



## Rolle der Gene bei der Grippe

Ref. 2019-02

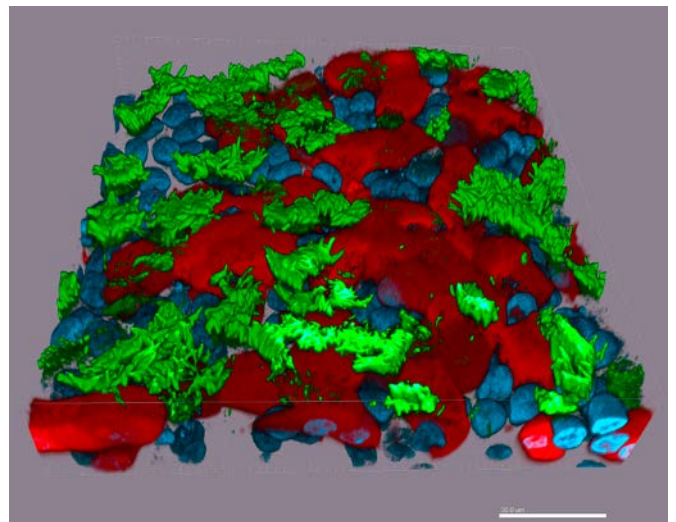
Originaltitel: Role of alternative RNA splicing in the regulation of antiviral responses of the respiratory epithelium and effect of preventive acetazolamide

Antragstellende: Dr. Marco Alves, Universität Bern

### Zusammenfassung

Virusinfektionen in den Lungen sind eine häufige Krankheitsursache, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und älteren Menschen. Die Grippe z.B. verursacht weltweit 250'000 bis 500'000 Todesfälle und belastet das Gesundheitssystem enorm.

Virusinfektionen der Atemwege tragen auch oft zur Verschlimmerung chronischer Lungenkrankheiten bei. Unglücklicherweise gibt es aktuell nur wenig therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von Virusinfektionen der Atemwege.



In vitro hergestelltes Atemwegsepithel (grün) welches mit dem Respiratorischen-Synzytial-Virus (rot) infiziert wurde.

### Gene bestimmen die Zellfunktionen

Lungeninfektionen sind weltweit eine der häufigsten Krankheitsursachen. Viren nutzen die Zellen infizierter Menschen, um sich zu vermehren, was zu Organschäden führen kann. Menschliche Zellen sind aus Eiweissen (Proteinen) aufgebaut, die durch die Ausführung genetischer Information (Genexpression) in Form der Boten-RNA (mRNA) produziert werden. Die Regulierung der Genexpression ist ein komplexer Prozess, der einer Veränderung der mRNA (alternatives Spleissen) bedarf. Dieser Prozess führt zur Produktion verschiedener Proteine mit ähnlichen oder entgegengesetzten Funktionen.

Das menschliche Genom kodiert so mehr als eine Million verschiedener Proteine mit lediglich 20'000 Genen. Es überrascht nicht, dass eine Veränderung des alternativen Spleissens mit mehreren Krankheiten wie Krebs, chronischen Entzündungen und Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht wird. In den Lungen ist die Rolle des alternativen Spleissens und sein Beitrag während der Infektion mit Atemwegsviren noch unbekannt.

### Welche Zellen können sich gegen Viren wehren?

Das Ziel der Forschungsgruppe um Marco Alves war, die Rolle des alternativen Spleissens von mRNA bei der Reaktion der Atemwege auf eine Infektion mit Viren zu klären. Zu diesem Zweck analysierten die Forschenden die antiviralen Reaktionen der Lungen während einer Infektion mit Grippeviren.

Der experimentelle Ansatz basierte auf einem physiologischen System, das aus Epithelzellen der Atemwege und einem defekten alternativen Spleissmechanismus bestand.

### Genveränderungen schwächen Lungenzellen

Unter Normalbedingungen konnte die Forschungsgruppe keine Unterschiede zwischen gesunden Atemwegszellen und Zellen mit defektem alternativen Spleissen feststellen. Jedoch gelang es Atemwegsepithelzellen mit verändertem alternativen Spleissen nach einer Infektion mit dem Grippevirus nicht, die Virusausbreitung zu kontrollieren – im Gegensatz zu gesunden Zellen.

Darüber hinaus entdeckten die Forscherinnen und Forscher, dass die erhöhte Anfälligkeit für eine Infektion mit dem Grippevirus mit einer tiefgreifenden Veränderung der antiviralen Mechanismen einherging, welche gesunde Epithelzellen der Atemwege zur Bekämpfung des Virus einsetzen.

### Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine bisher nicht beachtete Rolle des alternativen Spleissens von Boten-RNA für die Kontrolle der Virusvermehrung durch Epithelzellen der Atemwege hin. Die Studienresultate könnten therapeutische Auswirkungen haben.