

Myostatin (GDF-8), jeho inhibícia a nové možnosti vo farmakoterapii

Myostatin (GDF-8), its inhibition and new possibilities in pharmacotherapy

Andrej DUKÁT¹, Juraj PAYER¹, Ján KYSELOVIČ¹, Peter JACKULIAK¹, Marián BERNADIČ², Fedor ŠIMKO²

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FRCP

Abstrakt

Rastový diferenciačný faktor (GDF-8) – myostatin ako súčasť celej triedy transformačných faktorov beta sa dostáva do pozornosti vo výskume farmakologických možností jeho inhibície. Dominantne je exprimovaný v bunkách kostrového svalstva, kde limituje rast svalov a podporuje rozloženie bielkovín. Preto sú bunky kostrových svalov sú dôležitým zdrojom myostatínu v organizme, ktorý má podstatnú úlohu v homeostáze svalstva v jeho vývoji až po dospelosť. V prehľadovej práci sú uvedené niektoré patomechanizmy transkripčných a epigenetických regulácií a možnosti ich ovplyvnenie extracelulárnymi väzbovými bielkovinami. Preto v súčasnosti myostatin priťahuje záujem predovšetkým z hľadiska jeho potenciálnej úlohy v patogenéze rôznych ochorení: kachexie, sarkopénie, inzulínovej rezistencie, obezity, osteoporózy, chronického zlyhania obličiek a srdcovocievnych patológií (tab. 1, lit. 34). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: myostatin, follistatin, aktivíny, sval, farmakoterapia.

Lek Obz 2024, 73 (5): 166-169

Abstract

Growth differentiation factor (GDF-8) – myostatin, as part of an entire class of beta-transforming growth factors, is gaining attention for the pharmacological possibilities because of its inhibition. It is dominantly expressed by skeletal muscle cells, limiting muscle growth and promoting protein breakdown. Therefore, skeletal muscle cells are an important source of myostatin in the body, which has an important role in the homeostasis of muscles during development until adulthood. This review discusses some pathomechanisms of transcriptional and epigenetic regulations and their modulation by extracellular binding proteins. Therefore, myostatin is currently of research interest for its potential role in the pathogenesis of various disorders: cachexia, sarcopenia, insulin resistance, obesity, osteoporosis, chronic kidney disease, and cardiovascular diseases (Tab. 1, Ref. 34). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: myostatin, follistatin, activins, muscle, pharmacotherapy.

Lek Obz 2024, 73 (5): 166-169

Úvod

Myostatin – rastový diferenciačný faktor 8 (growth differentiation factor GDF-8) je myokínový proteín z rodiny transformačných rastových faktorov beta (TGF-beta), ktorý má významnú úlohu v regulácii kostrového svalstva. Tvoria ho kostrové myofibrily, cirkuluje v krvi a pôsobí spätnými regulačnými mechanizmami na myofibrily, kde limituje rast svalov a podporuje rozloženie bielkovín. Bol objavený už pred štvrtstoročím s opísanými vlastnosťami chalónov kontrolujúcimi veľkosť tkanív ako negatívny regulátor rastu svalovej hmoty. Vynára sa dôležitá otázka, či ide o chalónový mechanizmus ovplyvňujúci iba kostrový sval, alebo či pôsobí aj na iné tkanivá. Pretože tento mechanizmus má totiž dôležitý význam v patogenéze rastu tkanív, ich remodelácie, ale dokonca aj pri obezite. Záujem o štúdium GDF-8 a jeho komplexných signálnych ciest vedie v súčasnosti k hľadaniu možných nových terapeutických cieľov vo farmakoterapii, najmä sarkopénie a kachexie.

