

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.011

卡波西肉瘤相关疱疹病毒诱导代谢重编程的致瘤机制研究进展

Research progress in the tumorigenic mechanism of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced metabolic reprogramming

石横英¹综述;王鹏²,康晓静²审阅(1.新疆大学 生命科学与技术学院,新疆 乌鲁木齐 830046;2.新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤性病科,新疆皮肤性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] 卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)是一种与多种类型人类恶性肿瘤密切相关的致癌 γ 疱疹病毒。KSHV相关肿瘤的抗病毒药物局限,患者对常用的抗病毒药物存在明显的异质性,且并不总是对KSHV诱发的疾病有效,因此亟需寻找不同分子机制的合适靶点来治疗KSHV相关疾病。KSHV通过基因及编码的致癌蛋白、信号通路直接或间接调控糖酵解代谢与氨基酸代谢,通过促进脂肪酸合成和过氧化物酶体对脂质代谢进行调控,进而促进KSHV潜伏裂解期病毒粒子复制、存活、转化和诱导血管生成等影响肿瘤的发生和治疗效果。此外,靶向KSHV诱导代谢过程中的基因、信号通路、代谢调节因子和代谢物在有关体内体外实验的研究中,有显著的抗病毒和抑瘤效果,表现出具有成为治疗靶点的潜力。对KSHV诱导代谢重编程的致瘤作用及机制的认识可以为其相关疾病的治疗提供理论依据。本文对KSHV诱导糖酵解代谢、氨基酸代谢和脂质代谢发生的异常改变和分子机制,以及基于KSHV诱导代谢重编程的相关潜在治疗靶点进行了综述。

[关键词] 卡波西肉瘤相关疱疹病毒;卡波西肉瘤;代谢重编程;致瘤机制;靶向治疗

[中图分类号] R739.5; R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0392-05

卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)也称为人类疱疹病毒8型^[1],是卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma, KS)、原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)和多中心型卡斯尔曼病的病原体^[2-4]。KSHV可在宿主体内建立终身无症状潜伏感染和裂解再激活双生命周期,在大部分感染的细胞中始终保持潜伏状态,这对KSHV诱导的相关肿瘤的治疗构成了极大的阻碍^[5-7]。目前,KSHV相关肿瘤抗病毒治疗主要有靶向病毒生命周期的抗病毒药物和靶向KSHV复制的抑制剂,在大多数情况下并不能产生令人满意的临床治疗效果^[8],因此亟需研发更多可能的治疗途径。研究^[9]表明,代谢抑制剂在抗肿瘤研究中有了新的突破,谷氨酰胺酶抑制剂CD-839表现出巨大的治疗潜力,目前已进入II期临床研究。这为KSHV相关肿瘤抗病毒治疗提供了新方向。有研究^[10-11]在KSHV诱导代谢重编程过程发现有价值的潜在治疗靶点,如病毒FLICE抑制蛋白(viral FLICE inhibitory protein, vFLIP)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、脂氧素A4(lipoxin A4, LXA4)等在相关细胞和动物模型中表现出显著的抗病毒和抑瘤效果。本文对KSHV诱导代谢重编程的致瘤机制及其相关治疗靶点的潜在价值进行综述,旨在为KSHV相关肿瘤抗病毒的靶向治疗

提供新的思路。

1 KSHV诱导宿主糖酵解代谢

1.1 调控糖酵解促进肿瘤的发生与生长

KSHV在潜伏感染期间,通过基因编码的病毒干扰素调节因子1(viral interferon regulatory factor 1, vIRF1)、K5蛋白和vFLIP在糖酵解过程中发挥重要的调控作用。研究^[12]表明,由KSHV K9基因编码的vIRF1上调和募集E3泛素连接酶Kelch样家族蛋白3,通过泛素-蛋白酶体途径降解核不均一核糖核蛋白Q1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q1, hnRNP Q1)破坏hnRNP Q1中甘油磷酸二酯酶结构域1 mRNA的稳定性,诱导有氧糖酵解的发生。KSHV编码的K5作为病毒E3泛素连接酶,能增加有氧糖酵解和乳酸的产生,并通过调控宿主细胞生长因子结合受体酪氨酸激酶的内吞作用促进肿瘤发生^[13]。一般来说,病毒会通过增加葡萄糖摄取和招募信号转导途径增加各种葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)的表达来调节糖酵解代谢^[14]。但KSHV在应激条件下,糖酵解受到抑制,通过激活其

