中国科学: 生命科学 2024 年 第 54 卷 第 11 期: 2167 ~ 2180
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 中南大学湘雅医学办学110周年专辑

内源逆转录病毒在肿瘤和人类其他疾病中的研究进展

李书瑶[1], 张敬恒[1], 冉致[2], 黄璨华[1], 王序娟[3], 李银双[1], 刘晶[1], 匡春梅[1], 袁凯[1,2,4,5*]

1. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 精准分子医学湖南省重点实验室, 长沙 410008;
2. 中南大学生命科学学院, 医学遗传学湖南省重点实验室, 长沙 410078;
3. 湖南师范大学医学院, 长沙 410081;
4. 中南大学湘雅医院临床生物样本中心, 长沙 410008;
5. 芙蓉实验室, 长沙 410008
* 联系人, E-mail: yuankai@csu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-11; 接受日期: 2024-08-06; 网络版发表日期: 2024-09-13
国家自然科学基金(批准号: 32370821)、湖南省科技创新领军人才(拔尖)项目(批准号: 2023RC1028)和湖南省芙蓉实验室科研攻关项目(批准号: 2023SK2091)资助

摘要 内源逆转录病毒(endogenous retroviruses, ERVs)是在物种进化的漫长过程中, 由于外源逆转录病毒感染并整合至宿主基因组所遗留的原病毒序列. 近年来的研究表明, 人类(*Homo Sapiens*)基因组中的人内源逆转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs)既可以调控胚胎发育, 也与肿瘤、衰老和神经退行性疾病有一定的联系. 本文对HERVs的起源和表达调控机制, 及其在恶性肿瘤、衰老与神经退行性疾病中发挥的功能予以综述, 重点讨论HERVs在肿瘤中的双面作用. 这有助于人们更加全面深刻地了解HERVs的各项生理和病理功能, 探讨其作为潜在新型生物标志物与干预靶点的前景, 并为相关疾病的防治提供新思路.

关键词 人内源逆转录病毒, 肿瘤, 衰老, 神经退行性疾病, 病毒拟态, 肿瘤特异性抗原

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)完成后, 对人DNA序列的功能解析便成为生命科学中的一个研究重点, 迄今已有20余年的历史. 随着研究的不断深入, 人们发现在人基因组中, 传统意义上的编码基因只占约2%, 而一类由进化过程中外源病毒感染生殖细胞并成功整合、名为内源逆转录病毒(endogenous retroviruses, ERVs)的元件占比高达约8%. 通过转录、翻译或与基因组中其他元件的相互作用, 内源逆转录病毒表现出丰富的生物学功能, 逐渐成为当前的研究热点.

1 ERVs的组成、功能及调控

1.1 ERVs的来源与整合过程

逆转录病毒是广泛存在于自然界中的一类以RNA为遗传物质的病毒. 在感染宿主细胞后, 逆转录病毒的RNA在自身编码的逆转录酶与整合酶的作用

引用格式: 李书瑶, 张敬恒, 冉致, 等. 内源逆转录病毒在肿瘤和人类其他疾病中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2167–2180
Li S Y, Zhang J H, Ran Z, et al. Research progress of endogenous retroviruses in tumors and other human diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2167–2180, doi: 10.1360/SSV-2024-0150

© 2024 《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

下, 合成双链DNA并整合至宿主基因组中形成前病毒, 随宿主细胞分裂传递给子代细胞, 由此建立终生感染. 在长期的物种进化过程中, 部分逆转录病毒甚至侵袭了生殖细胞, 导致各种脊椎动物, 如两栖类、爬行类、鱼类、鸟类和哺乳动物的基因组里逐步积累了很多古老的逆转录病毒序列, 被称为内源逆转录病毒.

人内源逆转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs), 顾名思义, 是逆转录病毒感染人类(*Homo Sapiens*)祖先的生殖细胞并将其遗传物质成功地整合到宿主基因组中的产物, 其总量约占据人类基因组的8%[1]. 一个完整的HERV的结构与外源逆转录病毒相似, 包括两侧的长末端重复(long terminal repeat, LTR)转录调控序列和一个编码四个逆转录病毒功能基因(*gag*, *pro*, *pol*和*env*)的开放阅读框(open reading frame, ORF)(图1A). 其中, *gag*基因编码主要结构蛋白Gag, 其在非感染性和未成熟病毒样颗粒的组装中发挥作用; *pro*基因编码负责促进病毒颗粒成熟的病毒蛋白酶; *pol*基因编码多种产物, 包括逆转录酶、RNA酶H和整合酶; *env*编码的包膜蛋白Env由病毒表面糖蛋白和跨膜结构域组成, 负责介导细胞受体结合和膜融合(图1B). 随着时间的推移, 突变、插入、缺失和截断等不断的积累, 已经使HERVs失去了转座的能力, 主要通过其启动子、增强子和多聚腺苷酸化信号等参与基因转录调控[2,3].

据估算, 人类基因组中约有98000个HERVs拷贝. 根据HERVs所对应的前病毒在催化逆转录反应时所使用的tRNA引物, 可分为HERV-K和HERV-H等不同的类别. 例如, HERV-K对应的前病毒使用赖氨酸tRNA作为引物, 而HERV-H使用组氨酸tRNA. 对于某些不存在病毒引物结合位点(primer binding site, PBS)的HERV拷贝, 则以邻近的基因名(如HERV-ADP)、该类HERV的克隆编号(HERV-S71)或氨基酸基序(HERV-FRD)来进行命名[4].

1.2 ERVs的生理功能

虽然ERVs是基因组在进化过程中获得的外源序列, 但是ERVs所携带的调控序列甚至自身编码蛋白也可能对宿主有益, 从而推动物种进化. 这一过程被形象地称为宿主基因组对ERVs的“驯化”[5]. 研究发现, 一些ERVs元件的*env*和*gag*编码的蛋白在进化过程中被宿主重新利用, 并赋予了新的生理功能[6]. 例如, 在人类胎盘中特异性表达的Syncytin-1和Syncytin-2分别来源于HERV-W和HERV-FRD所编码的包膜蛋白Env, 具有细胞间融合活性, 有助于母胎界面胎盘合体滋养层的形成, 在胎盘哺乳动物的出现中可能发挥了关键作用[7]. 小鼠(*Mus Musculus*)的*Fv1*基因来源于ERV-L中的*gag*[8], 该基因产物能通过阻止外源病毒衣壳核心蛋白的表达, 使小鼠免受鼠白血病病毒的感染[9,10]. *Fv1*在人类中的同源基因*TRIM5α*所编码的蛋白具有相似的功能[11]. 此外, 神经元Arc蛋白是由逆转录转座子Ty3/Gypsy的Gag结构域进化而来. Arc蛋白保留了逆转录病毒Gag蛋白的拓扑结构, 可以从神经元细胞外囊泡中释放, 以介导神经系统中的细胞间通讯[6,12]. 除了ERVs的开放阅读框序列, 其两端的LTR携带有启动子、增强子和多聚腺苷酸化信号等, 通过调控宿主基因表达在干细胞和胚胎发育中发挥作用. 例如, HERV-H的LTR包含干细胞转录因子NANOG的结合位点, 具有调控干细胞多能性的潜能[13,14]. 此外, HERV-H的RNA还可以作为长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 参与干细胞多能性的维持[13]. 人类早期胚胎发育伴随着HERV-K的阶段特异性转录激活, 其ORF编码的基因产物可以组装形成类病毒颗粒(virus-like particles, VLPs). HERV-K在未分化的胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)中高表达, 而诱导分化会迅速抑制其表达[15]. 近年来, 对ERVs生理功能的研究取得了诸多进展, 读者可以参考这些优秀的综述作进一步延伸阅读[16~23].

1.3 ERVs的沉默机制

在生理条件下, 为了维持基因组稳定, 大多数ERVs通常被表观遗传机制沉默. ERVs沉默状态的维持受多种表观遗传机制协同调控, 包括DNA甲基化、组蛋白H3K9甲基化、组蛋白去乙酰化、RNA m^6A修饰等[24~27]. Dopkins等人[28]对ERVs的沉默机制进行了详细阐述. 一般来说, ERVs沉默方式的差异与其整合进入基因组的进化年龄相关, 在进化上较“年轻”的ERVs序列富含CpG岛并易于发生DNA甲基化, 而较“老”的ERVs主要通过组蛋白修饰来沉默[29].