Patofyziologické implikácie

Výskum nedávnych desaťročí je stále viac zameraný na štúdium funkcií jednotlivých tkanív a orgánov na subcelulárnej a molekulovej úrovni. Napriek tomu nepoznáme detailné mechanizmy kontroly rastu a prestavby tkanív na všetkých úrovniach. Pritom kontrola rastu tkanív má zásadnú dôležitosť aj v súvislosti s regeneráciou poškodených tkanív patologickým procesom alebo poranením. Experimentálne sledovania vychádzali z tkaniva pečene, kde je mnoho rokov známa schopnosť regenerácie. Vysvetlenie tohto fenoménu predpokladá, že proces je kontrolovaný negatívnym rastovým regulátorom chalónom (1, 2). Predpokladá sa, že pečenné bunky tvoria špecifický chalón, ktorý cirkuluje v krvi a spätne signalizuje hepatocytom inhibíciu ich proliferácie. Chalónovú hypotézu podporili sledovania, ktoré ukázali na negatívnu spätnú reguláciu tkanivového rastu cirkulujúcimi signálnymi molekulami obzvlášť dôležitými v tkanive, ako je kostrový sval. Kľúčový bol objav

myostatínu ako negatívneho regulátora rastu svalovej hmoty patriaci medzi transformujúce rastové faktory beta (TGF- β) sekrečných signalizačných molekúl (1). Je prekursorovou bielkovinou, následne sa proteázami tvoria N- a C-terminálne polypeptidy (disulfidický dimér), ktoré sú vlastnými signalizačnými molekulami. Sekvenciou aminokyselín sa podobá na iné TGF- β a je vo vzťahu ku GDF-11 (rastový diferenciačný faktor 11). Počas embryonálneho vývoja je špecificky exprimovaný v kostrovom svalstve a prirodzene sa môžu vyskytovať jeho mutácie. Má priamy vplyv na reguláciu myogenézy, keď pôsobí na myoblasty ako signalizátory ich proliferácie, diferenciacie a rastu. Myostatín má teda kľúčovú úlohu v postnatálnom raste a vývoji myofibril.

Cirkulácia v krvi

Myostatín tvorený vo svaloch sa dostáva do cirkulácie, pričom dosahuje pomerne vysoké cirkulujúce hladiny (3, 4). Predominantným zdrojom cirkulujúceho myostatínu sú myofibrily, za určitých podmienok však môžu k jeho hladine v cirkulácii prispieť aj iné tkanivá, napríklad srdce. Expresia je za normálnych okolností v samotnom srdci malá, ale môže sa významne upregulovať pri poškodení srdca a pri vývoji kardiálnej kachexie (5, 6). Ďalším tkanivom je hnedé tukové tkanivo, kde expresiu myostatínu potláča transkripčný faktor – interferón regulačný faktor 4 (IRF-4). Hladiny myostatínu v krvi odrážajú fyziologické zmeny vo svaloch, celkovej svalovej hmote a signalizačnej aktivite svalov, ale môžu byť zapojené aj iné tkanivá, či orgány.

Receptory

Podobne ako je to pri celej skupine TGF- β , signály z cirkulujúceho myostatínu sa prenášajú receptormi typu 1 a 2, schopnosťou väzby priamo na dva typy aktívnych receptorov: ACVR2 a ACVR2B (7). Oba receptory regulujú aj rast svalov po narodení a spolu s myostatínom limitujú rast svalov. Aktívny A aj myostatín sú signalizátormi rovnakých receptorov ovplyvňujúcich svalovú hmotu (8). Väzba myostatínu na aktívne receptory typu 2 potom zahŕňa aj receptory typu 1: ALK4 a ALK5 (9). Ovplyvnenie oboch uvedených receptorov v myofibrilách má významný vplyv na ich rast (receptory 1 typu majú samotnú túto svalovú odpoveď) (10). Myostatín teda využíva oba typy dvoch receptorov a ich štyri receptorové komponenty vo vzájomnej kombinácii v tomto in vivo komplexnom signalizačnom procese. Okrem toho sa identifikovali ďalšie tri typy 2 receptorov, ktoré patria do skupiny TGF- β : Mullerianova inhibičná substancia typu 2 (MIS2), kostný morfogenetický proteínový receptor 2 (BMP2) a TGF- β receptor typu 2 (TGFBR2) (11). Regulačné signalizačné cesty a celostný model tohto signalizačného systému nie sú celkom jasné, pre kliniku sa však už teraz vyvíjajú možné stratégie na ich potenciálnu moduláciu.

