



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Regulation of coronavirus-induced host responses

Versteeg, G.A.

Citation

Versteeg, G. A. (2008, May 21). *Regulation of coronavirus-induced host responses*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12864>

Version: Corrected Publisher's Version
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12864>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Stellingen

Behorende bij het proefschrift
“Regulation of coronavirus induced host responses”
Gijsbert A. Versteeg, 21 mei 2008

1. De omvangrijke afname van cellulaire mRNA's gedurende MHV infectie, zoals beschreven in hoofdstuk 4, is in overeenstemming met de degradatie van cellulaire mRNA's door SARS-CoV nsp-1.
 - Dit proefschrift.
 - Kamitani, *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 103:12885-12890 (2006).
 - Wathelet, *et al.* J. Virol. 81:11620-11633 (2007).
2. Het afschermen van virale structuren voorkomt waarschijnlijk activatie van IRF-3 en inductie van interferon in MHV- en SARS-coronavirus-geïnfecteerde fibroblasten; desondanks is deze afscherming onder sommige experimentele omstandigheden niet volledig.
 - Dit proefschrift.
 - Roth-Cross, *et al.* J. Virol. 81:7189-7199 (2007).
 - Spiegel *et al.* J. Virol. 79:2079-2086 (2005).
 - Zhou *et al.* J. Virol. 81:568-574 (2007).
3. Repressie van de translatie van cellulaire mRNA's tijdens een coronavirus infectie, is een van de meest effectieve manieren om de anti-virale respons in geïnfecteerde cellen te onderdrukken.
 - Dit proefschrift.
 - Roth-Cross, *et al.* J. Virol. 81:7189-7199 (2007).
4. De ophoping van (gedeeltelijk) ongevouwen spike eiwitten in het ER, wellicht ten gevolge van een langere vouwingstijd door de grotere omvang van dit molecuul ten opzichte van andere virale membraan eiwitten, is een aannemelijk verklaring voor de spike-specifieke inductie van ER stress tijdens coronavirus infectie.
 - Dit proefschrift.
 - Bos *et al.* Virology 214:453-463 (1995).
 - Maggioni *et al.* Curr. Top. Microbiol. Immunol 285:175-198 (2005).
 - Van Anken and Braakman. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 40:191-228 (2005).
 - Vennema *et al.* J. Virol. 64:339-346 (1990).
5. De waarde van genom-brede screens met verschillende “-omics” platforms, zal in de toekomst vooral afhangen van de

mogelijkheid om verschillende stappen van expressie te analyseren in dezelfde monsters (b.v. mRNA-niveaus, epigenetische modificaties, eiwitniveaus en eiwitmodificaties) en de potentie van software om complexe dataverzamelingen te analyseren.

- Li and Burmeister. *Hum. Mol. Genet.* 14:R163-R169 (2005).

- Zilberman and Henikoff. *Development* 134:3959-3965 (2007)

6. De relatieve ongevoeligheid van sommige groep 2 coronavirussen voor pre-incubatie met interferon suggereert dat hun replicatie relatief ongevoelig is voor de effecten van interferon-gestimuleerde genen en dat de initiële replicatie sterk genoeg is om remmende effecten te overkomen.

- Ongepubliceerde resultaten.

- Garlinghouse *et al.* *Arch. Virol.* 82:19-29 (1984).

- Taguchi and Siddell. *Virology* 147:41-48 (1985).

7. Het verhinderen van de inductie van RIG-I-like helicases door coronavirussen bevordert lokale verspreiding van het virus door het onderdrukken van een lokale interferon response; er zijn echter vooralsnog geen aanwijzingen dat coronavirussen de inductie van systemische interferon via Toll-like receptoren op dendritische cellen remmen en daarmee de systemische verspreiding van het virus bevorderen.

- Cervantes-Barragan *et al.* *Blood* 109:1131-1137 (2007).

- Zust *et al.* *PLoS Pathogens* 3:e109 (2007).