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(No.2022D01D23);新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(No.2021B03001)

[作者简介] 石横英(1998—),女,硕士生,主要从事生物化学与分子生物学研究。E-mail: 133595419@qq.com

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

他代谢途径实现病毒粒子的最佳复制。ZHU等^[15]通过KSHV诱导的原代大鼠间充质干细胞转化模型发现, KSHV编码的miRNA和ORF71基因编码的vFLIP激活NF- κ B下调GLUT1和GLUT3而增强AKT和NF- κ B信号抑制细胞的有氧糖酵解和氧化磷酸化以适应肿瘤微环境的变化, 对于维持肿瘤细胞的增殖和存活至关重要。

1.2 HIF-1 α 诱导血管生成、促进KSHV裂解复制

缺氧是肿瘤微环境的显著特征。大量研究结果^[16-17]表明, HIF-1 α 是一种代谢调节因子。通过上调HIF, KSHV重新编程受感染的细胞, 诱导血管生成^[18]。MA等^[19]的研究结果表明, KSHV感染内皮细胞时, HIF-1 α 的代谢效应因子丙酮酸激酶2会上调, 这是维持细胞有氧糖酵解所必需的, 同时表明丙酮酸激酶2调控病毒G蛋白偶联受体(virus G protein-coupled receptor, vGPCR)诱导血管内皮生长因子旁分泌并促进KS的发生。SINGH等^[20]通过RNA测序分析KSHV阴性和阳性的BJAB细胞HIF-1 α 的表达, 结果表明vGPCR会调控HIF-1 α 蛋白的稳定, 从而导致KSHV相关的Warburg效应发生变化并促进KSHV裂解复制。KUMAR等^[21]的研究结果表明, KSHV编码的vCyclin调节KSHV阳性细胞中HIF-1 α 的溶酶体降解途径, 促进KSHV缺氧条件下的DNA复制。

2 KSHV诱导宿主氨基酸代谢重编程

2.1 调控谷氨酰胺代谢促进KSHV增殖和转化

谷氨酰胺是肿瘤细胞快速增殖过程中的重要氨基酸^[22], 可以整合到多种代谢途径中, KSHV介导的MYC功能上调的主要结果之一是促进谷氨酰胺代谢^[23]。但KSHV诱导细胞转化过程中调节谷氨酰胺代谢途径的基因目前尚不完全清楚, 大部分研究集中在KSHV诱导代谢的关键酶上。研究^[24]发现, 在KSHV转化的原代大鼠间充质干细胞中上调谷氨酰胺酶2、谷氨酸脱氢酶1和谷草转氨酶2, 从而促进谷氨酰胺代谢, 依赖这种机制来促进KSHV转化细胞的增殖和存活。谷氨酰胺代谢通常会与瓜氨酸-一氧化氮(NO)循环相结合。HERRERA-ORTÍZ等^[25]研究表明, NO在KSHV裂解复制期间产生, 抑制NO的产生会减少KSHV mRNA和蛋白质的表达。LI等^[26]研究发现, KSHV通过编码miRNA来上调瓜氨酸-NO循环中的关键酶精氨酸琥珀酸合酶1的合成, 促进KSHV介导的STAT3信号通路途径而增强细胞的增殖和转化。

2.2 调控多胺代谢、脯氨酸促进KSHV潜伏期感染和建立

多胺的稳态对维持体内正常细胞的增殖至关重要。KSHV是一种致癌病毒, 可导致宿主多胺代谢发生改变, 从而有利于KSHV相关恶性肿瘤的发展^[27-28]。在KSHV潜伏期, 上调鸟氨酸脱羧酶1(ornithine decarboxylase1, ODC1)和脱氧苏氨酸合酶, 同时羟腐胺赖氨酸化eIF5A(hypusinated eIF5A, hy-eIF5A)增加, 在KSHV的裂解再激活期eIF5A被羟腐胺赖氨酸化调节, 细胞内ODC1和多胺减少, 进一步促进KSHV在潜伏期的感染^[28]。CHOI等^[29]通过3D细胞培养发现, KSHV的感染改变了宿主亚精胺代谢, 使得hy-eIF5A的合成增加, 从而增强KSHV潜伏期相关核抗原(latency-associated nuclear antigen, LANA)的合成, 以维持KSHV在潜伏期基因组游离体的形式, 这对KSHV感染细胞的转化和潜伏期的建立至关重要。有研究^[28]表明, ODC1基因的表达受到c-MYC的转录调控, 而c-MYC由LANA上调。CHOI等^[30]进一步通过代谢组学分析KSHV K1癌蛋白与宿主吡咯啉-5-羧酸还原酶相互作用增加细胞脯氨酸的浓度, 促进3D培养细胞的增殖和裸鼠肿瘤细胞的发生与增殖。