Extracelulárna regulácia

Alternatívnym mechanizmom aktivity myostatínu je extracelulárna väzba na proteíny. Kľúčovou bielkovinou

je samotný propeptid myostatínu, ktorý vstupuje do aktívneho poolu a jeho lokálna aktivácia nastáva vo svaloch, kde má potom svoje špecifické pôsobenie. Spolu s propeptidom boli v krvi identifikované ďalšie dve bielkoviny – FSTL-3 a GASP-1, ktoré inhibujú jeho aktivitu, a tak zvyšujú svalovú hmotu (12, 13). FST je účinný inhibítor myostatínu, ktorý v kostrovom svaloch vedie k hypertrofii svalových vlákien (14). FST pôsobí skôr lokálne ako systémovo pri regulácii aktivity myostatínu, je teda viac tkanivovo špecifický.

Vzťah medzi svalom a tukom

Aktivita myostatínu nie je viazaná iba na kostrový sval a zloženie tkanív tela, ale aj na redukciu telesného tuku. Potlačenie akumulácie tuku prebieha cez signalizáciu myostatínu na glukózový metabolizmus. V experimente udržuje euglykémiu, znižuje glykémiu nalačno a čiastočne potláča hyperglykémiu (15). Inhibíciou myostatínu sa dosiahne zníženie akumulácie tuku a zlepšenie glukózového metabolizmu cez uvedené ovplyvnenie receptorov ACVR2 a ACVR2B. Na základe toho vidieť, že anabolický efekt blokady tejto signalizácie vo svaloch vedie aj k vplyvu na tukové tkanivo a glukózový metabolizmus, reguluje tým aj komplexný vzťah medzi svalovým a tukovým tkanivom (16). Z tohto dôvodu sa tento regulačný systém stáva atraktívnym miestom pre vývoj nových liečebných možností vo farmakoterapii.

Klinické implikácie

V poslednom desaťročí je výskum zameraný najmenej na deväť možných prístupov, ktoré sa sledujú pri testovaní inhibítorov myostatínu v klinických štúdiách. V tabuľke 1 sú uvedené klinické implikácie. Inhibítory svalových rastových faktorov vo vývoji zahrnujú aj monoklonálne protilátky, funkčné ekvivalenty zamerané proti zrelému myostatínu, antipropeptidové monoklonálne protilátky proti latentnému myostatínu a monoklonálne protilátky proti aktívnym 2 typom receptorov, ACVR2B receptorom, proti FST. Inhibítory myostatínu boli dosiaľ testované pri viacerých klinických patológiách – u pacientov so svalovou dystrofiou (17), pri sporadickej myozitíde (18), spinálnej svalovej atrofii (19), stareckej sarkopénii (20), svalovej strate po pádoch (21) a chirurgii bedrového kĺbu (22), kachexii pri karcinómoch (23), chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (24), konečnom štádiu obličkového ochorenia (25), ale aj pri diabetes mellitus 2 typu s obezitou (26).

Napriek tomu, že inhibítory myostatínu boli sledované vo viacerých klinických indikáciách, ich schválenie v týchto oblastiach zatiaľ absentuje. Hoci terapeutické intervencie môžu viesť k zvýšeniu svalovej hmoty, ich efekt v humánnej medicíne je slabší v porovnaní s experimentálnou medicínou. Je to pravdepodobne determinované oveľa nižšími hladinami cirkulujúceho myostatínu v humánnej populácii. Zdá sa, že lepším terapeutickým cieľom mohol byť aktívny A, klinické štúdie predovšetkým s monoklonálnymi protilátkami však ešte nie sú ukončené. Ďalšou nevyjasnenou skutočnosťou

ťou je potrebná kvantifikácia nárastu svalovej hmoty a svalovej sily k dosiahnutiu klinického zlepšenia uvedených ochorení inhibíciou myostatínu. Za zaujímavú skutočnosť sa dá považovať zistenie zníženia tuku a zlepšenie metabolizmu glukózy (27, 28). Bimagrumab, ktorý ovplyvňuje receptory aktívínu 2. typu, u obéznych diabetikov zvýšil o 4,4 % telesnú hmotnosť, s 20 % poklesom hmoty telesného tuku, 9,5 cm poklesom obvodu pásu a 0,76 % poklesu glykovaného hemoglobínu (HBA1C) (25).

