

Wie RSV die Immunabwehr in Atemwegszellen manipuliert

TWINCORE-Forschende untersuchen Genaktivität in Wirtszellen

Das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) kann schwere Erkrankungen der unteren Atemwege verursachen, insbesondere bei Neugeborenen und bei älteren Menschen. Wie es das Virus schafft, der Immunabwehr zu entkommen und welche Veränderungen es in den infizierten Zellen auslöst, war bisher noch nicht vollständig entschlüsselt. Forschende vom TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, konnten jetzt gemeinsam mit interdisziplinären Kolleginnen und Kollegen aus Würzburg, Regensburg, Braunschweig und Hannover zeigen, wie das Virus in das genetische Programm der Atemwegszellen eingreift, die Immunabwehr hemmt und die Zellfunktion stört. Diese Ergebnisse veröffentlichen sie im Journal Science Advances.

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO müssen weltweit etwa 3,6 Millionen Kinder pro Jahr wegen RSV stationär behandelt werden. Für 100.000 endet die Infektion tödlich. „Auf welche Weise das Virus in den Epithelzellen der Atemwege Schaden anrichtet und warum die Immunantwort es nicht besser in Schach hält, war bislang unklar“, sagt Prof. Thomas Pietschmann, Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE in Hannover und Leiter der Studie.

Um diese Frage zu beantworten, haben die Forschenden ein besonderes Zellkulturmodell verwendet. Sie haben Atemwegszellen von humanen Spender*innen, in der Regel Patient*innen, die eine Spenderlunge erhalten, kultiviert. „Im Labor wachsen diese Zellen dann zu einem lungenähnlichen Flimmerepithel zusammen, mit Zilienschlag und Schleimbildung“, sagt Prof. Bettina Wiegmann aus der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie an der Medizinischen Hochschule Hannover und Koautorin der Studie. Diese Gewebekultur haben sie dann mit RSV infiziert und anschließend durch RNA-Sequenzierungen in jeder einzelnen Zelle die Genaktivität analysiert. „Im Vergleich mit nicht infizierten Zellen erkennen wir, wie tausende von Genen durch die Infektion reguliert werden“, sagt Prof. Emmanuel Saliba, Leiter der Forschungsgruppe „Einzelzellanalyse“ am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg, einem Standort des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

„Unsere Daten zeigen, dass nur ein Bruchteil der infizierten Zellen überhaupt merkt, dass sie infiziert wurden“, sagt Dr. Sibylle Haid, Wissenschaftlerin in Pietschmanns Institut und gemeinsam mit Kevin Berg (Universität Regensburg) Erstautorin der Arbeit. „Das liegt vermutlich daran, dass nur manche Lungenzellen ausreichende Mengen von Virusdetektoren bilden und damit schnell genug Botenstoffe bilden, um sich selbst und benachbarte Zellen zu schützen.“ Gibt es zu wenige dieser Sensormoleküle, setzt sich das Virus durch, vermehrt sich und unterdrückt dann aktiv diesen Schutzmechanismus. Ein zentraler Botenstoff im Immunsystem ist Interferon, das sowohl direkt antiviral wirkt als auch die sogenannten Interferon-stimulierten Gene (ISGs) aktiviert.

„Auch eine Behandlung der Zellen mit Interferon kann das Virus dann nicht beseitigen“, sagt Haid. Mit einer Ausnahme: Das Team fand heraus, dass der antivirale Transkriptionsfaktor IRF1 von RSV nicht unterdrückt wird und konnte dann zeigen, dass ein künstliches Anschalten dieses Faktors die RSV-Infektion -zumindest in dem vereinfachten Modell - zurückdrängen kann.

Die Forschenden fanden auch eine mögliche Erklärung für die Zellschädigung, die RSV verursacht. „In den infizierten Epithelzellen waren auch die Gene gehemmt, die die Zilienbildung steuern“, sagt Sibylle Haid. Zilien sind die Flimmerhärchen der Zellen, die unter anderem für den Abtransport von Schleim zuständig sind. Wenn diese Funktion durch die Infektion gestört wird, entstehen die typischen Krankheitssymptome.

„Wir konnten in dieser Arbeit wichtige Erkenntnisse über die Pathologie der RSV-Infektion auf zellulärer Ebene gewinnen und außerdem mit IRF1 einen möglichen vielversprechenden Kandidaten für pharmazeutische Eingriffe identifizieren“, sagt Thomas Pietschmann. „Ohne die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern wäre das nicht möglich gewesen.“ Neben den Forschungsteams von Thomas Pietschmann, Emmanuel Saliba und Florian Erhard (Universität Regensburg), waren auch das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und die Medizinische Hochschule Hannover beteiligt. Gefördert wurde das Forschungsprojekt vom Exzellenzcluster RESIST.

Publikationen

2026 Science Advances12 (25) : eaed4499

Respiratory syncytial viral load drives ciliated cell dedifferentiation and suppresses antiviral immunity

Berg K, Haid S, Vafadarnejad E, Carpentier A, Geffers R, Wiegmann B, Saliba A, Erhard F, Pietschmann T

[Mehr Informationen PubMed](#)