3 KSHV诱导宿主脂质代谢重编程

3.1 调控脂肪酸代谢促进KSHV潜伏期存活和再激活

脂肪酸是能量代谢的另外一个重要途径, 在感染了KSHV的人微血管内皮细胞和长期感染端粒酶永生化的脐静脉血管内皮细胞中可以观察到脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)mRNA的表达增加^[31]。KS活检组织的RNA测序分析结果显示, 与正常组织相比, KS相关的FASN和脂质代谢基因显著下调^[32]。这表明FASN和脂质代谢对KSHV潜伏感染期的存活很重要, 但是KS的代谢水平在患者样本中可能有所不同。细胞在缺氧条件下的多种生理活动会被抑制。SINGH等^[33]研究表明, 在缺氧条件下, KSHV可稳定HIF-1 α 并重新编程细胞代谢, 特别是脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)家族中的成员FABP1、FABP4和FABP7。KSHV通过vGPCR和LANA上调HIF-1 α 驱动FABP基因转录的上调, 而通过RNA干扰抑制FABP会对依赖缺氧的病毒再激活产生不利的影

3.2 调控过氧化物酶体促进KSHV致瘤和潜伏期感染

过氧化物酶体在细胞内的脂质代谢和信号转导中起关键作用, KSHV潜伏期间会导致内皮细胞过氧化物酶体的数量增加^[1]。vFLIP可通过过氧化物酶体生物合成因子19依赖性方式靶向过氧化物酶体, 从而产生致瘤作用^[34]。TSO等^[32]利用体外培养研究KSHV对细胞的影响, 通过病变的转录组学数据与体

外研究进行比较,发现葡萄糖代谢和脂肪酸储存的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的下调。SYCHEV等^[1]的研究表明,包括ATP结合盒亚家族D成员3和酰基辅酶A氧化酶1参与过氧化物酶体长链脂肪酸脂质代谢是KSHV潜伏感染所必需的。

4 靶向KSHV诱导代谢的相关治疗

4.1 基于靶基因抑制剂的治理

针对调控过程中的潜在靶点,有研究^[35]使用糖类类似物抑制糖酵解和N-糖基化可以降低病毒结构糖蛋白的表达,进而抑制iSLK.8细胞中的KSHV复制和病毒粒子的产生。一项研究^[36]通过设计NF- κ B信号涉及的支架蛋白NEMO模拟物,该模拟物与vFLIP结合可抑制NF- κ B信号转导,并延缓PEL异种移植模型中肿瘤的生长。结果表明,抑制某一关键通路可能代表一个有吸引力的治疗靶点。缺氧和缺氧介导的信号转导在KSHV糖酵解和脂质代谢中起着重要作用。研究^[16]表明,HIF-1 α 抑制剂PX-478可显著抑制培养中PEL细胞的增殖,表明HIF-1 α 可能是治疗该病的合适靶标。另一研究结果^[37]显示,通过棘霉素同时抑制MYC和HIF-1 α 可抑制体外培养的KSHV阳性BJAB细胞的增殖和体内KS或PEL异种移植小鼠模型中肿瘤细胞增殖;同时,棘霉素治疗还诱导病毒裂解基因表达,而不增加KSHV相关恶性肿瘤中潜伏感染性病毒粒子的产生。这一结果表明,双靶向MYC和HIF-1 α 可能是治疗KSHV相关肿瘤的一种新策略。

4.2 基于CRISPR/Cas9技术的治理

由于KSHV miRNA和LANA在代谢调控中的重要作用^[38],利用CRISPR/Cas9直接编辑KSHV感染的PEL细胞中单个KSHV miRNA的DNA序列,发现病毒裂解基因的表达和宿主细胞基因表达的改变^[39]。使用CRISPR/Cas9编辑LANA,使得上皮细胞和内皮细胞中LANA mRNA和蛋白质的表达显著降低^[40];敲除潜伏基因LANA导致KSHV转化的大鼠胚胎肾间充质前体细胞从恶性状态恢复到“正常状态”^[41]。这些研究表明,一种重要的病毒基因和蛋白可能是有效消除病毒持续感染的可行策略,同时利用CRISPR/Cas9技术进一步扩展了针对KSHV潜伏期的抗病毒策略。

