

Forschende entschlüsseln „Fingerabdruck“ eines Gendefekts, der Herzfehler verursacht

De Humangenetikerinnen und -genetiker der Universitätsmedizin Oldenburg haben jetzt ein Verfahren vorgestellt, mit dem sie überprüfen können, ob ein Defekt am Gen NOTCH1 für einen angeborenen Herzfehler verantwortlich ist. Mit diesem Wissen können Ärztinnen und Ärzte zuverlässigere Diagnosen stellen und zielgerichtet geeignete Therapien entwickeln. Betroffene und Angehörige erhalten außerdem endlich Antwort auf die Frage, inwiefern der Herzfehler voraussichtlich vererbbar ist.

Von 100 Neugeborenen kommen ein bis zwei Kinder mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt – häufig bleibt die genaue Ursache dafür unklar. Die Humangenetikerinnen und -genetiker der Universitätsmedizin Oldenburg haben jetzt ein Verfahren vorgestellt, mit dem sie überprüfen können, ob ein Defekt am Gen NOTCH1 verantwortlich ist. Mit diesem Wissen können Ärztinnen und Ärzte zuverlässigere Diagnosen stellen und zielgerichtet geeignete Therapien entwickeln. Betroffene und Angehörige erhalten außerdem endlich Antwort auf die Frage, inwiefern der Herzfehler voraussichtlich vererbbar ist.

Über die Forschungsergebnisse berichtet das Team um Prof. Dr. Marc-Phillip Hitz, Direktor des Universitätsinstituts für Medizinische Genetik am Klinikum Oldenburg, und der Laborleiter und Erstautor Dr. Gregor Dombrowsky in der Fachzeitschrift „Genome Medicine“.

Die Suche nach der genauen Ursache für einen angeborenen Herzfehler gleicht häufig der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen. Der Mensch hat ungefähr 20.000 Gene. Jedes dieser Gene kann unterschiedliche Veränderungen tragen und längst nicht jede hat negative Auswirkungen. Häufig bilden auch mehrere gleichzeitig auftretende genetische Veränderungen zusammen die Ursache für einen Herzfehler. Kurz gesagt: Die Zahl der denkbaren Kombinationen ist riesig.

Licht in dieses Dunkel bringen jetzt Oldenburger Forschende, die das Blut von fast 4.000 herzkranken Kindern molekulargenetisch untersucht haben. Ein Gen begegnete ihnen dabei immer wieder: NOTCH1. Es trägt den Bauplan für ein wichtiges Signalprotein, das eine führende Rolle dabei spielt, wie sich das Herz eines Embryos entwickelt. Ist der Bauplan verändert, arbeitet auch das auf ihm basierende Signalprotein nicht korrekt und stört den hochkomplexen molekulargenetischen Prozess der embryonalen Herzentwicklung. Dieser kleine Defekt führt zu einer Fehlerkaskade mit weitreichenden Folgen, die zum Beispiel zu angeborenen Herzfehlern führt. Obwohl NOTCH1-Veränderungen nur für ein Prozent aller angeborenen Herzfehler verantwortlich sind, gibt es kein anderes Gen, das häufiger Alleinverursacher für einen Herzfehler ist.

„Von einigen Veränderungen dieses Gens war bereits bekannt, dass sie der Grund für einen angeborenen Herzfehler sind, auch weil andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten. In der Praxis begegnen wir aber einer Vielzahl von zum Teil auch neuen NOTCH1-Veränderungen, von denen wir bisher nicht wissen, ob sie harmlos oder ursächlich sind“, erklärt Dombrowsky. „Wir haben deshalb einen Weg gesucht, mit dem wir auch sie einordnen können.“

Wie Ermittler im Krimi machten sich die Forschenden auf die Suche nach Spuren, die bereits gut erforschte und schwerwiegende NOTCH1-Defekte in der Erbinformation von Betroffenen hinterlassen. Sie wussten: Der durch den Genfehler gestörte Signalprozess führt letztlich dazu, dass

andere, eigentlich völlig intakte Gene nicht korrekt abgelesen werden. Methylgruppen heften sich an verschiedene Stellen der DNA und beeinflussen diesen Prozess bei Betroffenen. Fachleute sprechen von Methylierung.

Die Oldenburger Forschenden fanden heraus: Mit hoher Übereinstimmung waren bei den Testpersonen mit unterschiedlichen NOTCH1-Veränderungen die gleichen Abschnitte im Erbgut von der veränderten Methylierung betroffen. „Dieses Muster der betroffenen DNA-Abschnitte ist wie ein Fingerabdruck, den nur eine krankheitsursächliche NOTCH1-Veränderung im Erbgut hinterlässt. Dieses Wissen kann zukünftig genutzt werden, um sicher zu diagnostizieren, ob eine Veränderung ursächlich für einen Herzfehler ist“, erklärt Dombrowsky.

Originalpublikation:

Dombrowsky et al.: “DNA methylation analysis of NOTCH1 variants reveals the first episignature for nonsyndromic congenital heart defects“, Genome Medicine, 7. Januar 2026, <https://doi.org/10.1186/s13073-025-01587-6>