
研究发现人兽共患HEV新型药物靶点及作用机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21402.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现人兽共患HEV新型药物靶点及作用机制。近日，华南农业大学、岭南现代农业科学与技术广东省实验室（以下简称岭南实验室）教授黄耀伟团队与浙江大学等单位合作，研究发现人兽共患戊型肝炎病毒（Hepatitis E virus，HEV）新型药物靶点及作用机制。相关研究在线发表于Journal of Hepatology。

该研究报道了靶向宿主-病毒互作抗HEV的新策略，解析了以HEV复制酶ORF1蛋白稳态为药物靶点的作用机制，并在课题组之前建立的HEV沙鼠感染模型中开展了系列药物的临床前试验，为人类及动物戊型肝炎的治疗提出了潜在的新疗法和分子靶标。

HEV是一种全球流行的导致急性或慢性肝炎的人兽共患病原体，在世界范围内每年导致约2000万例感染、300万戊型肝炎临床病例以及6万人死亡，对孕妇和免疫功能低下的群体尤为危险。HEV在多种畜禽和野生动物中存在，尤其在猪群中感染率较高，已报道可以从猪、老鼠、兔子、鹿及骆驼等动物跨种传播至人类，因此也具有重要的兽医公共卫生意义。然而，目前尚未开发出治疗HEV感染的特异性疗法，临床上通常使用广谱抗病毒药物利巴韦林或干扰素 α 进行对症治疗。但是利巴韦林治疗效果有限，并且具有严重的胎儿致畸性，干扰素 α 疗法具有较强的副作用，亟需开发安全有效的HEV治疗药物。

由于缺乏高效的HEV细胞培养系统和小鼠感染模型，HEV致病机制的研究和抗病毒药物研发严重滞后。自2015年开始，黄耀伟团队陆续建立了可以稳定地表达HEV基因组、亚基因组RNA及GFP的基因3型HEV复制子细胞系；同时还探究及优化了HEV腹腔注射沙鼠感染模型。在此基础上，研究人员利用HEV复制子细胞系对1000多种小分子化合物库进行高通量筛选，发现多种热休克蛋白90的抑制剂（iHSP90）均能高效地抑制HEV复制。

后续数年的分子机制深入研究揭示HEV通过劫持宿主蛋白HSP90以维持其核心复制酶（replicase/ORF1）的蛋白稳态，这对病毒RNA的复制至关重要，并构成HEV独特的宿主-病原相互作用。使用HSP90的抑制剂靶向病毒ORF1-HSP90的相互作用导致ORF1与HSP90解离，促进ORF1发生K48型泛素化，从而介导ORF1的泛素蛋白酶体途径降解。同时，在HEV沙鼠感染模型的临床前研究发现，一种在体内靶向HSP90治疗肿瘤的二期临床试验药物能安全有效地抑制或清除基因3型或4型HEV的感染，其疗效显著优于广谱抗病毒药物利巴韦林，并且有效地缓解HEV感染造成的肝脏损伤。

该研究工作通过高通量筛选发现了新型抗HEV药物（iHSP90），解析了其通过靶向解离病毒复制酶与分子伴侣复合物而显著降低病毒复制与感染的作用机制，在啮齿类动物HEV感染模型中开展的临床前实验表明药物能够安全有效地治疗HEV引起的肝损伤。这些发现揭示了HEV-宿主相

互作用中正调控HEV复制的一种关键机制，并提出了一个临床治疗戊型肝炎疾病的新策略与候选药物，加深了对这种人兽共患病毒感染生命周期的理解。

上述研究得到广东省基础与应用基础研究重大项目、国家自然科学基金及岭南实验室科研项目的资助。黄耀伟教授为该论文主要通讯作者，浙江大学生命科学研究院教授徐平龙和医学院附属第一医院教授梁廷波为共同通讯作者。（来源：中国科学报 朱汉斌 陈芃辰）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.010>

作者：黄耀伟等 来源：《肝脏病学杂志》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发