4.3 基于代谢物靶点的治理

代谢物在肿瘤发生发展过程中可作为底物参与代谢过程,也可作为信号分子参与细胞信号转导而介导各种细胞的生物学过程,通过靶向代谢物为肿瘤的治疗提供了一种新的思路^[42]。研究^[28]显示,在多胺代谢过程使用ODC1抑制剂及转录激活抑制剂二氟甲基鸟氨酸和氯法齐明均可阻断KSHV裂解期的

再激活及病毒感染。花生四烯酸代谢相关的酶和产物在促进KS血管生成和诱导肿瘤发生中发挥重要作用。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸代谢的重要关键酶。研究^[43]显示,vGPCR诱导COX-2转录和mRNA稳定,通过ERK2/1信号通路增加COX-2的活性,使用塞来昔布靶向肿瘤细胞中COX-2介导的血管内皮生长因子途径而抑制血管生成。花生四烯酸的代谢产物LXA4治疗KSHV感染的细胞可最大限度地减少炎症和增殖性信号通路的激活,包括NF- κ B、AKT和细胞外信号调节激酶1/2^[44]。LXA4的确切机制仍在探索中,ASHA等^[44]通过质谱分析发现,来自微小染色体维持蛋白和染色质重塑复合物SMARCB1和SMARCC2的成分是感染KSHV的细胞中LXA4相互作用的宿主蛋白,揭示了在KSHV相关肿瘤中,LXA4靶向芳香烃受体的治疗潜力,为未来的靶向治疗药物的研究奠定了理论基础。

综上所述,大多数抑制剂和其他基因的靶向治疗尚未在临床试验中进行研究,但通过对KSHV相关基因调控代谢重编程的深入研究为KSHV相关肿瘤的治疗提供了新的思路。

5 结语

大量研究已证实,KSHV通过基因及编码的致癌蛋白、信号通路等调控宿主发生了明显的代谢重编程,进而促进KSHV病毒粒子复制、诱导血管生成及增殖信号通路的激活等,在KSHV相关肿瘤中发挥重要作用。随着代谢组学的发展,对肿瘤代谢的分子机制研究进一步扩展了肿瘤治疗的新思路。靶向KSHV诱导代谢的基因、信号通路、代谢调节因子和代谢物等,在KSHV复制和相关肿瘤发生发展方面均有显著的抑制效果,这在KSHV相关肿瘤抗病毒中具有广阔的前景并可能是相关疾病治疗的新策略。但目前关于KSHV诱导代谢重编程的相关研究仍不够透彻,尤其是KSHV核酸对裂解复制所导致的增殖转化至关重要,需进行深入的生物学探究揭示其潜在机制确定KSHV感染和转化细胞中的其他代谢变化。此外,单一的靶向治疗在KSHV相关恶性肿瘤中的治疗效果往往十分受限,多个代谢靶点的联合治疗可增强抗病毒作用,扩大KSHV调控宿主代谢的研究将会更清楚地了解KSHV对细胞代谢的整体调控,发现KSHV新的代谢特征,为KSHV相关肿瘤抗病毒的治疗及药物提供更多的选择。

[参考文献]

