

Pressemitteilung

15. Mai 2019

## Mit dem zweiten Grant zur Vermarktung

**Ein exaktes Bild der Genaktivitäten in einer Zelle über einen möglichst langen Zeitraum hinweg: Das ist das Ziel eines Forschungsprojekts an der Uni Würzburg. Finanzielle Unterstützung gibt es dafür vom Europäischen Forschungsrat.**

Wer im Biologieunterricht aufgepasst hat, kann sich möglicherweise noch daran erinnern: In menschlichen Zellen liegt die Erbinformation in Form eines langen DNA-Strangs im Zellkern. Wird ein Gen aktiviert, muss es seine Information aus dem Kern hinaus transportieren, damit die Zelle dann die weiteren Schritte in Angriff nehmen kann. An diesem Punkt kommt die RNA ins Spiel: Ihre Aufgabe ist es in allen lebenden Zellen, die genetische Information von der DNA zu den Orten der Proteinbiosynthese zu übertragen.

### Ziel ist die wirtschaftliche Verwertung

Wer also wissen will, welche Gene zu welchem Zeitpunkt in einer Zelle aktiv sind, muss exakt bestimmen können, welche RNA-Moleküle jeweils unterwegs sind. Diese ermöglichen den Rückschluss auf das entsprechende Gen sowie das zugehörige Protein. Das entsprechende Verfahren gibt es bereits: Die sogenannte Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung. Ihre Entwicklung hat die biomedizinische Grundlagenforschung in den vergangenen zehn Jahren revolutioniert. Das Verfahren erlaubt es, gleichzeitig die Aktivitäten tausender Gene auf RNA-Ebene präzise zu bestimmen und so beispielsweise die im Rahmen von Erkrankungen auftretenden Veränderungen zu erkennen und besser zu verstehen.

Forscher der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) arbeiten jetzt daran, dieses Analyseverfahren zu verbessern und einer wirtschaftlichen Verwertung zuzuführen. Ihr Ziel ist die Entwicklung und Bereitstellung der dafür notwendigen Analyseplattformen. An dem Projekt beteiligt sind Professor Lars Dölken, Inhaber des Lehrstuhls für Virologie, und Florian Erhard, Juniorprofessur für Systemvirologie am gleichen Lehrstuhl. Der Europäische Forschungsrat hat ihnen dafür einen ERC Proof-of-Concept-Grant genehmigt, der mit 150.000 Euro dotiert ist.

### Verräterischer Baustein-Tausch

„T-GRAND-SLAM: Zeitlich hochauflösende Messungen zur transkriptionalen Aktivität von Zellen“: So lautet der exakte Titel des Forschungsprojekts der beiden Virologen. Sie greifen dabei auf drei Verfahren zurück, die in den vergangenen zwei Jahren entwickelt wurden und die das zeitliche Auflösungsvermögen von Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierungsverfahren substantiell verbessert haben. Das dahinter liegende Prinzip erklärt Dölken so: „Zellen in Kultur wird für kurze Zeit ein modifizierter RNA-Baustein zur Verfügung gestellt – das sogenannte 4-thio-Uridine (4sU) anstelle des normalen Uridin“. Die Zellen nehmen das 4sU effizient auf und bauen es in alle neu transkribierten RNA-Moleküle mit einer Rate von etwa 1 in 50 ein.

Anschließend lassen sich die eingebauten 4sU-Moleküle chemisch in einen anderen RNA-Baustein umwandeln – in ein Cytosin. Im Rahmen der Hochdurchsatzsequenzierung der entsprechenden Proben können Wissenschaftler dann nicht nur Änderungen im Gesamt-RNA-Profil der jeweiligen Zellen für mehr als 10.000 Gene bestimmen. Anhand der beobachteten Tauschprozesse von 4sU-

Molekülen zu Cytosin-Bausteinen können sie gleichzeitig auch noch den Anteil der „neuen“ RNA-Moleküle anhand der Uridin- zu Cytosin-Austausche messen.

### **Gewaltige Datenmengen erfordern neue Methoden**

Für die Analyse der gewaltigen Datenmengen werden neue bioinformatische Verfahren benötigt. Hier haben Dölken und Erhard kürzlich einen wesentlichen Durchbruch erzielt. Anstatt, wie bisher, einfach nur die Uridin- zu Cytosin-Tauschprozesse in den erhobenen Daten für jedes Gen zu zählen, haben sie ein statistisches Verfahren entwickelt, das die Einbautraten des 4sU, Sequenzierfehler und spezielle stochastische Effekte berücksichtigt, um den Anteil von neuen zu alten RNA-Molekülen für jedes Gen präzise zu bestimmen.

Mit ihrem 2018 zum Patent eingereichten Verfahren können die beiden Wissenschaftler so beispielsweise feststellen, wenn der Anteil aller neu gebildeten RNA-Moleküle in den ersten beiden Stunden einer Herpesvirusinfektion für ein bestimmtes Gen von 25 auf 75 Prozent ansteigt. In der Gesamt-RNA sind solche Änderungen in der Regel nach ein bis zwei Stunden noch nicht zu erkennen.

### **Vorarbeiten in einem zweiten ERC-Projekt**

Die entsprechenden Arbeiten laufen in einem weiteren Forschungsprojekt, für das Dölken im Jahr 2016 ebenfalls einen Preis des Europäischen Forschungsrats erhalten hat – einen mit zwei Millionen Euro dotierten ERC Consolidator Grant. Dort erforscht Dölken mit seiner Arbeitsgruppe die molekularen Mechanismen, mit denen Herpes-simplex-Viren vom Typ 1 menschliche Zellen zu ihrem eigenen Vorteil umprogrammieren. Ziel dieser Arbeiten ist es insbesondere, die in menschlichen Zellen ablaufenden Vorgänge im RNA-Metabolismus besser zu verstehen. Florian Erhard entwickelt dafür neue bioinformatische Verfahren, die erforderlich sind, um die Datenmengen zu analysieren und optimal miteinander abzugleichen.

Mit der finanziellen Unterstützung des Proof-of-Concept-Grants wollen die Virologen nun Analyse-Pipelines für ihr Verfahren entwickeln und auf neue Anwendungen erweitern. Von den verbesserten Analyseverfahren versprechen sich die Forscher fundamentale neue Erkenntnisse in allen Bereichen von der biomedizinischen Grundlagenforschung bis hin zu translationalen Projekten – also Projekten, deren Ergebnisse direkt in die Behandlung von Patienten einfließen.

### **Proof of Concept Grant**

Einen Proof-of-Concept-Grant können ausschließlich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beantragen, die bereits einen ERC Grant erhalten haben und die nun ein Forschungsergebnis aus ihrem Projekt vorkommerziell verwerten möchten.

Ziel eines Proof-of-Concept-Projektes soll es sein, das Marktpotenzial einer solchen Idee zu überprüfen. Der ERC finanziert damit also Maßnahmen zur Weiterentwicklung im Hinblick auf die Anwendungsreife, Kommerzialisierung oder Vermarktung der Idee.

### **Kontakt**

Prof. Dr. Lars Dölken, Lehrstuhl für Virologie, Universität Würzburg

T (0931) 31-89781, [lars.doelken@uni-wuerzburg.de](mailto:lars.doelken@uni-wuerzburg.de)