

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Follistatin

Giuliani A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (1), 38-39*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Follistatin

A. Giuliani

■ Historie

Follistatine wurden zuerst in gonadalen Flüssigkeiten entdeckt und als Inhibitoren des FSH beschrieben, jedoch ist inzwischen bekannt, dass diese Proteine lokale regulierende Funktionen im Embryo ausüben und auch in vielen Geweben des Erwachsenen vorkommen. Tiere mit Mutationen des Gens für Follistatin überleben nicht lange nach der Geburt als Folge einer Reihe von Skelett- und Hautanomalien. Die Rolle des Follistatins während der Schwangerschaft wurde studiert und der Einfluss dieses Proteins auf die Wehentätigkeit und Geburt erforscht. Die Dysregulation von Follistatin ist mit der Entwicklung von Karzinomen und Hypophysenadenomen verbunden und beeinflusst die Metastasierung von Tumoren. In den vergangenen Jahren wurden die Funktionen von Follistatin in Zusammenhang mit inflammatorischen Reaktionen erforscht. Follistatin übt durch Bindung an Myostatin einen positiven Einfluss auf die Muskelentwicklung aus, wodurch dessen Hemmung ausgelöst wird. Schließlich wurde eine Wirkung des Follistatins auf die Körperperftmenge und den Glukosestoffwechsel entdeckt.

■ Chemie und Zellbiologie

Follistatin (Abb. 1) ist ein monomeres Glykoprotein, das in mindestens 3 Isoformen (FS288, -303 und -315) mit Molekulargewichten zwischen 32 und 44 kDa vorkommt. Sein Name weist auf den Ort der Entdeckung hin, nämlich die Flüssigkeit ovarieller Follikel, aus welcher es schließlich auch isoliert wurde. Zwei Isoformen von Follistatin, nämlich FS315, das besonders im Serum in höheren Konzentrationen zu finden ist, und FS288, das vor allem in der Follikelflüssigkeit vorkommt, werden als die Hauptformen angesehen. Entsprechend *In-vitro*-Experimenten wurde Follistatin eine endokrine Rolle zugeschrieben, in der es ein negatives Feedback auf die Hypophyse ausüben und dort die FSH-Produktion hemmen soll. *In-vivo*-Studien haben aber ergeben, dass sich Follistatin irrever-

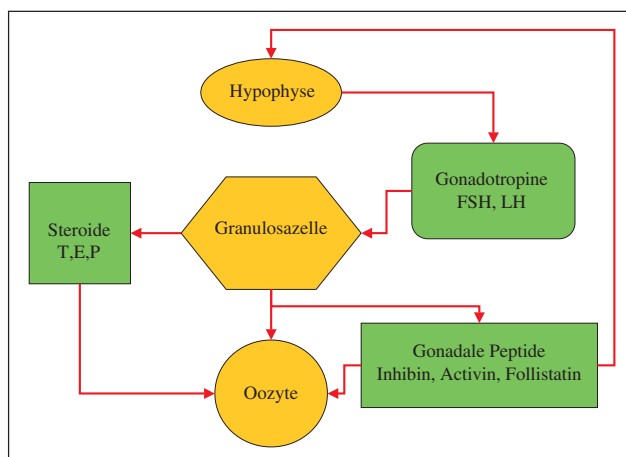


Abbildung 1: Follistatin und die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. T: Testosteron; E: Estradiol; P: Progesteron; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; LH: luteotropes Hormon

sibel an die beiden β -Untereinheiten von Activin bindet und dieses damit inaktiviert. Dadurch werden die Effekte von Activin unterbunden. Hemmende Wirkungen wurden auch gegenüber dem Myostatin entdeckt.

■ Follistatin und die Reproduktion

Follistatin spielt gemeinsam mit Activin und Inhibin eine Rolle in der hypophysär-ovariellen Achse, indem es durch Bindung an Activin indirekt die FSH-Produktion hemmt. Während des menstruellen Zyklus fluktuiert der Follistatin-Serumspiegel nicht, sondern bleibt konstant. Im Tierversuch bewirkt die Gabe von Follistatin im Rahmen der artifiziellen Befruchtung eine verbesserte embryonale Entwicklung. Im Verlauf der reproduktiven Alterung steigen die Blutspiegel von FSH als Folge erniedrigter Inhibin-Konzentration an, ohne dass es zu einer Änderung jener von LH und Estradiol kommt. Follistatin bleibt bei beiden Geschlechtern im Serum bis zum Alter von ca. 50 Jahren konstant und steigt schließlich in der Follikelflüssigkeit an. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist derzeit noch unbekannt.