- [1] SYCHEV Z E, HU A, DIMAIO T A, *et al.* Integrated systems

- biology analysis of KSHV latent infection reveals viral induction and reliance on peroxisome mediated lipid metabolism[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(3): e1006256[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257516/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006256.
- [2] LOPES A O, MARINHO P D N, MEDEIROS L D S, *et al*. Human gammaherpesvirus 8 oncogenes associated with Kaposi's sarcoma [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7203[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806208/>. DOI: 10.3390/ijms23137203.
- [3] BARRETT L, DAI L, WANG S Z, *et al*. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and extracellular vesicles[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(6): 3294-3299. DOI: 10.1002/jmv.26780.
- [4] LI Y Q, ZHONG C R, LIU D W, *et al*. Evidence for kaposi sarcoma originating from mesenchymal stem cell through KSHV-induced mesenchymal-to-endothelial transition[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 230-245. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1961.
- [5] BRAVO CRUZ A G, DAMANIA B. *In vivo* models of oncoproteins encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J/OL]. *J Virol*, 2019, 93(11): e01053-e01018[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867309/>. DOI: 10.1128/JVI.01053-18.
- [6] SAKAMOTO T, AJIRO M, WATANABE A, *et al*. Application of the CDK9 inhibitor FIT-039 for the treatment of KSHV-associated malignancy[J/OL]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 71[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36670405/>. DOI: 10.1186/s12885-023-10540-y.
- [7] BROUSSARD G, DAMANIA B. Regulation of KSHV latency and lytic reactivation[J/OL]. *Viruses*, 2020, 12(9): 1034[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957532/>. DOI: 10.3390/v12091034.
- [8] 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[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578378/>. DOI: 10.3390/v13091797.
- [9] LI J, EU J Q, KONG L R, *et al*. Targeting metabolism in cancer cells and the tumour microenvironment for cancer therapy[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4831. DOI: 10.3390/molecules25204831.
- [10] MA F, FA C, AJ N, *et al*. Contribution of carbohydrate-related metabolism in Herpesvirus infections[J/OL]. *Curr Res Microb Sci*, 2023, 4: 100192[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37273578/>. DOI: 10.1016/j.crmicr.2023.100192.
- [11] GABALLAH A, BARTOSCH B. An update on the metabolic landscape of oncogenic viruses[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(23): 5742[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497226/>. DOI: 10.3390/cancers14235742.
- [12] QI X Y, YAN Q, SHANG Y C, *et al*. A viral interferon regulatory factor degrades RNA-binding protein hnRNP Q1 to enhance aerobic glycolysis via recruiting E3 ubiquitin ligase KLHL3 and decaying GDPD1 mRNA[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2233-2246. DOI: 10.1038/s41418-022-01011-1.
- [13] KAJIKAWA M, HATA M, ISHIMURA M, *et al*. Importance of accessibility to the extracellular juxtamembrane stalk region of membrane protein for substrate recognition by viral ubiquitin ligase K5[J]. *Biochem J*, 2022, 479(20): 2261-2278. DOI: 10.1042/BCJ20220288.
- [14] GOYAL P, RAJALA M S. Reprogramming of glucose metabolism in virus infected cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(11): 2409-2418. DOI: 10.1007/s11010-023-04669-4.
- [15] ZHU Y, RAMOS DA SILVA S, HE M L, *et al*. An oncogenic virus promotes cell survival and cellular transformation by suppressing glycolysis[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(5): e1005648[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187079/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005648.
- [16] SHRESTHA P, DAVIS D A, VEERANNA R P, *et al*. Hypoxia-inducible factor-1 alpha as a therapeutic target for primary effusion lymphoma[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(9): e1006628[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922425/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006628.
- [17] LEE S C, NAIK N G, TOMBÁČZ D, *et al*. Hypoxia and HIF-1 α promote lytic *de novo* KSHV infection[J/OL]. *J Virol*, 2023, 97(11): e0097223[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909728/>. DOI: 10.1128/jvi.00972-23.
- [18] MÉNDEZ-SOLÍS O, BENDJENNAT M, NAIPAUER J, *et al*. Kaposi's sarcoma herpesvirus activates the hypoxia response to usurp HIF2 α -dependent translation initiation for replication and oncogenesis[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 37(13): 110144[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965440/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110144.
- [19] MA T, PATEL H, BABAPOOR-FARROKHRAN S, *et al*. KSHV induces aerobic glycolysis and angiogenesis through HIF-1-dependent upregulation of pyruvate kinase 2 in Kaposi's sarcoma [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 477-488. DOI: 10.1007/s10456-015-9475-4.
- [20] SINGH R K, LANG F C, PEI Y G, *et al*. Metabolic reprogramming of Kaposi's sarcoma associated herpes virus infected B-cells in hypoxia[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007062[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746587/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007062.
- [21] KUMAR SINGH R, PEI Y G, BOSE D, *et al*. KSHV-encoded vCyclin can modulate HIF1 α levels to promote DNA replication in hypoxia[J/OL]. *eLife*, 2021, 10: e57436[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279223/>. DOI: 10.7554/eLife.57436.
- [22] KODAMA M, NAKAYAMA K I. A second Warburg-like effect in cancer metabolism: the metabolic shift of glutamine-derived nitrogen: a shift in glutamine-derived nitrogen metabolism from glutaminolysis to *de novo* nucleotide biosynthesis contributes to malignant evolution of cancer[J/OL]. *Bioessays*, 2020, 42(12): e2000169[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165972/>. DOI: 10.1002/bies.202000169.
- [23] PRUSINKIEWICZ M A, MYMRYK J S. Metabolic control by DNA tumor virus-encoded proteins[J/OL]. *Pathogens*, 2021, 10(5): 560[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066504/>. DOI: 10.3390/pathogens10050560.
- [24] ZHU Y, LI T T, RAMOS DA SILVA S, *et al*. A critical role of glutamine and asparagine γ -nitrogen in nucleotide biosynthesis in cancer cells hijacked by an oncogenic virus[J/OL]. *mBio*, 2017, 8(4): e01179-e01117[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811348/>. DOI: 10.1128/mBio.01179-17.
- [25] HERRERA-ORTÍZ A, MENG W, GAO S J. Nitric oxide is induced and required for efficient Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11): 6323-6332. DOI: 10.1002/jmv.27228.
- [26] LI T T, ZHU Y, CHENG F, *et al*. Oncogenic Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates argininosuccinate synthase 1, a rate-

