

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.011

潜伏期相关核抗原在卡波西肉瘤发生及靶向治疗中的研究进展

Research progress of latency-associated nuclear antigen in the pathogenesis and targeted therapy of Kaposi's sarcoma

张盼盼¹ 综述; 王鹏², 康晓静² 审阅(1. 新疆医科大学 研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤性病科, 新疆皮肤病临床医学研究中心, 新疆皮肤病研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830001)

[摘要] 潜伏期相关核抗原(LANA)是卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)关键致癌蛋白,在卡波西肉瘤(KS)的多种致病途径中发挥重要作用,包括参与KSHV与宿主基因共复制、协助建立KSHV基因组表观遗传修饰、调节KSHV潜伏和裂解生命周期、协助宿主细胞逃避免疫监视、促进肿瘤血管生成、调节宿主细胞代谢等,通过影响KSHV和宿主细胞重编程促进KS的发生发展。LANA不仅可作为临床检测KSHV感染的免疫组织化学标志物,更有作为治疗靶点的潜在价值,目前已开展多项靶向LANA的研究,其中利用CRISPR/Cas9技术靶向编码LANA的ORF73基因、以结构为基础筛选及合成的LANA结合位点小分子抑制剂和LANA调节因子抑制剂在相关细胞和动物实验中显示出对KSHV相关恶性肿瘤的治疗潜力,针对LANA的靶点干预可能为及KSHV相关恶性肿瘤抗病毒治疗的新策略。

[关键词] 卡波西肉瘤;潜伏期相关核抗原;卡波西肉瘤相关疱疹病毒;CRISPR/Cas9;靶向治疗;小分子抑制剂

[中图分类号] R739.5; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)12-1136-06

卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)相关疱疹病毒(KS associated herpes virus, KSHV),又称人类疱疹病毒8型(human herpesvirus 8, HHV-8),是伽马疱疹病毒科的致癌病毒,具有潜伏和裂解双相病毒周期^[1]。KSHV是卡波西肉瘤和原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)的主要致病因素,其致病机制尚不完全明确。已知KSHV编码的多种致癌蛋白可通过抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和血管生成、诱导炎症反应和免疫逃逸等途径促进KS的发生^[2]。潜伏期相关核抗原(latency-associated nuclear antigen, LANA)是KSHV的关键致癌蛋白^[3],可与胞质LANA亚型通过参与KSHV与宿主基因共复制、协助建立KSHV基因组表观遗传修饰、调节KSHV潜伏和裂解生命周期,并协助宿主细胞逃避免疫监视、促进血管生成、调节宿主细胞代谢等促进KS发病。与其他疱疹病毒相似,KSHV在宿主细胞中建立潜伏感染的能力阻碍KS预防和治疗研究^[4]。目前KSHV相关抗病毒治疗主要为疱疹病毒DNA聚合酶抑制剂,部分抑制剂在组织培养中可有效抑制KSHV复制,而对KS及KSHV相关疾病基本无治疗效果,目前仍缺乏有效的KSHV抗病毒治疗方法^[5]。基于LANA在KS发病中的重要作用,本文综述了靶向LANA的探索性靶点治疗研究,在相关细胞和小鼠动物模型实验中,利用规律间隔成簇短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR)及相关蛋白9(CRISPR associated protein 9, Cas9)技术靶向编码LANA的基因及抑制

LANA结合位点和调节因子可导致KSHV感染细胞和相关恶性肿瘤的生长抑制,显示出LANA作为治疗靶点的潜力,这可能为KS及KSHV相关恶性肿瘤的治疗提供新的思路。

1 LANA对KSHV存活、潜伏和复制的调控

1.1 介导KSHV基因组与宿主基因组共复制

LANA由KSHV基因开放阅读框73(open reading frame 73, ORF73)编码,是潜伏期表达的致癌病毒蛋白之一^[6]。在潜伏期,KSHV基因组以游离体的形式存在,LANA作为“纽带”将游离体连接到宿主细胞染色质,其C末端DNA结合域以高度序列特异性的方式与KSHV末端重复序列(terminal repeat, TR)结合,N末端结构域通过与宿主染色质组蛋白H2A/H2B相互作用而结合在一起^[7]。这是KSHV基因组与宿主基因组共复制并分离到子细胞的结构基础,也是病毒潜伏感染的重要环节。此外,LANA与着丝粒蛋白F和细胞有丝分裂激酶Bub1的相互作用也有助于病毒游离体的维持^[8]。