DNA甲基化是包括ERVs在内的重复序列表达沉默的一个重要机制. DNA甲基化的主要形成机制是在DNA甲基转移酶DNMT1等的催化下, 将DNA序列中

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

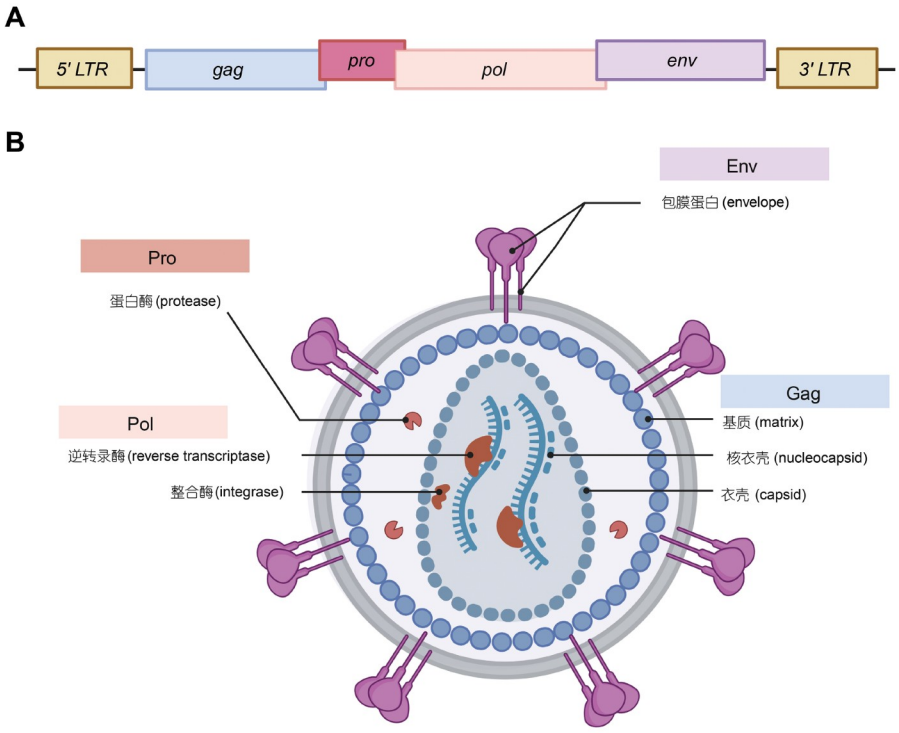


图 1　ERV的结构. A: 完整ERV的结构元件包括两端的长末端重复序列与中间的开放阅读框, 编码四个基因; B: ERV的四个基因转录后经过翻译和加工, 组装成病毒结构

Figure 1　Structure of ERV. A: An intact ERV element includes an ORF which encodes four genes and two flanking LTRs; B: after transcription, translation, post-translational processing, and assembly, the gene products from the ERV's ORF can form a virus particle

的胞嘧啶转化形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)[27]. 在人类基因组中, 5-甲基胞嘧啶是最常见的DNA修饰之一, 含量约占整个基因组的1%[30]. 研究者在小鼠内胚层细胞中发现, 敲除*Dnmt1*在不影响H3K9三甲基化的前提下导致了IAP的激活, 证明了DNA甲基化在部分ERVs沉默中的关键作用[31].

组蛋白H3K9甲基化是介导ERVs沉默的另一重要机制. 研究发现, HERV-K[32]以及小鼠IAP[24,33]中存在抑制性组蛋白标记的富集, 如组蛋白H3K9和H4K20的三甲基化. Krüppel相关框域锌指蛋白(Krüppel-associated box zinc finger protein, KRAB-ZFP)是目前研究得最为清楚的介导组蛋白甲基化修饰的因子. KRAB-ZFP与染色质结合后, 通过KRAB结构域募集组蛋白H3K9赖氨酸甲基转移酶SETDB1以及DNA甲基转移酶DNMT1和DNMT3a/b等效应蛋白, 通过表观遗传机制抑制靶位点的转录[34]. 在小鼠B淋巴细胞中敲除*Setdb1*后, 出现了ERVs表达的增加[35]. 除KRAB-ZFP外, PRC复合物也可以介导ERV的表观沉默[28]. 在小鼠ESC中敲除PRC1.6复合物的关键组分*Pcgf6*后, 出现了小鼠ERV-L的激活[36]. 这些结果表明组蛋白H3K9甲基化在ERVs表达调控中的重要作用.

除了组蛋白H3K9甲基化, 组蛋白去乙酰化也是ERVs的表观遗传沉默机制之一[37]. 组蛋白中赖氨酸残基的乙酰化由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)催化, 并由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)拮抗. 研究表明, 在含有失活型HIV-1病毒的细胞系或感染HIV-1的原代T细胞中, 单独使用HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)并不能显著诱导HERV-K, HERV-W, HERV-FRD的表达[38], 表明组蛋白去乙酰化不是ERVs沉默的主要表观遗传机制. 但HDAC抑制剂联合DNA去甲基化处理可协同调控ERVs, 使ERVs表达显著上调, 例如, HDAC抑制剂曲古抑菌素A(Trichostatin A, TSA)和DNA甲基化抑制剂5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-AZA)的联合使用可以激活人胚胎肾细胞中HERV-Fc1的表达, 而单独使用TSA则无明显作用[39].

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

此外, RNA修饰也参与了ERVs的表达沉默[26,40]. 研究者在小鼠胚胎干细胞中发现, 对于已形成的ERVs转录产物, METTL3和METTL14等RNA甲基转移酶可以通过对其5′ UTR区域进行m^{6}A修饰并导致其降解, 进而实现ERV的沉默. 在敲除*Mettl3*, *Mettl14*或其辅助亚基*Wtap*, *Zc3h13*的细胞中, 出现了小鼠ERV-K和IAP的激活[40].

1.4 表观机制紊乱导致ERVs的去抑制

在生理条件下, ERVs的沉默主要依赖于DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制的正常运行. 而在表观遗传调控受到干扰的病理状态下, 例如恶性肿瘤[41]、衰老[42]和神经退行性疾病[43,44]中, ERVs沉默状态的维持可能受到影响, 进而导致ERVs的异常激活.

DNA甲基化调控紊乱, 特别是原癌基因的DNA去甲基化与抑癌基因的DNA甲基化, 是恶性肿瘤发病的重要机制之一[45]. 研究表明, 部分HERVs的去甲基化也可能是驱动细胞恶性转化的重要机制, 例如, 与正常癌旁组织相比, 在肝细胞癌[46]和卵巢癌[47]中都发现了HERVs家族的DNA去甲基化. 此外, 组蛋白修饰失调也可能导致HERVs去抑制. 通过对ENCODE(The Encyclopedia of DNA Elements)中肿瘤细胞系的ChIP-seq数据进行分析, 发现HERV-Fc1的表达与组蛋白甲基化修饰的改变相关[48].

除恶性肿瘤外, 在衰老和神经退行性疾病的进展中也存在广泛的表观遗传调控紊乱和ERVs的去抑制. 研究者发现, 在早衰症患者, 如Hutchinson-Gilford综合征[49]或Werner综合征[50] 患者的体细胞中, 均存在染色质结构的紊乱与HERV-K的去抑制[51]. 类似, 在人神经祖细胞中敲除*TRIM28*也可导致HERVs的转录激活[52]. 在神经退行性疾病, 如肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)以及多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者的神经元细胞中, 也观察到了HERVs的激活[53,54]. 这些研究提示, 表观遗传紊乱导致的HERVs去抑制可能在衰老和神经退行性疾病的发生发展中起到一定作用[51,55,56].

