

## Role of Cyclic GMP-AMP Synthase in Sensing Human Immunodeficiency Virus

Yeon-Soo Park, Im-Hyeon Kim and Young-Sang Koh\*

*Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea*

Cyclic guanosine monophosphate adenosine monophosphate (cGAMP) synthase (cGAS) detects human immunodeficiency virus (HIV) and produces cGAMP to induce cytokines. Reverse transcribed DNA of HIV is critical for triggering innate immune responses as inhibitor of HIV reverse transcriptase blocked the induction of interferon- $\beta$  by the virus. Furthermore, knockout of cGAS in human or mouse cell lines abrogated the production of cytokines by HIV infection highlighting the essential role of cGAS in detection of HIV and other retroviruses.

**Key Words:** cGAMP synthase (cGAS), Retroviruses, Human immunodeficiency virus, Innate immune system

저자들은 선천면역분야의 최신 논문으로 'human immunodeficiency virus (HIV)와 다른 retrovirus들의 선천면역 감지자로서의 cyclic GMP-AMP synthase' (Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retrovirus. Science 2013;341;903-6) (1)를 읽고, 이에 대한 요약과 이 분야에 대한 저자의 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

### SUMMARY

그 동안 레트로바이러스에 감염 시 선천면역반응이 약하거나 아예 작동하지 않는다고 알려져 있었다. 하지만 최근 연구에서 숙주세포나 바이러스의 인자들을 억제할 경우 HIV를 포함한 레트로바이러스는 선천면역반응을 유발시킬 수 있다고 밝혀졌다. 그러나 레트로바이러스에 대한 숙주의 감지자는 잘 알려져 있지 않았다. HIV의 감염은 cyclic guanosine monophosphate adenosine monophosphate (cGAMP) synthase (cGAS)를 활성화하여 cGAMP의 생성을 촉진시킨다. 이 cGAMP는 어댑터 단백질인

stimulator of interferon gene (STING)에 결합하여 이를 활성화시키고, 활성화된 STING은 1형 인터페론과 다른 사이토카인들을 유도한다. 반면, HIV 바이러스의 역전사 효소를 억제하는 경우 바이러스에 의한 인터페론 베타의 생산이 유도되지 않는다. 이 결과로 역전사된 HIV의 cDNA가 선천면역반응을 유발시키는 촉진제로 작용함을 알 수 있다. cGAS가 결핍된 쥐와 사람세포에서는 HIV, murine leukemia virus, simian immunodeficiency virus에 의해 사이토카인의 유도가 억제된다. 이 결과는 cGAS가 HIV를 포함한 여러 레트로바이러스의 선천면역 감지자임을 보여 준다 (1).

### DISCUSSION

감염을 통해 면역을 유발시키는 많은 기전들이 밝혀져 있다. 포유류 세포의 세포질에 존재하는 DNA는 숙주세포의 1형 인터페론의 생산을 유도하여 선천면역반응을 촉진시키는데 이 과정에서 세포질에 있는 cGAS가 DNA를 감지하여 cGAMP를 생성하게 된다. 이때 생성된 cGAMP

Received: March 3, 2014/ Revised: March 18, 2014/ Accepted: March 20, 2014

\*Corresponding author: Young-Sang Koh, Department of Microbiology & Immunology, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehakno, Jeju 690-756, Korea.

Phone: +82-64-754-3851, Fax: +82-64-702-2687, e-mail: yskoh7@jejunu.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

가 세포 내에서 2차 전달자 역할을 하게 된다 (2, 3). 이와 같은 신호전달 과정 중, cGAMP는 어댑터 단백질인 STING에 결합하는데 STING은 소포체에 존재하는 막 통과 단백질로서 전사인자인 NF- $\kappa$ B, interferon regulatory factor 3 (IRF3)를 활성화시켜 1형 인터페론의 발현을 유발하게 된다 (4). 이런 세포질 DNA에 의한 선천면역이 항상 일어나는 것은 아니다. 그 예로 HIV와 같은 레트로바이러스를 들 수 있다. HIV에 감염된 숙주에서 three prime repair exonuclease 1 (TREX1)은 핵산말단 가수분해효소로 역전사효소에 의해 생성된 cDNA를 분해하고, SAM domain and HD domain-containing protein 1 (SAMHD1)은 대식세포와 수지상세포에서 HIV 게놈의 역전사를 억제한다. 숙주세포는 바이러스에 감염 시 바이러스의 복제를 막는 위와 같은 방어기전 때문에 선천면역 자극이 방해된다. 이 방어기전을 회피한 cDNA만이 대식세포나 수지상세포 내의 세포 고유 감지자를 통해 선천면역반응을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (5, 6).