DE LEO等^[9]进一步研究发现,LANA寡聚体结构是其与病毒TR区结合并招募起源识别复合体(origin recognition complex, ORC)的结构基础。ORC是一种宿主复制蛋白,协助KSHV复制,

[基金项目] 新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(No. 2021B03001)

[作者简介] 张盼盼(1999—),女,硕士生,主要从事皮肤恶性肿瘤相关研究,Email: 2748664871@qq.com

[通信作者] 康晓静, E-mail: drkangxj666@163.com

ZHANG 等^[10]的研究表明, 潜伏期 KSHV 复制依赖宿主复制蛋白, LANA 可通过与 ORC1-6、复制因子 C、微染色体维持复合体、拓扑异构酶 II β 、结构特异性识别蛋白 1 和增殖细胞核抗原等相互作用, 协助 KSHV 与宿主基因组共复制, 其中增殖细胞核抗原的招募依赖 LANA 调控宿主细胞的 N-MYC 下游调节基因 1 的高表达。

1.2 协助建立 KSHV 基因组表观遗传修饰

KSHV 潜伏期的建立基于对病毒基因表达有效且可逆的抑制。KSHV 感染宿主细胞后, 以表观遗传原态进入宿主细胞核, 对其基因组及相关组蛋白的表观遗传修饰对维持病毒潜伏期至关重要^[11]。LANA 可招募多种有助于表观遗传修饰的组蛋白和 DNA 修饰酶, 寡聚体结构是其与抑制性表观遗传标记 H3K27me3 和组蛋白甲基转移酶 ZEST 同源增强子 2 等相互作用的结构基础^[9]。

潜伏期 KSHV 基因组的不同位置可以发现与转录激活 (乙酰化 H3K9/K14 和 H3K4me3) 和抑制 (H3K9me3 和 H3K27me3) 相关的组蛋白尾部修饰^[8]。混合系白血病 1 蛋白是一种组蛋白甲基转移酶, 参与可激活 KSHV 基因组转录的激活性表观遗传修饰 H3K4me3 的沉积。TAN 等^[12]研究发现, LANA 通过剂量依赖的方式抑制混合系白血病 1 蛋白参与标记的能力, 抑制 H3K4me3 的沉积进而协助维持 KSHV 潜伏期。广泛的抑制性 H3K27me3 修饰是 KSHV 潜伏期的标志, 多梳蛋白抑制复合物参与建立 H3K27me3 修饰, GÜNTHER 等^[13]的研究发现, LANA 通过介导多梳蛋白抑制复合物招募协助建立广泛的 H3K27me3 修饰以维持病毒潜伏感染。溴结构域蛋白 2 (bromodomain-containing protein 2, BRD2) 和 BRD4 是溴结构域蛋白核转录因子家族的含溴多巴胺蛋白, 可以与 DNA 甲基转移酶 DNMT3a 作用, 并招募环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CBP) 和与 ORC1 结合的组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase binding to ORC1, HBO1) 到 KSHV TR 区, LANA 可通过与 BRD2 和 BRD4 相互作用, 协助建立 KSHV 表观遗传修饰, 维持 KSHV 潜伏感染^[8]。

1.3 调控 KSHV 潜伏和裂解生命周期

LANA 抑制潜伏期 KSHV 裂解复制。复制与转录激活因子 (replication and transcription activator, RTA) 是 KSHV 裂解期关键调控蛋白^[6]。在潜伏期, LANA 与 RTA 启动子结合从而抑制 RTA 表达^[14]。重组信号序列结合蛋白 J kappa (recombination signal sequence binding protein J kappa, RBPJ) 是 KSHV 裂解复制所必需的一种细胞蛋白, DI 等^[15]的研究表明,

LANA 可通过 let7a/RBPJ 信号抑制 RBPJ 与 RTA 结合, 抑制 KSHV 裂解复制。JUILLARD 等^[16]研究发现, LANA 的中间序列的酸性结构域序列, 可选择性地与包括 CBP 在内地的多种非乙酰化宿主蛋白结合, 抑制其乙酰酶和转录活性, 从而抑制 KSHV 裂解复制。

