



Die humane **Herpesvirus-Familie** umfasst neben den Herpes Simplex Viren (Ursache für Lippen- oder Genitalbläschen), dem Varicella-Zoster-Virus (Ursache für Windpocken und Gürtelrose) und dem Epstein-Barr-Virus (Ursache für Pfeiffersches Drüsenfieber und bestimmte Krebserkrankungen) auch weniger bekannte Vertreter wie das **Cytomegalievirus (CMV)**. In Deutschland ist fast jeder Zweite mit dem CMV infiziert, wobei das Virus bei immungesunden Menschen nur selten offensichtliche Symptome auslöst. Allerdings persistiert das CMV nach Erstinfektion lebenslang im Körper und kann bei Menschen mit entwicklungsbedingter oder erworbener Immunschwäche lebensbedrohliche Erkrankungen verursachen. So stellt das CMV die häufigste infektiöse Ursache für **Schäden bei ungeborenen Kindern** dar. Darüber hinaus ist das Virus, auch am Universitätsklinikum Regensburg, für **Komplikationen in der Transplantationsmedizin** bekannt. Die Präventions- und Therapiemöglichkeiten sind dagegen äußerst begrenzt.

Unser Team umfasst **Biologen, Biochemiker und Mediziner**, die sich experimentell mit den Interaktionen zwischen dem CMV und dem menschlichen Wirt auf zellulärer und molekularer Ebene beschäftigen. Unsere grundlegenden Erkenntnisse sollen Einblicke in die molekularen Prozesse der CMV-assoziierten Pathogenese liefern und dadurch neue antivirale Strategien vorantreiben, die langfristig zur Reduzierung der mit diesem Virus verbundenen erheblichen gesundheitlichen und ökonomischen Lasten beitragen werden. Unsere CMV-Forschung gliedert sich zurzeit in zwei große Teilbereiche:

## Angeborene Immunantwort

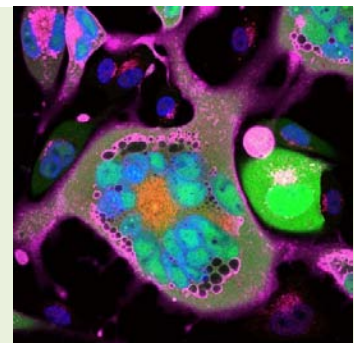
Eine Gemeinsamkeit fast aller CMV-bedingter Erkrankungen sind ausgeprägte Entzündungsreaktionen, die häufig auf adverse Reaktionen des angeborenen Immunsystems mit massiver Cytokin-Produktion in den betroffenen Geweben zurückgehen. Die molekularen Ursachen dieses CMV-assoziierten **"Cytokin-Sturms"** waren bisher allerdings, vor allem aufgrund der biologischen Komplexität des Virus, weitgehend unbekannt. Wir konnten aus den über 200 verschiedenen CMV-Genprodukten ein virales Protein identifizieren, das einen solchen Cytokin-Sturm begünstigt. Dabei handelt es sich um das Protein **"IE1"**, das entsprechend seinem Namen (IE = *immediate-early*) ganz am Anfang des Infektionszyklus produziert wird und unter anderem als Transkriptionsregulator fungiert. Mit Hilfe einer genomweiten Expressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass IE1 von insgesamt über 28.000 untersuchten humanen Genen nur eine kleine Gruppe (etwa 25) signifikant aktiviert. Die IE1-aktivierten Gene kodieren fast ausschließlich für immunstimulatorische Proteine, einschließlich entzündungsfördernder Cytokine, die aus IE1-exprimierenden Zellen ausgeschleust werden und ein IE1-spezifisches "Sekretom" bilden. Wir vermuten nun, dass IE1 einen wichtigen viralen Pathogenesefaktor darstellt, der entscheidend an den entzündlichen Reaktionen bei CMV-assoziierten Erkrankungen beteiligt ist. Unsere laufenden Arbeiten konzentrieren sich auf die molekularen Mechanismen, über die IE1 das angeborene Immunsystem manipuliert, um diese künftig als Ziele für verbesserte antivirale Interventionsmöglichkeiten nutzbar zu machen.

## Epigenetische Regulation

Die doppelsträngigen DNA-Genome von Herpesviren sind im Viruspartikel histonfrei verpackt. Allerdings konnten wir zeigen, dass die CMV-DNA nach Eintritt in den Zellkern mit Histonen der Wirtszelle besetzt wird und teilweise Nukleosomen bildet, wie sie aus eukaryotischem Chromatin bekannt sind. Die **virale Chromatinstruktur** ist während des Infektionszyklus einer ausgeprägten zeitlichen und räumlichen Dynamik unterworfen, die sowohl die **Nukleosomenorganisation** als auch das Muster posttranslationaler **Histon-Modifikationen** betrifft. Bei der Regulation dieser chromatinbasierten Prozesse am viralen Genom spielt wiederum das IE1-Protein eine zentrale Rolle, indem es die Nukleosomendichte und die Histon-Acetylierung zu Gunsten der viralen Transkription manipuliert. Unseren aktuellen Ergebnissen zufolge kann die Chromatinisierung von CMV-Genomen als Teil eines intranukleären Abwehrmechanismus der Zelle betrachtet werden, den das Virus durch Expression des IE1-Proteins blockiert. Auf der anderen Seite scheint das Virus aber auch provirale Aspekte der Chromatinisierung für seine Persistenz zu nutzen. Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet sollen weiterhin grundlegende Erkenntnisse zur Infektionsepigenetik liefern und epigenetische Interventionen als neue antivirale Therapiestrategie etablieren.

Im Rahmen eines **Praktikums** können Sie bei uns unter kompetenter Anleitung zum Beispiel die folgenden **Techniken** erlernen:

- **Zellkultur-Methoden**  
Kultivierung humaner primärer Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen) und Zelllinien  
Infektion und Transfektion humaner Zellen (zum Teil unter S2-Bedingungen)
- **Protein-Methoden**  
Western Blot, Immunpräzipitation und Chromatin-Immunpräzipitation  
Immunfluoreszenz-Färbung und Fluoreszenz-Mikroskopie
- **Nukleinsäure-Methoden**  
Quantifizierung viraler und zellulärer DNA und mRNA mittels q(RT-)PCR  
RNAi-vermitteltes Gensilencing mit synthetischer siRNA und shRNA-Plasmiden  
BAC-Technologie zur Herstellung rekombinanter Viren



## Weitere Informationen:

- [www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,697385,00.html](http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,697385,00.html)
- [www.uniklinikum-regensburg.de/wissenschaftler/highlight/oktober\\_2011/index.php](http://www.uniklinikum-regensburg.de/wissenschaftler/highlight/oktober_2011/index.php)
- <http://www.cmvirology.org>
- [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=nevels%20m%20AND%20%28cmv%20OR%20cytomegalovirus%29](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=nevels%20m%20AND%20%28cmv%20OR%20cytomegalovirus%29)