

Wie ein Herz entsteht

Kölner Forschende beschreiben einen Schlüsselmechanismus, der den Entscheidungsprozess zur Bildung des Herzens in menschlichen embryonalen Stammzellen ermöglicht. Diese Entdeckung eröffnet einen besseren Einblick in die Art und Weise, wie das menschliche Herz entsteht und was bei dem Prozess schief gehen kann: Schlimmstenfalls entstehen Herzerkrankungen oder der Embryo stirbt ab. Die Ergebnisse sind in „Science Advances“ erschienen.

Beim Menschen bestimmt ein spezieller mRNA-Translationsschaltkreis bereits in einem frühen Stadium der Embryonalentwicklung die Kompetenz zur Herzbildung. Das ist das Ergebnis der neuen Studie eines Forschungsteams am Zentrum für Molekulare Medizin Köln (CMMC) und am CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung der Universität zu Köln unter Leitung von Juniorprofessor Dr. Leo Kurian. Es ist bekannt, dass die Entwicklung des Herzens in den frühen Stadien der Embryogenese priorisiert wird. Unklar war bislang jedoch, welches Regulationsprogramm die Priorisierung der Herzentwicklung steuert. Kurian und sein Team untersuchten, wie die Prioritätensetzung bei der Herzentwicklung auf molekularer Ebene reguliert wird. Sie fanden heraus, dass das Protein RBPMS (RNA-binding protein with multiple splicing) für die Entscheidung über die Bildung des Herzens verantwortlich ist, indem es die mRNA-Produktion entsprechend programmiert. Die Studie ist unter dem Titel „mRNA translational specialization by RBPMS presets the competence for cardiac commitment“ in Science Advances erschienen.

Eins von 100 Kindern wird mit einer Herzerkrankung geboren

Ein besseres Verständnis der menschlichen Herzentwicklung ist nicht nur wichtig, um die grundlegenden Prinzipien der Selbstorganisation des menschlichen Herzens zu bestimmen, sondern auch, um molekulare Ziele für künftige therapeutische Interventionen bei angeborenen Herzerkrankungen und Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter entstehen, zu identifizieren.

Da das Herz das erste funktionale Organ ist, das sich in einem sich entwickelnden Embryo ausbildet, führt jede Anomalie in den frühen embryonalen Zellschicksalen, die für die Entwicklung des Herzens erforderlich sind, zu katastrophalen Folgen, die oft zum Abbruch der Schwangerschaft oder zu lebenslangem Leiden aufgrund von angeborenen Herzerkrankungen führen. Beim Menschen brechen etwa 30 Prozent der sich entwickelnden Embryonen vor der Einnistung in die Gebärmutter ab, und etwa 25 Prozent scheitern während des Übergangs von der Gastrulation (der frühen Phase, in der der Embryo beginnt, verschiedene Zelllinien auszubilden) zur Organogenese (der Phase, die bis zur Geburt andauert, in der sich alle Gewebe und Organe bilden und ausreifen).

Häufig ist die Ursache für den Abbruch des Embryos eine Störung der kardiovaskulären Entscheidungen über das Zellschicksal und der Morphogenese, des biologischen Prozesses, durch den eine Zelle, ein Gewebe oder ein Organismus seine Form entwickelt. Wenn es nicht gelingt, das Zellschicksal und die Zellidentität rechtzeitig und robust festzulegen, kommt es zu Entwicklungsanomalien und Krankheiten. So wird beispielsweise eins von 100 Kindern mit einer angeborenen Herzkrankheit geboren, deren Ursachen in den meisten Fällen unbekannt sind.

Um das Regulationsprogramm hinter der Herzentwicklung zu verstehen, verwendete die Arbeitsgruppe Modelle auf der Basis embryonaler Stammzellen, die die Entscheidungen über das

Schicksal des menschlichen Herzens in Zellkultur unter chemisch definierten Bedingungen widerspiegelt. Die Verwendung von aus menschlichen Stammzellen abgeleiteten Modellen ermöglicht es dem Team, humanspezifische Eigenschaften zu identifizieren, die sich drastisch von denen anderer Tiere unterscheiden können. Das Ziel dieses Ansatzes ist es, mit den präzisesten Modellen zu arbeiten, die der menschlichen Biologie am nächsten kommen. Auch Tierversuche können so minimiert werden.

