Räumliche Organisation des Erbguts prägt Herzkrankheiten mit

In einer gemeinsamen Studie der DZHK-Standorte Heidelberg, München und Göttingen entschlüsseln Forschende, wie die räumliche Organisation des Genoms im Herzen genetische Krankheitsrisiken bestimmt.

Die meisten genetischen Risikovarianten für Herzerkrankungen liegen außerhalb von Genen und wirken im Herzen nicht überall gleich.

Warum sie gezielt zu Herzrhythmusstörungen oder zu einer Herzschwäche beitragen können, zeigt eine neue Studie, die in *Nature Communications* veröffentlicht wurde: Entscheidend ist nicht nur das Gen selbst, sondern auch, wie seine regulatorischen Schaltelemente im Zellkern organisiert sind. Die Arbeit zeigt erstmals systematisch, dass sich diese Gensteuerung zwischen Vorhof- und Herzkammermuskelzellen unterscheidet und dadurch die Wirkung krankheitsrelevanter genetischer Varianten geprägt wird.

Ein internationales Forschungsteam hat dazu die räumliche Organisation des Erbguts in menschlichen Herzmuskelzellen untersucht. Analysiert wurden isolierte Kardiomyozyten aus dem linken Vorhof und der linken Herzkammer sowie aus erkrankten, insuffizienten Herzen. Mithilfe hochauflösender Chromatin-Kontaktanalysen konnten die Forschenden sichtbar machen, welche DNA-Abschnitte im Zellkern tatsächlich miteinander in Kontakt stehen und gemeinsam die Aktivität einzelner Gene steuern.

Genregulation unterscheidet sich zwischen Vorhof und Herzkammer

Die Ergebnisse zeigen klare, kammerabhängige Unterschiede: In Vorhof- und Ventrikel-Herzmuskelzellen existieren jeweils eigene Netzwerke aus regulatorischen DNA-Abschnitten und Zielgenen. Diese Unterschiede erklären, warum genetische Varianten außerhalb von Genen – also in nicht-kodierenden Bereichen – bevorzugt mit bestimmten Herzerkrankungen verknüpft sind.

So finden sich Varianten, die mit Vorhofflimmern assoziiert sind, vor allem in regulatorischen Bereichen, die im Vorhof aktiv mit krankheitsrelevanten Genen verbunden sind. Varianten, die das Risiko für Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz oder eine Verlängerung des QT-Intervalls erhöhen, wirken dagegen überwiegend über solche Steuerkontakte in den Herzkammern.

Vom genetischen Risiko zur messbaren Herzfunktion

Besonders anschaulich zeigte sich dies am Beispiel des Gens *KCNJ2*, das für einen Kaliumkanal wichtig ist, der die elektrische Stabilität des Herzens mitbestimmt. Die Studie identifizierte mehrere regulatorische DNA-Abschnitte, die räumlich mit *KCNJ2* verbunden sind und genetische Risikovarianten tragen. Wurden diese Abschnitte gezielt stillgelegt, sank die Aktivität des Gens, die elektrischen Ströme in den Herzmuskelzellen veränderten sich und die Rückbildung der elektrischen Erregung verzögerte sich – ein Mechanismus, der dem klinischen Bild eines verlängerten QT-Intervalls entspricht.

Auch für die Herzinsuffizienz liefert die Arbeit neue Einsichten. Zwar bleibt die grundlegende dreidimensionale Organisation des Erbguts in erkrankten Herzmuskelzellen weitgehend erhalten, doch einzelne Verbindungen zwischen Genen und den DNA-Abschnitten, die ihre Aktivität steuern, werden verändert. Diese gezielten Umschaltungen betreffen nur wenige Gene, erklären aber typische krankheitsbedingte Veränderungen der Genaktivität.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass genetische Risikovarianten nur dann richtig verstanden werden können, wenn man weiß, in welcher Herzkammer und in welchem räumlichen Kontext sie wirken“, sagt Prof. Ralf Gilsbach vom DZHK-Standort Heidelberg und Letztautor der Studie. „Die dreidimensionale Organisation des Erbguts ist kein Detail, sondern ein zentraler Schlüssel zum Verständnis von Herzkrankheiten.“

Die Studie liefert damit eine wichtige Grundlage, um genetische Befunde aus großen Assoziationsstudien präziser einzelnen Zielgenen zuzuordnen. Langfristig könnte dieses Wissen helfen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, die gezielt an der Genregulation in bestimmten Herzregionen ansetzen.

Publikation:
Haydar, S., Bednarz, R., Laurette, P. et al. Chamber-specific chromatin architecture guides functional interpretation of disease-associated Cis-regulatory elements in human cardiomyocytes. Nat Commun 17, 117 (2026).
DOI: 10.1038/s41467-025-67220-7

Pressemitteilung

20.01.2026
Quelle: Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V.

Weitere Informationen

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