023];3(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/22450815/?dopt=Abstract>
201. X Z, JI W, J L, Y S, Ks K, Q J, u. a. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* [Internet]. 20. August 2010 [zitiert 14. November 2023];142(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/20723755/?dopt=Abstract>
202. Ke O, W G, C S, M B, L W, A H, u. a. The effects of an ActRIIb receptor Fc fusion protein ligand trap in juvenile simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. April 2015 [zitiert 14. November 2023];29(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25466897/?dopt=Abstract>
203. S H, S S, M J, S M, Gc M, E LT. ActRII blockade protects mice from cancer cachexia and prolongs survival in the presence of anti-cancer treatments. *Skelet Muscle* [Internet]. 26. Juli 2016 [zitiert 14. November 2023];6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27462398/?dopt=Abstract>
204. Winbanks CE, Murphy KT, Bernardo BC, Qian H, Liu Y, Sepulveda PV, u. a. Smad7 gene delivery prevents muscle wasting associated with cancer cachexia in mice. *Sci Transl Med*. 20. Juli 2016;8(348):348ra98-348ra98.
205. CI M, Ki B, Jp G, Mv SA, Cs D, Ja F. Haploinsufficiency of myostatin protects against aging-related declines in muscle function and enhances the longevity of mice. *Aging Cell* [Internet]. August 2015 [zitiert 14. November 2023];14(4).

Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/25808276/?dopt=Abstract>

206. Mr M, Jc S, Ma R, C B, Eb L, Ma M, u. a. Effects of myostatin deletion in aging mice. *Aging Cell* [Internet]. September 2009 [zitiert 4. Juli 2022];8(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/19663901/>
207. V S, L P, Ms S, N L, R K, M S. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. *J Cell Physiol* [Internet]. Dezember 2006 [zitiert 4. Juli 2022];209(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/16972257/>
208. Kt M, R K, T N, B L, J T, C I, u. a. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-month-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. November 2010 [zitiert 4. Juli 2022];24(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/20624929/>
209. Jp C, Mc P, A A, Gv M, Mj J, G F, u. a. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 23. Februar 2016 [zitiert 14. November 2023];113(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26858428/?dopt=Abstract>
210. H CH, R S, R M, K V, K F, A M, u. a. Propeptide-mediated inhibition of myostatin increases muscle mass through inhibiting proteolytic pathways in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. September 2014 [zitiert 14. November 2023];69(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/24414825/?dopt=Abstract>
211. Mw L, Bp R, R E, N Y, Cr P, Mj S, u. a. Inhibition of activin receptor type IIB increases strength and lifespan in myotubularin-deficient mice. *Am J Pathol* [Internet]. Februar 2011 [zitiert 14. November 2023];178(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/21281811/?dopt=Abstract>

212. Ja T, Em S, Mj B, H M, L Y, Z Z, u. a. Myostatin inhibition using mRK35 produces skeletal muscle growth and tubular aggregate formation in wild type and TgACTA1D286G nemaline myopathy mice. Hum Mol Genet [Internet]. 15. Februar 2018 [zitiert 14. November 2023];27(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/29293963/?dopt=Abstract>
213. J T, H M, L Y, F L, Rg H, M D, u. a. Treatment with ActRIIB-mFc Produces Myofiber Growth and Improves Lifespan in the Acta1 H40Y Murine Model of Nemaline Myopathy. Am J Pathol [Internet]. Juni 2016 [zitiert 14. November 2023];186(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27102768/?dopt=Abstract>
214. H R, Dm B, Sm V, M K, Ff R, Ml G, u. a. Transgenic inactivation of murine myostatin does not decrease the severity of disease in a model of Spinal Muscular Atrophy. Neuromuscul Disord NMD [Internet]. März 2012 [zitiert 14. November 2023];22(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/22079083/?dopt=Abstract>
215. M L, Dw H, Er B, Hl S. Activin Receptor Type IIB Inhibition Improves Muscle Phenotype and Function in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy. PloS One [Internet]. 21. November 2016 [zitiert 14. November 2023];11(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27870893/?dopt=Abstract>
216. Cj S, Cd W, Lc W, Dw C, As N, C L, u. a. Inhibition of myostatin does not ameliorate disease features of severe spinal muscular atrophy mice. Hum Mol Genet [Internet]. 1. September 2009 [zitiert 14. November 2023];18(17). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/19477958/?dopt=Abstract>
217. Ff R, Vb M, H R, Cl L. Delivery of recombinant follistatin lessens disease severity in a mouse model of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet [Internet]. 15. März 2009 [zitiert 14. November 2023];18(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/19074460/?dopt=Abstract>