Ribosomen als regulatorische Drehscheibe zur Steuerung zellulärer Entscheidungsprozesse

Das Team fand heraus, dass die Kompetenz für das zukünftige Schicksal des Herzens in menschlichen embryonalen Stammzellen (hESCs) durch einen spezialisierten mRNA-Translationskreislauf voreingestellt wird, der durch das RNA-bindende Protein RBPMS gesteuert wird. RBPMS wird in hESCs zu aktiven Ribosomen rekrutiert, der molekularen Maschine, die Proteine aus mRNA herstellt. Dort kontrolliert RBPMS die Produktion wesentlicher Faktoren, die für das Programm benötigt werden, das die Stammzellen dazu bringt, sich zu Herzzellen zu entwickeln.

Mechanistisch gesehen hat RBPMS zwei Funktionen: einerseits interagiert das Protein mit Komponenten, um die Translation der mRNA in Proteine zu fördern; andererseits reguliert RBPMS selektiv die Produktion von Mesoderm-Signalkomponenten in hESCs, indem es an eine bestimmte Stelle der mRNA bindet. Das Mesoderm ist die mittlere der drei Keimschichten, aus der sich beim Embryo schon früh das Herz entwickelt.

Es wird angenommen, dass die Fähigkeit der Stammzellen, sich zu künftigen Herzlinien zu entwickeln, durch den frühen Kontakt mit kardiogenen Signalen vorbestimmt wird. Die Studie zeigt, dass der RBPMS-vermittelte selektive mRNA-Translationskreislauf die zelluläre Fülle der „Morphogen-Signalinfrastuktur“ genehmigt, die für die Zulassung des Herzmesoderms in hESCs erforderlich ist. Somit stellt RBPMS die zukünftige kardiale Kompetenz von hESCs durch die Programmierung selektiver mRNA-Translation her.

Dr. Deniz Bartsch, Erstautor der Studie, erklärt: „Zusammenfassend stellen wir ein Modell vor, bei dem der Zustand der Pluripotenz durch spezialisierte Translation der Regulatoren des embryonalen Zellschicksals für die Differenzierung in zukünftige Zelllinien vorbereitet wird. Unsere Arbeit zeigt, dass RBPMS selektiv die Translation programmiert, also das Ablesen von mRNA und die Produktion von Proteinen oder mRNAs. Dadurch werden Proteine und regulatorische mRNAs gesteuert, die ihrerseits für wichtige Entwicklungsregulatoren kodieren und für die Entscheidung über das zukünftige Zellschicksal wesentlich sind.“

Auf der Grundlage ihrer Ergebnisse beschreibt das Team den Prozess als ‚Translationsspezialisierung‘: ein Regulationsmechanismus, der Ribosomen dazu veranlasst, die Translation zeitlich und räumlich für eine Reihe von mRNAs zu kontrollieren, die für zukünftige Ereignisse als Reaktion auf bestimmte Stimuli oder Schicksalsübergänge erforderlich sind. Dies ermöglicht eine effiziente Arbeitsteilung zwischen den etwa zehn Millionen Ribosomen, die in jeder Zelle vorhanden sind und die Aufgabe haben, etwa zwei Millionen Proteine pro Minute zu synthetisieren, so dass der Informationsfluss gestrafft und – wie sie zeigen – spezialisiert wird. Die Studie zeigt daher die zentrale Rolle auf, die die translatorische Spezialisierung bei der Gestaltung der Zellidentität während der frühen Abstammungsentwicklung spielt, und dass Ribosomen als vereinheitlichende Drehscheibe für die zelluläre Entscheidungsfindung fungieren – nicht nur als bloße Proteinfabrik.

Das Kurian Labor untersucht die regulatorischen Prinzipien, die das Zellschicksal und die Zellidentität während der Entwicklung des menschlichen Herzens, der Homöostase und der Pathomechanismen der kardialen Alterung bestimmen. Die Ergebnisse dieser Studie legten den

Grundstein für den ERC Consolidator Grant (TRANSCEND), den Kurian und sein Team 2022 vom Europäischen Forschungsrat erhielten. Die Forschung zielt darauf ab, die grundlegenden Prinzipien zu verstehen, nach denen die Informationen der DNA zeitlich und räumlich genau und selektiv übersetzt werden, um die Entwicklung des menschlichen Herzens zu programmieren – und wie Abweichungen Herzkrankheiten verursachen.

Originalpublikation:

Bartsch D, Kalamkar K, Ahuja G, Lackmann JW, Heschler J, Weber T, Bazzi H, Clamer M, Mendjan S, Papantonis A, Kuran L. mRNA translational specialization by RBPMS presets the competence for cardiac commitment in hESCs. Science Advances 2023

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ade1792>