

DPG – Paper of the Month Februar 2022

NOCICEPTRA: Gene and microRNA Signatures and Their Trajectories Characterizing Human iPSC-Derived Nociceptor Maturation

Zeidler M, Kummer KK, Schöpf CL, Kalpachidou T, Kern G, Cader MZ & Kress M

Etwa ein Viertel der weltweiten Bevölkerung leidet unter chronischen Schmerzen, deren Ursache in vielen Fällen unklar bleibt. Auch die zugrundeliegenden molekularen und physiologischen Veränderungen auf Ebene der Nozizeptoren sind nach wie vor wenig verstanden. Geeignetes humanes Probenmaterial ist für funktionelle und andere Studien nur sehr eingeschränkt verfügbar und daher wurden in der Vergangenheit meist nicht-humane Modelle in der Grundlagenforschung zum nozizeptiven System verwendet. Erkenntnisse der Grundlagenforschung, die meist in Mausmodellen generiert werden, lassen sich nicht zwingend auf den Menschen übertragen, da unter anderem die Transkriptome von Nozizeptoren deutliche Unterschiede zwischen Mäusen und Menschen aufweisen. Einen Ausweg bietet die Differenzierung von nozizeptiven Neuronen aus humanen induzierbaren pluripotenten Stammzellen (iPSCs), die durch Reprogrammierung aus Fibroblasten bspw. der Haut gewonnen werden.

Physiologen um **Maximilian Zeidler** und **Michaela Kress** vom **Institut für Physiologie der Medizinischen Universität Innsbruck** sowie dem **Weatherall-Institut für Molekulare Medizin der Universität Oxford** modellieren in Ihrer Studie die unterschiedlichen Entwicklungsstufen von humanen iPSC-abgeleiteten sensorischen Neuronen durch eine gepaarte Analyse von mRNA und microRNA Transkripten. MicroRNAs sind kurze nicht codierende RNA Fragmente, die als posttranskriptionale Regulatoren die Proteinsynthese bestimmter Gene hemmen können. Mit diesem Ansatz wurden Gene sowie microRNAs auf Grund des zeitlichen Verlaufes ihrer Expression spezifischen Entwicklungsstadien sensorischer Neurone zugeordnet sowie Schlüsselgene (sogenannte Hub-Gene oder Hub-microRNAs) identifiziert, die besonders wichtig für die Entwicklung und Funktion von Nozizeptoren sind. Komplexe bioinformatische Analysen ermöglichen außerdem Vorhersagen über Interaktionen von einzelnen mRNA und microRNA Kandidaten, und letztendlich über potentielle Funktionen der microRNAs im Verlauf der Entwicklung humaner Nozizeptoren. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf Prozessen, die für die Entwicklung von Synapsen, das Wachstum von Nervenzellfortsätzen sowie die Regulation von Ionenkanälen wichtig sind. Um die Analysen sowie den Datensatz der Studie öffentlich zugänglich zu machen, wurde eine Online-Ressource entwickelt, die frei zur Verfügung steht. Das NOCICEPTRA Tool ermöglicht die Abfrage zeitlicher Verläufe der Expression von Genen und microRNAs sowie Vorhersagen zur möglichen funktionellen Rolle von microRNAs und der von ihnen kontrollierten Gene während der Nozizeptordifferenzierung. Ressourcen wie NOCICEPTRA oder CORTECON erlauben es, die Transkriptome verschiedener aus iPSCs differenzierter Neuronenpopulationen zu vergleichen, und können genutzt werden um neue Hypothesen zur Physiologie und Pathophysiologie des Nervensystems zu generieren. Die Differenzierung von Neuronen aus iPSCs beispielsweise von betroffenen Patienten ermöglicht es Krankheitsrelevante Veränderungen des menschlichen Nervensystems individuell zu modellieren und personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

PMID: 34486248, PMCID: PMC8564443, DOI: 10.1002/adv.202102354.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.