

**Press release****Julius-Maximilians-Universität Würzburg****Robert Emmerich**

05/04/2022

<http://idw-online.de/en/news792785>Research results, Scientific Publications  
Biology, Medicine  
transregional, national**Wie Herpesviren aufwachen**

**Schlafende Herpesviren induzieren ihre Reaktivierung über einen bisher unbekanntem, mikroRNA-vermittelten zellulären Mechanismus. Das zeigt ein Würzburger Forschungsteam im Journal „Nature“.**

Acht verschiedene Herpesviren sind bisher beim Menschen bekannt. Sie alle richten sich nach der akuten Infektion dauerhaft im Körper ein. Aus dieser Ruhephase können sie unter bestimmten Umständen aufwachen, sich vermehren und wieder andere Zellen befallen. Diese Reaktivierung ist häufig mit Symptomen verbunden, etwa mit juckenden Lippenbläschen oder der Gürtelrose.

Die meisten Herpesviren haben im Lauf der Evolution gelernt, kleine RNA-Moleküle, sogenannte Mikro-RNAs, einzusetzen, um ihre Wirtszellen zu ihrem Vorteil umzuprogrammieren. Ein Forschungsteam um Bhupesh Prusty und Lars Dölken von der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg konnte nun erstmals zeigen, dass eine virale MikroRNA als Masterregulator fungiert, um die Reaktivierung des Virus zu induzieren. Im Journal "Nature" stellen die Forscher den bislang unbekanntem zellulären Mechanismus vor, mit dem sich das humane Herpesvirus 6 (HHV-6) aus dem Schlaf holt.

**Probleme nach der Reaktivierung des Virus**

Mit HHV-6 sind mehr als 90 Prozent aller Menschen infiziert, ohne etwas davon zu merken. Probleme bereitet das Virus vermutlich erst dann, wenn es wiederholt aufwacht.

HHV-6 steht im Verdacht, nach seiner Reaktivierung die Herzfunktion zu beeinträchtigen, die Abstoßung transplantiert Organe zu verursachen und Krankheiten wie Multiple Sklerose oder das Chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) auszulösen. Zudem sprechen jüngste Studien dafür, dass dieses Herpesvirus an der Entstehung der Schizophrenie, der Bipolaren Störung und weiterer Krankheiten des Nervensystems beteiligt sein könnte.

„Wie Herpesviren aus dem Ruhezustand reaktivieren, ist die zentrale Frage bei der Forschung an Herpesviren“, sagt JMU-Virologe Lars Dölken. „Wenn wir dies verstehen, wissen wir, wie wir therapeutisch eingreifen können.“ Ein bislang unbekannter Schlüssel dazu ist eine virale Mikro-RNA mit der Bezeichnung miR-aU14. Sie ist der zentrale Schalter, der die Reaktivierung von HHV-6 in Gang setzt.

**Was die Mikro-RNA in der Zelle bewirkt**

Die regulatorische miR-aU14 stammt vom Virus selbst. Sobald sie exprimiert wird, greift sie in den Stoffwechsel der menschlichen Mikro-RNAs ein. Dabei stört sie selektiv die Reifung gleich mehrerer Mikro-RNAs aus der miR-30-Familie. In der Folge werden diese wichtigen zellulären Mikro-RNAs nicht mehr gebildet, und das wiederum beeinflusst einen zellulären Signalweg, die sogenannte miR-30 / p53 / Drp1 Achse.

Über diesen Weg induziert die virale miR-aU14 die Zerstückelung der Mitochondrien. Diese Zellstrukturen sind von zentraler Bedeutung für die Energieproduktion, aber auch für Signalübertragungen bei der Abwehr von Viren.

Die virale miR-aU14 stört so die Produktion von Typ-I-Interferonen – das sind Botenstoffe, mit dem die Zelle dem Immunsystem die Anwesenheit von Viren meldet. Weil die Interferone fehlen, kann das Herpesvirus unbehelligt vom Ruhe- in den Aktivitätszustand wechseln. Interessanterweise konnte die Würzburger Forschungsgruppe auch zeigen, dass die virale Mikro-RNA nicht nur für die Virusvermehrung essentiell ist, sondern direkt die Reaktivierung des Virus aus dem Ruhezustand auslöst.

Wie die Forschung weitergeht

Das Forschungsteam möchte jetzt den genauen Mechanismus verstehen, über den die virale Mikro-RNA die Reaktivierung des Virus in Gang bringt. Zudem gibt es erste Hinweise darauf, dass auch andere Herpesviren über den gleichen Mechanismus reaktiviert werden können. Das könnte therapeutische Optionen aufzeigen, um eine Reaktivierung der Viren entweder zu verhindern oder gezielt auszulösen, um dann die reaktivierenden Zellen auszuschalten. Ein weiteres Ziel ist es, die molekularen Folgen der mitochondrialen Fragmentierung im Detail zu verstehen.

