

Kleine Mutation, große Wirkung: Neue Erkenntnisse über Kardiomyopathien

Forschende aus Würzburg und Heidelberg haben entschlüsselt, warum kleinste Veränderungen im Herzprotein RBM20 zu unterschiedlichen erblichen Herzkrankheiten führen können. Mithilfe von patientenspezifischen Stammzellen, künstlichen Herzwesen und Genom-Editierung konnten sie zeigen, wie einzelne Mutationen den Kalziumhaushalt der Herzzellen stören und damit verschiedene Krankheitsbilder auslösen. Die Ergebnisse liefern neue Ansatzpunkte für individuell zugeschnittene Therapien bei seltenen Kardiomyopathien.

Kardiomyopathien sind eine Gruppe von meist erblichen, seltenen Herzkrankheiten, bei denen die Struktur des Herzmuskelgewebes gestört ist. Das schränkt die Pumpkraft des Herzens ein; es kommt zu Atemnot, geringerer körperlicher Leistungsfähigkeit und weiteren typischen Beschwerden einer Herzschwäche.

Bei manchen Betroffenen ist das RBM20-Protein mutiert; sie werden derzeit genauso behandelt wie Menschen mit Herzinsuffizienz. Doch bei dieser speziellen Gruppe könnte künftig eine spezifischere Therapie sinnvoll sein. Das zeigt eine neue Studie, die maßgeblich von Forschenden aus Würzburg und Heidelberg stammt. Die Ergebnisse sind im Fachjournal *Signal Transduction and Targeted Therapy* veröffentlicht.

Kleiner Unterschied mit großen Folgen

Das Studienteam hat zwei Familien analysiert, in denen je eine spezielle Kardiomyopathie mit einer spezifischen Mutation im RBM20 auftritt. In einer Familie ist es die dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei der sich die Herzkammern stark vergrößern und das Herz nicht mehr effektiv pumpt. In der anderen Familie ist es die linksventrikuläre Non-Compaction-Kardiomyopathie (LVNC), eine Unterform der DCM, bei der das Herzgewebe schwammartig durchlöchert ist.

Medizinisch betreut und genetisch untersucht werden beide Familien von Professor Benjamin Meder am Universitätsklinikum Heidelberg. Analysen zeigten, dass es zwischen den mutierten RBM20-Proteinen der Familien nur einen klitzekleinen Unterschied gibt: In der DCM-Familie ist an einer definierten Stelle des RBM20-Proteins ein einziger Aminosäure-Baustein durch einen anderen ersetzt, und zwar ein Arginin durch ein Tryptophan. In der zweiten Familie ist genau das gleiche Arginin durch Leucin ersetzt.

„Wir haben uns gefragt, wie ein so kleiner Unterschied zu zwei derart verschiedenen Krankheitsbildern führen kann“, sagt Professorin Katrin Streckfuß-Bömeke von der Universität Würzburg, Letztautorin der Publikation. Die Pharmakologin und Expertin für humane Kardiomyopathie-Modelle arbeitet auf diesem Feld seit Jahren mit ihrem Heidelberger Kollegen Meder zusammen.

Gravierende Folgen für den Kalziumhaushalt festgestellt

Mit Hilfe von Haut- und Blutproben der Familien stellte das Würzburger Team fest, dass der Austausch eines einzelnen Proteinbausteins gravierende Folgen für den Kalziumhaushalt hat. Der

lebenswichtige Mineralstoff Kalzium wirkt in Herzzellen wie ein Taktgeber: Er sorgt dafür, dass sich der Herzmuskel im richtigen Rhythmus zusammenzieht und wieder entspannt.

Die Forschenden entdeckten, dass bei der Krankheit mit dem schwammartig veränderten Herzgewebe die Zellen besonders empfindlich für das Kalzium-Signal sind: Sie haben einen stark aktivierten Kalziumzyklus und verbrauchen extrem viel Energie. Bei DCM-Herzzellen dagegen kommt es zu einem Speicherproblem: Bei ihnen läuft das Kalzium aus dem internen Speicher, als hätte der ein Leck.

