



科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2022年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2022年

EbioMedicine | 于文强团队报道新冠病毒与人共有序列是新冠重要致病因子

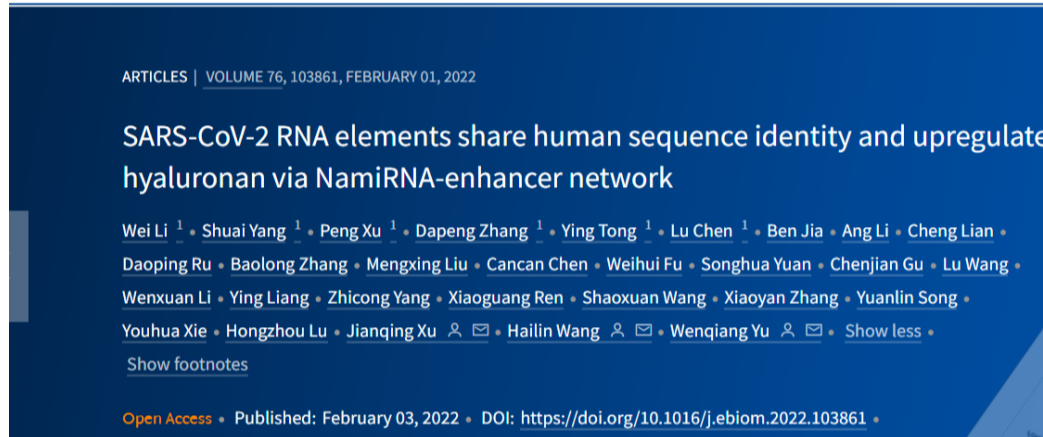
发表时间: 2022-02-07 | 阅读次数: 1304 次 | 字体大小 [小 中 大]

新冠病毒 (SARS-CoV-2) 感染引起的新冠肺炎 (COVID-19) 已成为全人类的威胁, 对人类健康和社会生活产生了难以估量的影响。然而, 新冠突变株仍不断涌现。其中, 新冠病毒德尔塔株不仅传播力强, 而且致病力也显著增强。近期, 新冠病毒奥密克戎变体也因其强大的传播力备受关注。放眼全球, 新冠肺炎确诊病例超3.6亿, 致死人数超570万, 新冠对人类的长期影响依然是一个未知数。

新冠特效药研发如火如荼, 先是美国默沙东的莫努匹韦 (Molnupiravir) 和辉瑞的帕昔洛韦 (Paxlovid) 相继获批上市或紧急使用; 紧随其后, 我国原创新冠口服药物VV116近日将在乌兹别克斯坦获批上市。这些药物的共同特点是以病毒为靶点进行治疗, 包括阻断病毒进入细胞、阻止病毒复制等, 但能否应对新冠病毒的不断变异仍需进一步探索, 应对新冠变异, 我们需要新思路。新冠病毒致病的关键分子是什么? 新冠肺炎临床症状的物质基础又是什么? 新冠肺炎治疗是否有新的策略呢?

近期, 复旦大学生物医学研究院于文强教授与合作者在柳叶刀旗下刊物 *EbioMedicine* 正式发表题为 *SARS-CoV-2 RNA elements share human sequence identity and upregulate hyaluronan via NamiRNA-enhancer network* 的研究论文, 为上述问题的解答提供了全新的线索和思路。

eBioMedicine
Part of THE LANCET Discovery Science



1. 新冠病毒与人体共有序列是新冠致病的核心物质

新冠病毒在细胞质中复制, 但其RNA在宿主细胞线粒体和核仁中同样存在, 这些胞核中的转录本如何与核染色质互动并诱发临床症状, 是个被忽视且极具价值的科学问题。于文强教授团队致力于细胞核内miRNA研究十余年, 提出了NamiRNA (Nuclear activating miRNA) 通过靶向增强子激活基因表达的调控理论。

基于上述理论, 研究人员通过序列相似性分析发现新冠病毒基因组存在5段与人基因组中完全相同的序列, 命名为“HIS” (Human Identical Sequences), 译为“人也序列”。这些序列在159258个新冠病毒基因组中保守。生信分析发现新冠病毒HIS位于人基因组增强子位点且可能是病毒源miRNA。此外, SARS-CoV和MERS-CoV等其他6种人类冠状病毒都存在与人类基因组完全相同的短序列。

进一步研究发现, 新冠病毒HIS可激活人胚肾细胞HEK293T、人胚肺成纤维细胞MRC5和人脐静脉内皮细胞HUVEC中炎症相关基因表达, 提示新冠病毒可能激活非免疫细胞表达炎症相关基因, 尤其是人体成纤维细胞有可能是新冠病毒感染的重要靶细胞。特别地, HIS能激活新冠病毒受体ACE2, 有助于新冠病毒入侵细胞。

鉴于此, 新冠病毒HIS不仅通过激活炎症相关基因诱发细胞因子风暴, 而且可激活病毒受体ACE2表达促进新冠病毒感染。

2. 透明质酸是新冠肺炎临床症状的重要物质基础

透明质酸是一种酸性粘多糖, 其吸水能力是其自身分子量的1000倍。小分子透明质酸是重要的炎性介质, 其受体众多包括CD44和HABP2等可介导白细胞凋亡或纤溶酶原激活等生理过程。