218. Z F, Kk L, X Z, C Z, G K, Em W, u. a. Pharmacologically induced mouse model of adult spinal muscular atrophy to evaluate effectiveness of therapeutics after disease onset. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1. März 2016 [zitiert 14. November 2023];25(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26758873/?dopt=Abstract>
219. Bm M, JI L, Lc W, BI T, Ae P, Kw U, u. a. A soluble activin type IIB receptor improves function in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 14. November 2023];217(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/19285073/?dopt=Abstract>
220. El H, Ds H, N W, K W, Y S, S K, u. a. Myostatin inhibition slows muscle atrophy in rodent models of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* [Internet]. September 2006 [zitiert 14. November 2023];23(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/16837207/?dopt=Abstract>
221. Tm M, Sh K, K Y, M H, P U, H A, u. a. Gene transfer demonstrates that muscle is not a primary target for non-cell-autonomous toxicity in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 19. Dezember 2006 [zitiert 14. November 2023];103(51). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/17164329/?dopt=Abstract>
222. Sw C, Jn K, Dj B, Km W, C P, Ms W. Genetic myostatin decrease in the golden retriever muscular dystrophy model does not significantly affect the ubiquitin proteasome system despite enhancing the severity of disease. *Am J Transl Res* [Internet]. 1. Dezember 2013 [zitiert 14. November 2023];6(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/24349620/?dopt=Abstract>
223. Jn K, Dj B, Jr B, JI D, J W, Z F, u. a. Dystrophin-deficient dogs with reduced myostatin have unequal muscle growth and greater joint contractures. *Skelet Muscle* [Internet]. 4. April 2016 [zitiert 14. November 2023];6. Verfügbar unter:

<https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27047655/?dopt=Abstract>

224. S B, To K, Er B, Ld M, La W, Rs A, u. a. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* [Internet]. 28. November 2002 [zitiert 14. November 2023];420(6914). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/12459784/?dopt=Abstract>
225. Kt M, Jg R, Sm S, L N, R K, Pa K, u. a. Antibody-directed myostatin inhibition improves diaphragm pathology in young but not adult dystrophic mdx mice. *Am J Pathol* [Internet]. Mai 2010 [zitiert 14. November 2023];176(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/20363926/?dopt=Abstract>
226. M SA, M J, Pn B, J W, A R, A O, u. a. A mouse anti-myostatin antibody increases muscle mass and improves muscle strength and contractility in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy and its humanized equivalent, domagrozumab (PF-06252616), increases muscle volume in cynomolgus monkeys. *Skelet Muscle* [Internet]. 9. November 2017 [zitiert 14. November 2023];7(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/29121992/?dopt=Abstract>
227. S B, Kj P, To K, La W, Ts K. Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. April 2005 [zitiert 14. November 2023];19(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/15791004/?dopt=Abstract>
228. Kj M, Lt B, Jt S, Ja G, K P, Mm S, u. a. Activin IIB receptor blockade attenuates dystrophic pathology in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. November 2010 [zitiert 14. November 2023];42(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/20730876/?dopt=Abstract>

229. C Q, J L, J J, X Z, B W, J L, u. a. Myostatin propeptide gene delivery by adeno-associated virus serotype 8 vectors enhances muscle growth and ameliorates dystrophic phenotypes in mdx mice. *Hum Gene Ther* [Internet]. März 2008 [zitiert 14. November 2023];19(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/18288893/?dopt=Abstract>
230. Lt B, Mm S, Sc F, Kj M, C R, Ge S, u. a. Long-term systemic myostatin inhibition via liver-targeted gene transfer in golden retriever muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* [Internet]. Dezember 2011 [zitiert 14. November 2023];22(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/21787232/?dopt=Abstract>
231. N B, E P, C V, Y LF, H A, M B, u. a. ActRIIB blockade increases force-generating capacity and preserves energy supply in exercising mdx mouse muscle in vivo. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. Oktober 2016 [zitiert 14. November 2023];30(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/27416839/?dopt=Abstract>
232. Ee P, S B, Md G, Rs A, J L, J S, u. a. Targeting the activin type IIB receptor to improve muscle mass and function in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Pathol* [Internet]. März 2011 [zitiert 14. November 2023];178(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/21356379/?dopt=Abstract>
233. Am H, L R, C H, P U, A E, C S, u. a. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 18. März 2008 [zitiert 14. November 2023];105(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/18334646/?dopt=Abstract>
234. M N, Y T, H S, M M, O H, Y H, u. a. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* [Internet]. Februar 2008 [zitiert 14. November 2023];22(2).

Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/17893249/?dopt=Abstract>

235. Lr RK, Pm J, Km S, B C, Cl M, D G, u. a. Micro-dystrophin and follistatin co-delivery restores muscle function in aged DMD model. *Hum Mol Genet* [Internet]. 15. Dezember 2013 [zitiert 14. November 2023];22(24). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/23863459/?dopt=Abstract>
236. Y O, H H, M N, A Y, K M, T M, u. a. Muscular atrophy of caveolin-3-deficient mice is rescued by myostatin inhibition. *J Clin Invest* [Internet]. November 2006 [zitiert 14. November 2023];116(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/17039257/?dopt=Abstract>
237. Y O, K T, S N, T O, M F, Y F, u. a. The Inhibitory Core of the Myostatin Prodomain: Its Interaction with Both Type I and II Membrane Receptors, and Potential to Treat Muscle Atrophy. *PloS One* [Internet]. 30. Juli 2015 [zitiert 14. November 2023];10(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26226340/?dopt=Abstract>
238. E K, N K, N K, H M, Y O, N I, u. a. Local applications of myostatin-siRNA with atelocollagen increase skeletal muscle mass and recovery of muscle function. *PloS One* [Internet]. 22. Mai 2013 [zitiert 14. November 2023];8(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/23717655/?dopt=Abstract>
239. Kawakami E, Kinouchi N, Adachi T, Ohsawa Y, Ishimaru N, Ohuchi H, u. a. Atelocollagen-mediated systemic administration of myostatin-targeting siRNA improves muscular atrophy in caveolin-3-deficient mice. *Dev Growth Differ*. Januar 2011;53(1):48–54.
240. Y O, T O, S N, M I, T S, M F, u. a. An inhibitor of transforming growth factor beta type I receptor ameliorates muscle atrophy in a mouse model of caveolin 3-deficient muscular dystrophy. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* [Internet]. August 2012 [zitiert 14. November 2023];92(8). Verfügbar unter:

<https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/22584670/?dopt=Abstract>

241. M B, J P, A V, F F, L A, N D, u. a. AAV-mediated delivery of a mutated myostatin propeptide ameliorates calpain 3 but not alpha-sarcoglycan deficiency. *Gene Ther* [Internet]. Mai 2007 [zitiert 14. November 2023];14(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/17330087/?dopt=Abstract>
242. Ys L, A L, S S, M L, Ka S, Cc T, u. a. Muscle hypertrophy induced by myostatin inhibition accelerates degeneration in dysferlinopathy. *Hum Mol Genet* [Internet]. 15. Oktober 2015 [zitiert 14. November 2023];24(20). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/26206886/?dopt=Abstract>
243. S B, Em M, Ts K. Myostatin blockade improves function but not histopathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy 2C. *Muscle Nerve* [Internet]. März 2008 [zitiert 14. November 2023];37(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/18041051/?dopt=Abstract>
244. Zf L, Gd S, E E. Elimination of myostatin does not combat muscular dystrophy in dy mice but increases postnatal lethality. *Am J Pathol* [Internet]. Februar 2005 [zitiert 14. November 2023];166(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3178.han.medunigraz.at/15681832/?dopt=Abstract>
245. Ig K, Jw J, Yh K, Ys J, Se K, Sh K, u. a. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *Int Neurourol J* [Internet]. Juni 2014 [zitiert 4. Juli 2022];18(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/24987560/>
246. Ra D, B P, C G, Pm K, P S, Dh S, u. a. Aging alters gene expression of growth and remodeling factors in human skeletal muscle both at rest and in

