

## 中国医学科学院在抗病毒免疫新机制方面取得突破进展

# Chinese Academy of Medical Sciences Has Made a Breakthrough in the New Mechanism of Antiviral Immunity



曹雪涛院士

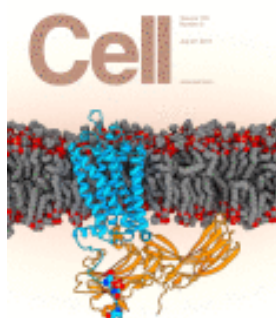
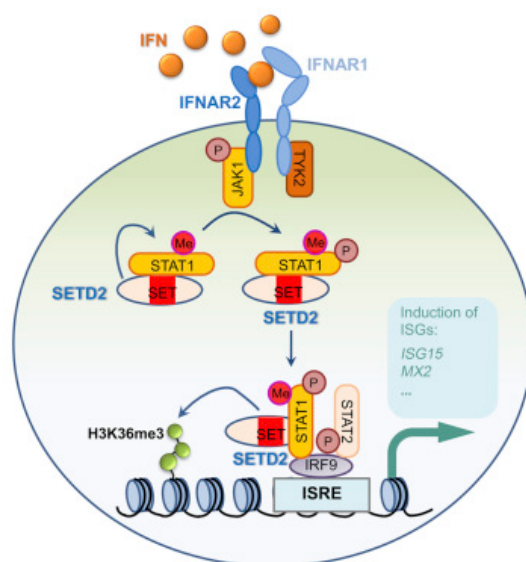
**【Cell 系列】**中国医学科学院曹雪涛院士课题组联合中国人民解放军海军军医大学、浙江大学等团队在抗病毒免疫新机制方面取得突破进展,揭示了甲基转移酶在促进干扰素抗病毒效应中的重要功能,研究成果以“Methyltransferase SETD2-Mediated Methylation of STAT1 Is Critical for Interferon Antiviral Activity”为题,于7月27日发表在Cell上。

乙型肝炎病毒(HBV)感染严重威胁着人类健康。在HBV的病毒学行为及机体免疫应答过程方面,国内外病毒学家和免疫学家等已经取得了一系列有影响力的成果并推动了乙肝防治临床工作,但是从基础免疫学的角度分析,仍有诸多机制尤其是HBV免疫逃逸机制不十分清楚。

为了探讨HBV感染情况下IFN $\alpha$ 信号通路调控的分子机制,曹雪涛教授团队首先构建了感染HBV的HepG2.2.15细胞系。借助于构建好的HBV感染细胞模型,他们对包含有711个已知的表观调控分子的siRNA(小RNA干扰)库进行了高通量筛选,发现了转录因子STAT1甲基化修饰的调控元件SETD2是干扰素通路的一个增强子。动物实验提示,肝脏细胞特异性缺失SETD2的小鼠对HBV感染的抵抗力明显减弱。进一步的研究发现,在IFN $\alpha$ 刺激下,SETD2能够直接对STAT1的K525位点进行甲基化修饰,从而稳固STAT1的磷酸化水平,实现增强IFN的抗HBV感染能力。此外,他们还发现SETD2能够选择性催化下游一些特定的ISGs(如

ISG15) 启动子区域 H3K36 位点的 tri-methylation (三甲基化), 从而阐释了 SETD2 如何能够选择性调控特定 ISGs 的基因表达的机制。

这些工作首次发现了 STAT1 甲基化修饰的重要调控元件 SETD2, 找到了 STAT1 的甲基化修饰位点 (K525), 从而进一步完善了干扰素效应信号的调控网络, 揭示了 SETD2 分子直接催化信号蛋白 STAT1 甲基化修饰的新机制, 不仅为免疫调控机制的研究提供了新的思路, 也为 HBV 以及其他病毒感染性疾病的干预和治疗提供了新的靶点和方向。



### Methyltransferase SETD2-Mediated Methylation of STAT1 Is Critical for Interferon Antiviral Activity

甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化对于干扰素抗病毒活性至关重要

中国医学科学院/第二军医大学/浙江大学医学院 曹雪涛

2017 年 7 月 27 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.042>

Interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) signaling is essential for antiviral response via induction of IFN-stimulated genes (ISGs). Through a non-biased high-throughput RNAi screening of 711 known epigenetic modifiers in cellular models of IFN $\alpha$ -mediated inhibition of HBV replication, we identified methyltransferase SETD2 as a critical amplifier of IFN $\alpha$ -mediated antiviral immunity. Conditional knockout mice with hepatocyte-specific deletion of Setd2 exhibit enhanced HBV infection. Mechanistically, SETD2 directly mediates STAT1 methylation on lysine 525 via its methyltransferase activity, which reinforces IFN-activated STAT1 phosphorylation and antiviral cellular response. In addition, SETD2 selectively catalyzes the tri-methylation of H3K36 on promoters of some ISGs such as ISG15, leading to gene activation. Our study identifies STAT1 methylation on K525 catalyzed by the methyltransferase SETD2 as an essential signaling event for IFN $\alpha$ -dependent antiviral immunity and indicates potential of SETD2 in controlling viral infections.