Erstmals zeigt diese Arbeit aus der JMU, dass eine Mikro-RNA den Reifungsprozess anderer Mikro-RNAs direkt regulieren kann. Auch dies eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten: So können künstliche kleine RNAs entworfen werden, um gezielt einzelne Mitglieder von Mikro-RNA-Familien auszuschalten. Derart subtile Eingriffe waren bislang nicht möglich.

Kooperationspartner und Förderer

An dieser Thematik forschen mehrere Gruppen der JMU interdisziplinär zusammen. Sie stammen vom Institut für Virologie und Immunbiologie, von den Biozentrums-Lehrstühlen für Biochemie, für Biotechnologie und Biophysik sowie für Mikrobiologie, vom Rudolf-Virchow-Zentrum und vom Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung. Beteiligt waren außerdem Forschende von der Freien Universität Berlin und der Universität Regensburg.

Gefördert wurden die Forschungsarbeiten vom Helmholtz Institut für RNA-basierte Infektionsforschung, von der Initiative Solve ME/CFS (USA), der HHV-6 Foundation (USA), der Amar Foundation (USA) und vom Europäischen Forschungsrat im Rahmen eines ERC Grants.

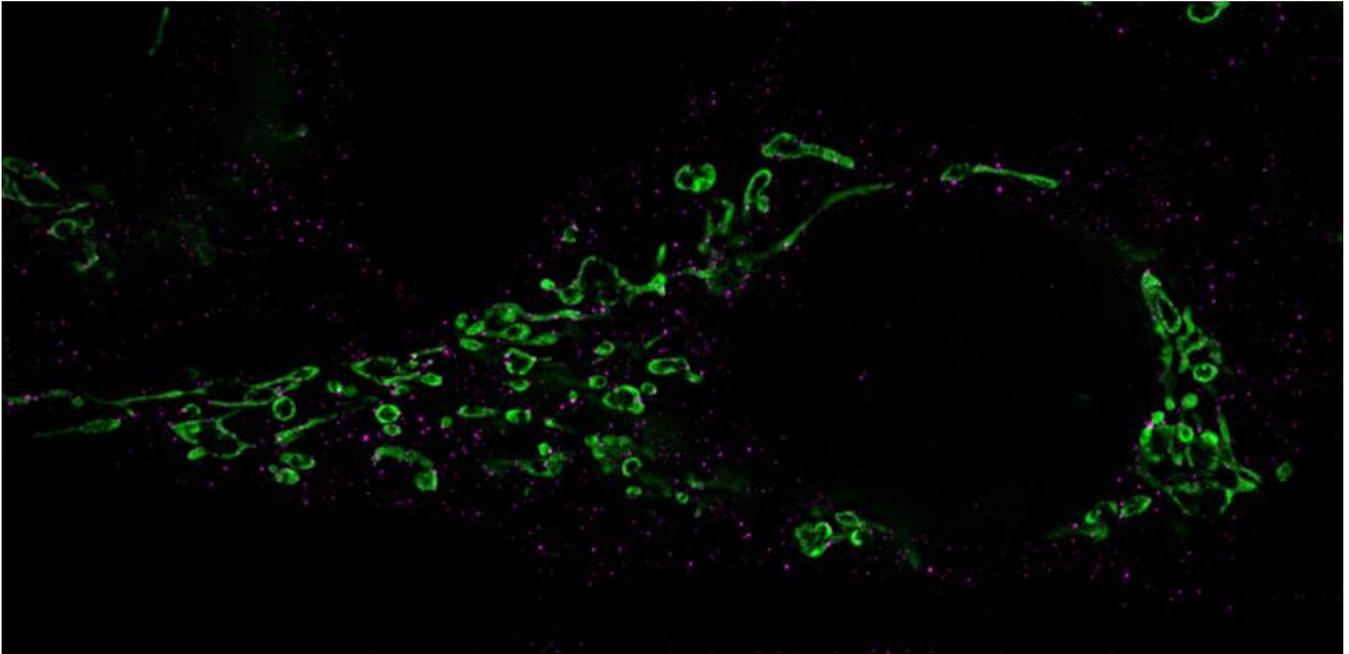
contact for scientific information:

Prof. Dr. Lars Dölken, Lehrstuhl für Virologie, Universität Würzburg, T +49 931 31-89781, [lars.doelken@uni-wuerzburg.de](mailto:lars.doelken@uni-wuerzburg.de)

Dr. Bhupesh Prusty, Lehrstuhl für Virologie, Universität Würzburg, T +49 931 31-88067, [bhupesh.prusty@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:bhupesh.prusty@biozentrum.uni-wuerzburg.de)

Original publication:

Selective inhibition of miRNA processing by a herpesvirus-encoded miRNA, Hennig et al., Nature, 4. Mai 2022, DOI: 10.1038/s41586-022-04667-4



Fragmentierung von Mitochondrien (grün): Die für den Zerfall verantwortlichen Drp-1-Proteine sind mit Antikörpern markiert und in Magenta gefärbt.

Lehrstuhl für Virologie  
Universität Würzburg