

微生物及免疫學研究所
專題討論書面報告

Title : HBV-Induced Increased N6 Methyladenosine Modification of
PTEN RNA Affects Innate Immunity and Contributes to HCC

PTEN 是一種 phospholipase，是很常見的 tumor suppresser，可以抑制 PI3K/AKT pathway；它也可以促進 IRF-3 入核，讓細胞表現出 IFN gene。

RNA N6 Methyladenosine (m^6A) Modification 是一種 RNA 轉錄後修飾，透過 m^6A writer protein 和 m^6A eraser protein 來調控，而 m^6A modified RNA 會由 m^6A reader protein 辨認，幫助它 splicing、轉譯、或是讓它被分解。

本文使用的材料有肝癌細胞株 HepG2, Huh7, HepAD38、人類的肝臟、肝癌檢體和肝臟的 primary cell。這些肝細胞都分為 2 組：HBV (+)和 HBV (-)，其中 HepG2 和 Huh7 是用 HBV 1.3-mer plasmid 轉染；而 HepAD38 是以 tetracycline 操控，會表現出 HBV 的細胞株。

作者先用 MeRIP sequencing，發現 PTEN mRNA 的 m^6A 修飾被 HBV 顯著提高，之後以 PCR, western blot 等方法確認 PTEN, m^6A writer, m^6A eraser, IRF-3, IFN- β , AKT 的表現。

最後作者證明 HBV 會透過增加宿主 PTEN mRNA 的 m^6A modification 來降低 PTEN 表現，這可能是另一個 HBV 造成肝癌發生和 HBV 免疫逃脫的機制。

在本文中我想討論的是：1. 本文中 PTEN 對肝細胞影響的證據還是不夠明確，關於 PI3K/AKT pathway，作者只有測 p-AKT 的量，沒有繼續確認其下游 protein；IFN pathway 中也只測了 IFN- β ，沒有確認 ISG 基因的表現。

2. 我們還是不知道 HBV 是如何調控宿主的 RNA m^6A modification，而且本文使用的細胞株都沒有給 HBV 感染，是使用轉染 plasmid 的方式。

3. 因為 m^6A reader 有非常多種，有些 (如 YTHDF1)在肝癌患者中的表現有顯著提高，所以我很好奇 m^6A modified PTEN RNA 是被哪種蛋白調控，造成其穩定性下降。

3. 作者沒有特別說明他們使用的肝癌檢體是早期、中期還是晚期的肝癌，因為若 PTEN 真的是造成癌化的主因，PTEN 表現量有可能會隨著癌症的發展改變，而 HBV 在其中扮演的角色我認為值得研究。

4. microRNA-21 是促進肝癌發展的 micro RNA，作者有發現 HBV 也可以經由降低它的 m^6A modification 來增加表現，這裡的詳細機制和對細胞的影響是值得研究的。