

科研进展

广州健康院通过揭示调控HIV潜伏的重要细胞学机制发现高效HIV潜伏激活剂

发表日期：2022-01-06

【放大 缩小】

1月5日，广州健康院王建华和陈凌课题组合作揭示调控HIV潜伏的重要细胞信号通路，发现能够高效激活潜伏HIV的小分子化合物，并提示该化合物可用于HIV潜伏根治手段，相关成果以 *Pharmacological suppression of glycogen synthase kinase-3 reactivates HIV-1 from latency via activating Wnt/ β -catenin/TCF1 axis in CD4+ T cells* 为题发表于国际学术期刊 *Emerging Microbes & Infections* 上。

HIV作为逆转录病毒，其基因组逆转录为DNA后可整合到宿主基因组中，建立潜伏感染。CD4+ T细胞是HIV主要潜伏细胞；在组织解剖学上，肠系膜淋巴结、肠黏膜组织、生殖道黏膜组织及中枢神经系统等是HIV主要“藏匿”位点。这些潜伏的HIV不能被抗逆转录病毒药物治疗（ART）清除，这是当前实现HIV/AIDS根治的主要难点之一。“激活-杀灭”模式（Shock and Kill）是当前为实现根治所重点研发的策略之一，即利用潜伏激活剂（LRA）激活潜伏的HIV，“引蛇出洞”，然后联合ART或细胞免疫治疗杀灭激活的病毒或感染细胞，以达到清除潜伏病毒的目的。多种LRAs如蛋白激酶C（PKC）通路激活剂及表观遗传学修饰调节剂等正处于临床试验阶段。但由于HIV潜伏复杂调控机制，这些LRA在体内尚未显示高效的潜伏激活效果。

HIV/AIDS根治策略的发展亟待HIV潜伏机制的深入剖析。王建华团队前期曾对HIV潜伏调控机制进行了系统的研究，发现多种调控HIV潜伏的关键宿主靶点。如，色氨酸代谢产物可通过激活芳香烃受体（AHR）信号通路激活潜伏的HIV（mBio, 2019）；宿主蛋白RBMX（mBio, 2020）、SUN2（mBio, 2018）、SAFB1（J Bio Chem, 2018）、Naf1（J Virol, 2017）及长链非编码RNA MALAT1（Nucleic Acids Res, 2019）是调控HIV潜伏的重要宿主因子。团队针对这些调控HIV潜伏的关键宿主靶点研发能够激活潜伏HIV的LRAs。

本研究发现小分子化合物6-BIO可高效激活CD4+ T细胞中潜伏的HIV，并利用SIV（猴免疫缺陷病毒）感染的恒河猴模型评价了6-BIO激活潜伏病毒的效果。论文提示6-BIO可作为高效的LRA联合ART或细胞免疫治疗，适用于“激活-杀灭”策略，用于HIV潜伏根治。6-

BIO, 汉语名字: (2′Z,3′E)-6-溴靛玉红-3′-肟; 英文名字: 6-Bromoindirubin-3-acuteoxime, 分子式: C₁₆H₁₀BrN₃O₂, 是从环带骨螺中分离出的靛玉红染料的衍生物。

论文并对6-BIO激活CD4+ T细胞中潜伏HIV的机制进行了研究。科研人员发现, 6-BIO通过抑制细胞内GSK-3 (糖原合成酶激酶-3) 激活细胞内Wnt/β-catenin/TCF1信号通路; 该通路的激活可导致转录因子TCF1募集至HIV启动子LTR区域, 并改变LTR区域组蛋白表观遗传学修饰, 从而驱动HIV前病毒DNA转录和激活潜伏病毒。

该论文通讯作者为王建华和陈凌; 第一作者为: 闻婧 (上海巴斯德研究所)、李欣 (广州健康院) 及赵清霞 (郑州第六人民医院)。该研究得到河南师范大学常俊标团队、中山大学邓凯团队及上海巴斯德研究所苏梟和王海坤团队的支持。本研究得到国家自然科学基金及中科院前沿局重点项目的资助。

论 文 链 接

(<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2022.2026198>)

促使TCF1募集至HIV启动子LTR区域，并改变LTR区域组蛋白表观遗传学修饰，从而驱动HIV前病毒DNA转录和激活潜伏病毒。

政府部门

事业单位等

科研机构

院内网站



中国科学院广州生物医药与健康研究院 版权所有 粤ICP备17053528号-3

地址：广州市黄埔区开源大道190号 邮编：510530 电话：86-020-32015300