另一方面, LANA 及其细胞质亚型亦可促进 KSHV 裂解复制。低氧是肿瘤微环境的一个显著特征, 正常宿主细胞在低氧环境下停止细胞周期和 DNA 复制以储存能量, 而 KSHV 潜伏感染细胞则自发进行复制, 病毒周期向裂解期转变, SINGH 等^[17]的研究提示, LANA 通过稳定 DNA 复制相关蛋白激活低氧条件下 KSHV 裂解复制。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 是低氧环境下 KSHV 裂解复制的关键效应器, 肿瘤抑制因子 VHL (von Hippel-Lindau) 是 HIF-1 α 的负调节因子, LANA 可通过降解 VHL 维持 HIF-1 α 高表达, 促进 KSHV 裂解复制^[18]。此前已经发现, 细胞质 LANA 亚型通过阻断细胞质 DNA 传感器环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 触发的干扰素反应促进 KSHV 裂解复制。MARIGGIÒ 等^[19]进一步研究发现, cGAS 可在细胞质中招募 MRN (MRE11-RAD50-NBS1) 修复复合体的成员, 抑制其在细胞质 DNA 传感和 NF- κ B 通路激活中的作用, 促进 KSHV 的裂解复制。

2 LANA 对宿主细胞重编程的调控

2.1 协助被感染细胞逃避免疫识别

协助 KSHV 感染细胞逃避宿主免疫监视是 LANA 促进 KS 发病的模式之一。DABRAL 等^[20]研究发现, 编码 LANA 的 mRNA 形成 G-四链体结构可减少其自身的翻译, 抑制抗原提呈。同时该研究提示, LANA 可抑制 MHC I 类分子的提呈, 协助 KSHV 感染细胞逃避 CD8⁺ T 细胞的识别。CAI 等^[21]的研究结果提示, LANA 可通过抑制 MHC II 反式激活因子启动子转录, 下调 MHC II 的表达和提呈, 协助 KSHV 感染细胞逃避 CD4⁺ T 细胞的识别。上文提到的 LANA 酸性结构域可通过抑制 MHC I 类抗原的提呈调控宿主细胞逃避免疫识别^[16]。BROUSSARD 等^[22]的研究结果表明, LANA 可通过与碱性亮氨酸拉链蛋白、干扰素 β 启动子、cGAS 结合, 阻断固有免疫的干扰素反应, 细胞质 LANA 亚型也可通过阻断 cGAS/干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon gene, STING) 信号通路触发的干扰素反应, 协助 KSHV 感染细胞逃避免疫监视^[19]。此外, LANA 介导的 STAT6 分裂和随后的核移位诱导 STAT6 的结构性磷酸化,

可通过调控 IL-4/13-STAT6 信号转导协助宿主细胞逃避免疫监视^[23]。

2.2 促进 KS 血管生成

KS 是一种高度血管化的肿瘤,血管生成是肿瘤细胞存活的关键。含 YRPW 基序 1 的 Hes 相关家族 bHLH 转录因子 1 (Hes related family bHLH transcription factor with YRPW motif 1, HEY1) 是 Notch 信号通路的一个重要下游效应器,可促进血管发育。WANG 等^[24]的研究发现,LANA 可正向调控 HEY1 的表达,进而促进 KS 病理性血管生成。LANA 可通过诱导血管内皮生长因子 A 的表达和上调表皮生长因子样结构域 7 (epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7) 蛋白促进血管生成,其中 EGFL7 也称为血管内皮抑制素,属于表皮生长因子样结构域家族的生长因子,在上皮和内皮肿瘤中高度表达。THAKKER 等^[25]的研究表明,LANA 通过从 EGFL7 启动子中分离死亡结构域相关蛋白 6 促进 EGFL7 表达。RIVERA-SOTO 等^[26]的研究提示,LANA 可通过抑制细胞 miR-221、miR-222 增强 E26 转录因子 (E26 transformation-specific, ETS) 家族的 ETS-1 和 ETS-2 表达,其中 ETS-1 能够调节血管内皮生长因子受体-1、血管内皮生长因子受体-2 和 EGFL7 的表达,进而促血管生成。此外, HIF-1 α 是血管生成的正向调节因子,LANA 在低氧环境下维持 HIF-1 α 高表达可促进肿瘤的血管生成^[17]。