2013년 8월 Science에 게재된 Daxing Gao 외 저자들은 cGAS가 HIV와 같은 레트로바이러스의 선천면역 감지자로서 역할을 하는 것에 대해 설명하고 있다 (1). 세포질에 존재하는 DNA가 cGAS에 의해 인지되어 선천면역을 유발한다는 것은 이미 밝혀진 사실이다 (3). 반면 레트로바이러스의 경우에는 숙주세포에 감염 후 역전사효소를 이용해 cDNA를 생성한 후 integrase에 의해 숙주의 DNA에 삽입된다. 이 과정 중 HIV의 cDNA도 세포질의 DNA처럼 cGAS에 의하여 인지되어 선천면역반응을 유발하는지 알아보기 위해 TREX1 부재 하에 cGAS의 발현을 억제하는 실험을 하였다. 그 결과, 정상적으로 IRF3의 활성화가 이루어지지 않았고 이를 통해서 cGAS가 레트로바이러스 cDNA의 감지자로서 역할을 한다는 것을 확인하였다. 또한 억제제를 이용하여 역전사 과정을 차단하였을 경우 선천면역의 활성화에 미치는 영향을 확인하는 실험을 하였을 때, IRF3 활성화 반응이 나타나지 않았다. 이 실험 결과로 역전사되어 나온 HIV cDNA가 IRF3의 활성화와 IFN- $\beta$  생산, 즉 선천면역에 필수적임을 알 수 있었다. 이 과정 중 STING의 관여 여부를 확인하기 위해 STING 유전자가 결핍된 마우스에서 실험을 하였을 경우에도 선천면역반응이 발생하지 않았는데 결과적으로 역전사 과정과 cGAS, STING이 레트로바이러스에 의한 선천면역 활성화 기전에 중요한 역할을 수행함을 입증하였다 (1). 세

포질 내 DNA를 인지하는 것으로 알려져 왔던 cGAS와 STING이 과연 레트로바이러스에서도 이전 밝혀진 방식처럼 2차 전달자인 cGAMP를 통해 선천면역을 유발하는가? 이에 대한 답은 HIV에 감염된 세포에서의 cGAMP의 활성화도가 증가되는 것으로부터 알 수 있었고, 또한 질량분석기를 통해 이 cGAMP가 cGAS의 작용으로부터 유래되었다는 것도 확인할 수 있었다 (1).

HIV같은 레트로바이러스에 감염되었을 때 잘 발현되지 않는 선천면역반응을 일으킬 수 있다면 좀더 HIV의 감염에 효과적으로 대처할 수 있을 것이다. 하지만 선천면역을 자극하는 HIV cDNA들이 cGAS가 감지하기 전에 TREX1과 SAMHD1과 같은 숙주 방어인자에 의해 제거되면, 수지상세포나 대식세포 내에 바이러스가 유입되어도 선천면역반응이 일어나지 않게 된다 (1). 따라서, HIV 감염에 따른 T 세포 반응을 저해하며 그 결과 HIV 백신 개발에 장애가 된다.

본 논문은 이상의 보고를 통해 HIV와 같은 레트로바이러스 감염에서, cGAS가 레트로바이러스의 감지자로서 역할을 수행함을 확인하였고, cGAMP라는 2차 전달자를 통해 HIV와 같은 레트로바이러스의 효과적인 백신 개발과 치료의 방향성을 제시하여 주고 있다.

## REFERENCES

- 1) Gao D, Wu J, Wu YT, Du F, Aroh C, Yan N, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science* 2013;341:903-6.
- 2) Wu J, Sun L, Chen X, Du F, Shi H, Chen C, *et al.* Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science* 2013;339:826-30.
- 3) Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013;339:786-91.
- 4) Barber GN. Cytoplasmic DNA innate immune pathways. *Immunol Rev* 2011;243:99-108.
- 5) Manel N, Littman DR. Hiding in plain sight: How HIV evades innate immune responses. *Cell* 2011;147:271-4.
- 6) Manel N, Hogstad B, Wang Y, Levy DE, Unutmaz D, Littman DR. A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature* 2010;467:214-7.