2 HERVs异常激活对肿瘤的双面作用

2.1 HERVs的激活可以作为肿瘤的诊断和预后标志物

越来越多的证据表明HERVs可以作为肿瘤诊断及预后的标志物. 其中, HERV-K及HERV-H是目前研究最为广泛的家族. 在卵巢上皮肿瘤中, HERV-K *env*的转录和翻译水平高于正常卵巢组织[57,58], 与此同时, 在卵巢癌组织以及卵巢癌病人血清中可以观察到HERV-K逆转录酶活性增加[58], 提示HERV-K可能作为卵巢癌诊断的标志物; 同样, 在乳腺癌、前列腺癌中也发现HERV-K转录水平的增加, 可能作为乳腺癌及前列腺癌患者早期检测的生物标志物[59,60]. 一项大型多中心临床研究证实, 在结直肠癌中HERV-H的特异性表达与肿瘤的微卫星状态和淋巴结转移状态相关[61]. 此外, 有研究发现HERV-H的转录上调与多个抑癌基因的突变有关. ARID1A的丢失会导致HERV-H在结直肠癌细胞中出现异常激活, 并且在结直肠癌细胞或患者来源的结直肠癌类器官中抑制HERV-H会影响肿瘤增殖、促进凋亡, 提示HERV-H在结直肠癌中可能作为一种新型RNA生物标志物[62]. 此外, 其他HERVs家族在肿瘤诊断和病理分型中也可能有重要价值. 研究发现, 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的肿瘤组织中HERV-K, HERV-H, HERV-P和HERV-R *env*的转录水平显著高于健康对照组, 并且可以通过HERVs的表达水平和种类区分非小细胞肺癌的病理类型, 这说明HERVs可以作为非小细胞肺癌的早期诊断和监测的生物标志物[63].

HERVs除了可以作为肿瘤诊断标志物, 目前也有很多研究报道其表达量可以帮助判断肿瘤病人的预后. 研究表明, 肝细胞癌患者中HERV-K的上调与肿瘤进展及患者不良临床结局显著相关, 这表明HERV-K可能是肝细胞癌的一种新型候选预后生物标志物[64]. 在黑素瘤中发现7p22.1上的HERV-K位点的异常激活, 导致黑素瘤细胞内HERV-K的高表达[65], 进而促进黑素瘤细胞的增殖和侵袭能力, 靶向逆转录病毒的逆转录酶抑制剂或整合酶抑制剂可以抑制黑素瘤细胞的增殖[66]. 因此HERV-K被认为是黑素瘤潜在的诊断和治疗靶点. 一项在宫颈癌中的研究发现, HERVs表达水平结合临床数据可明显增加对患者预后判断的准确率, 提示HERVs有可能在未来成为宫颈癌预后的生物标志物和治疗靶点[67]. 此外, HERVs高表达可通过抑制肿瘤免疫降低患者预后. 研究表明, HERVs的高表达可能会促进结直肠癌细胞免疫逃逸, 与患者预后不良相关[68]. 有研究团队基于多个HERVs家族的表达设计了卵巢癌预后评分系统, 结果发现卵巢癌患者中基

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

线HERVs的表达可以评估卵巢癌患者的预后，并且影响肿瘤免疫浸润和抗肿瘤免疫[69].

2.2　HERVs异常激活对肿瘤演进的促进作用

当细胞发生恶性转化时, 基因组稳定性降低, 出现染色质重塑及DNA甲基化修饰的重新分布，由此可能激活HERVs[70,71]; 反之, HERVs的激活也会影响细胞基因组的稳定性[72]. 在这两方面因素的共同作用下，肿瘤细胞内的HERVs表达谱呈现出与正常细胞内完全不同的模式[70,71,73]，并在肿瘤的发生发展及病人转归方面起到复杂的作用[70,71].

HERVs的激活主要通过以下四个方面来促进肿瘤演进[74]：作为启动子，通过顺式作用促进相邻的原癌基因表达；作为增强子，通过反式作用激活远端的原癌基因；通过转录出的RNA招募转录激活相关蛋白或其他功能蛋白; 直接编码蛋白, 激活促进肿瘤生长的信号通路(图2). 分布在原癌基因近旁的HERVs可以通过调控原癌基因的表达促进肿瘤进展[75]. HERVs可以作为恶性细胞中部分基因的替代启动子[75~77]，HERVs内隐藏的转录起始位点也可以产生异常的融合mRNA, 包括那些具有新ORF的mRNA[77]. 例如, 在健康的髓系细胞中, *CSF1R*受到转录因子PU.1的调控. 然而, 在霍奇金淋巴瘤细胞中, 尽管没有PU.1, *CSF1R*表达仍然上调，这与*CSF1R*上游MaLR(THE1B)的LTR序列提供了替代启动子有关[78]. Lamprecht等人[78]发现, DNA甲基化的丢失和共抑制因子CBFA2T3的下调降低了对THE1B的抑制, 使其能够启动*CSF1R*的转录. 此外, 他们也发现NF-κB的结合可以增强THE1B的启动子活性，这些发现强调了染色质和HERVs转录激活因子之间的相互协同作用[79,80].

HERVs两端的LTR序列可以为转录因子提供结合位点, 通过增强子作用模式来影响远端基因表达. 通过分析急性髓系白血病细胞的DNase和ChIP测序数据, 有研究发现*LTR2B*, *LTR2C*, *LTR5B*, *LTR5_Hs*, *LTR12C*和*LTR13A*这6个LTR富集H3K27ac修饰，并观察到了TAL1，SPI1，GATA2和ARNT等促癌转录因子在这些LTR上的结合. 使用CRISPR-Cas9技术在基因组上敲除一个位于*ZNF321P*第一个内含子中的*LTR5B*拷贝后, *ZNF321P*以及邻近的两个基因, *ZNF320*和*ZNF888*, 都出现了表达量的下调. 这些结果证明LTR可以作为增强子激活肿瘤细胞中远端原癌基因表达[81]. 此外，由于LTR序列之间的相似性，LTR可能介导同源重组的发生, 进而引起基因组DNA片段的插入、倒位与缺失, 从而对基因组稳定性产生不利影响[74].

除了作为启动子或增强子，HERVs还可以通过其转录出的RNA促进原癌基因表达. Yu等人[62]在结直肠癌中的研究发现，细胞核内的HERV-H的RNA与转录中介体复合物(mediator complex)的关键亚基，如BRD4, MED1, MED12均存在共定位, 且降低HERV-H的表达量可以显著减少细胞核内BRD4聚集体的数量与大小. HERV-H的表达量降低后，BRD4介导的原癌基因表达(如*FZD9*，*WNT16*和*SHH*等)也显著减弱. 这些结果表明，在结直肠癌中，HERV-H促进了BRD4介导的原癌基因表达.

HERVs翻译产生的蛋白质同样在肿瘤的发生发展中起重要作用. 例如, 在肿瘤中可以检测到HERV-K的Env, Rec和Np9蛋白, 并且它们具有致癌特性[82]. 另一项研究发现，HERV-K激活所产生的Env，Rec和Np9蛋白会激活与细胞增殖相关的细胞内源性信号通路，促进肿瘤进展[83,84]. HERV-W *env*衍生的Syncytin蛋白在乳腺和子宫内膜癌中表达上调，并通过介导细胞间融合促进癌症的进展、转移和化疗抵抗[85~87]. 这些研究表明，HERVs衍生的调控元件及蛋白能促进恶性肿瘤发生发展.

2.3　HERVs异常激活对机体抗肿瘤免疫的刺激作用

外源病毒感染人体细胞后，可以通过多种途径启动被感染细胞及免疫系统的应答反应，包括分泌干扰素、促进NK细胞和$CD8^+$ T细胞的杀伤作用、产生中和抗体等. HERVs与外源逆转录病毒同源，并具有产生病毒RNA与蛋白质的能力，因此HERVs的激活也能够引起类似的免疫反应, 称为病毒拟态(viral mimicry), 主要包括：通过转录出互补双链，在胞内形成双链RNA，导致干扰素分泌；ERV编码的蛋白分布到细胞表面，作为新生抗原被识别，或经过处理后被MHC分子呈递到细胞表面, 这些过程可以刺激抗肿瘤免疫.

研究证实，通过表观遗传学干预诱导HERVs来源的双链RNA表达可以刺激IFN和MDA5信号通路相关的抗肿瘤免疫反应. Chiappinelli等人[88]在卵巢癌细胞中发现, DNA甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi)通过诱导HERVs转录激活RIG-I,

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

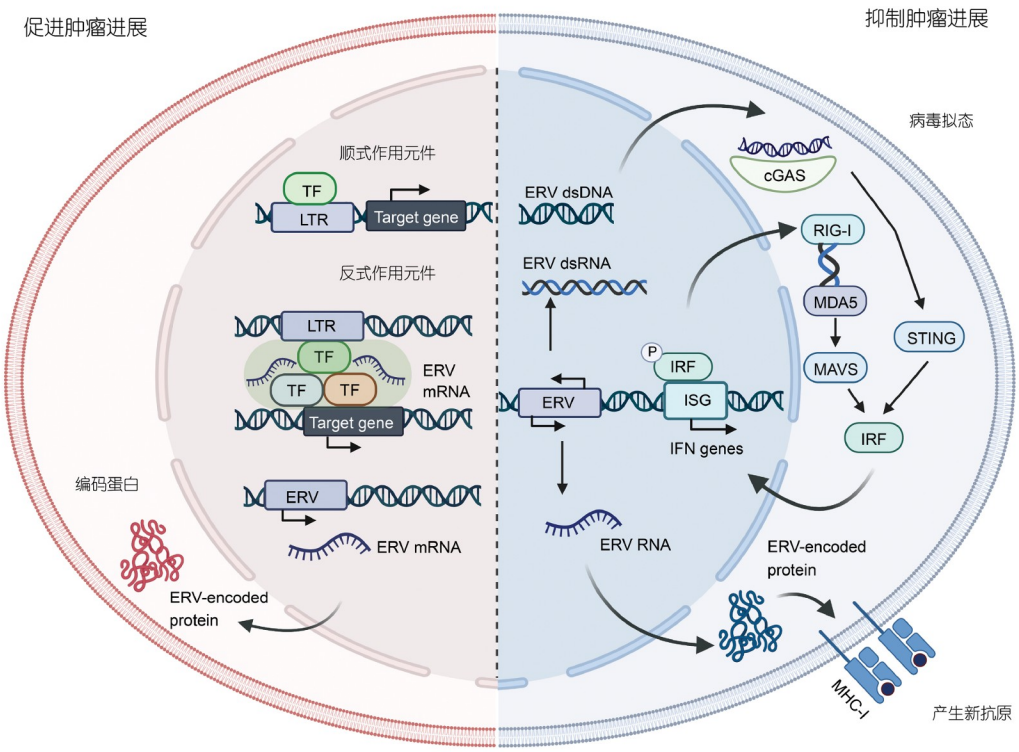


图 2 HERVs激活对肿瘤的双面作用. HERVs对肿瘤细胞的生长起到双面作用. 一方面, HERVs能作为顺式作用元件、反式作用元件或编码序列, 促进肿瘤演进; 另一方面, HERVs的表达也能够通过病毒拟态反应或产生新抗原等机制激活机体自身的抗肿瘤免疫, 从而抑制肿瘤进展

Figure 2 The double-sided effects of HERVs activation in cancer. HERVs exert double-sided effects in cancer cells. On one hand, HERVs can act as cis-regulatory elements, trans-acting elements, or coding sequences to promote oncogenesis. On the other hand, the expression of HERVs can activate anti-tumoral immunity through viral mimicry or neo-antigen production

MDA5, IFN等与双链RNA相关的信号通路. 在卵巢癌小鼠模型中使用DNMTi后, 小鼠ERVs来源的RNA表达最初增加, 但随后减少, 推测与IFN反应有关[89]. 使用DNMTi地西他滨激活肾细胞癌中HERVs的表达后, 同样观察到RIG-I和MDA5相关的抗病毒信号途径被激活. 而敲除肾细胞癌细胞中的*RIG-I*和*MDA5*会削弱相同治疗下的抗病毒反应[90]. 在人乳腺癌细胞系中也有类似的发现, 阿贝西利介导的DNMT1的抑制导致HERVs来源的双链RNA表达增加以及RIG-1, LGP2和MDA5表达上调[91]. 此外, DNMTi和HDACi联合应用诱导NSCLC中HERVs来源的双链RNA水平增加, 从而增强了IFN信号通路的活性[92]. 这些研究提示, 表观遗传抑制剂可以通过增加HERVs来源的双链RNA表达, 激活机体抗肿瘤免疫.

除了增加HERVs来源的双链RNA, 表观遗传抑制剂还可以通过激活具有编码功能的HERVs, 诱导肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原表达, 从而促进机体抗肿瘤免疫[71,93,94]. 2008年, Takahashi等人[95]首次提供了HERVs衍生的肽段作为T细胞肿瘤特异性抗原的证据. 他们鉴定出一个来源于HERV-E的抗原, 且发现肾细胞癌中的特异性$CD8^+$ T细胞可以靶向这种抗原. 2016年, Cherkasova等人[96]进一步发现了表达在肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)细胞表面的一种特殊的HERV-E包膜肽, 具有与MHC-I结合的能力, 且可以刺激特异性$CD8^+$ T细胞. 同样在ccRCC中, Smith等人[94]确定了能够结合到MHC-I的肿瘤特异性HERVs表位, 并发现了与此类表位相对应的MHC四聚体阳性T细胞. Bonaventura等人[97]发现, 乳腺癌患者可能在肿瘤浸润淋巴细胞中存在具有可识别肿瘤特异性HERVs表位的特异性T细胞. 通过对基因组中的LTR重叠转录本进行分析, Attig等人[98]发现了潜在的抗原肽. Bonté等人[99]利用蛋白质组学鉴定出了370个在胶质母

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

细胞瘤中特异性激活的转座元件相关肽段，其中大量肽段来源于HERVs，通过与MHC-I结合，这些肽段能够激活健康供体的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞免疫反应. Brocks等人[100]发现，与单独使用某一种抑制剂相比，DNMTi和HDACi联合使用显著激活了NSCLC细胞中HERVs的表达，并产生了能够引发T细胞反应的新抗原[101,102]. 总的来说，HERVs编码的抗原是肿瘤特异性抗原的重要来源，而表观遗传抑制剂可通过诱导HERVs相关抗原激活抗肿瘤免疫.

除了靶向HERVs产生的肿瘤新抗原，还有一些研究着眼于使用单克隆抗体和CAR-T疗法，直接靶向HERVs的衍生蛋白. 2015年，Krishnamurthy等人[103]设计了能够靶向黑素瘤特异性HERV-K包膜抗原的CAR-T细胞，并在小鼠模型中观察到了显著的抗肿瘤效果. Ng等人[104]使用人体组织样本和小鼠模型发现，在肺腺癌中，HERV-K的包膜糖蛋白是刺激B细胞产生抗体的重要靶标.

3　HERVs异常激活在其他疾病中的功能

3.1　HERVs与衰老相关疾病

随着机体年龄的增长与外界各种有害刺激的不断累积，逐渐引起机体组织细胞的衰老. 在细胞层面，衰老包括端粒缩短、细胞周期阻滞、DNA损伤修复活性改变、基因组与表观遗传稳定性缺失、衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)出现、细胞形态与体积异常、细胞器功能障碍等. 在组织层面，衰老包括细胞外基质的组成和物理性质变化、细胞群体比例变化与干细胞耗竭、组织功能与再生能力减退、慢性炎症等[105,106]. 现有研究表明，HERVs表达随着年龄增加而上调，可产生病毒样颗粒[51,107]，并可能通过激活cGAS/STING通路[51,107,108]和诱导SASP表型[108,109]促进衰老.

HERVs衍生的病毒颗粒是促进衰老的可能因素之一. Liu等人[51]发现人类细胞和各种灵长类组织中HERV-K上调推动了衰老进程[51,107,110]，其主要机制是HERV-K通过形成胞外逆转录病毒样颗粒诱导年轻细胞衰老. 额叶老化是衰老导致认知能力下降的主要原因，与Liu等人的发现类似，Zhang等人[107]发现，神经元特异性核膜侵蚀通过促进ERVs的激活，导致了老化的灵长类额叶组织和脑脊液中ERVs来源的病毒样颗粒的积累，并触发神经元衰老和炎症. 更重要的是，核苷类逆转录酶抑制剂通过抑制HERVs活性，不仅显著延缓小鼠大脑的老化，降低了老龄小鼠骨密度降低、关节软骨退变和握力降低的程度，而且减轻人类神经元衰老[51,107].

HERVs通过激活cGAS/STING信号通路和SASP是其促进衰老的另一种可能机制. 研究发现，外周血单核细胞中HERVs的激活是衰老的标志之一. 与年轻人相比，老年人外周血单核细胞中染色体1q22上HERV-K的表达水平略有上升[111]. 另一项研究发现，人类外周血单核细胞中个体原病毒的表达水平与年龄正向相关[112]. 同时，在进化上较为年轻的元件，如HERV-K和HERV-W的表达也会随着年龄增长而增加[111,113]. 细胞内激活的HERVs可以形成双链RNA，双链DNA以及病毒cDNA等，其中双链RNA可以激活MDA5/MAVS[88]，双链DNA可以激活cGAS/STING[114]. 这些固有免疫通路的激活会进而激活IFN分泌，并促进SASP[108]. 在衰老的人类造血干细胞中，同样可以检测到HERVs的高表达、SASP分泌表型增加以及cGAS/STING通路的激活[109]. 通过使用5-氮杂胞苷或过氧化氢对细胞系进行人工诱导衰老，提示HERVs表达上调通过激活固有免疫通路和SASP介导衰老细胞清除[115]. 总的来说，这些研究揭示了HERVs去抑制是衰老的一种标志，并对细胞和组织衰老起着促进作用. 但在衰老尚未明显发生或被诱导时，单纯的HERVs激活是否足以通过激活cGAS/STING引发衰老过程，仍缺乏足够的证据，并有待进一步研究.

3.2　HERVs与神经退行性疾病

尽管HERVs在大多数情况下处于失活状态，但多项研究发现在神经退行性疾病，如ALS以及MS中存在HERVs的激活[53,54]. 尽管这些疾病在病理和病因学方面存在差异，但是它们都存在不同程度的慢性炎症[116]. 这一发现表明，HERVs激活引起的慢性炎症可能在这些疾病的发病机制中起到一定作用[18,55]. 在人神经祖细胞中敲除*TRIM28*可导致HERVs的转录激活[52]，随后有研究发现，在成年鼠脑中*Trim28*的敲除也导致了ERVs激活并引发神经炎症[117]，这些研究说明HERVs的激活可能和神经炎症有关. 此外，也有研究发现HERVs可能通过慢性炎症影响ALS和MS等神经退行性疾病的发生发展[55].

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

ALS是一种神经退行性运动神经元疾病, 主要表现为运动皮层、脑干核和脊髓前角上下运动神经元退行性变. 多种HERVs在ALS患者中表达上调, 如HERV-W的Env和Gag蛋白在ALS患者的肌肉活检组织中表达增加[118], HERV-K的Env和Gag蛋白在ALS患者的死后脑组织样本中表达增加[119]. 进一步研究发现, HERV-K的Env蛋白可能是造成神经退行性变的原因. 表达Env蛋白的转基因动物出现进行性加重的运动功能障碍, 并伴有运动皮层厚度、体积的减少和锥体神经元突触活动的降低; 在神经元形态学上, 树突长度、分枝和复杂性都降低, 且树突与轴突呈串珠样变化[120].

MS患者在临床上也会表现出认知和运动障碍, 并伴有神经元的脱髓鞘和胶质细胞增生. 研究表明, MS的发生也与HERVs异常表达相关. HERV-W Env蛋白可能作为一种抗原, 激活促炎和免疫介导的级联反应[121], 抑制少突胶质细胞前体细胞的分化和髓鞘的再形成. 体外研究发现, 在含HERV-W Env蛋白刺激的有髓鞘神经元共培养体系中, 激活的小胶质细胞损伤了髓鞘的轴突形成[122]. 进一步的研究发现在HERV-W *env*转基因小鼠病变模型中, 星形胶质细胞和小胶质细胞/巨噬细胞数量均增加, 而这加重了小鼠脊髓炎症的病变[123]. 这些研究提示HERVs激活导致的炎症反应通过诱导周围髓鞘损伤可能是促进MS的原因之一.

Tau蛋白病是另一类与HERVs激活相关的神经退行性疾病. Tau蛋白病是包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在内的一系列以Tau蛋白病理改变为特征的神经退行性疾病, 它们的共同特征是细胞内存在由Tau蛋白过度磷酸化聚集而成的神经纤维缠结. AD与运动和认知能力下降有关, 是导致痴呆的最常见原因之一. 在衰老或患有Tau蛋白病的小鼠中, 其脑组织内发现了ERVs的激活, 显示Tau蛋白可能与ERVs的转录激活相关[124]. 通过对人类AD患者死后脑组织进行研究, 研究人员发现许多HERVs在AD患者的脑组织中发生了激活. 其中HERVs和L1逆转录转座子的激活与Tau蛋白缠结增加相关, 同时HERVs的激活与认知能力的降低显著相关[125]. 在Tau转基因果蝇模型中, Tau蛋白能造成成年果蝇神经系统中的ERVs活性改变. 与年龄相近的对照组相比, Tau转基因果蝇的ERVs表达量升高了3~10倍. 并且, ERVs表达可能对神经元造成高度损伤[125]. 综上, HERVs激活造成神经元损伤是导致神经退行性疾病的重要原因之一, 靶向HERVs可能是促进神经元修复的潜在干预手段.

4 总结与展望

HERVs作为基因组中一类功能丰富的重复序列, 不仅参与调控早期胚胎发育等生理过程, 同时与肿瘤、衰老与神经退行性疾病的发生发展密切相关[16]. 随着高通量测序、纳米孔测序、单细胞转录组学、蛋白组学等技术的迅猛发展, 人们对HERVs的认识进入了一个崭新的阶段. 这些先进技术的应用使得研究者能够以前所未有的规模和精度来探索HERVs在不同细胞类型和疾病状态下的表达模式, 并由此进一步认识它们在发育和许多疾病发生发展中的重要作用[126~128]. 这种精细的分析为HERVs的研究提供了全新的视角, 帮助人们更全面、更深入地理解HERVs与宿主的相互作用, 以及它们在疾病发生发展中的具体作用机制和作为诊疗靶点的潜力.

与其他疾病相比, HERVs在恶性肿瘤的诊断、治疗和预后评估中的应用价值受到格外广泛的关注. 一方面, 肿瘤细胞内HERVs的高表达可以促进肿瘤演进并提示患者的不良预后, 因此成为潜在的治疗靶点; 另一方面, 激活的HERVs也可以通过病毒拟态促进机体对肿瘤细胞的识别和杀伤, 并在肿瘤免疫治疗中起到积极作用. 这种系统性与复杂性提示人们, 在未来的研究中应借鉴整体医学的思想, 综合考量HERVs激活对肿瘤细胞本身和机体免疫系统的双重作用, 从而更好地将研究结果转化为患者获益. 对于衰老与神经退行性疾病来说, 许多研究已经证实HERVs的激活与衰老和神经退行性疾病存在一定关联, 并且抑制HERVs及其表达产物的活性可能能够延缓衰老与神经退行性疾病的严重程度. 这些研究结果展现了HERVs抑制疗法在衰老和神经退行性疾病中激动人心的应用前景, 但是这些疗法的安全性仍需要在进一步的研究工作中得到确立.

借助于生物技术的进步, 开发靶向HERVs的新疗法, 有望为肿瘤、衰老与神经退行性疾病提供新的干预手段. 例如, 通过靶向HERVs序列的siRNA或反义寡核苷酸, 结合高效的递送系统, 可以对细胞内的HERVs进行靶向降解. CRISPR-Cas9等基因编辑技术的不断进步, 赋予了研究者直接调控特定HERVs表达水平的工具, 从而可以开发出针对特定致病HERVs的治疗方

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

法, 并最大程度地减少脱靶效应. 除了通过靶向降解或基因编辑技术对HERVs活性进行调节外, 还可以通过使用特异性靶向HERVs蛋白的中和抗体, 在人体微环境中清除HERVs产生的Gag和Env等蛋白或逆转录病毒样颗粒, 从而减轻HERVs的致病作用. 此外, 将现有疗法与靶向HERVs的方法进行结合, 也可能为疾病治疗带来新的机会. 例如, 在癌症治疗中, 将放疗、化疗与免疫治疗等治疗方法与新兴的HERVs靶向疗法进行联用, 可能会达到更好的治疗效果. 近20年来, 随着肿瘤免疫疗法的蓬勃发展, 单克隆抗体、抗体-药物偶联物、癌症疫苗、CAR-T细胞和其他过继性细胞疗法[129~132]均体现出令人鼓舞的临床疗效. 针对HERVs的肿瘤免疫疗法也展现出较好的前景, 主要集中在肿瘤新抗原、单克隆抗体和CAR-T细胞疗法这些方面. 随着研究的不断深入, 开发出靶向HERVs特异性抗原肽的细胞疗法, 并应用于恶性肿瘤患者也逐渐成为可能. 以上这些靶向HERVs的个性化治疗策略为治疗癌症、自身免疫疾病等疾病以及逆转衰老等方向带来了新的希望. 除了HERVs在细胞内的异常激活可能对机体产生的不良影响, 由于HERVs可能还具有不为人完全了解的其他生理功能, 生理性HERVs表达的异常抑制也可能对细胞产生影响, 进而促进发育的异常或疾病的发生. 未来的研究也应着眼于这一方面, 从而加深对HERVs功能更全面的理解.

总之, HERVs作为人类基因组与转录组中的重要组成部分, 对其功能和调控机制的深入研究将有利于人们对肿瘤、衰老与神经退行性疾病等建立更全面的理解, 并为这些疾病的诊疗和管理开辟新的途径. 针对HERVs在生理和病理状态下的功能解析是目前国际上的热点研究方向, 不仅在基础科学领域有着重要意义, 也为创新治疗方法的开发和临床应用提供了丰富的机会和光明的前景.

参考文献

1 Lander E S, Linton L M, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 2001, 409: 860–921
2 Chuong E B, Elde N C, Feschotte C. Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits. Nat Rev Genet, 2017, 18: 71–86
3 Kazazian H H, Jr., Moran J V. Mobile DNA in health and disease. N Engl J Med, 2017, 377: 361–370
4 Gifford R J, Blomberg J, Coffin J M, et al. Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci. Retrovirology, 2018, 15: 59
5 Römer C, Singh M, Hurst L D, et al. How to tame an endogenous retrovirus: HERVH and the evolution of human pluripotency. Curr Opin Virol, 2017, 25: 49–58
6 Pastuzyn E D, Day C E, Kearns R B, et al. The neuronal gene *Arc* encodes a repurposed retrotransposon gag protein that mediates intercellular RNA transfer. Cell, 2018, 172: 275–288.e18
7 Blaise S, de Parseval N, Bénit L, et al. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 13013–13018
8 Young G R, Yap M W, Michaux J R, et al. Evolutionary journey of the retroviral restriction gene *Fv1*. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115: 10130–10135
9 Pincus T, Hartley J W, Rowe W P. A major genetic locus affecting resistance to infection with murine leukemia viruses. J Exp Med, 1971, 133: 1219–1233
10 Johnson W E. Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses. Nat Rev Microbiol, 2019, 17: 355–370
11 Zhao Y, Lu Y, Richardson S, et al. TRIM5α restricts poxviruses and is antagonized by CypA and the viral protein C6. Nature, 2023, 620: 873–880
12 Zhang W, Chuang Y A, Na Y, et al. Arc oligomerization is regulated by CaMKII phosphorylation of the GAG domain: an essential mechanism for plasticity and memory formation. Mol Cell, 2019, 75: 13–25.e5
13 Santoni F A, Guerra J, Luban J. HERV-H RNA is abundant in human embryonic stem cells and a precise marker for pluripotency. Retrovirology, 2012, 9: 111
14 Ai Z, Xiang X, Xiang Y, et al. Krüppel-like factor 5 rewires NANOG regulatory network to activate human naive pluripotency specific LTR7Ys and promote naive pluripotency. Cell Rep, 2022, 40: 111240
15 Grow E J, Flynn R A, Chavez S L, et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. Nature, 2015, 522: 221–225

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

16 Wang J, Lu X, Zhang W, et al. Endogenous retroviruses in development and health. Trends Microbiol, 2024, 32: 342–354
17 Mao J, Zhang Q, Cong Y S. Human endogenous retroviruses in development and disease. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 5978–5986
18 Dopkins N, Nixon D F. Activation of human endogenous retroviruses and its physiological consequences. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 25: 212
19 Jern P, Coffin J M. Effects of retroviruses on host genome function. Annu Rev Genet, 2008, 42: 709–732
20 Xiang Y, Liang H, Wu Q. The regulation and functions of endogenous retrovirus in embryo development and stem cell differentiation. Stem Cells Int, 2021, 2021: 1–8
21 He J P, Chen J K. Epigenetic control of transposable elements and cell fate decision (in Chinese). Hereditas, 2021, 43: 822–834 [何江平, 陈捷凯. 转座元件、表观遗传调控与细胞命运决定. 遗传, 2021, 43: 822–834]
22 Wang J, Huang J, Shi G. Retrotransposons in pluripotent stem cells. Cell Regen, 2020, 9: 4
23 Lu X, Wu J. Regulation of endogenous retroviruses in murine embryonic stem cells and early embryos. J Mol Cell Biol, 2023, 15: mjad052
24 Day D S, Luquette L J, Park P J, et al. Estimating enrichment of repetitive elements from high-throughput sequence data. Genome Biol, 2010, 11: R69
25 Goodier J L. Restricting retrotransposons: a review. Mobile DNA, 2016, 7: 16
26 Chelmicki T, Roger E, Teissandier A, et al. m6A RNA methylation regulates the fate of endogenous retroviruses. Nature, 2021, 591: 312–316
27 Deaton A M, Webb S, Kerr A R W, et al. Cell type-specific DNA methylation at intragenic CpG islands in the immune system. Genome Res, 2011, 21: 1074–1086
28 Dopkins N, O'Mara M M, Lawrence E, et al. A field guide to endogenous retrovirus regulatory networks. Mol Cell, 2022, 82: 3763–3768
29 Szpakowski S, Sun X, Lage J M, et al. Loss of epigenetic silencing in tumors preferentially affects primate-specific retroelements. Gene, 2009, 448: 151–167
30 Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology, 2012, 38: 23–38
31 Wang Z, Fan R, Russo A, et al. Dominant role of DNA methylation over H3K9me3 for IAP silencing in endoderm. Nat Commun, 2022, 13: 5447
32 Campos-Sánchez R, Cremona M A, Pini A, et al. Integration and fixation preferences of human and mouse endogenous retroviruses uncovered with functional data analysis. PLoS Comput Biol, 2016, 12: e1004956
33 Mikkelsen T S, Ku M, Jaffe D B, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. Nature, 2007, 448: 553–560
34 Thomas J H, Schneider S. Coevolution of retroelements and tandem zinc finger genes. Genome Res, 2011, 21: 1800–1812
35 Collins P L, Kyle K E, Egawa T, et al. The histone methyltransferase SETDB1 represses endogenous and exogenous retroviruses in B lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: 8367–8372
36 Li L, Li P, Chen J, et al. Rif1 interacts with non-canonical polycomb repressive complex PRC1.6 to regulate mouse embryonic stem cells fate potential. Cell Regen, 2022, 11: 25
37 Bannister A J, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. Cell Res, 2011, 21: 381–395
38 Hurst T, Pace M, Katzourakis A, et al. Human endogenous retrovirus (HERV) expression is not induced by treatment with the histone deacetylase (HDAC) inhibitors in cellular models of HIV-1 latency. Retrovirology, 2016, 13: 10
39 Laska M J, Brudek T, Nissen K K, et al. Expression of HERV-Fc1, a human endogenous retrovirus, is increased in patients with active multiple sclerosis. J Virol, 2012, 86: 3713–3722
40 Xu W, Li J, He C, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells. Nature, 2021, 591: 317–321
41 Parreno V, Loubiere V, Schuettengruber B, et al. Transient loss of Polycomb components induces an epigenetic cancer fate. Nature, 2024, 629: 688–696
42 Yang J H, Hayano M, Griffin P T, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. Cell, 2023, 186: 305–326.e27
43 Hwang J Y, Aromolaran K A, Zukin R S. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. Nat Rev Neurosci, 2017, 18: 347–361
44 Li J, Liao L, Liu X, et al. Decoding neurological mysteries: the potential impact of endogenous retroviruses on brain health. Stress Brain, 2024, 4: 1–30
45 Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. Trends Genet, 2021, 37: 1012–1027
46 Ewing A D, Smits N, Sanchez-Luque F J, et al. Nanopore sequencing enables comprehensive transposable element epigenomic profiling. Mol

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

Cell, 2020, 80: 915–928.e5
47 Iramaneerat K, Rattanatunyong P, Khemapech N, et al. HERV-K hypomethylation in ovarian clear cell carcinoma is associated with a poor prognosis and platinum resistance. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21: 51–57
48 Criscione S W, Zhang Y, Thompson W, et al. Transcriptional landscape of repetitive elements in normal and cancer human cells. BMC Genomics, 2014, 15: 583
49 Arancio W, Pizzolanti G, Genovese S I, et al. Epigenetic involvement in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a mini-review. Gerontology, 2014, 60: 197–203
50 Zhang W, Li J, Suzuki K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. Science, 2015, 348: 1160–1163
51 Liu X, Liu Z, Wu Z, et al. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence. Cell, 2023, 186: 287–304.e26
52 Brattås P L, Jönsson M E, Fasching L, et al. TRIM28 controls a gene regulatory network based on endogenous retroviruses in human neural progenitor cells. Cell Rep, 2017, 18: 1–11
53 Brütting C, Emmer A, Kornhuber M E, et al. Cooccurrences of putative endogenous retrovirus-associated diseases. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1–11
54 Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral elements in pathophysiology and as therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. Neurotherapeutics, 2022, 19: 1085–1101
55 Gruchot J, Herrero F, Weber-Stadlbauer U, et al. Interplay between activation of endogenous retroviruses and inflammation as common pathogenic mechanism in neurological and psychiatric disorders. Brain Behav Immun, 2023, 107: 242–252
56 Dubowsky M, Theunissen F, Carr J M, et al. The molecular link between TDP-43, endogenous retroviruses and inflammatory neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a potential target for triumeq, an antiretroviral therapy. Mol Neurobiol, 2023, 60: 6330–6345
57 Wang-Johanning F, Liu J, Rycaj K, et al. Expression of multiple human endogenous retrovirus surface envelope proteins in ovarian cancer. Intl J Cancer, 2007, 120: 81–90
58 Rycaj K, Plummer J B, Yin B, et al. Cytotoxicity of human endogenous retrovirus K-specific T cells toward autologous ovarian cancer cells. Clin Cancer Res, 2015, 21: 471–483
59 Wang-Johanning F, Li M, Esteva F J, et al. Human endogenous retrovirus type K antibodies and mRNA as serum biomarkers of early-stage breast cancer. Intl J Cancer, 2014, 134: 587–595
60 Wallace T A, Downey R F, Seufert C J, et al. Elevated HERV-K mRNA expression in PBMC is associated with a prostate cancer diagnosis particularly in older men and smokers. Carcinogenesis, 2014, 35: 2074–2083
61 Pérot P, Mullins C S, Naville M, et al. Expression of young HERV-H loci in the course of colorectal carcinoma and correlation with molecular subtypes. Oncotarget, 2015, 6: 40095–40111
62 Yu C, Lei X, Chen F, et al. ARID1A loss derepresses a group of human endogenous retrovirus-H loci to modulate BRD4-dependent transcription. Nat Commun, 2022, 13: 3501
63 Zare M, Mostafaei S, Ahmadi A, et al. Human endogenous retrovirus env genes: potential blood biomarkers in lung cancer. Microb Pathog, 2018, 115: 189–193
64 Ma W, Hong Z, Liu H, et al. Human endogenous retroviruses-K (HML-2) expression is correlated with prognosis and progress of hepatocellular carcinoma. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1–9
65 Schmitt K, Reichrath J, Roesch A, et al. Transcriptional profiling of human endogenous retrovirus group HERV-K(HML-2) loci in melanoma. Genome Biol Evol, 2013, 5: 307–328
66 Zanrè V, Bellinato F, Cardile A, et al. Lamivudine, doravirine, and cabotegravir downregulate the expression of human endogenous retroviruses (HERVs), inhibit cell growth, and reduce invasive capability in melanoma cell lines. Int J Mol Sci, 2024, 25: 1615
67 Alldredge J, Kumar V, Nguyen J, et al. Endogenous retrovirus RNA expression differences between race, stage and HPV status offer improved prognostication among women with cervical cancer. Int J Mol Sci, 2023, 24: 1492
68 Zhu X, Fang H, Gladysz K, et al. Overexpression of transposable elements is associated with immune evasion and poor outcome in colorectal cancer. Eur J Cancer, 2021, 157: 94–107
69 Natoli M, Gallon J, Lu H, et al. Transcriptional analysis of multiple ovarian cancer cohorts reveals prognostic and immunomodulatory consequences of ERV expression. J Immunother Cancer, 2021, 9: e001519

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

70 Jansz N, Faulkner G J. Endogenous retroviruses in the origins and treatment of cancer. Genome Biol, 2021, 22: 147

71 Kong Y, Rose C M, Cass A A, et al. Transposable element expression in tumors is associated with immune infiltration and increased antigenicity. Nat Commun, 2019, 10: 5228

72 López-Moyado I F, Tsagaratou A, Yuita H, et al. Paradoxical association of TET loss of function with genome-wide DNA hypomethylation. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 16933–16942

73 Gao Y, Yu X F, Chen T. Human endogenous retroviruses in cancer: expression, regulation and function (Review). Oncol Lett, 2020, 21: 121

74 Garcia-Montojo M, Doucet-O'Hare T, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review. Crit Rev Microbiol, 2018, 44: 715–738

75 Babaian A, Romanish M T, Gagnier L, et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives IRF5 expression in Hodgkin lymphoma. Oncogene, 2016, 35: 2542–2546

76 Babaian A, Mager D L. Endogenous retroviral promoter exaptation in human cancer. Mobile DNA, 2016, 7: 24

77 Wiesner T, Lee W, Obenauf A C, et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. Nature, 2015, 526: 453–457

78 Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. Nat Med, 2010, 16: 571–579

79 Edginton-White B, Cauchy P, Assi S A, et al. Global long terminal repeat activation participates in establishing the unique gene expression programme of classical Hodgkin lymphoma. Leukemia, 2018, 33: 1463–1474

80 Karttunen K, Patel D, Xia J, et al. Transposable elements as tissue-specific enhancers in cancers of endodermal lineage. Nat Commun, 2023, 14: 5313

81 Deniz Ö, Ahmed M, Todd C D, et al. Endogenous retroviruses are a source of enhancers with oncogenic potential in acute myeloid leukaemia. Nat Commun, 2020, 11: 3506

82 Tavakolian S, Goudarzi H, Moridi A, et al. Analysing the HERV-K env, np9, rec and gag expression in cervical tissues. New Microbes New Infects, 2021, 44: 100936

83 Chen T, Meng Z, Gan Y, et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating β-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. Leukemia, 2013, 27: 1469–1478

84 Lemaître C, Tsang J, Bireau C, et al. A human endogenous retrovirus-derived gene that can contribute to oncogenesis by activating the ERK pathway and inducing migration and invasion. PLoS Pathog, 2017, 13: e1006451

85 Mi S, Lee X, Li X P, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. Nature, 2000, 403: 785–789

86 Bjerregaard B, Holck S, Christensen I J, et al. Syncytin is involved in breast cancer-endothelial cell fusions. Cell Mol Life Sci, 2006, 63: 1906–1911

87 Strick R, Ackermann S, Langbein M, et al. Proliferation and cell-cell fusion of endometrial carcinoma are induced by the human endogenous retroviral Syncytin-1 and regulated by TGF-β. J Mol Med, 2007, 85: 23–38

88 Chiappinelli K B, Strissel P L, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. Cell, 2015, 162: 974–986

89 Stone M L, Chiappinelli K B, Li H, et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: E10981–E10990

90 de Cubas A A, Dunker W, Zaninovich A, et al. DNA hypomethylation promotes transposable element expression and activation of immune signaling in renal cell cancer. JCI Insight, 2020, 5: e137569

91 Goel S, Decristo M J, Watt A C, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. Nature, 2017, 548: 471–475

92 Topper M J, Vaz M, Chiappinelli K B, et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. Cell, 2017, 171: 1284–1300.e21

