

# VU Research Portal

## Characterizing human cytomegalovirus-encoded G protein-coupled receptors UL33 and US28

van Senten, J.R.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van Senten, J. R. (2020). *Characterizing human cytomegalovirus-encoded G protein-coupled receptors UL33 and US28: From oncomodulation to virus dissemination.*

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Nederlandse samenvatting

Humaan cytomegalovirus (HCMV) is wijdverspreid onder de menselijke populatie. Infecties worden doorgaans gecontroleerd door het immuunsysteem en zijn daarom asymptomatisch, waarna het virus in een latente toestand verblijft om eliminatie door het immuunsysteem van de gastheer te voorkomen. In geval van onderdrukking of verstoring van het immuunsysteem kan het virus reacteren en ziektes veroorzaken, variërend van ontwikkelingsstoornissen, orgaanstoornissen en transplantaatafstoting tot vasculaire en proliferatieve ziekten. HCMV infectie wordt geassocieerd met verschillende kankertypes, waarvan het verband met glioblastoom het best beschreven is, en HCMV wordt beschouwd als een oncomodulerend virus dat de kwaadaardigheid van tumorcellen verergert.

Net als alle  $\beta$ - en  $\gamma$ -herpesvirussen codeert HCMV voor G eiwit-gekoppelde receptoren (GPCRs) die zijn afgeleid van chemokinereceptoren van de gastheer; UL33, UL78, US27 en US28. UL33 en US28 zijn constitutief actief en koppelen promiscueus aan G eiwitten. Deze kenmerken onderscheiden ze van cellulaire receptorhomologen maar worden gedeeld met ORF74, de oncogene GPCR gecodeerd door Kaposi's sarcoom-geassocieerd herpesvirus. Waar menselijke chemokinereceptoren voor activering afhankelijk zijn van agonist stimulatie, resulterend in activatie van één klasse van G-eiwitten ( $G\alpha_i$ ), bevinden de drie virale GPCRs zich in actieve conformaties, zelfs in afwezigheid van externe stimulatie, en koppelen ze aan G-eiwitten uit meerdere klassen. Op deze manier moduleren virale GPCRs cellulaire signaleringsnetwerken en veranderen ze de biologie van gastheercellen.

Hoewel ons huidige begrip van UL33, UL78 en US27 nogal beperkt is, zijn de cellulaire effecten van US28 uitgebreid bestudeerd. US28 kan proliferatieve, proangiogene en pro-inflammatoire signaalnetwerken activeren, resulterend in tumor vorming in diermodellen. Receptor eiwit en mRNA zijn bovendien gedetecteerd in weefselmonsters van glioblastoom. Desalniettemin zijn oncomodulerende eigenschappen van US28 voornamelijk geëvalueerd in celtypen irrelevant voor HCMV pathologie, en vaak niet in de context van virale infectie.

In onze eerste studie laten we zien dat UL33, net als US28, oncomodulerende eigenschappen bezit door constitutief meerdere proliferatieve, angiogene en inflammatoire signaalroutes te activeren. Bovendien werden *in vitro* sferoïdegroei en *in vivo* tumorgroei versneld na expressie van deze receptor in glioblastoomcellen. De door UL33 gestimuleerde signalering en cellulaire effecten zijn grotendeels vergelijkbaar met US28, op een paar opmerkelijke verschillen na.

In onze tweede studie rapporteren we dat de oncomodulerende eigenschappen van US28 in glioblastoomcellen worden aangestuurd door activering van het sфingosinekinase 1 (SK1) / sфingosine-1-fosfaatreceptor 1 (S1P1) signaaltraject. Deze route divergeerde in activering van AKT, cMYC, STAT3 en opregulatie van CIP2A, en bevat verschillende feed-forward lussen. US28 gemedieerde activering van STAT3 en verhoogde SK1 en CIP2A eiwitwaardes werden bevestigd in glioblastoomcellen geïnfecteerd met HCMV-Merlin virus.

In onze derde studie beschrijven we een groeidefect in fibroblastkweken voor HCMV Merlin mutantvirus dat deficiënt is voor UL33, maar niet voor US28-deficiënt virus. UL33 bevordert de virusverspreiding voornamelijk via de extracellulaire route, terwijl zowel UL33 als US28 bijdragen aan cel-geassocieerde verspreiding van HCMV. Opmerkelijk genoeg is eerder gemeld dat de groei van UL33-deficiënte mutanten van HCMV AD169-, TB40/E- en

Towne-stammen vergelijkbaar is aan hun WT-tegenhangers, wat een stamafhankelijke rol zou kunnen suggereren.

Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven vergroot ons begrip van de pathologische functie van HCMV-gecodeerde GPCRs UL33 en US28 in relatie tot oncomodulatie en virusverspreiding.