CRISPR Technologie reaktiviert körpereigenes Schutzprogramm des Herzens

Forschende haben eine neue Strategie entwickelt, um Herzschwäche zu bremsen: Statt Gene zu verändern oder zu ersetzen, wird ein körpereigenes Schutzprogramm von Herzmuskelzellen gezielt wieder aktiviert. Mithilfe einer speziellen CRISPR Technologie gelang es, ein zentrales Regulationsgen im Herzmuskel anzuschalten und so krankhafte Veränderungen der Zellen zu verhindern. Die Studie, an der vier Standorte des Deutschen Zentrums für Herz Kreislauf Forschung (DZHK) beteiligt waren, ist jetzt in der Fachzeitschrift Signal Transduction and Targeted Therapy erschienen.

Die Arbeit beschreibt ein grundsätzlich neues therapeutisches Prinzip: Statt einzelne Gene zu ersetzen oder Mutationen zu korrigieren, könnten künftig zentrale Schutzprogramme von Zellen gezielt reaktiviert werden. Gerade für Herzkrankheiten eröffnet dieser Ansatz neue Perspektiven, da sie meist nicht auf eine einzelne genetische Ursache zurückzuführen sind, sondern auf komplexe Störungen der Genregulation.

„Viele Formen der Herzschwäche entstehen nicht durch ein defektes Gen, sondern dadurch, dass ganze Schutzprogramme der Zelle verloren gehen“, sagt die Letztautorin der Studie, Prof. Laura Zelarayán von der Universitätsmedizin Göttingen. „Unser Ansatz setzt genau dort an und schaltet diese Programme gezielt wieder ein.“

KLF15 als zentraler Schalter im Herzmuskel

Im Mittelpunkt der Studie steht der Transkriptionsfaktor KLF15. Dieses Protein ist in der Herzforschung seit einigen Jahren bekannt und steuert wichtige Stoffwechselprogramme im Herzmuskel. Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass KLF15 krankhafte Wachstumsprozesse des Herzens bremsen kann. In vielen Formen der Herzschwäche ist seine Aktivität jedoch deutlich reduziert.

Die neue Studie zeigt nun, dass KLF15 eine besonders zentrale Rolle im genetischen Steuerungsnetzwerk von Herzmuskelzellen spielt. Geht seine Aktivität verloren, geraten wesentliche Stoffwechsel- und Stressprogramme aus dem Gleichgewicht – mit weitreichenden Folgen für die Herzfunktion.

CRISPR-Technologie aktiviert Schutzgen ohne Eingriff ins Erbgut

Während die Bedeutung von KLF15 bereits bekannt war, fehlte bislang eine Möglichkeit, seine Aktivität gezielt im Herzmuskel zu steigern. Genau hier setzt die neue Arbeit an.

Die Forschenden nutzten eine spezielle Form der CRISPR-Technologie, bei der das Erbgut nicht geschnitten oder dauerhaft verändert wird. Stattdessen dient das System als molekulares Werkzeug, das ein vorhandenes endogene Genprogramm gezielt stärker aktiviert.

Ein harmlos gemachter Virus transportiert den genetischen Bauplan für dieses CRISPR-System in die Herzmuskelzellen. Dort bindet ein modifiziertes Cas-Protein gezielt an das KLF15-Gen. Gekoppelte Aktivierungsdomänen verstärken dessen Ablesung – das Schutzprogramm der Zelle wird wieder hochgefahren.

Das Besondere an diesem Ansatz: Kein Gen wird ersetzt, keine Mutation korrigiert, sondern ein natürlicher Schutzmechanismus reaktiviert, der im Verlauf der Erkrankung verloren gegangen ist.

Stabilere Herzfunktion und höhere Überlebensrate

In Mausmodellen mit Druckbelastung des Herzens zeigte dieser Eingriff deutliche Effekte. Die Herzen der behandelten Tiere vergrößerten sich weniger stark, ihre Pumpfunktion blieb stabiler und die Überlebensrate war erhöht.

Die Behandlung wurde einmalig über die Blutbahn verabreicht. Der Effekt hielt über viele Monate an. In dieser Zeit normalisierte sich das genetische Programm der Herzmuskelzellen: Krankheitsfördernde Gene wurden unterdrückt, während Stoffwechselprogramme gesunder Zellen aktiv blieben.

Schutz vor Narbenbildung im Herzgewebe

Darüber hinaus identifizierte das Team einen weiteren, bislang unbekannten Mechanismus. Durch die Aktivierung von KLF15 setzten Herzmuskelzellen vermehrt das Protein AZGP1 frei. Dieses wirkt auf Fibroblasten im Herzgewebe und bremst dort Prozesse, die zur Bildung von Narbengewebe beitragen.

Die Ergebnisse zeigen somit, dass Herzmuskelzellen ihre Umgebung aktiv beeinflussen und dass KLF15 sowohl autonome als auch nicht autonome positive Effekte hat. Somit können sie die Entwicklung einer Fibrose im Herzen begrenzen.

Schritte in Richtung klinische Anwendung

Bis zu einer möglichen Anwendung beim Menschen sind weitere Schritte erforderlich. Dazu gehören insbesondere Sicherheitsstudien, Untersuchungen zur zielgenauen Verteilung des Vektors im Körper sowie Studien in größeren Tiermodellen.

Die Forschenden bestätigten ihre Ergebnisse bereits in menschlichen Herzmuskelzellen aus Stammzellen sowie in lebendem menschlichem Herzgewebe. Auch dort schwächte die Aktivierung von KLF15 krankhafte Stressprogramme deutlich ab.

An der Studie waren vier Standorte des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung beteiligt: Göttingen, Heidelberg-Mannheim, Rhein-Main und Nord.

Originalpublikation:
Schoger E, Kim R, Bleckwedel F, et al. Enhancing KLF15 activity in cardiomyocytes: a novel approach to prevent pathological reprogramming and fibrosis via nuclease-deficient dCas9VPR. *Signal Transduct Target Ther*. 2026;11(1):76. Published 2026 Mar 3.

DOI: 10.1038/s41392-026-02593-9

Pressemitteilung

08.04.2026
Quelle: Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.

Weitere Informationen

- Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.