

Press release**Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft****Gunjan Sinha**

09/24/2024

<http://idw-online.de/en/news840136>Research results
Biology
transregional, national**Wie die Evolution unsere Herzen prägte**

Wie genau sich die Herzen von Menschen und nichtmenschlichen-Primaten genetisch unterscheiden, hat ein Team um Norbert Hübner und Sebastian Diecke am Max Delbrück Center gezeigt. Die Studie in „Nature Cardiovascular Research“ liefert neue Erkenntnisse über evolutionäre Anpassung und Herzkrankheiten.

Das Erbgut von Menschen und Schimpansen gleicht sich zu 98 bis 99 Prozent. Warum unterscheiden wir uns dann? Vor allem die Genexpression – also wann, wo und wie stark Gene abgelesen werden – ist zum großen Teil für unsere unterschiedliche Entwicklung im Laufe der Evolution verantwortlich, haben Forscher*innen in den vergangenen Jahren gezeigt.

Wie überraschend verschieden die Genexpression in den Herzen von Menschen und anderen Primaten ist, haben jetzt Forscher*innen der Arbeitsgruppe „Genetik und Genomik von Herz-Kreislaufkrankungen“ von Professor Norbert Hübner und der Technologieplattform „Pluripotente Stammzellen“ unter Dr. Sebastian Diecke am Max Delbrück Center aufgeklärt. Die Studie in „Nature Cardiovascular Research“ gibt Hinweise auf die Anpassungsmechanismen, über die Gene reguliert werden, die unser Herz von dem unserer evolutionär engsten Verwandten unterscheiden. Sie zeigt auch, dass Forschungsergebnisse, die am Tierherzen gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf menschliche Herzen übertragen werden können.

„Uns hat besonders überrascht, wie sehr sich die Genregulation im menschlichen Herzen von der anderer Primaten unterscheidet“, sagt Erstautor Dr. Jorge Ruiz-Orera. Anatomisch sind sich die Herzen der meisten Säugetiere zwar ähnlich. „Aber wir haben viele einzigartige evolutionäre Neuerungen in Bezug auf die Genregulation oder die Übersetzung in Proteine durchlaufen“, fügt er hinzu.

Die Wissenschaftler*innen entdeckten Hunderte von Genen und Mikroproteinen – das sind winzige Proteine, die zuvor in menschlichen Organen identifiziert wurden, deren Funktion jedoch größtenteils ein Rätsel war. Diese Mikroproteine sind im menschlichen Herzen vorhanden, fehlen jedoch in den Herzen anderer Primaten, Ratten oder Mäuse. „Viele dieser menschlichen Gene und Mikroproteine sind auch bei der Herzinsuffizienz ungewöhnlich exprimiert. Das deutet darauf hin, dass sie eine wichtige Rolle für die Herzfunktion und bei Herzerkrankungen spielen und mögliche Angriffspunkte für Therapien darstellen“, erläutert Ruiz-Orera.

Gentranskription- und translation im Vergleich

Das Team analysierte Herzgewebe von Schimpansen und Makaken, das aus der niederländischen Biobank von Dr. Ivanela Kondova im Biomedical Primate Research Centre in Rijswijk stammte. Zusätzlich untersuchten sie eingelagertes Herzgewebe von Menschen, Ratten und Mäusen, das sie bereits in früheren Forschungsarbeiten genutzt hatten.

Mithilfe der RNA-Sequenzierung kartierten und quantifizierten die Forscher*innen zunächst die RNA-Moleküle des Herzwebes. Das ermöglichte einen umfassenden Überblick über die Genexpression bei verschiedenen Primatenarten. Um speziell die RNA-Regionen zu identifizieren, die in Proteine übersetzt werden, nutzten die Forscher*innen Ribo-seq. Diese Technik des Ribosomen-Profilings sequenziert die RNA-Fragmente, die in jeder Zelle aktiv übersetzt wurden. Dies gab Aufschluss darüber, welche Gene funktionelle Proteine produzieren. Durch die Integration von Daten aus diesen Technologien schuf das Team die bisher umfassendste Ressource zur Gen- und Proteinaktivität in Herzen von Menschen und nichtmenschlichen Primaten.

Darüber hinaus nutzten das Team Zellkulturen aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC-CM) als Modell und beobachteten, wie Gene während der Herzentwicklung beim Menschen und anderen Primaten abgelesen werden. iPSC-CMs sind ein nützliches Modell, da sie aus erwachsenen Hautzellen von Primaten gewonnen werden können, die in einen Alleskönner-Zustand wie beim Embryo zurückprogrammiert wurden. Diese Zellen verwandeln sich in Kardiomyozyten, also Herzmuskelzellen, sodass Forscher*innen sie in verschiedenen Entwicklungsstadien untersuchen können.

Spezifische Mikroproteine – die von kleinen DNA-Schnipseln, den Open Reading Frames (ORFs), kodiert werden – werden in menschlichen Herzzellen in verschiedenen Entwicklungsstadien auf einzigartige Weise gebildet oder übersetzt. Das deutet darauf hin, dass sich einige dieser genetischen Elemente entwickelt haben, um den Anforderungen des menschlichen Herzens gerecht zu werden, erklärt Ruiz-Orera. (ORFs weisen nicht die klassischen Merkmale von proteinkodierenden Genen auf und werden daher nicht als Gene klassifiziert.)