研究人员发现HIS能激活透明质酸合成酶HAS2并诱导透明质酸积累, 而透明质酸的升高与新冠肺炎患者的淋巴细胞降低和肺部磨玻璃病变等临床症状密切相关。其中, 透明质酸与T淋巴细胞表面受体分子CD44的结合能引起激活的T细胞凋亡, 提示透明质酸升高或是新冠患者淋巴细胞降低的根本原因。此外, 仅用透明质酸处理就能使小鼠重现新冠患者肺部的CT影像学特征。

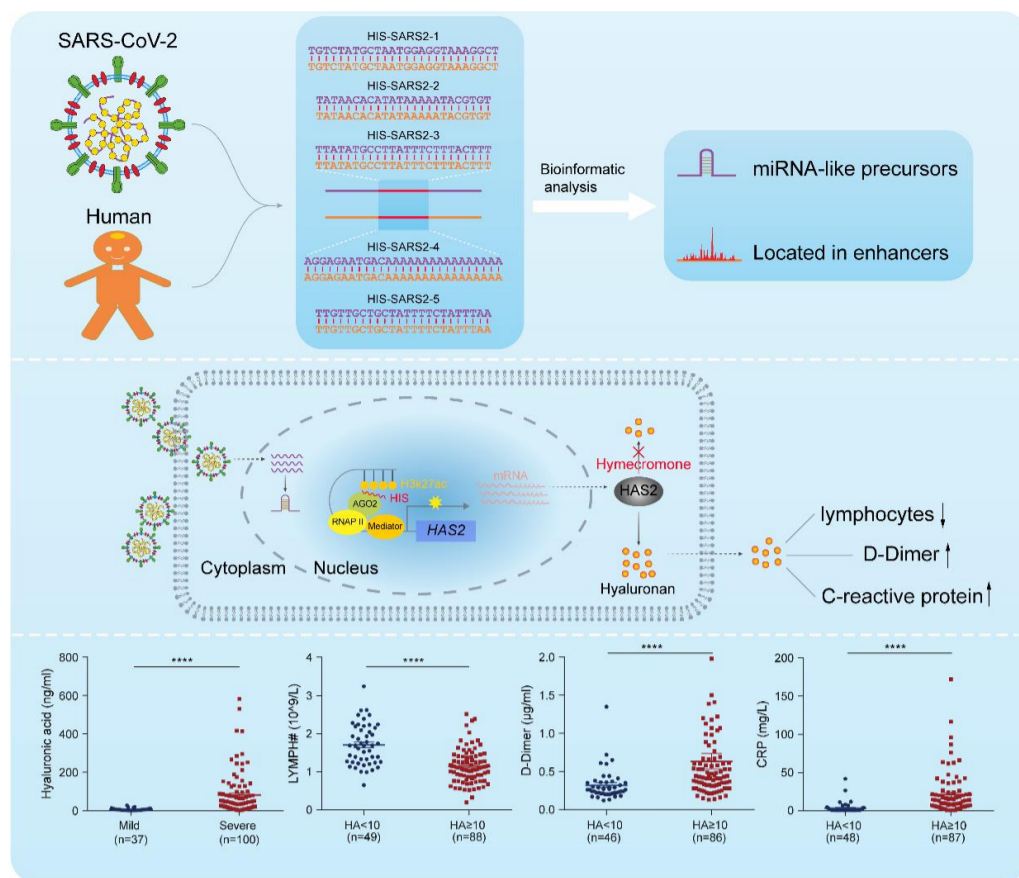
因此, HIS介导的透明质酸积累是新冠肺炎患者细胞因子风暴、淋巴细胞降低和肺部毛玻璃等临床症状的重要物质基础。

3. 抑制透明质酸合成及靶向新冠HIS是新冠治疗的全新策略

本研究揭示HIS是新冠病毒引起新冠肺炎的关键分子, 它能够通过靶向宿主增强子激活炎症相关基因 (如HAS2) 参与新冠肺炎的发生发展, 而透明质酸是新冠肺炎临床症状的物质基础。

研究人员发现, 4-MU及其对应上市药物羟甲香豆素 (Hymecromone) 可显著抑制新冠病毒HIS介导的透明质酸累积。作为香豆素衍生物, 4-MU是一种结构简单的天然产物, 其药理毒性低, 小鼠急性毒性LD50为5375 mg/kg, 安全性极高。

因此，羟甲香豆素对新冠肺炎治疗具有很好的应用前景。此外，研究人员发现靶向新冠病毒HIS的反义核苷酸能显著抑制HIS对炎症基因及HAS2的激活，提示靶向HIS的小核酸药物也是新冠治疗的可选药物。



本研究得到了我院徐建青教授团队和上海市公共卫生临床中心卢洪洲教授（现任职于深圳市第三人民医院）的大力支持。

原文链接：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396422000457>

友情链接

复旦常用站点

复旦院系链接

其他高校链接