

# 微免新知

Speaker: 陳郁方

Time: 13:10-14:00, May 31, 2023

Commentator: 蕭瓊莉老師

Place: Lecture room 601

**Title : Methionine metabolism controls the B cell EBV epigenome and viral latency**

Authors : Rui Guo, Jin Hua Liang, Yuchen Zhang, Michael Lutchenkov, Zhixuan Li, Yin Wang, Vicenta Trujillo-Alonso, Rishi Puri, Lisa Giulino-Roth, and Benjamin E. Gewurz

Journal : *Cell Metabolism*. 2022; 34: 1280-1297.

## 背景

Epstein-Barr virus (EBV)為 $\gamma$  疱疹病毒家族的一員。EBV 與其他疱疹病毒成員一樣，生命週期可分成兩個階段，其中包括裂解期和潛伏期。潛伏期又分為潛伏期 0、I、IIa、IIb、III。根據估計，全世界 95%以上的人口都感染過 EBV，EBV 被認定為第一種人類致癌病毒。根據報導，Burkitt lymphoma、Hodgkin lymphoma、post-transplant lymphoma、T/NK cell lymphomas、gastric carcinomas 和 nasopharyngeal carcinoma 都是與 EBV 感染相關的癌症。主要會在 memory B 細胞中潛伏造成終身感染，EBV 病毒蛋白的限制表達是關鍵步驟。表觀遺傳 DNA 和組蛋白的甲基化為一種轉換機制，可以限制病毒蛋白的大量表達，並使 EBV 能夠逃避宿主免疫檢測和清除。目前，宿主免疫代謝和 EBV 用來調節病毒蛋白表達的表觀遺傳途徑之間的相互作用仍然不清楚。由於表觀遺傳修飾是潛伏感染的關鍵步驟，因此作者重點研究了 methionine 和葉酸代謝在 Burkitt lymphoma 和新感染 B 細胞中 EBV 表觀基因組調控中的作用。

## 方法

使用帶有或不帶有 EBV 的 Burkitt 細胞株和 primary B 細胞做為體外細胞模型。並使用免疫功能低下的小鼠進行活體實驗。Methionine 限制是由無 methionine 培養液或 CRISPR/Cas9 編輯所產生。再通過生化和分子方法去評估病毒擴增和免疫代謝。

## 結果

豐富的 methionine 限制了 EBV 病毒蛋白的表達並使潛伏感染成為可能。methionine 限制不僅降低了 methionine 含量，還降低了 methionine 的循環代謝物、SAM、SAH 和 homocysteine。特別是，methionine 限制減少了 EBV 病毒基因關鍵啟動子區域的 DNA 甲基化，以控制潛伏基因和裂解基因的表達。

## 討論

研究結果指出，EBV 感染的 B 細胞對於細胞外之 methionine 或 serine 濃度的干擾或相互連接的 methionine 和葉酸單碳代謝循環的阻斷高度敏感。methionine 限制導致 EBV 潛伏膜蛋白的表達和不完整的裂解週期(主要由高度免疫原性的 immediate early 和 early 抗原組成。此外，methionine 限制還會損害 EBV 介導的 primary B 細胞生長和轉化。

## 參考資料

1. Damania, B. *et al.*, *Cell*. 2022; 185: 3652-3670.
2. Murata, T. *et al.*, *Viruses*. 2021; 13: 2344.

# 結論