8. Het ontbreken van levensvatbare UPR knock-out muizen is de belangrijkste belemmering om een grote sprong voorwaarts te maken in het onderzoek van de rol van de UPR tijdens virus infecties *in vivo*.

9. Het formuleren van vernieuwende ideeën zal het Westen de komende jaren onderscheiden van opkomende economieën zoals China en India. Of daarbij moet worden aangestuurd op samenwerking of confrontatie is onduidelijk. Niets doen is echter geen optie.

10. Het LUMC-motto "Beter zijn, beter worden" weerspiegelt het vooruitgangsgeloof van de Verlichting.

Statements

to the thesis

“Regulation of coronavirus induced host responses”

Gijsbert A. Versteeg, 21 May 2008

1. The decrease in cellular mRNA concentrations during MHV infection, as described in chapter 4, is in agreement with the reported degradation of cellular mRNA by SARS-CoV nsp-1.
 - This thesis.
 - Kamitani, *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 103:12885-12890 (2006).
 - Wathelet, *et al.* J. Virol. 81:11620-11633 (2007).
2. Shielding of viral structures likely prevents activation of IRF-3 and induction of interferon in MHV or SARS-CoV infected fibroblasts; nevertheless is this shielding not absolute under certain experimental conditions.
 - This thesis.
 - Roth-Cross, *et al.* J. Virol. 81:7189-7199 (2007).
 - Spiegel *et al.* J. Virol. 79:2079-2086 (2005).
 - Zhou *et al.* J. Virol. 81:568-574 (2007).
3. Repression of translation of cellular mRNA during coronavirus infection is one of the most effective mechanisms to circumvent the antiviral response in infected cells.
 - This thesis.
 - Roth-Cross, *et al.* J. Virol. 81:7189-7199 (2007).
4. Accumulation of (partially) unfolded spike protein in the ER as a result of extended folding time of the large spike molecules compared to other viral membrane proteins is a plausible explanation for spike specific induction of ER stress during coronavirus infection.
 - This thesis.
 - Bos *et al.* Virology 214:453-463 (1995).
 - Maggioni *et al.* Curr. Top. Microbiol. Immunol 285:175-198 (2005).
 - Van Anken and Braakman. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 40:191-228 (2005).
 - Vennema *et al.* J. Virol. 64:339-346 (1990).

5. The value of genome-wide screens using various “-omics” platforms, will mainly depend on the ability to analyze multiple expression stages in the same samples in the future (e.g. mRNA & protein concentrations and epigenetic modifications) and the ability of software to analyze complex datasets.
 - Li and Burmeister. *Hum. Mol. Genet.* 14:R163-R169 (2005).
 - Zilberman and Henikoff. *Development* 134:3959-3965 (2007)
6. The relative insensitivity of some group 2 coronaviruses for pre-treatment with interferon suggests that their replication is relatively insensitive to the effects of interferon-stimulated genes and that the initial replication is sufficiently potent to cope with disadvantageous antiviral effects.
 - Unpublished results.
 - Garlinghouse *et al.* *Arch. Virol.* 82:19-29 (1984).
 - Taguchi and Siddell. *Virology* 147:41-48 (1985).
7. Prevention of induction of RIG-I-like helicases by coronaviruses stimulates local spread of the virus by repressing the local interferon response; however, there are currently no data suggesting that coronaviruses suppress the induction of systemic interferon by Toll-like receptors on dendritic cells and thereby promote systemic dissemination.
 - Cervantes-Barragan *et al.* *Blood* 109:1131-1137 (2007).
 - Zust *et al.* *PLoS Pathogens* 3:e109 (2007).
8. The unavailability of viable UPR knock-out mice is the most important obstacle preventing a big leap forward in research on the role of the UPR during virus infection in vivo.
9. Phrasing innovative thoughts will distinguish Western Europe and Northern America from emerging economical powers such as China and India in the future. It is unclear whether a cooperative or confrontational course of action should be chosen. Clearly, remaining indecisive is not an option.
10. The LUMC-motto “Being better, getting better” reflects the belief of progression of the Enlightenment.