Tabuľka 1. Myostatín a jeho inhibícia testovaná v liečbe klinických stavov (podľa 8).

Liek	Typ	Indikácia	Fáza
MYO-029	monoklonálna protilátka	svalová dystrofia	1/2
domagrozumab	monoklonálna protilátka	svalová dystrofia	2
landogrozumab	monoklonálna protilátka	karcinóm pankreasu	2
		po náhrade bedrového kĺbu	2
		svalová slabosť po pádoch	2
REGN1033	monoklonálna protilátka	sarkopénia	2
PINTA-745	anti-myostatín. peptibody	koncové štádium renál. zlyhaní	1/2
taldefgrobepalfa	anti-adnektín	svalová dystrofia	2
		spinálna svalová atrofia	3
apitegromab	anti-propeptid. monokl. protilátka	spinálna svalová atrofia	3
RO7204239	anti-propeptid. monokl. protilátka	spinálna svalová atrofia	2/3
bimagrumab	antireceptorová monokl. protilátka	sporadická myozitída	2/3
		karcinóm pľúc a pankreasu	2
		chron. obštrukčná choroba pľúc	2
		sarkopénia	2
		po fraktúre bedrového kĺbu	2
		obezita pri diabetes mellitus 2 typu	2
ACE-031	decoy receptor ACVR2B	svalová dystrofia	2

Záver

Myostatín (GDF-8) s jeho pôsobením na myofibrily kostrového svalstva potláča jeho rast prostredníctvom svojho signalizačného systému cez špecifické receptory (26, 27). Tento komplexný dej odráža systémové a lokálne adaptácie svalového tkaniva za fyziologického stavu a pri stimulačných podnetoch, ako jedlo, teplota, hormóny, záťaž, ale aj klinické poškodenie (28, 29). Hmotnosť kostrového svalstva je pod negatívnymi spätnými kontrolnými mechanizmami, kde je myostatín kľúčovým mediátorom (30, 31). Priamo kontroluje rast myofibril chaloneovým mechanizmom, pričom sa negatívna spätná kontrola môže týkať zrejme aj iných tkanív mimo kostrového svalstva rovnakými signálnymi cestami (32). Možnosti farmakoterapie zamerané na ich inhibíciu

a moduláciu sú v súčasnosti v štádiu prebiehajúcich klinických testovaní (33, 34).*

***Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- McPHERSON AC, LAWLER AM, LEE SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature* 1997, 387: 83 – 90.
- BULLOUGH WS. The control of mitotic activity in adult mammalian tissues. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1962, 37: 307 – 342.
- PENG L, GAGLIANO-JUCÁ T, PENCINA KM, et al. Age trends in growth and differentiation fac-tor-11 and myostatin levels in healthy men, measured using liquid chromatography tandem mass spectrometry: differential response to testosterone. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021, 77: 763 – 769.
- HILL JJ, DAVIES MV, PEARSON AA, et al. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *J Biol Chem* 2002, 277: 40735 – 40741.
- HEINEKE J, AUGER-MESSIER M, XU J, et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation* 2010, 121: 419 – 425.
- GEORGE I, BISH LT, KAMALAKKANNAN G, et al. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail* 2010, 12: 444 – 453.
- LEE SJ, McPHERSON AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *PNAS* 2001, 98: 9306 – 9311.
- LEE SJ. Myostatin: A Skeletal Muscle Chalone. *Annu Rev Physiol* 2023, 85: 269 – 291.
- REBBAPRAGADA A, BENCHABANE H, WRANA JL, et al. Myostatin signals through a transforming growth factor β -like signaling pathway to block adipogenesis. *Mol Cell Biol* 2003, 23: 7230 – 7242.
- LEE SJ, LEHAR A, LIU Y, et al. Functional redundancy of type I and type II receptors in the regulation of skeletal muscle growth by myostatin and activin A. *PNAS* 2020, 117: 30907 – 30917.
- MASSAGUE J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012, 13: 616 – 630.
- LEE SJ, LEE YS, ZIMMERS TA, et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol* 2010, 24: 1998 – 2008.
- MUKHERJEE A, SIDIS Y, MAHAN A, et al. FSTL3 deletion reveals roles for TGF- β family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *PNAS* 2007, 104: 1348 – 1353.
- LEE SJ. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF- β signaling pathways. *PLOS One* 2007, 2 (8): e789.
- McPHERSON AC, LEE SJ, et al. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J Clin Invest* 2002, 109: 595 – 601.
- LEE SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004, 20: 61 – 86.
- WAGNER KR, ABDEL-HAMID HZ, MAH JK, et al. Randomized phase 2 trial and open-label extension of domagrozumab in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2020, 30: 492 – 502.
- SIVAKUMAR K, COCHRANE TI, SLOTH B, et al. Long-term safety and tolerability of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 2020, 95: e1971 – 1978.