2.3 调控宿主细胞代谢

肿瘤组织与正常组织具有不同的代谢特征,随着对肿瘤代谢研究的不断深入,细胞代谢的改变被定义为肿瘤的标志^[27]。MYC 蛋白是一种转录因子,调控许多与糖酵解、谷氨酰胺分解以及脂肪酸和氨基酸的合成等细胞生长和代谢相关基因的表达。LO 等^[28]的研究结果表明,LANA 通过直接相互作用稳定 MYC,上调 MYC 的表达,参与细胞代谢调节。有氧糖酵解是肿瘤细胞的突出特征^[29],LO^[28]等的研究同时提示,KSHV 可促进被感染细胞的有氧糖酵解,提示有氧糖酵解对于 KSHV 感染细胞生存的必要性,而 HIF-1 α 可调控许多与有氧糖酵解及脂肪酸合成相关基因的转录,LANA 上调 HIF-1 α 高表达可促进 KSHV 感染细胞糖酵解^[18]。肿瘤抑制蛋白 p53 与肿瘤发生密切相关^[30],并可调节细胞糖酵解途径。PRUSINKIEWICZ 等^[31]研究发现,LANA 可以与 p53 相互作用,上调 KSHV 感染细胞的糖酵解,抑制 p53 介导的细胞凋亡,增加宿主染色体不稳定性,从而促进肿瘤发生。LANA 中间酸性结构域序列优先与未乙酰化 p53 结合可能促进了这一过程^[16]。多胺(腐胺、亚精胺和精胺)是细胞中关键的代谢产物,在肿瘤中常见其异常上调。FICHES 等^[32]研究发现,LANA 通过

调控 MYC 蛋白调控多胺合成途径限速酶鸟氨酸脱羧酶 1 高表达,上调 KSHV 潜伏感染细胞中多胺代谢。

3 靶向 LANA 的 KSHV 相关肿瘤抗病毒治疗新策略

KSHV 是 KS 和 PEL 的主要致病因素^[33],其在大部分 KS 和 PEL 细胞中为潜伏感染状态^[34]。目前普遍认为 KS 来源于内皮细胞,PEL 来源于 KSHV 感染的 B 细胞^[10]。KS 细胞在体外培养中会出现病毒游离体的丢失,无法维持 KSHV 持续潜伏感染,而 PEL 细胞在体外培养中不会出现病毒游离体的缺失,故其是目前研究 KSHV 感染的主要细胞,其中 BCBL-1 细胞是现存的最具特征性的 PEL 来源的细胞^[35]。KS 细胞缺乏体外培养模型,PEL 细胞中的研究结果可为 KS 的研究提供参考。

3.1 靶向编码 LANA 的 ORF73

近年来,CRISPR 及其衍生的 CRISPR/Cas9 技术因其精准的基因编辑功能被大量应用在分子生物学研究、基因编辑和基因治疗领域。目前,利用 CRISPR/Cas9 靶向 KSHV 病毒基因的相关研究主要聚焦于靶向 ORF73,破坏 LANA 在 KSHV 游离体和宿主基因组中的“纽带”作用。该系统介导 KSHV 游离体从被感染细胞中的清除,或可成为 KSHV 相关疾病抗病毒治疗新策略。

KS 主要源于内皮细胞。TSO 等^[4]以复制缺陷的 5 型腺病毒作为载体,利用 CRISPR/Cas9 靶向 KSHV 潜伏感染的非洲绿猴 (*Cercopithecus aethiops*) 肾上皮细胞 Vero219 和人类内皮细胞 L1T2 细胞中 ORF73,体外实验结果表明,在转染后第 32 天 Vero219 细胞中 KSHV 游离体减少了 77%,L1T2 细胞中 KSHV 游离体减少了 86%,ORF73 精准靶向阻碍了 KSHV 的潜伏感染,且失去 KSHV 游离体既不会影响被感染细胞的存活,也不会影响其基因组复制动力学。但实验所用永生化细胞的生存不依赖于 KSHV,需要进一步研究病毒游离体缺失对 KSHV 感染细胞的影响。HADDAD 等^[36]利用 CRISPR/Cas9 技术在人肾癌 SLK 细胞中靶向病毒 ORF73,进一步研究病毒游离体缺失对被感染细胞的影响,结果与上述研究一致,靶向 ORF73 导致细胞中 LANA 表达显著减少,介导的病毒游离体的缺失不会诱导 KSHV 裂解复制。

PEL 细胞主要源于 B 细胞,LANA 在 PEL 细胞中的表达抑制可使 KSHV 感染转化为恶性状态的细胞恢复到“正常状态”,提示 KSHV 诱导的细胞恶性转化可能取决于病毒基因组的存在。JU 等^[37]以脂质体为载体介导 CRISPR/Cas9 靶向潜伏感染的 PEL BCBL1 细胞中 ORF73,发现与细胞增殖失控、接触抑制丧失、迁移效应增强的对照组细胞相比,敲除 LANA 基

