

Christoph Kuppe: Kartograph von Herz und Niere

„So zeichneten wir quasi eine Landkarte des Herzens“

Die Nieren haben ihn schon im Physiologiepraktikum am meisten fasziniert. „Es ist unglaublich, wie es dieses Organ schafft, die Homöostase in unserem Körper aufrechtzuerhalten“, sagt Christoph Kuppe. „Gestern war mit fast 40 Grad der heißeste Tag in Deutschland und alle Nieren haben sich darauf einstellen müssen und in den meisten Fällen problemlos funktioniert.“ Die Homöostase zu halten, das heiße ja nicht nur, das Gleichgewicht des Wasser- und Elektrolythaushalt zu gewährleisten, sondern auch den Blutdruck zu regulieren und den pH-Wert richtig einzupendeln. Auch histologisch seien die Nieren ein Wunderwerk, mit dem filigranen Netz von je einer Million Nephronen in ihrer Rinde, in deren Glomeruli sie dem Blut, das sie durchströmt, jeden Tag ein Zehntel seiner Menge abpressen, bis zu 180 Liter Primärharn, den sie dann in den U-förmigen Tubuli durch Rückresorption von Wasser und anderen wertvollen Molekülen auf weniger als zwei Liter Urin konzentrieren.

Ein zuverlässiger Filter

Ein Aspekt der Niere, den er bewundere, sagt Kuppe, sei die Tatsache, dass es dem Nierenfilter gelinge, nie zu verstopfen, im Gegensatz zum Ölfilter eines Autos etwa. „Unser Blut hat eine hohe Proteinkonzentration, aber der abgefilterte Primärurin ist proteinfrei.“ Allein daraus, dass Nierenzellen diejenigen Proteine, die in den Filter gelangen, aufnehmen und abbauen, lasse sich nicht erklären, dass der Filter nicht verstopfe. „Es muss andere Mechanismen geben.“ Es gebe in den Glomeruli wohl Signalinteraktionen zwischen den Endothelzellen der Nierenkapillaren und speziellen Zellen des Nierenepithels, den Podozyten, die für die Reinigung des Filters sorgten. Außerdem habe der Filter eine Ladung. Es gebe offenbar an der Grenze zwischen Physik und Biologie Wechselwirkungen, die den Filter frei hielten. „Wir haben ein Modell publiziert, wie wir uns das vorstellen, abschließend geklärt ist die Frage aber noch nicht.“

Zwischen Labor und Krankenbett

Die Publikation dieses Modells stammt freilich aus den Jahren lange nach seiner Approbation als Arzt, in denen Christoph Kuppe schon fast genügend Erstautoren-Paper

veröffentlicht hatte, um sie als Habilitationsleistung bei der RWTH Aachen einreichen zu können. 2021 erhielt er auf dieser Grundlage die Venia Legendi als Privatdozent für das Fach Innere Medizin und Nephrologie. Zehn Jahre zuvor war er an der RWTH promoviert worden. Auch in seiner Doktorarbeit hatte er sich mit ausgezeichnetem Erfolg mit der Niere beschäftigt. Vertiefen konnte er seine Kenntnisse in den Folgejahren unter anderem durch Forschungskooperationen mit dem Nephrologen Prof. Hermann-Josef Gröne vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. „Die Arbeit in einem so renommierten Forschungsinstitut kennenzulernen, hat mich motiviert.“ Kuppe hat sich aber nie nur als Forscher verstanden, sondern immer auch klinisch gearbeitet und am Krankenbett gestanden. Selbst heute, wo er im Rahmen des Emmy-Noether-Programms und mit einem ERC Starting Grant ausgestattet sein eigenes Labor aufbaut und sich vorübergehend komplett auf die Forschung konzentriert, strebt er schon für 2023 eine 50:50 Aufteilung zwischen Forschung und klinischer Versorgung an.

