



EBV感染与代谢重塑的研究进展

曹亚^{1*}, 张哲^{2*}

1. 中南大学肿瘤研究所, 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 长沙 410078;

2. 广西医科大学第一附属医院, 区域高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021

* 联系人, E-mail: ycao98@vip.sina.com; zhangzhe@gxmu.edu.cn

收稿日期: 2024-10-13; 接受日期: 2024-11-15; 网络版发表日期: 2024-12-10

国家自然科学基金(批准号: 81430064, 81672705, 81874172, 82073030, 82103019, 82303258, 82303137, U22A20322)资助

摘要 病毒感染驱动的代谢改变是病毒致癌的重要机制, 病毒由于缺乏完整的酶系统, 必须依赖宿主细胞的代谢体系. 在长期进化过程中, 致癌病毒通过其自身编码的产物改变宿主细胞的代谢模式, 以有利于病毒生存, 同时满足肿瘤细胞对代谢的需求, 发挥多重生物学效应. 为此, 在病毒感染相关肿瘤中探讨病毒如何影响宿主细胞代谢通路, 阐明其代谢重塑的特点与机制, 揭示这种代谢改变的临床意义将从一个新的角度丰富人们对病毒与癌变的认识, 为发展新的靶向策略提供启示.

关键词 EB病毒, 致癌, 宿主代谢, 重塑

随着对EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)研究的不断深入, 人们开始揭示EBV感染与宿主细胞代谢重编程之间的复杂作用, 这对于理解肿瘤的发病机制和开发新的治疗策略具有重要意义. 本文旨在总结EBV感染如何通过代谢重编程促进肿瘤的发生与发展, 以及这些代谢改变在EBV相关肿瘤中的具体作用机制和生物学效应.

1 EBV与线粒体功能及代谢改变

线粒体是联系致癌信号通路与代谢的枢纽, 肿瘤细胞的高分裂线粒体特征赋予了其代谢重塑的功能. 线粒体动力相关蛋白1(dynamin related protein, Drp1)是一种线粒体塑性蛋白, Drp1磷酸化修饰是其活化的重要机制. 研究发现, EBV-LMP1阳性的鼻咽癌(naso-

pharyngeal carcinoma, NPC)组织中Drp1(ser616)磷酸化水平增高, 导致患者总生存期及无进展生存期明显降低; 而Drp1(ser637)磷酸化水平高的患者总生存期及无进展生存期显著延长. EBV-LMP1驱动线粒体分裂, 诱导糖酵解, 机制研究发现, 这种功能效应依赖于Drp1(ser616)/Drp1(ser637)两个磷酸化位点的活性, EBV/Cyclin B1/Cdk1/p-Drp1(ser616)以及EBV(LMP1)/AMPK α (Thr172)/p-Drp1(ser637)两个信号轴共同调节线粒体分裂, 重塑NPC细胞糖代谢; 靶向Drp1信号轴可提高NPC顺铂敏感性^[1].

腺嘌呤核苷酸转运酶(adenine nucleotide translocase, ANT)是线粒体内膜蛋白, 主要负责线粒体中ADP/ATP的转运. ANT包括四个不同同型异构体(ANT1, ANT2, ANT3和ANT4), 控制氧化磷酸化和糖酵解平衡, 其中ANT1是线粒体能量代谢的关键转换

引用格式: 曹亚, 张哲. EBV感染与代谢重塑的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2288–2297

Cao Y, Zhang Z. Research progress on EBV infection and metabolic remodeling (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2288–2297, doi: 10.1360/SSV-2024-0184

子, ANT的功能高度依赖其蛋白构象改变. 研究发现, EBV-LMP1定位于线粒体内膜, 与ANT1互作, 从而将ANT1固定在线粒体基质侧m-state, 抑制ANT1的构象改变, 降低线粒体ADP/ATP交换率, 氧耗率(oxygen consumption rate, OCR), 以及氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)水平, 重塑NPC能量代谢; 利用ANT1构象抑制剂羧基白术糖苷(carboxyatractyloside, CATR)与顺铂联合治疗可提高EBV-LMP1阳性NPC化疗敏感性^[2].

最新研究发现, EBNA2通过驱动吡啶胺双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)在感染的B细胞中表达以启动NAD(nicotinamide adenine dinucleotide)从头生物合成, 揭示了病毒导致NAD产生以维持线粒体复合物I的活性, 满足增殖与转化需求. 研究发现, 移植病人血清IDO1的表达和活性增加先于淋巴瘤的发生, 抑制IDO1可减少病毒血症和淋巴瘤发病^[3].

2 EBV重塑氧化还原代谢

EBV感染导致氧化还原稳态失衡, EBNA1调控NOX信号通路诱导宿主细胞氧化应激, LMP1在永生鼻咽上皮细胞中促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高^[4,5]. NPC及EBV相关的伯基特淋巴瘤属于活性氧驱动的肿瘤(reactive oxygen-driven tumor). 研究发现, EBV阳性NPC细胞总ROS、线粒体ROS显著高于EBV阴性的NPC细胞. 同时, 两个氧化还原对 $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, GSSG/GSH 比值升高, EBV原发感染鼻咽上皮后ROS增高. NPC病人组织及血清中氧化应激生物标志物8-羟脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)明显高于鼻咽慢性炎症患者, 在TNM分期高的病人中, 这种改变更为显著, 导致病人放疗总生存期、无复发生存期短. EBV诱导高氧化应激, 患者的临床分期主要集中在III和IV期. 研究发现, EBV-LMP1诱导ROS的一个重要生物学效应是促进病毒裂解活化, 导致肿瘤细胞的放疗抗性. N-乙酰半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC)联合放疗降低氧化应激和EBV裂解活化水平, 以及其编码的抗凋亡蛋白BHRF1表达, NPC增殖活力以及移植瘤生长速率和瘤重显著降低, 增加放疗敏感性^[6].

EBV感染对氧化还原稳态的调节机制还包括升高NADPH氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2)及主要抗

氧化调节子(NF-E2-related factor 2, Nrf2), 活化p62-Keap1-Nrf2信号通路, 并使GPX4失调, 后者与TAK1-TAB1/TAB3复合物互作, 调节TAK1激酶活性, 进一步活化下游MAK-JNK以及NF- κ B通路, 介导化疗抗性^[7].

3 EBV重塑代谢的信号机制

EBV编码产物活化多条糖代谢通路包括AMPK/mTOR, PI3K/Akt/mTOR, IKK/NF- κ B等. EBV-LMP1阳性NPC细胞糖酵解率增加、糖酵解能力增强、糖酵解代谢流提高近90%, 糖酵解来源的ATP(glycoATP)生成速率加快. 基于¹³C标记的葡萄糖代谢流分析进一步证明, EBV-LMP1阳性细胞中丙酮酸、乳酸等生成显著增加, 而进入三羧酸循环代谢的柠檬酸、 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)等产物生成明显降低, 表现为糖酵解成瘾肿瘤(glycolytic addictive tumor)的特征.

己糖激酶2(hexokinase2, HK2)是糖酵解途径上的第一个限速酶, 研究发现, HK2的转录和表达受到EBV和LMP1的调控, 稳定表达LMP1的NPC细胞中, 大量HK2聚集于线粒体. LMP1活化PI3K/Akt后, 其下游的GSK3 β 增加c-Myc稳定性, 后者转录HK2^[8]. HK2是受EBV-LMP1调节的关键能量代谢分子.

肿瘤细胞糖酵解途径重编程中葡萄糖转运子(glucosetransporter, Glut)的表达显著增加, 从而使肿瘤细胞能大量摄入葡萄糖. EBV阳性的淋巴瘤中LMP1主要通过NF- κ B信号通路调节Glut1的亚细胞定位, NPC细胞中LMP1能有效促进Glut1的表达, LMP1活化mTORC/NF- κ B/Glut1信号通路促进葡萄糖摄入^[9,10].

肿瘤细胞中, 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)高表达, 在糖酵解中发挥重要作用. PFKFB3催化产生果糖-2,6二磷酸(fructose-2,6-bisphosphate), 后者增加PFK-1活性从而加速糖酵解^[11]. 圆柱瘤蛋白(cylindromatosis, CYLD)是抑制糖酵解上游的调节子^[12]. NPC中EBV通过转录因子ZNF202抑制CYLD表达^[13]. 同时NPC中CYLD呈体细胞突变^[14]. CYLD的缺陷促进糖酵解的机制涉及到CYLD稳定p53, 导致其核易位, 通过移除p53的K48连接的泛素链提高p53的活性, 后者结合至PFKFB3启动子区从而抑制其转录, 此外, CYLD与Fizzy相关蛋白1(Fizzy-related protein 1 FZR1)互作, 促进APC/c-FZR1 E3酶活性, 通

过26S蛋白酶体系统泛素化降解PFKFB3. NPC病人中低表达CYLD与PFKFB3高表达相关, 因此CYLD通过p53/PFKFB3以及FIR1/PFKFB3轴在NPC中发挥糖酵解负性调节子的功能.

4 EBV重塑代谢的表观遗传机制

EBV阳性NPC以及胃癌(gastric cancer, GC)具有早期致癌性表观遗传成瘾的表现(early oncogenic epigenetic addiction), 这种EBV所致甲基化改变主要发生于癌变早期, 具有一定的可逆性. EBV具有表观遗传驱动(epigenetic driver)功能, 其通过表观遗传学调控机制导致肿瘤高CpG岛甲基化表型(CpG island methylation phenotype, CIMP), 成为EBV阳性NPC和GC的重要特征. 目前已知NPC中高频甲基化基因包括细胞凋亡、黏附、细胞周期、DNA损伤修复、蛋白降解等, 其中涉及细胞代谢调控通路上的关键负性调节子. DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)的表达增强与高活性已成为肿瘤CIMP的重要分子基础. 研究发现, DNMT1在NPC中高表达, EBV-LMP1促进DNMT1发生线粒体移位, 导致mtDNA D-loop区甲基化, 使线粒体呼吸链复合物表达水平及活性降低, 敲降LMP1可回复线粒体氧化磷酸化功能, 同时LMP1介导DNMT1下游一个重要靶基因磷酸酶和天丝蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)高度甲基化, 从而使p-Akt激活, 促进糖酵解^[15]. 水溶性前药PEG5-Grifolin有效抑制DNMT1, 恢复PTEN表达, 降低p-Akt的水平^[16]. 因此, EBV-LMP1通过DNMT1甲基化机制调控OXPHOS以及糖酵解.

肿瘤细胞的表观遗传修饰涉及到DNA甲基化/去甲基化失衡, TET家族(ten-eleven translocation family)蛋白催化5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mc)形成5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmc)是一种重要的去甲基化方式. NPC中DNMT1的一个重要靶基因是TET1(Tet methylcytosine dioxygenase 1). NPC中TET1甲基化高达50%以上. EBV阳性NPC细胞中TET酶活性显著降低. TET蛋白属于 α -KG依赖的双加氧酶, 致癌代谢物2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)可竞争性取代 α -KG, 并与 α -KG依赖型双加氧酶结合, 阻断TETs双加氧酶的功能, 使其无法催化5-mc氧化为5-hmc. 代谢组学研究发现, EBV阳性NPC 2-HG明

显上升, EBV VCA-IgA阳性病人血清中2-HG含量显著高于VCA-IgA阴性病人. 由于肿瘤中的AKT1可介导DNMT1 S143磷酸化, 增强其稳定性. 因此, EBV可通过激活AKT1以及产生高浓度的致癌代谢物从而增强DNMT1的功能, 成为EBV阳性肿瘤表观遗传异常的重要机制. 同时, EBV-LMP1通过上调致癌代谢物2-HG的含量抑制TET酶的活性, 阻碍其去甲基化过程, 使5-hmc降低, 从而造成基因组甲基化/去甲基化失衡, 为此, EBV-LMP1通过多种表观遗传的机制在代谢重塑中发挥功能^[17].

三羧酸循环中重要的代谢酶延胡索酸水化酶(fumarate hydratase, FH)可逆性地催化延胡索酸生成苹果酸. 一方面, EBV-LMP1通过抑制FH水化延胡索酸的活性, 提高细胞内延胡索酸的含量. 作为 α -KG的类似物, 延胡索酸竞争性抑制 α -KG依赖的双加氧酶TET的酶活性, 导致细胞DNA甲基化修饰异常, 促进RIPK3甲基化沉默从而抵抗肿瘤细胞程序性坏死^[18]. 此外, EBV-LMP1还可以通过LSH(lymphocyte-specific helicase)作用于FH启动子区募集表观沉默因子Gqa(epigenetic silencing factor)抑制FH表达^[19].

三羧酸循环中另一种关键代谢酶是异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2), 其可逆性催化异柠檬酸生成 α -KG. EBV-LMP1通过c-Myc促进IDH2表达, 导致细胞内2-HG累积, 降低 α -KG含量, 增强肿瘤细胞活力, 提示野生型IDH2是EBV-LMP1调控细胞代谢重编程的关键效应分子^[20].

除上述表观遗传机制外, EBV编码的BamH1-A Rightward Transcripts(micro BARTs)在重塑代谢中也具有重要功能, 在EBV编码的miRNA中, BARTs在EBV相关肿瘤中最为丰富, 其中miR-BART4可以下调PTEN, 促进PI3K/AKT活化从而调节代谢^[21]. miR-BART7-3P除活化PTEN/PI3K/AKT外, 还上调c-Myc和c-Jun^[22,23]. miR-BART22也上调PI3K/AKT. 因此, 与糖酵解活性有关的这条重要通路是EBV miRNA靶向的通路. 此外, miR-BART1-5P通过PTEN非依赖的方式活化AMPK/mTOR/HIF1促进糖酵解及血管化^[24]. BART1-5P上调Glut1, HK2以及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA), miR-BART1则上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)、磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate Dehydrogenase, PHGDH)、IDH2等. 新近的研究发现, 环状

RNA circRNF13结合并稳定SUMO2 mRNA, 通过SUMO化/泛素化促进GLUT1降解; circRNF13在NPC中表达下调, 导致GLUT1高表达, 通过mTOR驱动代谢重编程^[25].

5 EBV重塑氨基酸代谢与核苷代谢

精氨酸属于条件必需氨基酸, 精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthase, ASS)为精氨酸合成的关键限速酶, 精氨酸代谢通路的关键酶在肿瘤细胞中呈异常改变, 导致其合成代谢受阻, 分解代谢活跃. 精氨酸具有多重功能, 除用于蛋白质合成外, 还是生成一氧化氮(nitric oxide, NO)、多胺、尿素等的前体物质. 新近的代谢组学数据显示EBV-LMP1阳性的NPC细胞中精氨酸等多种氨基酸含量显著升高, 精氨酸内源性合成可能受阻, 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS/NOS2)表达明显增强. iNOS催化精氨酸生成NO的副产物瓜氨酸含量也显著增加. EBV活化STATs后转录激活iNOS, 在感染相关的肿瘤中精氨酸来源的NO可导致形成8硝基鸟嘌呤(8-nitro-guanine), 后者是很强的DNA突变剂^[26,27]. 此外, 在EBV相关的伯基特淋巴瘤中可见多胺明显升高, 多胺对于宿主细胞生长以及病毒基因组的包装均为重要的代谢物^[28].

必需氨基酸甲硫氨酸代谢产生甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM), 用于甲基化DNA、RNA、代谢物和组蛋白以驱动表观遗传修饰. 甲硫氨酸循环还与转硫化和多胺途径有关, 形成与增殖、氧化还原控制、转录和合成代谢相联系的中心枢纽. SAM依赖性DNA和组蛋白甲基化已被证明可以调节健康和疾病状态下的宿主基因表达. 在伯基特淋巴瘤细胞中, EBV随宿主细胞在每个细胞周期中重新合成病毒基因组并进行表观遗传重新编程. EBV启动子Cp, LMPp以及BMRF1p的高甲基化沉默, 下调EBV III型潜伏和裂解期分子表达, 进而促使EBV阳性伯基特淋巴瘤细胞逃避抗病毒免疫反应^[29]. 在这一过程中, 高通量的甲硫氨酸和叶酸甲基循环提供甲基供体基团, 进一步, UHRF1和DNMT1催化EBV基因组高甲基化, 使其能够维持潜伏感染并逃避抗病毒免疫反应^[30]. 因此, 限制甲硫氨酸摄入, 降低甲硫氨酸循环可以迫使EBV脱离免疫逃逸状态, 使病毒感染肿瘤细胞被免疫

系统识别, 具有潜在治疗价值.

有研究对EBV感染B细胞过程的多个时间点进行观测, 通过定量分析展示在病毒感染过程中有线粒体重塑和一碳单位代谢途径的激活, 解释了EBV通过重塑宿主细胞代谢通路支持B细胞快速增殖^[31]. 研究发现, 病毒编码EBNA2靶向MYC上调线粒体一碳单位代谢酶亚甲基四氢叶酸脱氢酶2(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, MTHFD2)表达, 这对于EBV驱动B细胞生长和存活都至关重要. 丝氨酸与甘氨酸可为线粒体一碳单位代谢提供能量, EBV感染的B细胞丝氨酸转运蛋白SLC1A4(solute carrier family 1 member 4)和SLC1A5(solute carrier family 1 member 5)表达水平显著上调, 转运大量丝氨酸入胞, 通过胞质或线粒体一碳途径代谢, 表明EBV诱导宿主细胞上调丝氨酸的摄入和分解合成, 加大外源性丝氨酸摄入支持线粒体一碳代谢, 生成甲酸盐用于核苷酸合成^[32]. 这为开发治疗B淋巴瘤的新型线粒体一碳代谢抑制剂提供了研究策略.

研究表明, NPC细胞中核苷酸代谢中间产物含量升高, NPC细胞通过脂肪酸 β -氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)增加乙酰辅酶A生成, 为细胞提供高效的能量, 增加嘧啶代谢中间产物, 促进细胞周期演进^[33].

6 EBV重塑脂代谢

脂质包括三酰甘油酯、磷酸甘油酯、鞘脂和甾醇. 脂质代谢重编程是癌症中最突出的能量代谢改变之一^[34], 显著影响细胞膜构成、能量产生和细胞信号传导, 在致癌信号传导通路、脂肪稳态和肿瘤微环境重塑等方面发挥重要作用^[35,36]. 脂质摄取、合成和分解增强等代谢改变促进肿瘤的演进. 一项多组学研究显示, EBV阳性GC具有与EBV阴性GC不同的脂质谱模式, 这支持EBV感染导致癌细胞的代谢重编程的观点^[37]. EBV潜伏感染的伯基特淋巴瘤中可检测到活跃的脂肪代谢相关基因的转录和翻译, 而亲脂蛋白的表达水平显著高于其他非EBV相关的淋巴瘤^[38].

6.1 EBV重塑肿瘤细胞脂代谢

EBV阳性的GC组织中, 乙酰辅酶A合成酶(acyl-CoA synthetase short chain family members 1, ACS1)由于高甲基化修饰而转录失活^[39]. 乙酰辅酶A

是合成脂肪酸的前体物质。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)在肿瘤细胞中普遍被激活,介导丙二酰辅酶A和乙酰辅酶A分子之间的多重缩合反应,从头合成棕榈酸酯以满足肿瘤细胞快速增长的需求^[40]。研究发现,EBV潜伏感染或者再激活过程均显著增加FASN的表达。EBV-LMP1上调了甾醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)及其下游靶标FASN的表达^[41],增加细胞内脂滴含量。在LMP1阳性的B淋巴细胞中,泛素特异性肽酶2a(ubiquitin-specific peptidase 2a, USP2a)显著升高,减少FASN的泛素化修饰水平从而稳定其蛋白^[42]。miRNA-EBERs也与NPC细胞中FASN的表达增高密切相关^[43]。另一方面,EBV再激活的即刻早期蛋白BRLF1的表达通过激活p38介导的MAPK信号通路增加FASN的表达水平^[44]。以上研究结果提示,FASN是EBV感染引起的脂代谢重编程的关键靶点之一,FASN抑制剂可能有效阻断EBV驱动的肿瘤发生和演进。

脂肪酸的转运蛋白SLC27A6在肿瘤的发生和演进中扮演了重要角色。例如,增加长链脂肪酸的摄入,增加细胞内甘油三酯和胆固醇含量,有利于维持NPC细胞的干性^[45]。EBV抑制过氧化物酶体超长链脂肪酸(very long chain fatty acid, VLCFA)转运蛋白ATP结合盒D亚家族成员(ATP binding cassette subfamily D member 1/2, ABCD1/ABCD2)的表达,从而削弱了VLCFA的降解,增高的VLCFA在EBV裂解期病毒的复制中发挥了关键作用^[46]。

脂肪酸合成增加的肿瘤细胞通常伴随有脂滴堆积的现象。脂滴作为细胞脂肪代谢的重要细胞器,包含由甘油三酯和固醇酯等中性脂质组成的疏水核心,以及由磷脂单层组成的外层结构。长期以来,脂滴仅仅被认为是惰性脂肪的储存库,现在认为脂滴是细胞新陈代谢的主要调节者^[47,48]。在NPC中,研究人员观察到携带EBV的细胞中脂滴的含量高于其他丢失EBV的细胞,EBV-LMP2A下调甘油三酯降解酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的表达,抑制脂质降解,促进细胞内脂滴堆积,增强细胞的转移能力,并提示NPC患者的不良预后^[49,50]。同时,脂滴的合成维持了NPC细胞的干性^[51],抑制脂滴下游的FAO可有效提升NPC的放疗敏感性^[52]。EBV-EBNA2表观遗传激活转录因子ATF4,上调SREBP1和FASN的转录表达并介导脂肪生成以及FAO,由此导致淋巴瘤的发生^[53]。研究发现,FAO酶

HADHA是恶性淋巴瘤新的治疗靶标,淋巴瘤细胞具有高水平的FAO^[54]。总的来说,EBV通过重塑细胞脂代谢,增加脂肪酸的合成、脂滴的储存以及FAO,为EBV致癌和肿瘤恶性演进提供能量支持。

线粒体是FAO的关键场所,在一系列代谢步骤中生成乙酰辅酶A。随后,乙酰CoA进入三羧酸循环,并与氧化磷酸化偶联,从而产生ATP和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),为细胞提供能量和还原力。位于线粒体外膜的肉碱棕榈酸转运酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)是FAO第一个关键限速酶,催化长链酰基与肉碱发生酯化反应。在NPC组织中,CPT1A的高表达与患者总生存期的缩短密切相关,且NPC患者的血清CPT1A水平显著升高。EBV-LMP1能够诱导NF- κ B通路的持续激活。研究揭示,在NPC中,转录因子NF- κ B的P65亚基与CPT1A启动子区域的结合能力增强,从而调控CPT1A的表达水平。抑制NF- κ B信号通路可观察到CPT1A在线粒体的表达定位减少,以及细胞内游离脂肪酸分布的变化,从而说明EBV-LMP1是增强NPC中CPT1A表达以及FAO的关键因素^[33]。

6.2 EBV重塑肿瘤微环境脂代谢

在肿瘤微环境中,不同细胞亚群可能倾向摄取不同的营养。例如,特定的肿瘤细胞倾向于将脂肪酸及FAO作为主要的能量来源。其中一个代表性的肿瘤即与EBV感染相关的弥漫大B细胞淋巴瘤^[54]。不仅如此,EBV阳性的NPC细胞具备重塑其肿瘤免疫微环境的能力。EBV感染的NPC细胞中CD70基因启动子区染色质可及性增强,使得转录因子NFKB2介导CD70的转录表达上调,CD70通过与CD27互作,引起调节性T细胞的脂代谢改变,进一步稳定其免疫抑制功能,导致肿瘤免疫逃避。抑制CD70的表达不仅逆转了调节性T细胞的免疫抑制,还能增强CD8⁺ T细胞的杀伤能力^[55]。

骨髓是肿瘤转移最常见的部位,富含脂肪细胞。临床上,NPC侵袭的路径更倾向于脂肪组织间隙,EBV相关的淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)也常生长在脂肪组织附近。研究证实,肿瘤相关脂肪细胞(cancer-associated adipocytes, CAA)可为肿瘤细胞提供充足的脂肪酸和促癌炎症因子^[56]。EBV感染脂肪细胞后诱导脂肪细胞的去分化,调节肿瘤相关成纤维细胞的特征性的分子标志物S100A4蛋白的

表达增高, 为肿瘤的恶性进展培植合适的“土壤”. 此外, 感染EBV的脂肪细胞中脂肪酸的合成增强, 脂肪的分解也同样被激活, 脂肪细胞释放更多的游离脂肪酸和甘油, 以及多种脂性炎症因子, 为肿瘤细胞的生存和增殖提供关键的能量来源. NPC患者的外周血游离脂肪酸也成为患者不良预后的一个标志物^[57].

6.3 EBV感染影响血脂代谢

在急性感染EBV的传染性单核细胞增多症患者外周血观察到甘油三酯和胆固醇酯转移蛋白, 症状消退四个月这些指标可恢复正常^[58]. 血脂的增高也是肿瘤发生的潜在危险因素. 一项基于瑞典载脂蛋白死亡相关风险大规模人群队列的前瞻性研究数据显示, 在头颈部鳞癌确诊前10~30年间, 血液中总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白A-I出现持续增高, 高密度脂蛋白胆

固醇、甘油三酯和载脂蛋白A-I的升高与咽恶性肿瘤(包括鼻咽、口咽、喉咽)的发病风险正相关. 该研究数据提示, 血脂标记物与头颈恶性肿瘤发病风险呈显著相关性^[59,60]. 另一项研究则构建了NPC患者与健康对照者血清的代谢指纹图谱^[61], 发现 β -羟基丁酸、脯氨酸、葡萄糖、亚麻油酸、硬脂酸、花生四烯酸和棕榈酸酯共7种代谢产物的含量在两组间呈现显著差异, 提示了外周血中脂代谢水平与NPC进展之间可能存在的相关性. 近期一项基于医院的病例对照研究中, 整合分析NPC病人脂质组学、EBV以及临床表型组特征, 发现NPC患者与健康对照之间的脂质谱结构存在显著差异, 提示脂质组可能是NPC诊断相关的新型标志物. NPC患者的血脂改变与有淋巴结转移和远处器官转移的患者密切相关, 提示肿瘤进展过程中, 脂质代谢存在动态变化, 并可能参与肿瘤的发生发展与演进^[62].

表 1 EBV多维重塑宿主细胞代谢

Table 1 EBV multidimensional remodelling of host cell metabolism

EBV	靶标	代谢类型	生物学效应
LMP1	DRP1	糖酵解	顺铂抵抗
	HK2	糖酵解	放疗抵抗
	GLUT1	糖酵解	增殖活性
	ANT1	能量代谢	顺铂抵抗
	FH	TCA	抵抗坏死
	IDH2	TCA	增殖活性
	TET1	TCA	病毒裂解活化
	ASS	精氨酸代谢	增殖活性
	FASN	脂肪酸代谢	增殖活性
LMP2A	ATGL	脂肪代谢	转移
EBNA2	IDO1	NAD从头生物合成	B细胞增殖与转化
	MTHFD2	一碳代谢	B细胞增殖
	FASN	脂肪酸代谢	增殖活性
BRLF1	FASN	脂肪酸代谢	病毒裂解活化
miR-BRAT1	G6PD	糖酵解	血管化
	PHGDH		
miR-BRAT1-5p	GLUT1	糖酵解	转移/血管化
	HK2		
	LDHA		
miR-BART4	PTEN	糖酵解	放疗抗性
EBERs	FASN	脂肪酸代谢	增殖活性
尚不明确的EBV编码分子	ABCD1	脂肪酸代谢	病毒裂解活化
	ABCD2		
	CPT1A	脂肪酸氧化	增殖活性
	SLC1A4	一碳代谢	核苷合成
	SLC1A5		
	CYLD	糖酵解	放疗抵抗

近年来研究发现, 脂质代谢影响细菌和病毒感染宿主^[63]。病毒和细菌利用宿主细胞的脂质作为能量来源, 促进自身的生长和繁殖^[64]。脂质堆积促进宿主细胞的天然免疫反应, 可抑制单纯疱疹病毒和寨卡病毒的复制^[65]。此外, 感染冠状病毒SARS-CoV-2的细胞中脂滴积累增多, 脂滴可以充当病毒复制和组装的基站^[66]。然而, 截至目前, 脂质对EBV感染状态的作用尚未有系统性的研究, 值得进一步探索。

7 总结与展望

本文总结了近年来EBV相关肿瘤中代谢重塑研究的主要进展, 揭示了EBV通过编码潜伏或裂解蛋白以及非编码miRNA重塑宿主细胞的代谢途径(表1), 包括糖代谢、能量代谢、氨基酸代谢、一碳代谢、核苷代

谢和脂代谢等, 这些改变一方面满足病毒和肿瘤细胞的生存需求, 同时促进肿瘤的发生发展。然而, 目前尚不明确这些调控机制在不同类型的EBV相关肿瘤中是否具有相似性, 以及这种相互作用如何影响肿瘤的免疫微环境和治疗反应。因此, 未来研究亟需深入剖析EBV感染与宿主代谢重塑之间的具体分子机制, 以及这些机制在不同EBV相关肿瘤中的共性和差异性。发现血清代谢标志物在EBV相关肿瘤的疾病诊断、预后预测中的意义, 进一步将代谢组学与其他组学结合发现新的代谢机制; 同时, 要加强代谢干预的研究。关注EBV感染对肿瘤免疫微环境的影响, 以及这些影响如何与代谢重塑相互作用, 共同影响肿瘤的进展和患者的预后。关注代谢重塑对病毒生命周期的意义。鉴于EBV与自身免疫性疾病研究的新进展, 应加强在EBV相关的自身免疫性疾病的代谢研究。

