



2017年度浙江大学学术进展

干扰素抗病毒效应的新型调控机制研究

★★★★★ (入选年度十大学术进展)

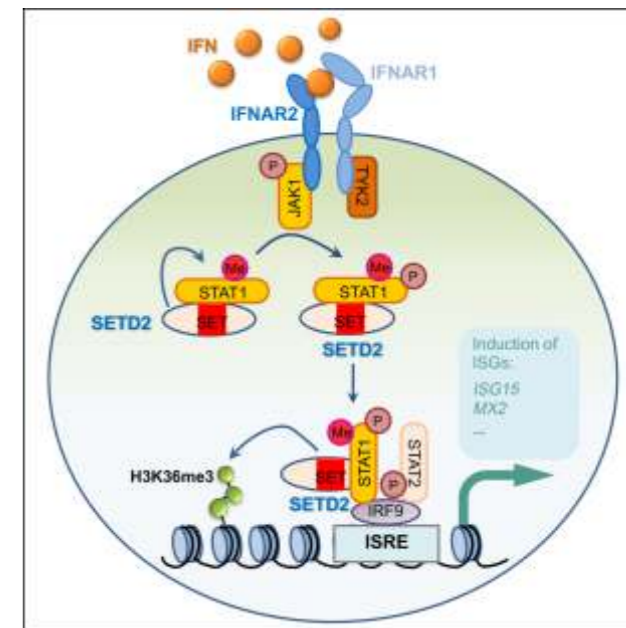
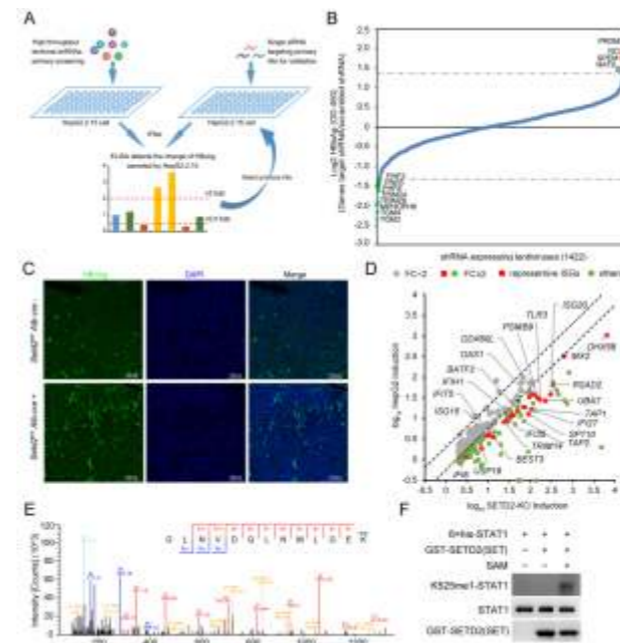
曹雪涛院士团队首次发现了组蛋白甲基转移酶SETD2在调控干扰素信号以及干扰素抗病毒活性中发挥了正向调节作用，揭示了干扰素抗病毒效应调控新机制，这一发现为增强干扰素抗病毒效应药物设计与应用提出了新角度。

项目负责人：曹雪涛

慢性乙型肝炎，简称乙肝，是由HBV病毒持续感染引起的一种危害严重的感染性疾病，是我国发病率最高传染病之一。世界卫生组织（World Health Organization）的统计数据显示，全球有超过3.5亿人慢性感染HBV，每年有超过68.6万人死于HBV感染引发的肝功能衰竭、肝硬化和肝癌。虽然近年来我国的乙肝发病率呈下降趋势，但全国仍有9,000万乙肝病毒携带者，其中2,800万为处于活动期的现患者。乙肝的防治形式仍不容乐观，控制HBV病毒的感染（预防），及促进机体对HBV的清除（治疗）成为控制乙型肝炎流行的两个重要研究方向。



干扰素是机体抵抗病毒感染的关键性细胞因子，通过激活胞内JAK-STAT信号通路诱导一系列干扰素诱导性基因的表达，从而激活机体的抗病毒能力，为机体建立抵抗病毒感染、维持免疫稳态的重要防线。干扰素信号调控异常与炎症性疾病、慢性感染性疾病发生发展等密切相关。目前，I型干扰素是目前临床用于治疗慢性乙型肝炎



炎的常用药之一，然而其总体有效率较低，治疗效果亟待提高。因此，全面深入认识干扰素抗病毒效应的具体机制以寻找有效防治病毒感染的免疫措施具有重要意义。

近年来生物医学的一个研究热点是探究表观遗传学机制在众多生理病理过程中如何发挥重要调节作用。甲基转移酶通过调控组蛋白甲基化参与多种免疫应答过程与免疫性疾病的发生，然而目前尚不清楚表观遗传酶分子如何直接调控细胞内信号转导蛋白质分子翻译后修饰机制及其在干扰素抗病毒免疫应答功能的具体作用。

浙江大学医学院曹雪涛院士团队研究发现组蛋白甲基转移酶SETD2分子能够直接催化干扰素下游信号蛋白分子STAT1的甲基化，从而增强干扰素效应信号，促进机体的抗病毒免疫功能。研究团队通过高通量RNA干扰筛选体系筛选了目前已报道的700余种表观遗传修饰相关基因，发现组蛋白甲基转移酶SETD2分子表达对于干扰素抵抗乙型

肝炎病毒HBV效应的至关重要。通过制备肝细胞中特异性敲除SETD2基因的小鼠模型体内实验，证实SETD2能显著增强干扰素抑制HBV体内复制的效应。机制研究表明，SETD2分子通过其SET结构域发挥甲基转移酶活性，直接催化信号蛋白STAT1的第525位赖氨酸发生单甲基化修饰（STAT1-K525me1），从而促进干扰素效应信号的活化。此外，SETD2还可以选择性地催化干扰素诱导性基因远端启动子区发生组蛋白H3K36me3的修饰，从而直接促进这些具有抗病毒作用基因的转录活化和表达。研究成果于2017年7月27日发表在国际著名杂志《细胞》（Cell）上。

该研究揭示了甲基转移酶SETD2分子在促进干扰素抗病毒效应中的重要功能，为临床上研发新的抗病毒药物提供了潜在的研究靶标。该工作也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，为免疫调控机制的研究提供了新的思路。