Ein Meisterstück der nephrologischen Forschung

Ein besonders häufiges klinisches Bild in der Nierenheilkunde ist die Niereninsuffizienz, bei der die Filtrationsrate der Niere unter die Hälfte des Normwertes absinkt. Im Englischen wird sie allgemeiner als *Chronic Kidney Disease* (CKD) bezeichnet. Sie betrifft mehr als zehn Prozent der Weltbevölkerung. In den Industrienationen liegt ihr in mehr als 30 Prozent der Fälle eine Diabetes-Erkrankung zugrunde. Das Kennzeichen dieser Krankheit ist eine zunehmende Vernarbung der Niere. Hat diese Fibrosierung erst einmal begonnen, ist ihre Progression kaum noch aufzuhalten. Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten sind unzureichend. Fast unweigerlich mündet die CKD in ein Herz-Kreislauf- oder Nierenversagen. Das zu ändern, ist ein großes Ziel von Christoph Kuppe. Auf diesem Weg hat er jüngst ein Meisterstück vollbracht: Den Nachweis nämlich, in welchen Zellen der Nierenrinde die Fibrosierung ihren Ursprung hat¹. Zwar wusste man, dass an der Narbenbildung hauptsächlich sogenannte Myofibroblasten beteiligt waren, nicht aber, woher sie stammten. Diese Frage war auch deshalb unbeantwortet geblieben, weil die Niere mit 26 verschiedenen Zelltypen eine sehr hohe zelluläre Heterogenität aufweist. Kuppe und sein Team lösten sie mit Hilfe einer relativ neuen Technik: Der Einzelzell-RNA-Sequenzierung.

Landkarten der Aktivität einzelner Nierenzellen

Bei dieser Technik werden komplexe Gewebe in Einzelzellen zerlegt, von denen jede anschließend durch Methoden der Mikrofluidik in einen Flüssigkeitstropfen verpackt und auf ihr Messenger-RNA-Muster (ihr Transkriptom) hin analysiert wird. So lässt sich feststellen, welche Gene in jeder Einzelzelle gerade aktiv sind. Auf diese Weise profilierte Kuppe etwa 100.000 Zellen aus gesunden und kranken menschlichen Nieren und

kartographierte ihre Lage im Nierengewebe. Der Parameter, der ihn besonders interessierte, war die Produktion von Kollagen und anderen Proteinen, die die extrazelluläre Matrix (ECM) bilden und eine Vernarbung begünstigen. Daneben untersuchte er die Produktion von Molekülen, die in wachstumsfördernde Signalketten eingebunden sind. Sein Ergebnis: Die zellulären Quellen der Nierenfibrose sind Fibroblasten und Perizyten. Fibroblasten sind notwendige Stützelemente der Organstruktur. Perizyten stabilisieren die kleinsten Blutkapillaren. Eine Funktionsstörung im Nierentubulus aktiviert wahrscheinlich beide Zelltypen und lässt aus ihnen Myofibroblasten entstehen, die das Gewebe fibrotisch umbauen. Ein Wachstumssignal, das bei diesem Umbau eine Rolle spielt, ist das Protein NKD2. Bisher ist es als dämpfender Regulator des Wnt-Signalweges bekannt, der für ein gesundes Gleichgewicht in Geweben sorgt, deren Zellen sich teilen und wachsen, und deshalb nicht überaktiviert sein darf. Kuppes Befunde sprechen dafür, dass NKD2 bei der chronischen Nierenkrankheit eine entgegengesetzte Funktion haben und möglicherweise ein Zielmolekül für neue medikamentöse Therapien sein könnte. „Von einem Medikament, das spezifisch die Fibrose in der Niere aufhält, sind wir aber noch weit entfernt.“ Zurzeit seien SGLT-2-Hemmer die Substanzen, die die Progression einer chronischen Nierenkrankheit am stärksten aufhielten, wenngleich sie eigentlich zur Behandlung von Diabetes entwickelt worden seien. „Wir verstehen noch nicht, warum sie so protektiv sind“, sagt Kuppe. Das sei eine der Fragen, denen er in seinem Decode-DKD-Projekt nachgehen wolle.

Wider eine undifferenzierte Standardtherapie

DKD ist die Abkürzung für *Diabetic Kidney Disease*, also für das Drittel aller Niereninsuffizienz-Fälle, das diabetisch ausgelöst wird. Es gebe dabei zwar einen starken genetischen Einfluss. „Wir wissen von Familien mit Diabetes, in denen sich Nephropathien besonders häufig entwickeln.“ Unklar bleibe aber, was in allen anderen Fällen der diabetische Auslöser sei, und wie sich die individuellen Pfade zu einer DKD voneinander unterscheiden. „Das müssen wir verstehen, um jeden Patienten so wirksam wie möglich zu behandeln“, sagt Kuppe. Bisher würden DKD-Patienten meist mit derselben Standardtherapie behandelt wie alle anderen Nierenpatienten: ACE-Hemmer zur Einstellung des Blutdrucks, mal mehr und mal weniger Immunsuppressiva, salzarme und gesunde Ernährung. „Das ist nicht zufriedenstellend. Meine Vision ist es, die Heterogenität dieser Patienten auf molekularer Ebene zu verstehen, um sie so individuell wie möglich behandeln zu können.“