-
19. ROOKS D, PRAESTGAARD J, HARIRY S, et al. Treatment of sarcopenia with bimagrumab: results from a phase II, randomized, controlled, proof-of-concept study. *J Am Geriatr Soc* 2017, 65: 1988 – 1995.
 20. ROOKS D, SWAN T, GOSWAMI B, et al. Bimagrumab versus optimized standard of care for treatment of sarcopenia in community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020, 3 (10): e2020836.
 21. WOODHOUSE L, GANDHI R, WARDEN SJ, et al. A phase 2 randomized study investigating the efficacy and safety of myostatin antibody LY2495655 versus placebo in patients undergoing elective total hip arthroplasty. *J Frailty Aging* 2016, 5: 62 – 70.
 22. BECKER C, LORD SR, STUDENSKI SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015, 3: 948 – 957.
 23. GOLAN T, GEVA R, RICHARDS D, et al. LY2495655, an antimyostatin antibody, in pancreatic cancer, a randomized, phase 2 trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018, 9: 871 – 879.
 24. POLKEY MI, PRAESTGAARD J, BENWYCK A, et al. Activin type II receptor blockade for treatment of muscle depletion in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, 199: 313 – 320.
 25. HEYMSFIELD SB, COLEMAN LA, MILLER R, et al. Effect of Bimagrumab versus placebo on body fat mass among adults with type 2 diabetes and obesity: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021, 4 (1): e2033457.
 26. SIVAKUMAR K, COCHRANE TI, SLOTH B, et al. Long-term safety and tolerability of bimagrumab (BYM338) in sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 2020, 95: e1971 – 1978.
 27. ROOKS D, SWAN T, GOSWAMI B, et al. Bimagrumab versus optimized standard of care for treatment of sarcopenia in community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020, 3 (10): e2020836.
 28. BAIG MH, AHMADK, MOON MS, et al. Myostatin and its Regulation: A Comprehensive Review of Myostatin Inhibiting Strategies. *Front Physiol* 2022, 13: 876078. Doi:10.3389/fphys.2022.876078.
 29. RODINO-KLAPAC LR, HAIDET AM, KOTA JK, et al. Inhibition of Myostatin with Emphasis on Follistatin as a Therapy for Muscle disease. *Muscle Nerve* 2009, 39: 283 – 296.
 30. SAITOH M, TAKAYAMA K, HITACHI K, et al. Discovery of a follistatin-derived myostatin inhibitory peptide. *Bioorg Med Chem Lett* 2020, 30. Doi:10.1016/j.bmcl.2019.126892.
 31. SAITOH M, TAKAYAMA K, ROPPONGI Y, SHIMADA T. Strategic structure-activity relationship study on follistatin-derived myostatin inhibitory peptide. *Bioorg Med Chem Lett* 2021, 46. Doi:10.1016/j.bmcl.2021.128163.
 32. DENG B, ZHANG F, WEN J, et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metabol* 2017, 14: 29. Doi:10.1186/s12986-017-0179-1.
 33. SUH J, LEE YS. Myostatin inhibitors: Panacea or Predicament for Musculoskeletal Disorders? *J Bone Metab* 2020, 27: 151 – 165.
 34. LEE SJ, BHASIN S, KLICKSTEIN L, et al. Challenges and Future Prospects of Targeting Myostatin/Activin A Signalling to Treat Diseases of Muscle Loss and Metabolic Dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023, 78: S32 – S37.

Do redakcie došlo 20. 1. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:

Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.

V. interná klinika LF UK a UNB

Ružinovská 6

826 06 Bratislava

E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk