

Herpesviren bekämpfen

Was kann Herpesinfektionen ausbremsen? Neue Erkenntnisse bringt eine Veröffentlichung in „Nature Communications“. Forschende des Berliner Instituts für Medizinische Systembiologie (BIMSB) am MDC nutzten Einzelzell-RNA-Sequenzierung, um Virusinfektionen besser zu verstehen.

Wenn es an der Lippe kribbelt und juckt, kündigt sich oft ein Herpesausbruch an: Schmerzhaftes Bläschen entstehen, gefüllt mit hochansteckenden Herpes-simplex-Viren (HSV). Etwa 80 Prozent der Menschen weltweit tragen den Herpestypen HSV-1 in sich. Hat man sich erst einmal angesteckt, bleibt das Virus ein Leben lang im Körper, meistens vollkommen unbemerkt. In seltenen Fällen, etwa bei Neugeborenen oder Menschen mit schwachem Immunsystem, können Herpesviren Entzündungen im Gehirn oder der Lunge hervorrufen.

Was genau während einer Infektion in einzelnen Zellen geschieht, erforscht ein Team um Professor Markus Landthaler am Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC). Hier arbeiten Molekularbiologen und Bioinformatiker eng zusammen – so auch Dr. Emanuel Wyler und Dr. Vedran Franke, die beiden Erstautoren einer neuen Studie über HSV-1-Infektionen. Das Paper ist in „Nature Communications“ erschienen und für jeden frei zugänglich.

Die Herpesinfektion bremsen

Als Bioinformatiker entwickelt Franke am BIMSB Algorithmen, mit denen er die Wahrscheinlichkeit des Infektionsverlaufes von einzelnen Zellen vorhersagen kann. Wyler und Franke wollten genau wissen, was die Infektion begünstigen oder verlangsamen könnte. Deshalb schauten sie sich an, wie unterschiedlich sie in einzelnen Zellen abläuft und fanden heraus, dass der NRF2-Signalweg eine große Rolle spielt. Sei dieser angeschaltet, geht die Infektion langsamer voran, erklären die beiden Erstautoren. „Ich konnte veränderte Regulationen jedes untersuchten Gens in einer einzelnen Zelle sichtbar machen. Auf diese Weise haben wir herausgefunden, dass das Aktivierungslevel des NRF2-Signalwegs als Marker für eine zeitlich begrenzte Resistenz gegen HSV1-Infektion dienen kann“, sagt Franke. Auch der Zustand der Zelle sei entscheidend. In bestimmten Phasen des Zellzyklus seien sie anfälliger für Infektionen mit HSV-1 als in anderen.

Und noch etwas präsentieren die Forschenden: Ein Medikament, das derzeit bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten getestet wird, könnte Herpesinfektionen bremsen, indem es jenen Signalweg aktiviert. Wenn Herpesviren in die Wirtszellen eindringen, bringen sie ihre eigene genetische Information mit. Bei infizierten Zellen sind dann sowohl menschliche als auch Virus-Gene angeschaltet. Behandelte das Team diese Zellen jedoch mit Bardoxolone Methyl, wurden die Viren unproduktiver: Sie setzten weniger ihrer eigenen Gene in Betrieb, die normalerweise die Infektion anheizen würden. Die Autorinnen und Autoren erklären dies mit dem Einfluss des Stoffs auf den NRF2-Signalweg.

Exakte Daten durch Einzelzell-RNA-Sequenzierung

Bislang hat kaum jemand eine akute Virusinfektion so umfassend analysiert wie das Forschungsteam am BIMSB. Dabei nutzten sie eine Methode, die am MDC seit 2016 eingesetzt wird: Einzelzell-RNA-

Sequenzierung. Mit herkömmlichen Sequenzierungsmethoden könnten Forschende zwar herausfinden, welche Gene in allen untersuchten Zellen im Durchschnitt aktiv seien, Unterschiede in den Zellen wären jedoch nicht sichtbar. Die Informationen, die mit solchen Methoden generiert werden, seien mit einem Frucht-Smoothie vergleichbar: „Wenn ich zehn Obstsorten in einen Mixer gebe, kann ich ungefähr herausschmecken, was darin enthalten ist – zum Beispiel Brombeeren“, erklärt Wyler. „Mit Einzelzell-RNA-Sequenzierung erhalten wir keinen Smoothie, sondern einen Fruchtsalat. Ich kann auf einen Blick die Brombeeren erkennen und genau sagen wie viele es sind.“

Um die gewonnenen Daten zu verstehen und miteinander vergleichen zu können, arbeiteten Wyler und Franke deshalb eng zusammen. Im Labor untersuchte das Team etwa 12.000 mit HSV-1 infizierte menschliche Hautzellen. Für jede Zelle erhielten sie einen eigenen Datensatz mit Informationen über die aktivierten Gene. „Bei 12.000 Zellen und 3000 analysierten Genen hilft ein Blick in eine riesige Excel-Tabelle nicht mehr weiter“, sagt Wyler.

Etwa 70 Gene von HSV-1, die in der Wirtszelle aktiv werden, haben Forschende in der Vergangenheit mit Hilfe von herkömmlicher RNA-Sequenzierung identifiziert. Bislang sei nur bekannt gewesen, dass die beiden Gene US1 und UL54 in einer Gruppe Zellen zum gleichen Zeitpunkt aktiv seien, sagt Wyler. Die Studie zeige nun, dass einige Zellen entweder nur das eine oder das andere Gen anschalten. „Warum nur eines von beiden Genen aktiviert wird, wissen wir allerdings nicht.“ Alle Ergebnisse, die Wyler und Franke in ihrem Paper vorstellen, seien nur mit Einzelzell-RNA-Sequenzierung möglich gewesen.

Blaupause für weitere Forschung

Herpesviren sind ein gutes Forschungsmodell, weil es relativ einfach ist, mit ihnen im Labor zu arbeiten. Die beiden Autoren sehen ihre Arbeit als Blaupause, die zeigt, wie Einzelzell-RNA-Sequenzierung zum Verständnis von Virusinfektionen beitragen kann. Zwei weitere Viren stehen für eine zukünftige Einzelzell-RNA-Analyse bereits auf dem Plan: In Zusammenarbeit mit Professor Christian Drosten von der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie Virologinnen und Virologen der Freien Universität in Berlin wollen sie einen weiteren Herpestypen und Coronaviren erforschen. Letztere können bei Menschen Erkältungen und teilweise schwere Atemwegserkrankungen hervorrufen.

Weiterführende Informationen

Landthaler Lab

[Mit Antisense Virusinfektionen verstehen](#)

[Pressemitteilung: Zelle für Zelle zum Durchbruch des Jahres](#)

Literatur

Emanuel Wyler, Vedran Franke et al. (2019): „Single-cell RNA-sequencing of Herpes simplex virus 1-infected cells identifies NRF2 activation as an antiviral program“. Nature Communications, doi: [10.1038/s41467-019-12894-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12894-z)