Die Einbeziehung der Epigenetik

Transkriptombestimmungen einzelner Zellen allein reichen dafür nicht aus. Denn sie geben nur Aufschluss über den Output der Genexpression einer Zelle, spiegeln den Vorgang selbst

aber nicht wider. Sie sagen also nichts darüber aus, welche Chromatinabschnitte für Transkriptionen zugänglich sind und was sich darauf abspielt. Das zu erforschen, ist Aufgabe der Epigenetik. Im Chromatin sind die insgesamt fast zwei Meter langen DNA-Fäden jedes Zellkerns auf Proteinperlen kompakt aufgewickelt. Nur in den vorübergehend entwirrten Bereichen dieses Knäuels können Transkriptionsfaktoren andocken und die Genexpression einleiten. Ihre Andockstellen sind die cis-regulatorischen Elemente. An ihnen entscheidet sich, wie die Expression benachbarter Gene gesteuert wird. Die Steuerelemente wie auch die gesteuerten Gene lassen sich mit einer ATAC-Seq genannten Technik identifizieren. Kombiniert man sie mit einem geeigneten bioinformatischen Protokoll, lässt sie sich auf einzelne Nierenzellen aussagekräftig anwenden, wie Kuppe in einer Gruppe zusammen mit seinem Chef Prof. Rafael Kramann und dem Aachener Bioinformatiker Prof. Ivan G. Costa zeigte. Dabei entdeckten sie mit Runx 1 einen Transkriptionsfaktor, der maßgeblich in die Entstehung einer Nierenfibrose involviert ist.²

Neuland für Kardiologen

Die Expertise, die er in der Beobachtung und Analyse der Aktivitäten einzelner Nierenzellen auf den Ebenen des Epigenoms, des Transkriptom und des Proteoms gewonnen hat, kann Kuppe auch für die Erforschung anderer Organe anwenden. So haben er und seine Aachener Kollegen das von ihnen etablierte *Multi-Level Single-Cell Omics*-Verfahren in Kooperation mit einer Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Heidelberg dazu genutzt, die zellulären Vorgänge bei der Remodellierung des Herzmuskels nach einem Herzinfarkt zu untersuchen - differenziert nach verschiedenen Zelltypen und deren jeweiliger Entfernung vom Zentrum des Infarktgeschehens. Um die überwältigende Anzahl von Daten in sinnvolle Informationen zu übersetzen, bedienten sie sich dabei Methoden der künstlichen Intelligenz. „So zeichneten wir quasi eine Landkarte des Herzens, auf der sich die Folgen eines Herzinfarktes nachvollziehen lassen“. Mit dieser Landkarte können Wissenschaftler in aller Welt nun Neuland betreten - denn bisher waren die zellulären Prozesse beim Umbau des Herzens nach einem Infarkt weitestgehend unbekannt. Um tödlichen Spätfolgen eines überstandenen Infarkts besser vorbeugen zu können, ist ihre Kenntnis aber notwendig. Kuppe und seine Kollegen stellen der Scientific Community die Herzinfarkt-Karte deshalb unter einer Open-Source-Lizenz frei zur Verfügung.³

„Solche Studien kann man nur im Team machen“, sagt Kuppe. „Ihre klinischen, molekularbiologischen und bioinformatischen Aspekte kann kein Wissenschaftler in seiner Person vereinen.“ Das Team seines eigenen Labors baut er weiter aus. Dessen Website ging in derselben Woche online, in der seine älteste Tochter eingeschult wurde und sein jüngstes Nature-Paper erschien. „Jede Zelle, die Grundeinheit des Lebens, hat ihre eigene Geschichte zu erzählen!“, heißt es darauf. Damit Christoph Kuppe die Aufzeichnung dieser

Geschichten erfolgreich fortsetzt, unterstützt ihn die Aventis Foundation mit ihrem Life Sciences Bridge Award auf dem Weg zu einer unbefristeten Professur.

Author: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ Kuppe, C.* , Ibrahim, M.M.* , Kranz, J., Zhang, X., Ziegler, S., Perales-Paton, J., Jansen, J., Reimer, K.C., Smith, J.R., Dobie, R., et al. (2021). Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis. *Nature* 589, 281-286. 10.1038/s41586-020-2941-1.

² Li, Z.* , Kuppe, C.* , Ziegler, S., Cheng, M., Kabgani, N., Menzel, S., Zenke, M., Kramann, R., and Costa, I.G. (2021). Chromatin-accessibility estimation from single- cell ATAC-seq data with scOpen. *Nat Commun.* 12, 6386. 10.1038/s41467-021- 26530-2.

³ Kuppe, C.* , Ramirez Flores, R.* , Li, Z.* , Hayat, S., Levinson, R., Liao, X., Hannani, M., Tanevscki, J., Wünnemann, F., Nagai, J., et al. (2022). Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*. 10.1038/s41586-022-05060-x