- limiting enzyme of the citrulline-nitric oxide cycle, to activate the STAT3 pathway and promote growth transformation[J/OL]. *J Virol*, 2019, 93(4): e01599-e01518[2023-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364034/>. DOI: 10.1128/JVI.01599-18.
- [27] CONI S, DI MAGNO L, SERRAO S M, *et al.* Polyamine metabolism as a therapeutic target in Hedgehog-driven basal cell carcinoma and medulloblastoma[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(2): 150[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30754726/>. DOI: 10.3390/cells8020150.
- [28] 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[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486659/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010503.
- [29] 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[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977517/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111234.
- [30] CHOI U Y, LEE J J, PARK A, *et al.* Oncogenic human herpesvirus hijacks proline metabolism for tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(14): 8083-8093. DOI: 10.1073/pnas.1918607117.
- [31] 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[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653084/>. DOI: 10.1098/rsob.210004.
- [32] TSO F Y, KOSSENKOV A V, LIDENGE S J, *et al.* RNA-Seq of Kaposi's sarcoma reveals alterations in glucose and lipid metabolism[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006844[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352292/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006844.
- [33] 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/OL]. *J Virol*, 2021, 95(12): e02063-e02020[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789996/>. DOI: 10.1128/JVI.02063-20.
- [34] CHOI Y B, CHOI Y, HARHAJ E W. Peroxisomes support human herpesvirus 8 latency by stabilizing the viral oncogenic protein vFLIP *via* the MAVS-TRAF complex[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007058[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746593/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007058.
- [35] SCHLESINGER M, MCDONALD C, AHUJA A, *et al.* Glucose and mannose analogs inhibit KSHV replication by blocking N-glycosylation and inducing the unfolded protein response[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28314[2023-10-17]. DOI: 10.1002/jmv.28314.
- [36] SADEK J, WUO M G, ROOKLIN D, *et al.* Modulation of virus-induced NF- κ B signaling by NEMO coiled coil mimics[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1786[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286300/>. DOI: 10.1038/s41467-020-15576-3.
- [37] CHEN J G, LIN Z, SONG J, *et al.* Echinomycin as a promising therapeutic agent against KSHV-related malignancies[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 48[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37143124/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01441-5.
- [38] 张盼盼,王鹏,康晓静. 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[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(12): 1136-1141. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.011.
- [39] LIANG Z P, QIN Z Q, RIKER A I, *et al.* CRISPR/Cas9 ablating viral microRNA promotes lytic reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1400-1405. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.030.
- [40] 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[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651362/>. DOI: 10.1128/JVI.02183-18.
- [41] 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.
- [42] QIU S, CAI Y, YAO H, *et al.* Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 132[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36941259/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01399-3.
- [43] MEDINA M V, D AGOSTINO A, MA Q, *et al.* KSHV G-protein coupled receptor vGPCR oncogenic signaling upregulation of cyclooxygenase-2 expression mediates angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1009006[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33057440/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009006.
- [44] ASHA K, BALFE N, SHARMA-WALIA N. Concurrent control of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus life cycle through chromatin modulation and host hedgehog signaling: a new prospect for the therapeutic potential of lipoxin A4[J/OL]. *J Virol*, 2020, 94(9): e02177-e02119[2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102879/>. DOI: 10.1128/JVI.02177-19.

[收稿日期] 2023-10-18

[修回日期] 2024-02-04

[本文编辑] 党瑞山