因后的两组实验细胞中分别有60%和70%的细胞受到增殖抑制,21%和28%的细胞被诱导凋亡。这一实验结果提示,病毒基因靶向在PEL和KSHV相关疾病体内治疗中的潜力。

KSHV在宿主细胞中的终生潜伏感染是KS治疗的主要障碍。以上研究结果提示,CRISPR/Cas9在开发靶向LANA基因ORF73以清除KSHV病毒感染的靶点治疗方面的潜力,目前相关实验仍处于初步细胞实验阶段,递送介质和靶外活动问题仍有待解决。

3.2 靶向LANA的小分子抑制剂

LANA在KSHV促进KS发生中起关键作用,且无人类同源基因,使其成为开发小分子抑制剂治疗KS及KSHV病毒相关疾病的重要靶点^[38]。相关小分子抑制剂研究主要针对其作为“纽带”连接宿主基因组及KSHV DNA结合的两个位点。KIRSCH等^[39]制作了一段咪唑苯胺片段作为LANA结合子的衍生物,在LANA与KSHV病毒TR区结合破坏实验中显示出剂量依赖活性,它能够取代病毒DNA与LANA结合,破坏LANA介导的KSHV的潜伏感染。这一实验为基于结构靶向破坏LANA与基因组结合位点的小分子抑制剂研究提供参考。在此基础上进一步对该咪唑苯胺片段进行化学修饰得到其衍生物,其中化合物“50a”抑制LANA与病毒TR区LANA结合位点1结合的效力增加7倍,化学驱动的方法显著提高抑制剂的抑制效率,为靶向LANA抑制剂的研究提供了一个新的方向^[40]。以上研究均以破坏LANA与病毒DNA的连接为目的,YAKUSHIJI等^[41]为研究破坏LANA与宿主基因的连接,以LANA的N末端与宿主组蛋白H2A和H2B上的酸性斑块结合的结构为基础,合成相应的多个线性或环性肽与LANA竞争结合宿主组蛋白H2A和H2B二聚体,结果提示“环肽12”或由于其空间结构更接近LANA的N端 β -发夹二级结构而表现出最强的抑制活性(在100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下抑制84%),可以剂量依赖的方式与LANA竞争与宿主核小体结合。这提示“环肽12”可作为一种化学支架进一步开发基于LANA与宿主核小体结合的小分子抑制剂。

已有小分子抑制剂用于细胞实验研究其肿瘤治疗潜力。CALDERON等^[42]针对LANA与病毒DNA结合位点从已有药物中筛选出受体酪氨酸激酶抑制剂木利替尼(mubritinib),其可在细胞实验中抑制LANA与病毒DNA结合,并可诱导PEL细胞凋亡,但实验中木利替尼在远低于破坏LANA与KSHV DNA结合所需的浓度时即可抑制PEL细胞增殖,这可能与细胞线粒体氧化磷酸化功能被抑制有关。如前所述,LANA可调节KSHV感染细胞包括糖酵解在内的

多条代谢途径,木利替尼抑制细胞线粒体氧化磷酸化是否与LANA调节细胞代谢的途径相关有待进一步研究。

3.3 靶向LANA表达调节因子的小分子抑制剂

LANA可上调KSHV感染细胞多胺代谢已在前面阐述。CHOI等^[43]的研究表明,在KSHV感染的内皮细胞和PEL细胞中抑制亚精胺介导的真核生物起始因子5A(eukaryotic initiation factor 5A, eIF5A)过度表达减少潜伏期LANA的翻译,导致体外和体内KSHV转化细胞死亡增加。eIF5A激活抑制剂N¹鸟苷-1,7-二氨基庚烷在体外BCBL-1细胞和异种移植小鼠模型中显著抑制LANA的表达,并可诱导PEL细胞凋亡。此外,热激蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)是LANA的重要调节因子,抑制HSP90可加速LANA的降解,基于这一机制,几种HSP90抑制剂已被用于KSHV恶性肿瘤细胞和小鼠模型的研究。在使用HSP90抑制剂(PU-H71、AUY922、BIIB021、NVP-BEP800或17-DMAG)处理的KSHV阳性细胞中LANA被降解,PEL细胞增殖被抑制并被诱导凋亡,同时,PU-H71、BIIB021和AUY922可抑制异种移植瘤小鼠模型中PEL肿瘤的进展^[5]。

