

新闻动态

- > 图片新闻 (../tpxw/)
- > 头条新闻 (../zyxw/)
- > 新闻聚焦 (../zhxw/)
- > 学术活动 (../xshd/)
- > 科研进展 (../)
- > 媒体报道 (../mtbd/)

● 首页 (../) >> 新闻动态 (../) >> 科研进展 (../)

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',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。

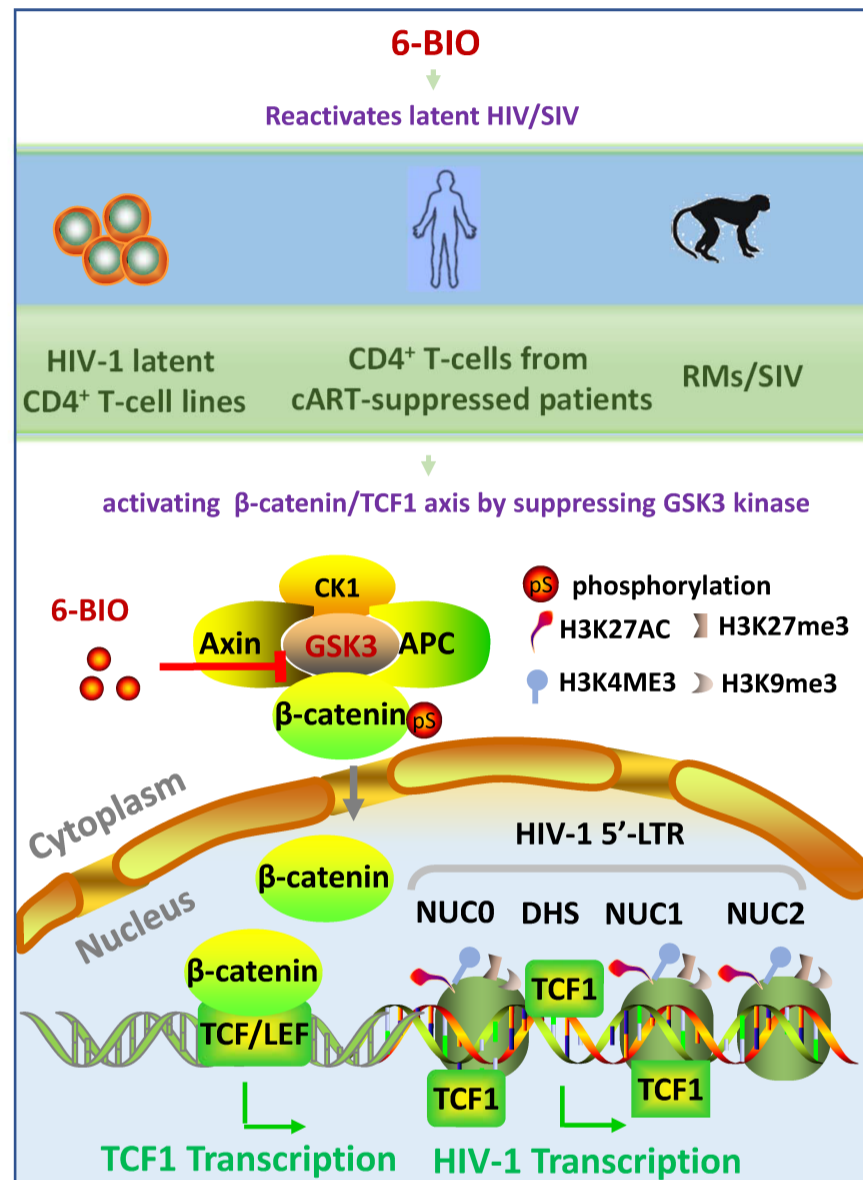
论文并对6-BIO激活CD4+ T细胞中潜伏HIV的机制进行了研究。科研人员发现, 6-BIO通过抑制细胞内GSK-3 (糖原合成酶激酶-3) 激活细胞内Wnt/ β -catenin/TCF1信号通路; 该通路

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泉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>)



论文总结图：6-BIO激活CD4⁺ T细胞中潜伏的HIV。

利用HIV潜伏感染的CD4⁺ T细胞系、HIV感染治疗病人中分离的HIV潜伏的CD4⁺ T细胞及SIV感染的恒河猴模型,证明小分子化合物6-BIO可高效激活潜伏的HIV。分子机制上, 6-BIO通过抑制CD4⁺ T细胞内糖原合成酶激酶-3 (GSK3) 激活Wnt/ β -catenin/TCF1信号通路, 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



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