Während der Schwangerschaft ist ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentration von Gesamt-Follistatin zu beobachten. Im Laufe des letzten Monats betragen die Werte das 10–45-Fache im Vergleich zur Frühschwangerschaft (von 10 ng/ml im ersten Trimenon auf 100–450 ng/ml im letzten Schwangerschaftsmonat) und jene von freiem Follistatin liegen bei 2–35 ng/ml. Nach der Geburt sinken die Serumspiegel innerhalb von 8–30 Tagen auf jene von nichtschwangeren Frauen ab.

Es gibt deutliche Hinweise, dass während der Schwangerschaft die Plazenta einen möglichen Produktionsort für Follistatin darstellt. In Zellkulturen von Plazentagewebe wird Follistatin sezerniert und im Synzytiotrophoblast nachgewiesen. Auch die Amnion- und Chorionzellen der fetalen Membranen produzieren Follistatin. Im Uterus wurde mRNA für Follistatin nachgewiesen, sodass der vergrößerte Uterus eine weitere Quelle für Follistatin während der Schwangerschaft darstellen kann. Die Produktion von Follistatin könnte einen Beitrag zur Suppression der FSH-Sekretion der Hypophyse während der Schwangerschaft darstellen. Auch die activininduzierte hCG- und Progesteron-Sekretion durch placentare Zellen scheint durch Follistatin reduziert zu werden. Da mRNA für Activin und Follistatin in fetalen, neuronalen, muskulären, ossären und exokrinen glandulären Organen exprimiert wird, könnten durch Follistatin die embryonale/fetale Entwicklung und Differenzierung beeinflusst werden.

■ Entzündung, Stoffwechsel, Muskelwachstum, Tumorentwicklung

Follistatin scheint entsprechend Tierversuchen auch eine entscheidende Rolle bei der Limitierung der Aktivität von Activin A im Rahmen von Entzündungen zu spielen. Hohe Activin-

A-Konzentrationen erhöhten die Mortalität bei Sepsis, während unter hohen Follistatin-Spiegeln die Überlebenswahrscheinlichkeit um 50 % anstieg. Bei Entzündungen werden durch Activin A und Follistatin eine Reihe von pro- und anti-inflammatorischen Faktoren in ihren Konzentrationen beeinflusst.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Follistatin auch Bedeutung in der Entwicklung des Fettgewebes, der Insulinwirkung und des Glukosehaushalts zukommt. Durch Gabe von Follistatin kann die Muskelmasse aufgrund der Hemmung von Myostatin und anderer, noch unbekannter Faktoren dramatisch vermehrt werden.

■ Klinischer Ausblick

Derzeit werden im Rahmen einer Phase-I-Studie Follistatin-Genstransfers bei Patienten mit progredienter Muskeldystrophie durchgeführt. Für diese Erkrankung, die zur Lähmung führt, gibt es derzeit keine suffiziente Therapie.

Da Follistatin eine Wirkung auf Komponenten ausübt, die der TGF- β - („Transforming Growth Factor- β “) Familie angehören, deren Defekt zu zahlreichen Erkrankungen führen kann, wie Fibrose, Entwicklung von karzinomatösen Tumoren und Metastasen, ist die Erforschung dieser Mechanismen von Bedeutung, um die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zu erlauben.

Im Rahmen der medizinisch assistierten Reproduktion könnte die Anwendung von Follistatin zu einer Verbesserung der Embryoqualität führen und damit die Erfolgsrate dieser Behandlung erhöhen.

Weiterführende Literatur:

Cash JN, Angerman EB, Keutmann HT, et al. Characterization of follistatin-type domains and their contribution to myostatin and activin A antagonism. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1167–78.

Cipriano SC, Chen L, Kumar TR, et al. Follistatin is a modulator of gonadal tumor progression and the activin-induced wasting syndrome in inhibin-deficient mice. *Endocrinology* 2000; 141: 2319–27.

De Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, et al. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 529–41.

Gajos-Michniewicz A, Piastowska AW, Russell JA, Ochedalski T. Follistatin as a potent

regulator of bone metabolism. *Biomarkers* 2010; 15: 563–74.

Lee SJ. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF- β signaling pathways. *PLoS ONE* 2007; 2: e789.

Matzuk MM, Lu N, Vogel H, et al. Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. *Nature* 1995; 374: 360–3.

Penabad JL, Bashey HM, Asa SL, et al. Decreased follistatin gene expression in gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3397–403.

Welt CK, Lambert-Messerlian G, Zheng W, et al. Presence of activin, inhibin, and follistatin in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3720–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus Sterzing

I-39049 Sterzing, St. Margarethenstraße 24

E-Mail: albrecht.giuliani@sb-brixen.it

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)