相对于以结构为基础的小分子抑制剂筛选或合成,LANA表达调控因子抑制剂似乎在细胞实验和小鼠模型中显示出更显著的肿瘤生长抑制效应,这是否与其同时阻断LANA与KSHV和宿主染色质连接,并抑制LANA介导的多种致病途径相关,仍需进一步研究。总之,靶向LANA表达调控因子为研究者针对LANA开发小分子抑制剂提供了另一研究方向,为靶向LANA治疗KS的研究提供了参考。

4 结 语

在KSHV与被感染宿主细胞相互作用的过程中,LANA参与KSHV与宿主基因共复制、协助建立KSHV基因组表观遗传修饰、调节KSHV潜伏和裂解生命周期,并协助宿主细胞逃避免疫监视、促进血管生成、调节宿主细胞代谢,这与KSHV相关恶性肿瘤的发病密切相关。基于LANA在KS等KSHV相关恶性肿瘤发生发展中的关键作用,目前已开展多项针对LANA的CRISPR/Cas9系统靶向和小分子抑制剂的研究,初步实验显示出靶向LANA具有清除KSHV游离体潜伏感染的潜力。针对LANA的靶点干预或成为KS及KSHV相关恶性肿瘤抗病毒治疗的新策略。目前靶向LANA相关研究多处于细胞实验阶段,相对于目前研究中广泛应用的2D细胞培养模型,类器官(patient-derived organoid, PDO)是利用干细胞、成体细胞或者肿瘤组织细胞模拟其在体内

的生长环境并在体外进行3D培养得到的具有一定空间结构以及组织形态的器官样结构,其中肿瘤患者来源的PDO模型为研究免疫细胞与肿瘤细胞相互作用提供了可行方案^[44]。目前靶向LANA的相关研究未提示与宿主免疫相关的实验结果,而KS的发病与宿主免疫状态密切相关^[45],靶向LANA的进一步体外研究或可在3D培养模型中进行以更好地显示靶向LANA对于细胞代谢及宿主免疫的影响,期待在靶向LANA的细胞实验和动物模型研究中看到有关宿主免疫的相关内容。

【参 考 文 献】

- [1] LOPES A O, MARINHO P D N, MEDEIROS L D S, *et al.* Human gamma herpes virus 8 oncogenes associated with Kaposi's sarcoma [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7203[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806208/>. DOI:10.3390/ijms23137203.
- [2] JARY A, VEYRI M, GOTHLAND A, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, the etiological agent of all epidemiological forms of Kaposi's sarcoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6208[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944828/>. DOI:10.3390/cancers13246208.
- [3] KIM Y J, KIM Y, KUMAR A, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen dysregulates expression of MCL-1 by targeting FBW7[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009179[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816990/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1009179.
- [4] TSO F Y, WEST J T, WOOD C. Reduction of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency using CRISPR-Cas9 to edit the latency-associated nuclear antigen gene[J/OL]. *J Virol*, 2019, 93(7): e02183-e02118[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651362/>. DOI:10.1128/JVI.02183-18.
- [5] NAIMO E, ZISCHKE J, SCHULZ T F. Recent advances in developing treatments of Kaposi's sarcoma herpesvirus-related diseases[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(9): 1797[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705286/>. DOI:10.3390/v13091797.
- [6] CESARMAN E, DAMANIA B, KROWN S E, *et al.* Kaposi sarcoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 9. DOI:10.1038/s41572-019-0060-9.
- [7] VLADIMIROVA O, DE LEO A, DENG Z, *et al.* Phase separation and DAXX redistribution contribute to LANA nuclear body and KSHV genome dynamics during latency and reactivation[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009231[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7943007/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1009231.
- [8] DE LEO A, CALDERON A, LIEBERMAN P M. Control of viral latency by episome maintenance proteins[J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28(2): 150-162. DOI:10.1016/j.tim.2019.09.002.
- [9] DE LEO A, DENG Z, VLADIMIROVA O, *et al.* LANA oligomeric architecture is essential for KSHV nuclear body formation and viral genome maintenance during latency[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007489[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364946/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1007489.