„Der Energiebedarf unserer Herzen unterscheidet sich von dem kleinerer Primaten wie Makaken, die viel schnellere Herzfrequenzen haben“, erklärt er. „Dieser Unterschied spiegelt sich anscheinend auch in der Regulierung von Genen wider, die mit der Energieproduktion im Herzen zusammenhängen. Diese evolutionären Anpassungen können auch mit unserem aufrechten Gang, unserem Lebensstil und unserer Ernährung zusammenhängen.“

Das Team identifizierte insgesamt über 1.000 artspezifische Anpassungen im Genom, darunter 551 Gene und 504 Mikroprotein-kodierende Regionen, die nur im menschlichen Herzen nachweisbar sind. Darunter waren 76 Gene, die sowohl bei Menschen als auch bei anderen Primaten und Säugetieren auftreten, sich aber nur bei der menschlichen Spezies so entwickelt haben, dass sie im Herzen exprimiert sind.

Bedeutung für Herzkrankheit und Tierversuche

Die Forscher*innen zeigten, dass einige der Gene und Mikroproteine, die spezifisch für den Menschen sind, bei Erkrankungen wie der dilatativen Kardiomyopathie, fehlreguliert sind. Sie spielen also möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung von Herzkrankheiten und könnten als Angriffspunkte für neue Behandlungsmöglichkeiten dienen.

Die Studie wirft auch wichtige Fragen zur Verwendung von Tieren wie Mäusen auf, um die Genetik menschlicher Herzkrankheiten zu erforschen. „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Unterschiede zwischen den Arten mitunter zu irreführenden Ergebnissen führen können“, sagt Ruiz-Orera. „Es gibt viele Gene, die im menschlichen Herzen aktiv sind, aber nicht in den Herzen anderer Arten.“

Beim Menschen ist das Gen SGLT₁ beispielsweise im Herzen aktiv. Bei nichtmenschlichen Primaten, Ratten und Mäusen ist dies jedoch nur in den Nieren der Fall. Hemmer von SGLT₁ und SGLT₂ können erwiesenermaßen Herzinsuffizienz lindern, auch wenn deren genaue Rolle im Herzen noch immer ein Rätsel ist, sagt Ruiz-Orera. Da es jedoch nicht in den Herzen anderer Arten aktiv ist, können Forscher*innen wenig lernen, wenn sie solche Therapien an Tiermodellen testen. „Es ist wichtig, den evolutionären Kontext in der medizinischen Forschung zu berücksichtigen“, fügt er hinzu.

Max Delbrück Center

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (Max Delbrück Center) gehört zu den international führenden biomedizinischen Forschungszentren. Nobelpreisträger Max Delbrück, geboren in Berlin, war ein Begründer der Molekularbiologie. An den Standorten in Berlin-Buch und Mitte analysieren Forscher*innen aus rund 70 Ländern das System Mensch – die Grundlagen des Lebens von seinen kleinsten Bausteinen bis zu organ-übergreifenden Mechanismen. Wenn man versteht, was das dynamische Gleichgewicht in der Zelle, einem Organ oder im ganzen Körper steuert oder stört, kann man Krankheiten vorbeugen, sie früh diagnostizieren und mit passgenauen Therapien stoppen. Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung sollen rasch Patient*innen zugutekommen. Das Max Delbrück Center fördert daher Ausgründungen und kooperiert in Netzwerken. Besonders eng sind die Partnerschaften mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin im gemeinsamen Experimental and Clinical Research Center (ECRC) und dem Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité sowie dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Am Max Delbrück Center arbeiten 1800 Menschen. Finanziert wird das 1992 gegründete Max Delbrück Center zu 90 Prozent vom Bund und zu 10 Prozent vom Land Berlin.

contact for scientific information:

Prof. Norbert Hübner

Leiter der Arbeitsgruppe „Genetik und Genomik von Herz-Kreislaferkrankungen“

Max Delbrück Center

nhuebner@mdc-berlin.de

Dr. Sebastian Diecke

Leiter der Technologieplattform „Pluripotente Stammzellen“

Max Delbrück Center

sebastian.diecke@mdc-berlin.de

Dr. Jorge Ruiz-Orera

Wissenschaftler in der Arbeitsgruppe „Genetik und Genomik von Herz-Kreislaferkrankungen“

Max Delbrück Center

jorge.ruizorera@mdc-berlin.de

Original publication:

<https://www.nature.com/articles/s44161-024-00544-7>

URL for press release: <https://www.mdc-berlin.de/de/huebner#t-nachrichten> – AG Hübner

URL for press release: <https://www.mdc-berlin.de/de/pluripotent-stem-cells-Technologieplattform> – „Pluripotente Stammzellen“

URL for press release: <https://www.mdc-berlin.de/de/news/press/evolution-miniproteine-aus-dem-nichts> – Evolution: Miniproteine aus dem „Nichts“

URL for press release: <https://www.mdc-berlin.de/de/news/press/stunde-der-unerforschten-gensegmente> – Stunde der unerforschten Gensegmente