

## **Abstract**

Viruses infect species of all three kingdoms of life, causing mostly severe alterations on molecular and cellular level, or even on the whole organism's health. A great number of viruses exploit the endoplasmic reticulum (ER) for folding and modifications of their viral proteins. They often obtain the ability to manipulate the ER to their advantage. One common viral defense pathway is the exogenous RNA Interference (RNAi) pathway, which leads to very efficient silencing of viral RNA. Despite the mostly fundamental involvement of the ER in viral replication and the involvement of the conserved exogenous RNAi machinery counteracting viral infection, a possible link between this RNAi pathway and ER homeostasis remains largely unexplored. In this study, the mechanistic role of the exogenous RNAi machinery was examined in the nematode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), which identified the specific degradation of mRNA's encoding secretory proteins upon ER stress conditions. Furthermore, the exogenous RNAi machinery promotes longevity, especially under pharmacologically and physiologically induced ER stress conditions. Moreover, this machinery degrades mRNA's encoding secretory proteins, which are necessary for successful viral infection, thereby reducing viral infection efficiency. Together, these results strongly highlight the importance of the characterized exogenous RNAi pathway, since it decreases viral infection on the one hand by silencing of the viral RNA and on the other hand it further collaborates with the unfolded protein response to diminish viral infection. Therefore, the mRNA turnover defines a novel line of defense by the exogenous RNAi machinery.

### Zusammenfassung

Viren infizieren Organsimen vieler unterschiedlicher Arten, was in vielen Fällen zu schwerwiegenden Erkrankungen führen kann. Eine große Anzahl von Viren verwendet das Endoplasmatische Retikulum (ER) zur Faltung und Modifizierung ihrer viralen Proteine. Viele Viren nutzen das ER aus, indem sie es auf bestimmte Weise manipulieren. Ein hoch konservierter viraler Abwehrweg ist der exogene RNAi-Weg, der zu sehr effizientem silencing der viralen RNA führt. Obwohl die exogene RNAi-Maschinerie hoch konserviert ist, wurde die Verbindung zwischen dem exogenen RNAi-Weg und ER-Homöostase kaum untersucht. In dieser Arbeit wurde diese Verbindung in dem Nematoden *Caenorhabditis elegans* angeschaut. Die Daten in dieser Studie zeigen, dass die exogene RNAi-Maschinerie mRNA's, welche für Proteine des sekretorischen Weges und Membranproteine kodieren, während ER-Stressbedingungen abbaut. Darüber hinaus zeigen die in dieser Studie vorgestellten Ergebnisse, dass die exogene RNAi-Maschinerie die Langlebigkeit unter Wildtypbedingungen sowie unter Stressbedingungen fördert. Desweiteren wurde ein neuer Mechanismus der viralen Abwehr der exogenen RNAi-Maschinerie entdeckt. Sie baut gezielt mRNA's ab, die zum ER lokalisieren und verringert somit die Effizienz der Virusinfektion, da diese Proteine notwendig sind für eine erfolgreiche Virus Infektion. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des exogenen RNAi-Weges für die virale Abwehr, da er die Virusinfektion auf zwei verschiedene Arten verringert, erstens durch silencing der viralen RNA und zum anderen durch den Abbau von mRNA's, welche für sekretorische Proteine kodieren, um dem Virus die translation seiner viralen Proteine zu erschweren.