- [10] ZHANG F, LIANG D G, LIN X X, *et al.* NDRG1 facilitates the replication and persistence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by interacting with the DNA polymerase clamp PCNA [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(2): e1007628[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411202/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1007628.
- [11] BROUSSARD G, DAMANIA B. Regulation of KSHV latency and lytic reactivation[J/OL]. *Viruses*, 2020, 12(9): 1034[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957532/>. DOI:10.3390/v12091034.
- [12] TAN M, LI S J, JUILLARD F, *et al.* MLL1 is regulated by KSHV LANA and is important for virus latency[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(22): 12895-12911[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8682764/>. DOI:10.1093/nar/gkab1094.
- [13] GÜNTHER T, FRÖHLICH J, HERRDE C, *et al.* A comparative epigenome analysis of gammaherpesviruses suggests Cis-acting sequence features as critical mediators of rapid polycomb recruitment[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(10): e1007838[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6932816/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1007838.
- [14] SIMPSON S, FICHES G, JEAN M J, *et al.* Inhibition of Tip60 reduces lytic and latent gene expression of Kaposi's sarcoma-associated Herpes virus (KSHV) and proliferation of KSHV-infected tumor cells[J/OL]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 788[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740418/>. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00788.
- [15] DI C H, ZHENG G X, ZHANG Y H, *et al.* RTA and LANA competitively regulate let-7a/RBPJ signal to control KSHV replication[J/OL]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 804215[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8777081/>. DOI: 10.3389/fmicb.2021.804215.
- [16] JUILLARD F, DE MIRANDA M P, LI S J, *et al.* KSHV LANA acetylation-selective acidic domain reader sequence mediates virus persistence[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(36): 22443-22451[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486799/>. DOI:10.1073/pnas.2004809117.
- [17] SINGH R K, LAMPLUGH Z L, LANG F C, *et al.* KSHV-encoded LANA protects the cellular replication machinery from hypoxia induced degradation[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(9): e1008025. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008025.
- [18] SINGH R K, BOSE D, ROBERTSON E S. HIF1 α -regulated expression of the fatty acid binding protein family is important for hypoxic reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. *J Virol*, 2021, 95(12): e02063-e02020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789996/>. DOI:10.1128/jvi.02063-20.
- [19] MARIGGIÒ G, KOCH S, ZHANG G G, *et al.* Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV) Latency-Associated Nuclear Antigen (LANA) recruits components of the MRN (Mre11-Rad50-NBS1) repair complex to modulate an innate immune signaling pathway and viral latency[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(4): e1006335[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415203/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006335.
- [20] DABRAL P, BABU J, ZAREIE A, *et al.* LANA and hnRNP A1 regulate the translation of LANA mRNA through G-quadruplexes[J/OL]. *J Virol*, 2020, 94(3): e01508-e01519[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000962/>. DOI:10.1128/JVI.01508-19.
- [21] CAI Q L, BANERJEE S, CERVINI A, *et al.* IRF-4-mediated CIITA transcription is blocked by KSHV encoded LANA to inhibit MHC