- response to acute resistance exercise. *Physiol Genomics* [Internet]. 19. Februar 2008 [zitiert 4. Juli 2022];32(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/18073271/>
247. Lee SJ, Bhasin S, Klickstein L, Krishnan V, Rooks D. Challenges and Future Prospects of Targeting Myostatin/Activin A Signaling to Treat Diseases of Muscle Loss and Metabolic Dysfunction. *J Gerontol Ser A*. 1. Juni 2023;78(Supplement\_1):32–7.
248. V S, Ms S, C B, G N, R B, R K, u. a. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* [Internet]. August 2007 [zitiert 4. Juli 2022];15(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/17551508/>
249. Nk L, Tm S, Bl B, Pg C, Pm L, Ta B. Myostatin inhibition enhances the effects of exercise on performance and metabolic outcomes in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. September 2009 [zitiert 4. Juli 2022];64(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq0177.han.medunigraz.at/19483181/>
250. Jj W, Dj L, N G. Loss-of-function mutation in myostatin reduces tumor necrosis factor alpha production and protects liver against obesity-induced insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. Mai 2009 [zitiert 4. Juli 2022];58(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01a7.han.medunigraz.at/19208906/>
251. J P, C B, M F, H D, M J, H S, u. a. Gene expression in skeletal muscle biopsies from people with type 2 diabetes and relatives: differential regulation of insulin signaling pathways. *PloS One* [Internet]. 11. August 2009 [zitiert 4. Juli 2022];4(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5pq01a7.han.medunigraz.at/19668377/>
252. Cm L, Z Y, Cw L, R W, P T, R D, u. a. Myostatin antisense RNA-mediated muscle growth in normal and cancer cachexia mice. *Gene Ther* [Internet].

Februar 2008 [zitiert 8. Juli 2022];15(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b50g005f.han.medunigraz.at/18033313/>

253. Fj S, Hm K, Je G, Dk K, Hw J, Ns R, u. a. Neurocytoma is a tumor of adult neuronal progenitor cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* [Internet]. 29. November 2006 [zitiert 1. August 2022];26(48). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5j2012e.han.medunigraz.at/17135416/>
254. C D, E M, S F, M L, V C, E di S, u. a. Gastric cancer does not affect the expression of atrophy-related genes in human skeletal muscle. *Muscle Nerve* [Internet]. April 2014 [zitiert 1. August 2022];49(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5j2012e.han.medunigraz.at/23835743/>
255. A B, Gm S, D D, C W, J G, A V, u. a. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* [Internet]. 15. November 2013 [zitiert 1. August 2022];8(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5gv0003.han.medunigraz.at/24260393/>
256. Z A, A B, F P, P C, G DR, A L, u. a. Changes in myostatin signaling in non-weight-losing cancer patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. April 2012 [zitiert 1. August 2022];19(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5j2012e.han.medunigraz.at/21519918/>
257. A B, F P, Z A, P M, Fm B, P C, u. a. Early changes of muscle insulin-like growth factor-1 and myostatin gene expression in gastric cancer patients. *Muscle Nerve* [Internet]. September 2013 [zitiert 1. August 2022];48(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5gv0003.han.medunigraz.at/23861230/>
258. Doucet M, Dubé A, Joannis DR, Debigaré R, Michaud A, Paré MÈ, u. a. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD. *Thorax*. November 2010;65(11):963–70.

259. Schols AMWJ, Gosker HR. The pathophysiology of cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. Dezember 2009;3(4):282–7.
260. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group, Dose-finding, Pivotal, Phase 2b/3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravenous BYM338 at 52 Weeks on Physical Function, Muscle Strength, and Mobility and Additional Long Term Safety up to 2 Years in Patients With Sporadic Inclusion Body Myositis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2017 Aug [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT01925209. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925209>
261. Bristol-Myers Squibb. A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic SyndromeS (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Subjects Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based Therapy and in Subjects With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Nov [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT05891249. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891249>
262. Mendell JR. Phase I/II Clinical Intramuscular Gene Transfer of rAAV1.CMV.huFollistatin344 Trial to Patients With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Sep [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT02354781. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02354781>
263. Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Okt [zitiert 14.

Dezember 2023]. Report No.: NCT04576988. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988>

264. Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACE-031 (ActRIIB-IgG1) in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Sep [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT01099761. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01099761>
265. Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ACE-083 in Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease Types 1 and X [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Sep [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT03124459. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03124459>
266. Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of ACE-2494 in Healthy Postmenopausal Women [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 Juli [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT03478319. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03478319>
267. Scholar Rock, Inc. Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab (SRK-015) in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Receiving Background Nusinersen or Risdiplam Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 Okt [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT05156320. Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156320>
268. BioLeaders Corporation. A Dose Block-randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Dose-escalation Phase I Clinical Trial to Evaluate Safety of BLS-M22 Following Single/Multiple Oral Administration in Healthy Adult



274. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Ambulatory and Non-Ambulatory Participants With Spinal Muscular Atrophy With Open-Label Extension [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Nov [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT05337553. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05337553>
275. Regeneron Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of 3-month Subcutaneous REGN1033 Treatment in Patients With Sarcopenia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 Feb [zitiert 14. Dezember 2023]. Report No.: NCT01963598. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01963598>
276. Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, u. a. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology*. 23. März 2021;96(12):e1595–607.
277. T G, R R, M H, L M, K G, D R, u. a. Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab*. Januar 2018;20(1):94–102.
278. T G, M Z, DA P, Y L, P P, O P, u. a. Effects of bimagrumab, an activin receptor type II inhibitor, on pituitary neurohormonal axes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Juni 2018;88(6):908–19.
279. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, u. a. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol*. September 2019;18(9):834–44.
280. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, Rooks DS, Laurent D, Petricoul O, u. a. Effect of Bimagrumab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 13. Januar 2021;4(1):e2033457.

