

AXL receptor is required for Zika virus strain MR-766 infection in human glioblastoma cell lines

Samuel D. Zwernik,¹ Beau H. Adams,¹ Daniel A. Raymond,¹ Catherine M. Warner,¹ Amin B. Kassam,² Richard A. Rovin,² and Parvez Akhtar

Molecular Therapy: Oncolytics . Volume 23, 17 December 2021, Pages 447-457.

Speaker: Tzu-Hsin Hung (洪芷欣)

Time: 14:00-15:00, Mar. 02, 2022

Commentator: Dr. Chia-Yi Yu (余佳益老師)

Place: Lecture room 601

Background:

膠質母細胞瘤 (GBM) 是在成年人中常見且最具侵襲性的腦腫瘤。儘管以現今的標準療法治療，包括手術切除、放療和輔助化療，患者典型的生存時間僅為 12-15 個月。因此，發展有潛新的治療策略具有重要性，例如溶瘤病毒。先前研究發現，茲卡病毒 (ZIKV) 對膠質母細胞瘤幹細胞具有溶瘤活性 [1]，以及最近文獻發現 AXL 為 ZIKV 進入人類神經膠質細胞、星形膠質細胞和內皮細胞中的潛在 receptor [2]。儘管已發現 AXL 在人類 GBM 中豐富表現 [3]，但仍不清楚 ZIKV 對於 GBM 的趨向性是否利用 AXL receptor 介導。因此，作者在這篇 paper 想確認 AXL 作為 ZIKV 進入受體的腳色在 commercially 的人膠質母細胞瘤細胞系中是否是必要的。

Methods:

作者使用表達 AXL 的 commercially GBM 細胞和 AXL 陰性 MDA-468 細胞，透過流式細胞儀、qPCR、plaque 和 IFA 來比較 ZIKV 感染的 permissiveness。此外，作者使用抗 AXL 抗體和 R428 的 pretreatment 和 posttreatment 來抑制 AXL 受體和 AXL 激酶活性。以及他們對 GBM 細胞中的 AXL 基因進行了 CRISPR 敲除，並使用 WST-1 和 Annexin V 評估 ZIKV 感染的細胞毒性效應。最後，作者將 AXL 受體 overexpress 非表達細胞系，透過流式細胞儀、qPCR 和 IFA 觀察 GBM 細胞中的 ZIKV 感染情況。

Results:

在這篇研究中，作者使用會表達 AXL receptor 的 commercially GBM 細胞，發現容易被 ZIKV 感染，而不表達 AXL 的 MDA-468 細胞則不能被感染。此外，作者使用阻斷 AXL receptor 的抗體以及 R428 去抑制 AXL kinase 活性，發現可以顯著減少病毒進入 GBM 細胞中。以及，和原本細胞相比，CRISPR CAS9 去 knock out 掉 GBM 細胞中的 AXL 基因可顯著減少 ZIKV 感染，並且抑制病毒複製，和減少細胞凋亡。最後，作者將 AXL receptor deliver 到 AXL knock out 以及不表達 AXL 的細胞中，觀察到會造成細胞恢復容易受 ZIKV 感染的情況。更加確認了 zikv 在體外進入 GBM 細胞是由 Axl receptor 介導的，並且在細胞進入後產生的感染具有細胞毒性

Conclusion:

這項研究確定 ZIKV 在體外進入 GBM 細胞是由 AXL receptor 介導的，有助於確定 ZIKV 作為一個 GBM 潛在治療的 oncolytic virus。

References:

- [1] Zhu. et al. (2017). Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *J. Exp. Med.* 214, 2843–2857.
- [2] Meertens. et al. (2017). Axl mediates ZIKA virus entry in human glial cells and modulates innate immune responses. *Cell Rep.* 18, 324–333.
- [3] Hutterer. et al. (2008). Axl and growth arrest-specific gene 6 are frequently overexpressed in human gliomas and predict poor prognosis in patients with glioblastoma multiforme. *Clin. Cancer Res.* 14, 130–138.