

## „Notausschalter“ für Fresszellen

### **Forschende aus Würzburg und Marburg identifizieren eine lange nicht-kodierende RNA als Schlüsselregulator in Makrophagen**

Makrophagen gelten als „Fresszellen“ des Immunsystems, doch manche Erreger machen sich gerade diese Zellen als Versteck zunutze. Forschende des Würzburger Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) und der Philipps-Universität Marburg haben nun einen Mechanismus entdeckt, der den Immunzellen hilft, in diesem Wechselspiel zwischen Wirt und Erreger die richtige Balance zu halten: eine lange nicht-kodierende Ribonukleinsäure namens SAILR, die als Schlüsselregulator fungiert. Die Ergebnisse wurden jüngst im Fachmagazin *PNAS* veröffentlicht.

Makrophagen sind ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Immunsystems und unterstützen den Körper im Kampf gegen Infektionen: Sobald ein Krankheitserreger eindringt, fangen die Makrophagen ihn ein und „verdauen“ ihn. Nicht umsonst sind sie auch als Fresszellen bekannt. Doch manchen Keimen – insbesondere intrazellulären Bakterien wie Salmonellen – gelingt es, Makrophagen auszutricksen und sich sogar in deren Inneren zu vermehren. Wie die Immunzellen dabei das Gleichgewicht zwischen Selbsterhalt und wirksamer Erregerabwehr halten, ist noch nicht vollständig geklärt. Forschende des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg, einem Standort des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), konnten gemeinsam mit Wissenschaftler:innen der Philipps-Universität Marburg nun einen Faktor ausfindig machen, der eine wichtige Rolle in diesem Balanceakt spielt: eine lange nicht-kodierende Ribonukleinsäure, kurz lncRNA (von engl. *long non-coding ribonucleic acid*).

„Wir haben ein für den Menschen spezifisches RNA-Molekül namens SAILR identifiziert“, sagt Alexander Westermann, affilierter Wissenschaftler am HIRI und Professor an der JMU. Er ist Erstautor der im Fachjournal *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* erschienenen Studie. In ruhenden Makrophagen bindet SAILR an das „Überlebensprotein“ 14-3-3 $\beta$  und trägt dazu bei, die Zellen am Leben zu erhalten. Während einer bakteriellen Infektion wird SAILR hingegen rasch ausgeschaltet. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Makrophagen absterben. Die sicheren Räume, in denen sich Bakterien innerhalb der Zelle vermehren können, fallen somit weg. „Das macht SAILR zu einem RNA-basierten Notausschalter“, schlussfolgert Westermann.

„Bisher wurde allgemein angenommen, dass Makrophagen zur Bekämpfung von Krankheitserregern in erster Linie Abwehrmechanismen hochregulieren, anstatt ihre eigene Zerstörung auszulösen“, erläutert Leon Schulte, Professor an der Universität Marburg und korrespondierender Autor der Studie. „Es war folglich vollkommen unerwartet, dass eine Infektion einen überlebensfördernden Faktor aktiv herunterregulieren würde“, schließt HIRI-Direktor Jörg Vogel an, in dessen Labor die Studie initiiert wurde.

### **Biomarker für schwere Infektionen**

SAILR verknüpft das Überleben von Makrophagen unmittelbar mit der Interaktion zwischen Wirt und Erreger. Damit wird eine Verbindung zwischen einem grundlegenden molekularen Mechanismus und menschlichen Erkrankungen hergestellt. Das legt nahe, dass das RNA-Molekül bei

schweren Infektionen und Entzündungen als diagnostischer Marker oder gar als therapeutisches Ziel relevant sein könnte. In der Tat sinken bei schweren COVID-19-Verläufen oder Sepsis, oft auch Blutvergiftung genannt, die SAILR-Spiegel in den Blutzellen deutlich ab. SAILR könnte also künftig dabei helfen, den Schweregrad einer Infektion einzuschätzen. „Langfristig ist es denkbar, dass SAILR als Biomarker für schwere Krankheitsverläufe genutzt werden kann, zum Beispiel mithilfe von Bluttests“, so Schulte.

SAILR ist jedoch nicht nur als Marker von Interesse, sondern auch als möglicher therapeutischer Angriffspunkt: „Besonders spannend ist die Möglichkeit, SAILR gezielt zu modulieren, beispielsweise zu senken, um infizierte Makrophagen zu eliminieren, oder zu stabilisieren, um Gewebeschäden zu begrenzen. So könnten neue RNA-basierte Therapieansätze für Sepsis und andere schwere Entzündungen entstehen, mit denen sich das Überleben von Makrophagen gezielt beeinflussen ließe“, stellt Vogel in Aussicht.

Die Ergebnisse eröffnen zugleich neue Perspektiven auf die Entwicklung des menschlichen Immunsystems: SAILR kommt ausschließlich bei Primaten vor und steht damit für eine evolutionär junge Form der Immunregulation, die in herkömmlichen Modellen fehlt. „Das macht deutlich, warum sich bestimmte Infektionsmechanismen im Labor nur begrenzt nachvollziehen lassen, und könnte dazu beitragen, Medikamente und Testsysteme gezielter auf den Menschen auszurichten“, so Westermann.

## **Forschung an der Schnittstelle RNA - Immunität - Infektion**

Die Arbeit eröffnet neue Forschungsrichtungen an der Schnittstelle zwischen RNA-Biologie, Immunität und Infektion. Künftige Studien könnten genauer untersuchen, wie RNA-Protein-Interaktionen in Immunzellen Entzündungsprozesse sowie die Wirt-Pathogen-Interaktion steuern. Zugleich rücken nicht-kodierende RNAs stärker in den Fokus als mögliche zentrale Regulatoren der Immunantwort.

## **Kooperationen**

Die Studie ist eine Kooperation des HIRI, der JMU und der Philipps-Universität Marburg. Beteiligt waren außerdem die Akademie von Athen (Griechenland), das NUCLEATE – Cluster for Nucleic Acid Sciences and Technologies, die Friedrich-Schiller-Universität Jena, das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung, die Harvard T.H. Chan School of Public Health (Boston, USA), das Hellenic Institute for the Study of Sepsis (Athen, Griechenland), das Universitätsklinikum Jena, die Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die Justus-Liebig-Universität Gießen, das Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut, die Nationale und Kapodistrias-Universität Athen, das Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), das Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) sowie das Universitätsklinikum Würzburg.

## **Förderung**

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Forschung, Kunst und Kultur, der Fritz Thyssen Stiftung sowie dem Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt gefördert. Die Autor:innen wurden darüber hinaus durch einen Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis, die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder über die Graduate School of Life Sciences der JMU sowie durch Förderungen des UGMLC, des DZL, des UKGM, der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik und des Bundesministeriums für Gesundheit unterstützt. Für diese Studie wurden zudem Daten des Blueprint-Konsortiums genutzt, das im Rahmen des Siebten Forschungsrahmenprogramms der

Europäischen Union gefördert wurde.

### **Originalpublikation**

Westermann AJ, Schock A, Ashour DAD, Wende S, Skevaki C, Mack E, Schmeck B, Linne U, Herrmann T, Antonakos N, Florou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Weis S, Vogel J, Schulte LN. A human-specific long noncoding RNA regulator of antigen-presenting cell viability and antimicrobial defense. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2026. DOI: [10.1073/pnas.2520205123](https://doi.org/10.1073/pnas.2520205123)

### **Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung:**

Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) ist die weltweit erste Einrichtung ihrer Art, die die Forschung an Ribonukleinsäuren (RNA) mit der Infektionsbiologie vereint. Auf Basis neuer Erkenntnisse aus seinem starken Grundlagenforschungsprogramm will das Institut innovative therapeutische Ansätze entwickeln, um menschliche Infektionen besser diagnostizieren und behandeln zu können. Das HIRI ist ein Standort des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) und befindet sich auf dem Würzburger Medizin-Campus. Weitere Informationen unter [www.helmholtz-hiri.de](http://www.helmholtz-hiri.de).

### **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Wissenschaftler:innen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen in Braunschweig und an anderen Standorten in Deutschland bakterielle und virale Infektionen sowie die Abwehrmechanismen des Körpers. Sie verfügen über fundiertes Fachwissen in der Naturstoffforschung und deren Nutzung als wertvolle Quelle für neuartige Antiinfektiva. Als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) betreibt das HZI translationale Forschung, um die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Therapien und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten zu schaffen. [www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)