281. Hofbauer LC, Witvrouw R, Varga Z, Shiota N, Cremer M, Tanko LB, u. a. Bimagrumab to improve recovery after hip fracture in older adults: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 2a/b trial. *Lancet Healthy Longev.* Mai 2021;2(5):e263–74.
282. Polkey MI, Praestgaard J, Berwick A, Franssen FME, Singh D, Steiner MC, u. a. Activin Type II Receptor Blockade for Treatment of Muscle Depletion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Februar 2019;199(3):313–20.
283. D R, O P, J P, M B, D L, R R. Safety and pharmacokinetics of bimagrumab in healthy older and obese adults with body composition changes in the older cohort. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Dezember 2020;11(6):1525–34.
284. D R, J P, S H, D L, O P, R G P, u. a. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc.* September 2017;65(9):1988–95.
285. K S, T I C, B S, H A, D L, L B T, u. a. Long-term safety and tolerability of bimagrumab (BYM338) in sporadic inclusion body myositis. *Neurology.* Oktober 2020;95(14):e1971–8.
286. R W S, S J D, Z W B, V W, T A, M K, u. a. Blocking the activin IIB receptor with bimagrumab (BYM338) increases walking performance: A meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int.* Oktober 2021;21(10):939–43.
287. Cappellini MD, Porter J, Origa R, Forni GL, Voskaridou E, Galactéros F, u. a. Sotatercept, a novel transforming growth factor  $\beta$  ligand trap, improves anemia in  $\beta$ -thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Haematologica.* März 2019;104(3):477–84.
288. D W C, H N S, W T S, A C G, J N C, M L S, u. a. Sotatercept Safety and Effects on Hemoglobin, Bone, and Vascular Calcification. *Kidney Int Rep.* November 2019;4(11):1585–97.

289. M GM, VV M, DB B, HA G, MM H, M H, u. a. Long-Term Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function: Results From the PULSAR Study. *JACC Heart Fail.* Oktober 2023;11(10):1457–9.
290. MM H, DB B, HA G, JSR G, M GM, VV M, u. a. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* April 2023;388(16):1478–90.
291. M H, V M, JSR G, M GM, MM H, IR P, u. a. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J* [Internet]. Januar 2023;61(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041750/>
292. V J, SP A, V A, V B, D B, A D, u. a. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Open.* September 2023;3(5):oead086.
293. R K, G GM, L A, T P, DP S, JG J, u. a. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial. *Lancet Haematol.* Februar 2018;5(2):e63–72.
294. G K. Sotatercept as a next-generation therapy for pulmonary arterial hypertension: insights from the STELLAR trial. *Cardiovasc Res* [Internet]. August 2023; Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37584249/>
295. Lan Z, Lv Z, Zuo W, Xiao Y. From bench to bedside: The promise of sotatercept in hematologic disorders. *Biomed Pharmacother.* September 2023;165:115239.
296. A N, H S, A N, SM H, K H. Navigating the Sotatercept landscape: A meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Cardiol* [Internet]. Oktober 2023; Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37819149/>
297. H R, A L, PJ H, J G, N G, C O, u. a. Sotatercept (ACE-011) for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with metastatic breast cancer or advanced or metastatic solid tumors treated with platinum-based

