研究揭示HSV-1免疫逃逸机制与抗病毒效果

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/33113.html

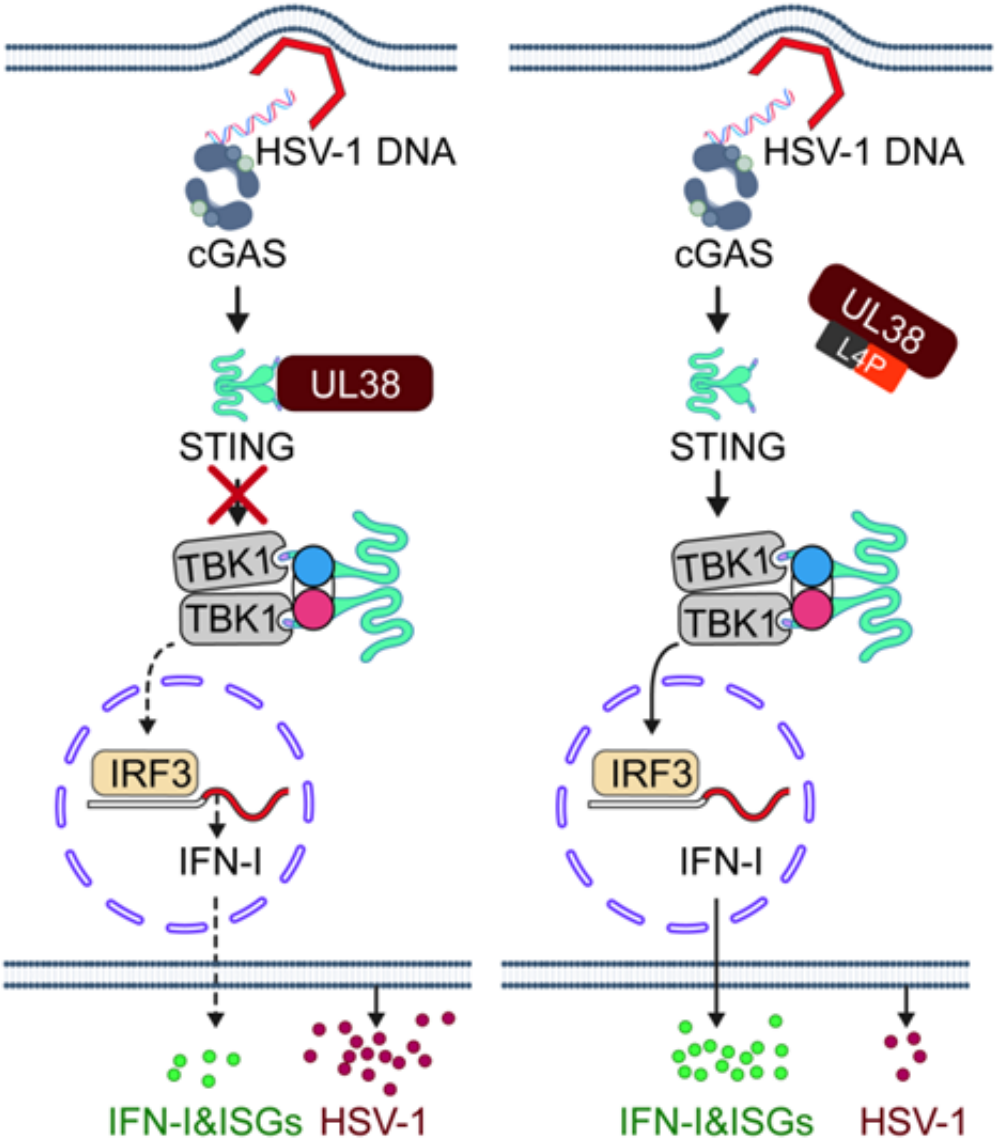
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示HSV-1免疫逃逸机制与抗病毒效果。
近日，中国科学院武汉病毒研究所周溪/任玉洁团队在国际学术期刊Cell Reports Medicine上发表了题为Herpes simplex virus-1 encodes a STING antagonist that can be therapeutically targeted的研究论文。该研究首次揭示了疱疹病毒1型（HSV-1）编码的UL38蛋白通过拮抗宿主STING信号通路逃逸免疫反应的分子机制，并基于该机制开发了一种靶向UL38-STING互作界面的多肽药物L4P，在动物感染模型中展现出显著的抗病毒效果，为HSV-1及相关疾病的治疗提供了新策略。

HSV-1是一种广泛感染人类的病原体，可引发口唇疱疹、角膜炎、脑炎等严重疾病，全球约38亿人感染。现有抗病毒药物（如阿昔洛韦）通过抑制病毒DNA聚合酶发挥作用，但耐药性问题日益突出。宿主先天免疫中的cGAS-STING通路是抵御DNA病毒的关键防线，而目前已报道HSV-1通过多种病毒蛋白（如ICP27、UL41等）逃逸该通路。然而，靶向疱疹病毒免疫逃逸机制的新型疗法仍鲜有报道。

研究团队发现，HSV-1的衣壳蛋白UL38通过直接结合STING，阻断cGAMP与STING的结合，并抑制STING-TBK1-IRF3复合物的形成，从而拮抗干扰素及下游抗病毒基因的表达。通过构建UL38关键结构域缺失的突变病毒（HSV-1UL38Δ81-90），团队证实该突变病毒因无法抑制STING信号导致复制能力和致病性的显著降低。进一步，研究基于宿主STING上与UL38结合的序列，研究团队设计了一系列靶向STING-UL38互用界面的多肽。其中多肽L4P可特异性破坏UL38-STING互作，恢复STING介导的免疫应答，在细胞和动物模型中均展现出与阿昔洛韦相当的抗病毒效果，且具有良好的细胞和体内安全性。同时，L4P破坏的是病毒对天然免疫的抑制，而非激活额外的免疫；因此，随着对HSV-1的抑制，L4P不会继续上调免疫引发炎症等副作用。更有趣的是，L4P基于宿主STING蛋白序列设计，通过解锁病毒抑制的宿主免疫反应实现抗病毒效果，从理论上规避了病毒产生耐药突变的可能 — 如果HSV-1 UL38产生了不与L4P结合的突变，它同时就失去了结合STING拮抗宿主免疫的能力，这一药物设计新思路也为其他抗病毒药物的研发提供了启示。同时，基于该研究已申请国家发明专利1项。

武汉病毒所博士研究生王岸为该论文第一作者，周溪研究员和任玉洁青年研究员为共同通讯作者。该研究获得了国家重点研发计划和国家自然科学基金等项目的资助。（来源：中国科学院武汉病毒研究所）



相关论文信息：https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(25)00124-7

作者：周溪等 来源：《细胞报告医学》

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转发