93 Shah N M, Jang H J, Liang Y, et al. Pan-cancer analysis identifies tumor-specific antigens derived from transposable elements. Nat Genet, 2023, 55: 631–639

94 Smith C C, Beckermann K E, Bortone D S, et al. Endogenous retroviral signatures predict immunotherapy response in clear cell renal cell carcinoma. J Clin Invest, 2018, 128: 4804–4820

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

95 Takahashi Y, Harashima N, Kajigaya S, et al. Regression of human kidney cancer following allogeneic stem cell transplantation is associated with recognition of an HERV-E antigen by T cells. J Clin Invest, 2008, 118: 1099–1109

96 Cherkasova E, Scrivani C, Doh S, et al. Detection of an immunogenic HERV-E envelope with selective expression in clear cell kidney cancer. Cancer Res, 2016, 76: 2177–2185

97 Bonaventura P, Alcazer V, Mutez V, et al. Identification of shared tumor epitopes from endogenous retroviruses inducing high-avidity cytotoxic T cells for cancer immunotherapy. Sci Adv, 2022, 8: eabj3671

98 Attig J, Young G R, Hosie L, et al. LTR retroelement expansion of the human cancer transcriptome and immunopeptidome revealed by *de novo* transcript assembly. Genome Res, 2019, 29: 1578–1590

99 Bonté P E, Arribas Y A, Merlotti A, et al. Single-cell RNA-seq-based proteogenomics identifies glioblastoma-specific transposable elements encoding HLA-I-presented peptides. Cell Rep, 2022, 39: 110916

100 Brocks D, Schmidt C R, Daskalakis M, et al. DNMT and HDAC inhibitors induce cryptic transcription start sites encoded in long terminal repeats. Nat Genet, 2017, 49: 1052–1060

101 Goyal A, Bauer J, Hey J, et al. DNMT and HDAC inhibition induces immunogenic neoantigens from human endogenous retroviral element-derived transcripts. Nat Commun, 2023, 14: 6731

102 Chiappinelli K B, Zahnow C A, Ahuja N, et al. Combining epigenetic and immunotherapy to combat cancer. Cancer Res, 2016, 76: 1683–1689

103 Krishnamurthy J, Rabinovich B A, Mi T, et al. Genetic engineering of T cells to target HERV-K, an ancient retrovirus on melanoma. Clin Cancer Res, 2015, 21: 3241–3251

104 Ng K W, Boumelha J, Enfield K S S, et al. Antibodies against endogenous retroviruses promote lung cancer immunotherapy. Nature, 2023, 616: 563–573

105 Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. Trends Cell Biol, 2018, 28: 436–453

106 López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell, 2023, 186: 243–278

107 Zhang H, Li J, Yu Y, et al. Nuclear lamina erosion-induced resurrection of endogenous retroviruses underlies neuronal aging. Cell Rep, 2023, 42: 112593

108 Di Giorgio E, Ranzino L, Tolotto V, et al. Transcription of endogenous retroviruses in senescent cells contributes to the accumulation of double-stranded RNAs that trigger an anti-viral response that reinforces senescence. Cell Death Dis, 2024, 15: 157

109 Capone S, Connor K M, Colombo A, et al. Senescent human hematopoietic progenitors show elevated expression of transposable elements and inflammatory genes. Exp Hematol, 2018, 62: 33–38.e6

110 Yang S, Liu C, Jiang M, et al. A single-nucleus transcriptomic atlas of primate liver aging uncovers the pro-senescence role of SREBP2 in hepatocytes. Protein Cell, 2024, 15: 98–120

111 Autio A, Nevalainen T, Mishra B H, et al. Effect of aging on the transcriptomic changes associated with the expression of the HERV-K (HML-2) provirus at 1q22. Immun Ageing, 2020, 17: 11

112 Nevalainen T, Autio A, Mishra B H, et al. Aging-associated patterns in the expression of human endogenous retroviruses. PLoS ONE, 2018, 13: e0207407

113 Balestrieri E, Pica F, Matteucci C, et al. Transcriptional activity of human endogenous retroviruses in human peripheral blood mononuclear cells. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1–9

114 Lee A K, Pan D, Bao X, et al. Endogenous retrovirus activation as a key mechanism of anti-tumor immune response in radiotherapy. Radiat Res, 2020, 193: 305

115 Colombo A R, Elias H K, Ramsingh G. Senescence induction universally activates transposable element expression. Cell Cycle, 2018, 17: 1846–1857

116 Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 267

117 Jönsson M E, Garza R, Sharma Y, et al. Activation of endogenous retroviruses during brain development causes an inflammatory response. EMBO J, 2021, 40: e106423

118 Oluwole S O A, Yao Y, Conradi S, et al. Elevated levels of transcripts encoding a human retroviral envelope protein (syncytin) in muscles from patients with motor neuron disease. Amyotroph Lateral Scler, 2009, 8: 67–72

119 Douville R, Liu J, Rothstein J, et al. Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 2011, 69: 141–151

120 Li W, Lee M H, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. Sci Transl Med, 2015, 7: 307ra153

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150

121 Mameli G, Madeddu G, Mei A, et al. Activation of MSRV-type endogenous retroviruses during infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus latency: the missing link with multiple sclerosis? PLoS ONE, 2013, 8: e78474
122 Kremer D, Gruchot J, Weyers V, et al. pHERV-W envelope protein fuels microglial cell-dependent damage of myelinated axons in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 15216–15225
123 Gruchot J, Lewen I, Dietrich M, et al. Transgenic expression of the HERV-W envelope protein leads to polarized glial cell populations and a neurodegenerative environment. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120: e2308187120
124 Ramirez P, Zuniga G, Sun W, et al. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system. Prog Neurobiol, 2022, 208: 102181
125 Guo C, Jeong H H, Hsieh Y C, et al. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease. Cell Rep, 2018, 23: 2874–2880
126 He J, Babarinde I A, Sun L, et al. Identifying transposable element expression dynamics and heterogeneity during development at the single-cell level with a processing pipeline scTE. Nat Commun, 2021, 12: 1456
127 Rodríguez-Quiroz R, Valdebenito-Maturana B. SoloTE for improved analysis of transposable elements in single-cell RNA-Seq data using locus-specific expression. Commun Biol, 2022, 5: 1063
128 Hutchins A P. Single cells and transposable element heterogeneity in stem cells and development. Cell Regen, 2021, 10: 23
129 Grimmett E, Al-Share B, Alkassab M B, et al. Cancer vaccines: past, present and future; a review article. Discov Onc, 2022, 13: 31
130 Kubli S P, Berger T, Araujo D V, et al. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20: 899–919
131 Lin M J, Svensson-Arvelund J, Lubitz G S, et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. Nat Cancer, 2022, 3: 911–926
132 Schumacher T N, Schreiber R D. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science, 2015, 348: 69–74

Research progress of endogenous retroviruses in tumors and other human diseases

LI ShuYao[1], ZHANG JingHeng[1], RAN Zhi[2], HUANG CanHua[1], WANG XuJuan[3], LI YinShuang[1], LIU Jing[1], KUANG ChunMei[1] & YUAN Kai[1,2,4,5]

1 Hunan Key Laboratory of Molecular Precision Medicine, Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;
2 Hunan Key Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410078, China;
3 School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410081, China;
4 The Biobank of Xiangya Hospital, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;
5 Furong Laboratory, Changsha 410008, China

Endogenous retroviruses (ERVs) are remnants of exogenous retrovirus that have infected the host and integrated into the host's genome during evolution. A series of recent studies have shown that human endogenous retroviruses (HERVs) in human genome not only regulate embryonic development, but also manifest non-negligible associations with human malignancy, as well as aging and neurodegenerative diseases. This article reviews the origin and regulatory mechanisms of HERVs; their roles in malignant tumors, aging, and neurodegenerative diseases, with a special focus on the dual functions of HERVs in tumorigenesis. Such insights will help us better understand the physiological and pathological significance of HERVs, and stimulate the development of HERV-oriented diagnostic and therapeutic strategies, providing new clues for the prevention and intervention of the related human diseases.

human endogenous retroviruses, cancer, aging, neurodegenerative diseases, viral mimicry, tumor-specific antigens

doi: 10.1360/SSV-2024-0150

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0150