

Paper of the month, Juni 2019

Compression of morbidity in a progeroid mouse model through the attenuation of myostatin/activin signalling.

Alyodawi K, Vermeij WP, Omairi S, Kretz O, Hopkinson M, Solagna F, Joch B, Brandt RMC, Barnhoorn S, van Vliet N, Ridwan Y, Essers J, Mitchell R, Morash T, Pasternack A, Ritvos O, Matsakas A, Collins-Hooper H, Huber TB, Hoeijmakers JHJ, Patel K

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Jun; 10(3):662-686. doi: 10.1002/jcsm.12404. Epub 2019 Mar 27.

Altern ist definiert als eine mit der Zeit abnehmende Funktion von der molekularen Ebene bis hin zum Gesamtorganismus, die mit einer steigenden Morbidität und Mortalität einhergeht. Das gilt insbesondere auch für die Niere, die mit zunehmendem Alter morphologische und funktionelle Einschränkungen zeigt. Auf molekularer Ebene tragen DNA-Schädigungen, die zu zellulären Funktionseinschränkungen, Seneszenz und Zelltod führen, zum Altern bei. Der Growth hormone/insulin-like growth factor-1 (GH/IGF-1) Signalweg ist zentral in der Kontrolle von Alterungsprozessen. So wurde ein Modell des Alterns postuliert, nachdem die Häufung von DNA-Schädigungen ein Überlebensprogramm aktiviert, das den GH/IGF-1 Signalweg abschwächt und so auf zellulärer Ebene Erhaltungsmechanismen gegenüber Zellwachstum priorisiert. In der vorliegenden Studie hinterfragten die Autoren dieses Modell, nachdem im Alter Zellwachstum – insbesondere im Muskel - unvereinbar mit der systemischen Erhaltung der Gewebsstruktur und -funktion sein sollte. Zu diesem Zweck nutzten sie ein Mausmodell für Progerie, die *Ercc1^{Δ/-}* Mauslinie. Dieser fehlen Schlüsselkomponenten der DNA Reparatur. *Ercc1^{Δ/-}* Mäuse zeigen bereits früh vorzeitige Alterungserscheinungen in allen Organen und sterben nach circa 4-6 Monaten. Vor dem Einsetzen der ersten Alterungssymptome wurden die *Ercc1^{Δ/-}* Mäuse mit dem löslichen Aktivinrezeptor Typ IIB (*sActRIIB*) behandelt. *sActRIIB* neutralisiert die Wachstum hemmenden Faktoren Myostatin und Aktivin und ist so einer der potentesten Faktoren, um Muskelwachstum hervorzurufen. Das Ergebnis dieser Behandlung war im Vergleich zu unbehandelten *Ercc1^{Δ/-}* Mäusen ein signifikantes Wachstum der Skelettmuskulatur, das mit deutlicher Normalisierung der Muskelstruktur und -funktion einherging. Darüber hinaus wurde auch in anderen Organen altersabhängigen Veränderungen vorgebeugt: im Skelettsystem zeigte sich keine Osteoporose, das Auftreten und die Schwere neurologischer Symptome wurde verzögert und die Nieren zeigten weder morphologisch noch funktionell Zeichen vorzeitigen Alterns. Im Gegensatz zur gängigen Hypothese führt ein das Zellwachstum fördernde Behandlung zu einer deutlichen Senkung der Morbidität in zahlreichen Organsystemen, wobei jedoch die Lebensspanne nicht verlängert wurde. Da man annehmen kann, dass viele glomeruläre Erkrankungen einschließlich der Fokalen Segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) durch Alterungsprozesse verstärkt werden, eröffnet die vorliegende Arbeit neue Perspektiven zur Erforschung des therapeutischen Potentials von Myostatin/Aktivin Antagonisten in der Behandlung von Nierenerkrankungen.

Autor: Oliver Kretz

Paper of the month, June 2019

Compression of morbidity in a progeroid mouse model through the attenuation of myostatin/activin signalling.

Alyodawi K, Vermeij WP, Omairi S, Kretz O, Hopkinson M, Solagna F, Joch B, Brandt RMC, Barnhoorn S, van Vliet N, Ridwan Y, Essers J, Mitchell R, Morash T, Pasternack A, Ritvos O, Matsakas A, Collins-Hooper H, Huber TB, Hoeijmakers JHJ, Patel K

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Jun; 10(3):662-686. doi: 10.1002/jcsm.12404. Epub 2019 Mar 27.

Ageing can be defined as the time-dependent decline in molecular, cellular, tissue and organismal function increasing the risk for morbidity and mortality. This holds also true for the kidney which shows progressive morphological and functional impairment with increasing age. DNA damage-induced cellular functional decline, senescence and cell death contribute to ageing. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 (GH/IGF-1) is a central signalling axis that controls ageing. A unified model of ageing proposes that accumulation of DNA damage leads to activation of a survival response programme that attenuates the GH/IGF-1 activity and thereby prioritize of maintenance mechanisms over those that promote growth. In the present study the authors challenge the notion that tissue growth, specifically in muscle, is incompatible with the systemic maintenance of tissue structure and function during ageing. They used the progeroid *Ercc1^{Δ/-}* mutant mouse line which lack key components of several DNA repair pathways. *Ercc1^{Δ/-}* mutant mice progressively show signs of ageing in all organs from about 8 weeks of age and die at 4–6 months of age. Before the onset of first ageing symptoms *Ercc1^{Δ/-}* mice were treated with the soluble activin receptor type IIB (sActRIIB) one of the most potent reagents which massively increases muscle growth by neutralizing the muscle growth inhibitory properties of myostatin and activin. As a result the authors observed the growth of skeletal muscle accompanied by normalization of histopathological abnormalities as well as muscle strength and locomotor activity. The treatment also protects the liver from nuclear abnormalities and metabolic shift, the skeletal system from osteoporosis. It delays the development and severity of neurological abnormalities like tremors and protects the kidney from developing age related morphological alterations and proteinuria. The latter effect is either due to direct action on the kidney or via inter-organ signalling. However, although overall morbidity was attenuated the life span did not increase. Since glomerular diseases including Focal Segmental Glomerular Sclerosis (FSGS) can be considered to be superimposed by kidney ageing the present study highlights the need for future investigations focusing on assessing the therapeutic potential of antagonism of the myostatin/activin signalling cascade in sustaining renal health and quality of life until old age.

Author: Oliver Kretz