- chemotherapeutic regimens: results from two phase 2 studies. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. April 2016;24(4):1517–25.
298. R S, DB B, HA G, JSR G, M GM, VV M, u. a. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur Respir J [Internet]*. September 2023;62(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696565/>
299. F A, H K, CP L, P P, M S, R Y, u. a. Luspatercept, a two-edged sword in beta-thalassemia-associated paravertebral extramedullary hematopoietic masses (EHMs). *Eur J Haematol*. Dezember 2022;109(6):664–71.
300. MD C, V V, AT T, P G, KHM K, T C, u. a. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. März 2020;382(13):1219–31.
301. Darvishi-Khezri H, Karami H. Luspatercept: A Gigantic Step in the Treatment of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Patients—a Quick Review. *Adv Ther*. 1. April 2021;38(4):1732–45.
302. J D, C V, M S, E BI, B M, J W, u. a. The European Medicines Agency Review of Luspatercept for the Treatment of Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Caused by Low-risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts or Beta-thalassemia. *HemaSphere*. August 2021;5(8):e616.
303. IM D, KK A, DM S, AM A, NS A, AA AS, u. a. Efficacy and Safety of Luspatercept in the Treatment of  $\beta$ -Thalassemia: A Systematic Review. *Cureus*. November 2022;14(11):e31570.
304. MW G, M U, A R, JK S, M S, O H, u. a. Luspatercept stimulates erythropoiesis, increases iron utilization, and redistributes body iron in transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol [Internet]*. Oktober 2023; Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37782758/>
305. Kang C, Syed YY. Luspatercept: A Review in Transfusion-Dependent Anaemia due to Myelodysplastic Syndromes or  $\beta$ -Thalassaemia. *Drugs*. 1. Juni 2021;81(8):945–52.

306. F L, I M, V P, A P, P R, I T, u. a. Treating Thalassemia Patients with Luspatercept: An Expert Opinion Based on Current Evidence. *J Clin Med* [Internet]. März 2023;12(7). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37048666/>
307. KM M, AT T, A K, KHM K, S S, MD C. Profile of Luspatercept in the Treatment of Anemia in Adults with Non-Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia (NTDT): Design, Development and Potential Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1583–91.
308. MS P, IM R, SZ H. LUSPATERCEPT - A better strategy for thalassemia? *JPMA J Pak Med Assoc.* August 2021;71(8):2107.
309. A P, F L, MR G, E V, P R, V C, u. a. Long-term safety and erythroid response with luspatercept treatment in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Ther Adv Hematol.* Dezember 2022;13:20406207221134404.
310. U P, KS G, P K, U G, K M, M R, u. a. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* November 2022;40(33):3800–7.
311. U P, V S, RS K, AM Z, G GM, R B, u. a. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leukemia.* November 2023;37(11):2314–8.
312. S S, AT T, TD C, A K, MD C. Management of luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *Br J Haematol.* Juni 2023;201(5):824–31.
313. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga AG, u. a. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* Oktober 2022;9(10):e733–44.

314. SM TV, M D, O A. Role of Luspatercept in the Management of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Adv Pract Oncol*. Januar 2023;14(1):82–7.
315. AM Z, U P, G GM, MA S, P F, AE D, u. a. Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood*. November 2022;140(20):2170–4.
316. Zhang Z, Hu Q, Tang X, Zhang M, Jia J, Shi H, u. a. Treatment of refractory or relapsed myelodysplastic neoplasms with luspatercept: a multicenter Chinese study. *Ann Hematol*. 1. November 2023;102(11):3039–47.
317. Mendell JR, Sahenk Z, Malik V, Gomez AM, Flanigan KM, Lowes LP, u. a. A Phase 1/2a Follistatin Gene Therapy Trial for Becker Muscular Dystrophy. *Mol Ther*. Januar 2015;23(1):192–201.
318. Walpurgis K, Thomas A, Dellanna F, Schänzer W, Thevis M. Detection of the Human Anti-ActRII Antibody Bimagrumab in Serum by Means of Affinity Purification, Tryptic Digestion, and LC-HRMS. *Proteomics Clin Appl*. Mai 2018;12(3):e1700120.
319. Lange T, Walpurgis K, Thomas A, Geyer H, Thevis M. Development of two complementary LC-HRMS methods for analyzing sotatercept in dried blood spots for doping controls. *Bioanalysis*. Mai 2019;11(10):923–40.
320. Marchand A, Miller G, Martin L, Gobbo C, Crouch AK, Eichner D, u. a. Detection of erythropoiesis stimulating agent Luspatercept after administration to healthy volunteers for antidoping purposes. *Drug Test Anal*. November 2022;14(11–12):1952–61.
321. WADA. World Anti-Doping Code: International Standard Prohibited List 2018 [Internet]. [zitiert 11. Dezember 2023]. Verfügbar unter: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2008\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2008_EN.pdf)
322. de Boer EN, van der Wouden PE, Johansson LF, van Diemen CC, Haisma HJ. A next-generation sequencing method for gene doping detection that

distinguishes low levels of plasmid DNA against a background of genomic DNA. *Gene Ther.* August 2019;26(7):338–46.