
研究发现对抗多种致癌疱疹病毒的“广谱抗体”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38238.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！

研究发现对抗多种致癌疱疹病毒的“广谱抗体”。2月2日，中国科学院院士、中山大学肿瘤防治中心副主任曾木圣团队与合作者，以加速预览形式在《自然》杂志发表题为一种针对伽马疱疹病毒gB的广谱保护抗体的研究论文。这是该团队继2025年在《自然》揭示EB病毒通用受体R9AP后，于同一期刊再次取得重要突破。

论文共同通讯作者曾木圣对《中国科学报》表示，该研究首次成功获得了具有 γ 疱疹病毒感染广谱干预潜力的中和性单克隆抗体，同时揭示了 γ 疱疹病毒gB上跨属保守、功能关键的中和表位，为基于gB的广谱抗体与疫苗的理性设计提供了关键依据。



曾木圣。受访者供图，下同

致癌病毒治疗困境

γ 疱疹病毒属于疱疹病毒三大亚科中的 γ 亚科，广泛感染包括人类在内的多种哺乳动物并引发疾病。此亚科包含两种重要的人类致癌病毒——EB病毒（EBV）和卡波西肉瘤相关疱疹病毒（KSHV），它们与多种恶性肿瘤和自身免疫性疾病紧密相关。

特别是当两种病毒同时感染时，会导致更严重的肿瘤，如原发性渗出性淋巴瘤（PEL）。此外，其他哺乳动物的 γ 疱疹病毒感染，如羊、牛等疱疹病毒感染，会引发这些动物的恶性高热和不育等疾病。

然而，截至目前，针对这类疱疹病毒仍缺乏有效的疫苗和中和抗体。论文共同通讯作者兼共同第一作者孙聪指出，尤其是要实现不同属、不同宿主来源病毒之间的广谱保护，一直是该领域的核心难题。

作为囊膜病毒， γ 疱疹病毒感染宿主细胞依赖于高度保守的膜融合过程，其中糖蛋白B（gB）是所有疱疹病毒必需的融合蛋白，被视为潜在的广谱干预靶点。但现有研究主要聚焦于人 γ 疱疹病毒，对动物 γ 疱疹病毒gB的结构与功能认识不足，且极度缺乏抗体结合的证据。是否存在跨属、跨物种的保守中和位点始终缺乏直接证据，这也严重制约了基于gB的广谱疫苗与抗体的开发。

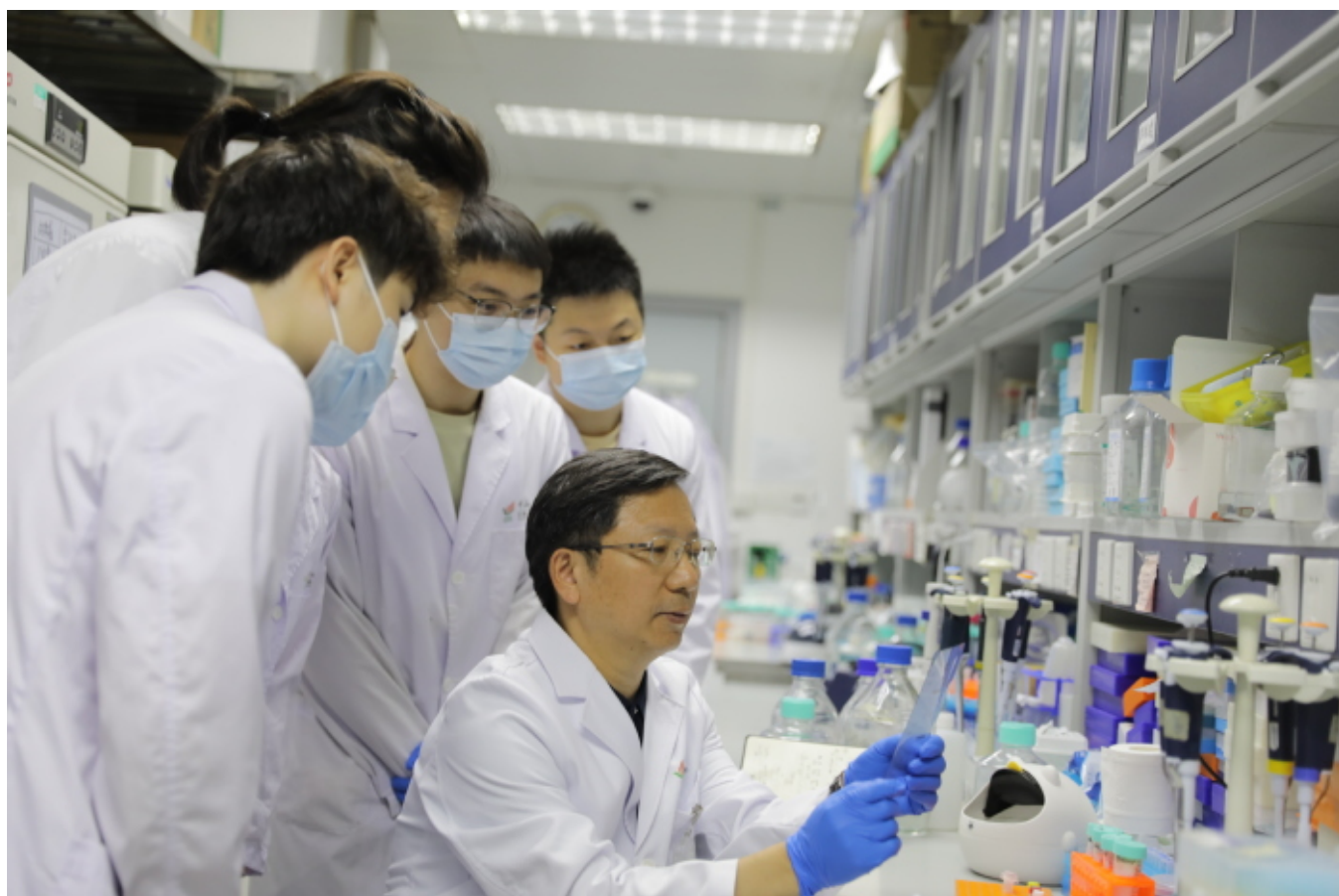
筛选出首个广谱中和抗体

针对上述科学问题，研究团队基于前期开发的EBV嵌合纳米颗粒疫苗，通过免疫小鼠并进行抗原特异性单B细胞分选测序，筛选鉴定出一株靶向gB的单克隆抗体Fab5，首次发现其具备对 γ 疱疹病毒跨属gB结合及广谱中和的能力。

在国家自然科学基金、国家重大科技专项等项目资助下，曾木圣团队联合中山大学肿瘤防治中心副研究员孙聪团队、南方科技大学教授刘铮团队，首先选取涵盖人源与动物源 γ 疱疹病毒的多种gB，系统检测了Fab5的跨属识别能力。

论文共同通讯作者、南方科技大学教授刘铮指出，蛋白和细胞原位结合实验显示，Fab5能够高效结合EBV、rhLCV和MHV68等多种 γ 疱疹病毒gB。而既往报道的gB中和抗体，如3A3和3A5，则表现出高度属特异性。因此，Fab5是迄今为止首个被发现具有 γ 疱疹病毒跨属结合能力的抗体。

在功能方面，基于不同 γ 疱疹病毒gB介导的细胞融合实验进一步表明，Fab5可广泛抑制多种 γ 疱疹病毒gB介导的膜融合过程，这提示其靶向位点在功能层面具有较高的保守性。在活病毒中和实验中，Fab5不仅能有效阻断EBV、KSHV、rhLCV及MHV68对多种细胞的感染，且中和性能优于已报道的EBV gB抗体。



曾木圣指导学生实验。

基于上述体外实验结果，研究团队进一步在多种动物模型中系统评估了Fab5对不同 γ 疱疹病毒体内感染的保护效力。在EBV与KSHV共感染的人源化小鼠模型中，被动免疫Fab5可显著提高小鼠生存率，并有效降低脾脏等组织中的EBV与KSHV病毒载量。组织病理与原位杂交结果显示，Fab5能抑制两种病毒相关的淋巴细胞异常增殖和病理改变，而仅靶向EBV的对照抗体无法改善KSHV相关病变。

在动物源 γ 疱疹病毒模型中，研究利用MHV68在免疫健全小鼠中建立感染与潜伏模型，结果显示Fab5预防性给药可显著减轻MHV68感染相关的脾大症状，降低组织病毒拷贝数，减少被潜伏感染的细胞数量。在保护性给药条件下，Fab5亦表现出一定程度的病毒抑制作用。

此外，在易感rhLCV的食蟹猴模型中，被动免疫Fab5可接近完全阻断病毒血症与唾液排毒，且未观察到明显不良反应或血清学转阳。这些实验充分证明了Fab5在动物模型上同样具有广谱的 γ 疱疹病毒保护效力。

结构解析揭示广谱作用机制

为阐明Fab5实现广谱中和的分子基础，研究进一步解析了Fab5与多种 γ 疱疹病毒gB的冷冻电镜结构。结构结果显示，Fab5结合于gB的结构域I（DI），该区域在不同 γ 疱疹病毒中整体构象高度保守。在EBV、rhLCV与MHV68 gB-Fab5复合物中，Fab5以对称方式结合于gB三聚体上，通过一组高度保守的氢键与侧链相互作用实现稳定结合。

对比分析发现，KSHV gB在DI区域保留部分关键残基，但可参与相互作用的保守位点数量减少，这与Fab5对KSHV结合与中和能力相对较弱的实验结果相符。进一步的序列与结构映射表明，Fab5所识别的DI表位在 γ 疱疹病毒属间呈现功能保守、序列部分可变的特征。该结构域在gB的前融合与后融合构象中均保持较高的结构稳定性和表面可及性，构成了其保守的中和识别表位。

此前，曾木圣、孙聪团队在2025年的两项重要研究中，即EB病毒R9AP、DSC2体研究中，均发现gHgL识别受体结合并向gB传递膜融合信号。因此最新研究中，团队提出，Fab5可能通过阻断gB在膜融合过程中的关键构象转变，或干扰gHgL-gB信号传递途径，从而实现 γ 疱疹病毒的广谱中和。

曾木圣总结称，该研究提供的广谱中和抗体Fab5为抗致瘤疱疹病毒策略提供了重要的候选药物原型，其识别的保守表位为后续广谱疫苗与抗体的理性设计奠定了理论基础。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10192-5>

作者：曾木圣等 来源：《自然》

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