

Immunologie – Damit Viren nicht unter die Haut gehen

Ein Team um den LMU-Forscher Veit Hornung hat einen Mechanismus entschlüsselt, mit dem Hautzellen Viren erkennen und Entzündungen in Gang setzen. Entscheidend für die Erkennung ist eine typische Struktur der viralen Replikation.

Die Unterscheidung zwischen „fremd“ und „selbst“ ist für den Körper überlebenswichtig: Nur so können Pathogene und Fremdstoffe erkannt und Infektionen bekämpft werden. Die erste Verteidigungslinie bildet dabei das angeborene [Immunsystem](#), das innerhalb von Minuten Entzündungsreaktionen in Gang setzt. Eine zentrale Rolle spielen dabei sogenannte Inflammasom-Sensoren, die entzündliche Reaktionen bis hin zum Zelltod aktivieren. Ein Team um den LMU-Immunologen Veit Hornung konnte nun in Kooperation mit Wissenschaftlern der TU München und des MPI für Biochemie für einen dieser Schlüsselsensoren erstmals nachweisen, dass er eine bestimmte Konformation viraler RNA direkt erkennt und in der Haut vermutlich eine wichtige Barriere für potenzielle Infektionen ist.

Das NLRP1-Inflammasom gehört zu den ersten Inflammasom-Sensoren, die entdeckt und charakterisiert wurden. „Trotzdem war bis heute nicht bekannt, ob NLRP1 wirklich als Sensor für fremde Moleküle fungiert“, sagt Hornung. NLRP1 ist vor allem in Zellen der oberen Hautschichten aktiv, die eine wichtige Barriere gegen eindringende Pathogene sind. Die Wissenschaftler testeten die Reaktion dieser Zellen auf Viren mit unterschiedlichen Replikationsstrategien und identifizierten tatsächlich ein [Virus](#), das NLRP1 stark aktivierte: Das Semliki Forest-[Virus](#) (SFV). „Auch andere Zellen barrierebildender Gewebe, etwa Bronchialepithelzellen, reagierten auf dieses Virus mit einer Aktivierung von NLRP1, dies scheint also ein generelles Phänomen zu sein“, sagt Stefan Bauernfried, Erstautor der Studie.

Das Semliki Forest-Virus, das erstmals in Uganda nachgewiesen wurde, ist ein wichtiges Modellvirus für die Forschung. Es kommt vor allem bei Nagetieren vor, kann jedoch über Stechmücken auch auf den Menschen übertragen werden. Es gehört zu den Einzelstrang-RNA-Viren, das heißt sein Erbmaterial liegt als einzelner RNA-Strang vor. Während der Vermehrung dieser Virusfamilie wird jedoch ein RNA Doppelstrang gebildet. Solche RNA-Doppelstränge sind typisch für Viren und kommen in Zellen normalerweise nicht vor – dies macht sich der Sensor zunutze und bindet gezielt an die Doppelstrang-Struktur, wie die Wissenschaftler mithilfe biochemischer Untersuchungen nachwiesen. „Diese Art Sensoren sind schwer zu untersuchen, weil sie zum Aggregieren neigen“, sagt Bauernfried. „Trotzdem konnten wir einen Teil von NLRP1 aufreinigen und zusätzlich zeigen, dass er Energie verbraucht, wenn er gemeinsam mit Doppelstrang-RNA inkubiert wird. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass er wirklich aktiviert wird.“

Insgesamt deuten ihre Ergebnisse nach Überzeugung der Wissenschaftler darauf hin, dass NLRP1 ein Schlüsselfaktor für die Erkennung von Virusinfektionen in barrierebildenden Geweben wie der Haut ist. Möglicherweise ist er besonders für die Detektion von nicht optimal an den potenziellen Wirt adaptierte Viren wichtig. Inwieweit er für die Erkennung weiterer humanpathogener Viren notwendig ist, ist noch unklar. „Letztlich ist es nicht unwahrscheinlich, dass erfolgreiche Viren diesen Mechanismus aktiv unterdrücken können“ erläutert Hornung. „Das werden wir in kommenden Studien auf jeden Fall genauer beleuchten.“

Originalpublikation:

Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA

Stefan Bauernfried, Matthias J. Scherr, Andreas Pichlmair, Karl E. Duderstadt and Veit Hornung
Science 2020

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/11/24/science.abd0811.abstract>