- II presentation[J/OL]. PLoS Pathog, 2013, 9(10): e1003751[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814934/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1003751.
- [22] BROUSSARD G, DAMANIA B. KSHV: immune modulation and immunotherapy[J/OL]. Front Immunol, 2019, 10: 3084[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025529/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.03084.
- [23] KARABAJAKIAN A, RAY-COQUARD I, BLAY J Y. Molecular mechanisms of kaposi sarcoma development[J/OL]. Cancers, 2022, 14(8): 1869[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454776/>. DOI:10.3390/cancers14081869.
- [24] WANG X, HE Z H, XIA T, *et al.* Latency-associated nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus promotes angiogenesis through targeting Notch signaling effector Heyl[J]. Cancer Res, 2014, 74(7): 2026-2037. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1467.
- [25] THAKKER S, STRAHAN R C, SCURRY A N, *et al.* KSHV LANA upregulates the expression of epidermal growth factor like domain 7 to promote angiogenesis[J]. Oncotarget, 2018, 9(1): 1210-1228. DOI:10.18632/oncotarget.23456.
- [26] RIVERA-SOTO R, DAMANIA B. Modulation of angiogenic processes by the human gammaherpesviruses, Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J/OL]. Front Microbiol, 2019, 10: 1544 [2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354653/>. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01544.
- [27] MAGON K L, PARISH J L. From infection to cancer: how DNA tumour viruses alter host cell central carbon and lipid metabolism [J/OL]. Open Biol, 2021, 11(3): 210004[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653084/>. DOI:10.1098/rsob.210004.
- [28] LO A K, DAWSON C W, YOUNG L S, *et al.* The role of metabolic reprogramming in γ -herpesvirus-associated oncogenesis[J]. Int J Cancer, 2017, 141(8): 1512-1521. DOI:10.1002/ijc.30795.
- [29] 乔万佳, 刘小军. T细胞糖代谢重编程与抗肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(1): 75-79. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.012.
- [30] FRANCIES F Z, DLAMINI Z. Aberrant splicing events and epigenetics in viral oncogenomics: current therapeutic strategies[J/OL]. Cells, 2021, 10(2): 239[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33530521/>. DOI:10.3390/cells10020239.
- [31] PRUSINKIEWICZ M A, MYMRYK J S. Metabolic control by DNA tumor virus-encoded proteins[J/OL]. Pathogens, 2021, 10(5): 560[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888817/>. DOI: 10.3390/pathogens10050560.
- [32] FICHES G N, WU Z Y, ZHOU D W, *et al.* Polyamine biosynthesis and eIF5A hypusination are modulated by the DNA tumor virus KSHV and promote KSHV viral infection[J/OL]. PLoS Pathog, 2022, 18(4): e1010503[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9094511/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1010503.
- [33] KUMAR A, LYU Y Z, YANAGIHASHI Y, *et al.* KSHV episome tethering sites on host chromosomes and regulation of latency-lytic switch by CHD4[J/OL]. Cell Rep, 2022, 39(6): 110788[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9153692/>. DOI:10.1016/j.celrep.2022.110788.
- [34] WEN K W, WANG L, MENKE J R, *et al.* Cancers associated with human gammaherpesviruses[J]. FEBS J, 2021: 2021Sep18;10.1111/febs.16206[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536980/>. DOI:10.1111/febs.16206.
- [35] LANDIS J T, TUCK R, PAN Y, *et al.* Evidence for multiple subpopulations of herpesvirus-latently infected cells[J/OL]. mBio, 2022: e0347321[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725583/>. DOI:10.1128/mbio.03473-21.
- [36] HADDAD C O, KALT I, SHOVMAN Y, *et al.* Targeting the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome with the CRISPR-Cas9 platform in latently infected cells[J/OL]. Virol J, 2021, 18(1): 56[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7966637/>. DOI:10.1186/s12985-021-01527-x.
- [37] JU E G, LI T T, RAMOS DA SILVA S, *et al.* Reversible switching of primary cells between normal and malignant state by oncogenic virus KSHV and CRISPR/Cas9-mediated targeting of a major viral latent protein[J]. J Med Virol, 2021, 93(8): 5065-5075. DOI: 10.1002/jmv.27046.
- [38] MESSICK T E, TOLVINSKI L, ZARTLER E R, *et al.* Biophysical screens identify fragments that bind to the viral DNA-binding proteins EBNA1 and LANA[J/OL]. Molecules, 2020, 25(7): 1760 [2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290261/>. DOI: 10.3390/molecules25071760.
- [39] KIRSCH P, JAKOB V, OBERHAUSEN K, *et al.* Fragment-based discovery of a qualified hit targeting the latency-associated nuclear antigen of the oncogenic Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8[J]. J Med Chem, 2019, 62(8): 3924-3939. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01827.
- [40] KIRSCH P, STEIN S C, BERWANGER A, *et al.* Hit-to-lead optimization of a latency-associated nuclear antigen inhibitor against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infections[J/OL]. Eur J Med Chem, 2020, 202: 112525[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634628/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112525.
- [41] YAKUSHIJI F, ISHIKAWA A, KATSUYAMA A, *et al.* Development of cyclic peptide derivatives from the N-terminal region of LANA for targeting the nucleosome acidic patch[J/OL]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(2): 126839[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31848042/>. DOI:10.1016/j.bmcl.2019.126839.
- [42] CALDERON A, SOLDAN S S, DE LEO A, *et al.* Identification of Mubritinib (TAK 165) as an inhibitor of KSHV driven primary effusion lymphoma via disruption of mitochondrial OXPHOS metabolism[J]. Oncotarget, 2020, 11(46): 4224-4242. DOI:10.18632/oncotarget.27815.
- [43] CHOI U Y, LEE J J, PARK A, *et al.* Herpesvirus-induced spermidine synthesis and eIF5A hypusination for viral episomal maintenance [J/OL]. Cell Rep, 2022, 40(7): 111234[2022-08-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9494279/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111234.
- [44] 罗建华, 刘秋燕. 肿瘤免疫研究新平台——肿瘤组织微环境类器官研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(2): 142-149. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.009.
- [45] TOURLAKI A, BENZECRY V, VERALDI S, *et al.* Iatrogenic Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib: a case report [J]. J Dermatol, 2020, 47(2): e38-e39[2022-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829460/>. DOI:10.1111/1346-8138.15176.

[收稿日期] 2022-08-16 [修回日期] 2022-11-02

[本文编辑] 党瑞山