

Genetische Herzschwäche: Neuer Angriffspunkt für eine ursachenbasierte Therapie

Eine Studie des Standortes Heidelberg/Mannheim des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) identifiziert die Überaktivität von CaMKII δ als zentralen Treiber der RBM20-Kardiomyopathie.

Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg um den Erstautor Maarten van den Hoogenhof haben in *Nature Cardiovascular Research* einen entscheidenden Mechanismus einer erblichen Form der Herzschwäche beschrieben. Ihre Studie zeigt, dass nicht allein eine gestörte Genverarbeitung im Herz die Erkrankung antreibt. Vielmehr spielt die Überaktivierung eines Signalproteins eine zentrale Rolle. Die Arbeit eröffnet damit erstmals die Perspektive auf eine ursachenorientierte Therapie für Patientinnen und Patienten mit RBM20-Kardiomyopathie und unterstreicht das Potenzial genetisch zugeschnittener Behandlungsstrategien in der Kardiologie.

Wenn der „Schnitt“ der Gene nicht mehr stimmt

Damit Zellen funktionieren, werden Gene zunächst als Rohfassung abgelesen. In einem zweiten Schritt, dem sogenannten Splicing, wird diese Rohfassung bearbeitet: Unnötige Abschnitte werden entfernt, andere neu zusammengesetzt. So entsteht die Bauanleitung für ein Protein. Dieser Prozess findet in nahezu allen Zellen statt, wird aber je nach Gewebe unterschiedlich reguliert.

Im Herz übernimmt das Protein RBM20 eine Schlüsselrolle bei der Steuerung des Splicing. Ist das entsprechende Gen verändert, gerät dieser fein abgestimmte Prozess aus dem Gleichgewicht. Die Folge ist eine besonders schwere Form der dilatativen Kardiomyopathie, die häufig früh im Leben auftritt und mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen einhergeht.

Diese Form der Herzschwäche ist selten: Nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ist betroffen. Innerhalb der genetisch bedingten dilatativen Kardiomyopathien machen RBM20-Mutationen nur wenige Prozent aus – der Verlauf ist jedoch oft schwer und betrifft viele Betroffene bereits in jungen Jahren.

Der entscheidende Befund: Ein überaktiver Signalweg

Die neue Studie zeigt nun, dass die Erkrankung nicht allein durch das veränderte Splicing entsteht. Zwar beeinflusst der RBM20-Defekt die Zusammensetzung verschiedener Proteinvarianten, darunter auch des wichtigen Signalproteins CaMKII δ . Entscheidend ist jedoch, dass CaMKII δ in der Folge überaktiv wird. Dieses Protein steuert zentrale Prozesse im Herzmuskel, insbesondere den Calciumhaushalt, und wirkt wie ein Verstärker für zelluläre Signale.

In Mausmodellen konnten die Forschenden zeigen: Tiere mit einem RBM20-Defekt entwickeln eine ausgeprägte Herzschwäche. Wird CaMKII δ jedoch ausgeschaltet, bleibt die Herzfunktion weitgehend erhalten. Wird das Protein wieder aktiviert, kehrt die Erkrankung zurück. Die Daten belegen damit, dass die Überaktivität von CaMKII δ der zentrale krankmachende Schritt ist.

Der genaue molekulare Übergang zwischen verändertem Splicing und erhöhter Aktivität des Signalproteins ist noch nicht vollständig geklärt. Klar ist jedoch: Die Überaktivität von CaMKII δ ist

der Punkt, an dem die Erkrankung wirksam wird. Das gestörte Splicing setzt den Prozess in Gang, treibt die Krankheit aber nicht allein.

Therapeutische Perspektiven

In weiteren Experimenten behandelte das Team ein Mausmodell mit einer menschlichen RBM20-Mutation mit einem Wirkstoff, der CaMKII hemmt. Die Herzfunktion verbesserte sich deutlich – obwohl der genetische Defekt unverändert blieb.

Der eingesetzte Wirkstoff ist kein zugelassenes Medikament, sondern ein Forschungswerkzeug. Er zeigt jedoch, dass das Prinzip funktioniert: Wird die übermäßige Aktivität von CaMKII δ gebremst, lässt sich die Erkrankung beeinflussen.

Die Ergebnisse sind auch deshalb relevant, weil CaMKII bereits als therapeutisches Ziel verfolgt wird. Selektivere Hemmstoffe befinden sich in klinischer Entwicklung, derzeit allerdings für andere Herzkrankheiten. Die vorliegende Arbeit liefert nun eine klare Begründung, diese Ansätze gezielt bei Patientinnen und Patienten mit RBM20-Mutationen zu prüfen.

Ein möglicher Weg zu ursachenorientierten Therapien

Bislang werden genetische Herzschwächen meist mit allgemeinen Standardtherapien behandelt. Die Studie weist einen anderen Weg: Sie verbindet eine klar definierte genetische Ursache mit einem behandelbaren Signalweg. Damit unterstreichen die Ergebnisse auch die Bedeutung genetischer Diagnostik bei dilatativen Kardiomyopathien. Nur wenn die zugrunde liegende Mutation bekannt ist, könnten Patientinnen und Patienten künftig gezielt von solchen ursachenorientierten Therapien profitieren.

Noch handelt es sich um präklinische Ergebnisse. Bevor daraus eine Anwendung in der Klinik entsteht, sind weitere Untersuchungen notwendig. Dennoch eröffnet die Arbeit die Perspektive, bestimmte Formen der Herzschwäche künftig ursachenorientiert behandeln zu können.

Originalpublikation:

van den Hoogenhof MMG, Duran J, Britto-Borges T, et al. CAMK2D causes heart failure in mice with RBM20 cardiomyopathy. *Nat Cardiovasc Res.* 2026;5(5):479-491. [doi:10.1038/s44161-026-00818-2](https://doi.org/10.1038/s44161-026-00818-2)