Künstliche Herzgewebe und Genschere verwendet

Um die beschriebenen Prozesse verstehen zu können, baute das Team die Situation der Erkrankten im Labor nach. Für die Studie wurden aus den Blut- und Hautzellen der betroffenen Familien pluripotente Stammzellen (iPS) erzeugt. Diese Zellen sind Alleskönner und lassen sich in jede beliebige Zellart verwandeln – in diesem Fall in schlagende Herzmuskelzellen.

Drei Modelle kamen bei den Untersuchungen zum Einsatz: einzelne Herzzellen, kugelförmige Organoide und kleine künstliche Herzmuskelgewebe. Letztere wurden im Tissue-Engineering-Team von Dr. Malte Tiburcy an der Universitätsmedizin Göttingen hergestellt.

Die Forschenden nutzten auch die Genschere CRISPR/Cas9. Mit dieser Technik konnten sie die Fehler im Erbgut der erkrankten Zellen punktgenau reparieren. In derart „geheilte“ LVNC-Zellen fügten sie dann die DCM-Variante ein. So erkannten sie, dass tatsächlich nur die eine kleine Mutation an derselben Stelle des RBM20-Proteins für die sehr unterschiedlichen Krankheitsbilder verantwortlich ist.

Ansatzpunkte für patientenspezifische Therapien gefunden

Bei diesen Analysen identifizierte das Team einige „molekulare Spieler“, die bei den beiden erblichen Herzkrankheiten spezifische Rollen übernehmen. „Damit haben wir neue molekulare Ansatzpunkte gefunden, an denen Medikamente angreifen könnten“, sagt Dr. Sabine Rebs, Erstautorin der Studie und Mitglied des Teams von Katrin Streckfuß-Bömeke.

Auch erste Hinweise auf mögliche neue Wirkstoffe können die Forschenden liefern. Ein Hoffnungsträger könnte zum Beispiel das Medikament Verapamil sein, das die Wirkung von Kalzium abschwächt und für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen zugelassen ist: In den Laborversuchen an Zellen und Geweben konnte der Arzneistoff die Kraft der geschädigten Herzzellen teilweise verbessern.

Doch bevor neue Therapiestrategien reif für den Einsatz am Menschen sein könnten, sind noch viele weitere Studien nötig. Doch schon jetzt zeigt das Forschungsteam Wege auf, auf denen sich verschiedene Kardiomyopathien mit RBM20-Mutation in der Zukunft individueller behandeln lassen. Genetische Analysen werden dann helfen, die jeweils bestmögliche Therapie maßgeschneidert für jeden einzelnen Betroffenen festzulegen.

Projektbeteiligte

In dieser Studie hat das Team von Professorin Katrin Streckfuß-Bömeke eng mit den Gruppen von Professor Christoph Maack vom Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg und Professor Markus Sauer vom JMU-Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik zusammengearbeitet.

Beteiligt waren außerdem Gruppen von den Universitätsklinika Freiburg, Göttingen, Hamburg-Eppendorf und Heidelberg sowie von der Technischen Universität Dresden, der Universität Gießen

und der Stanford University (USA).

Originalpublikation:

RBM20 variants disrupt Ca²⁺ handling and metabolism in dilated and non-compaction cardiomyopathy stem cell models. Signal Transduction and Targeted Therapy, 14. Juli 2026. Open Access, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02838-7>

Weitere Informationen:

<https://www.med.uni-wuerzburg.de/pharmatoxi/arbeitsgruppen/arbeitsgruppe-streckfuss-boemeke/>

Arbeitsgruppe Professorin Katrin Streckfuß-Bömeke

<https://dzhk.de/erkrankungen/ueberblick/kardiomyopathien> Fakten zu Kardiomyopathien