参考文献

- 1 Xie L, Shi F, Li Y, et al. Drp1-dependent remodeling of mitochondrial morphology triggered by EBV-LMP1 increases cisplatin resistance. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 56
- 2 Zhao L, Deng X, Li Y, et al. Conformational change of adenine nucleotide translocase-1 mediates cisplatin resistance induced by EBV-LMP1. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e14072
- 3 Müller-Durovic B, Jäger J, Engelmann C, et al. A metabolic dependency of EBV can be targeted to hinder B cell transformation. *Science*, 2024, 385: eadk4898
- 4 Cerimele F, Battle T, Lynch R, et al. Reactive oxygen signaling and MAPK activation distinguish Epstein-Barr Virus (EBV)-positive versus EBV-negative Burkitt's lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 175–179
- 5 Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, et al. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2313–2318
- 6 Hu J, Li Y, Li H, et al. Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated high oxidative stress suppresses EBV lytic reactivation and sensitizes tumors to radiation therapy. *Theranostics*, 2020, 10: 11921–11937
- 7 Yuan L, Li S, Chen Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 1513–1527
- 8 Xiao L, Hu Z, Dong X, et al. Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated glycolysis sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. *Oncogene*, 2014, 33: 4568–4578
- 9 Sommermann T G, O'Neill K, Plas D R, et al. IKK β and NF- κ B transcription govern lymphoma cell survival through AKT-induced plasma membrane trafficking of GLUT1. *Cancer Res*, 2011, 71: 7291–7300
- 10 Zhang J, Jia L, Lin W, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 upregulates glucose transporter 1 transcription via the mTORC1/NF- κ B signaling pathways. *J Virol*, 2017, 91: e02168-16
- 11 Bartrons R, Rodríguez-García A, Simon-Molas H, et al. The potential utility of PFKFB3 as a therapeutic target. *Expert Opin Therapeutic Targets*, 2018, 22: 659–674
- 12 Wang L, Lin Y, Zhou X, et al. CYLD deficiency enhances metabolic reprogramming and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma via PFKFB3. *Cancer Lett*, 2022, 532: 215586
- 13 Li Y, Shi F, Hu J, et al. Stabilization of p18 by deubiquitylase CYLD is pivotal for cell cycle progression and viral replication. *npj Precis Onc*, 2021, 5: 14

- 14 Xu M, Yao Y, Chen H, et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet*, 2019, 51: 1131–1136
- 15 Luo X, Hong L, Cheng C, et al. DNMT1 mediates metabolic reprogramming induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 and reversed by grifolin in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 619
- 16 Wang L, Wu Y, Li Z, et al. Design and synthesis of water-soluble grifolin prodrugs for DNA methyltransferase 1 (DNMT1) down-regulation. *RSC Adv*, 2021, 11: 38907–38914
- 17 Shi F, Shang L, Zhou M, et al. Epstein-Barr virus-driven metabolic alterations contribute to the viral lytic reactivation and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma. *J Med Virol*, 2024, 96: e29634
- 18 Shi F, Zhou M, Shang L, et al. EBV(LMP1)-induced metabolic reprogramming inhibits necroptosis through the hypermethylation of the *RIP3* promoter. *Theranostics*, 2019, 9: 2424–2438
- 19 He X, Yan B, Liu S, et al. Chromatin remodeling factor LSH drives cancer progression by suppressing the activity of fumarate hydratase. *Cancer Res*, 2016, 76: 5743–5755
- 20 Shi F, He Y, Li J, et al. Wild-type IDH2 contributes to Epstein-Barr virus-dependent metabolic alterations and tumorigenesis. *Mol Metab*, 2020, 36: 100966
- 21 Wu Q, Han T, Sheng X, et al. Downregulation of EB virus miR-BART4 inhibits proliferation and aggressiveness while promoting radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 741–751
- 22 Cai L, Ye Y, Jiang Q, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA BART1 induces tumour metastasis by regulating PTEN-dependent pathways in nasopharyngeal carcinoma. *Nat Commun*, 2015, 6: 7353
- 23 Liu Y, Jiang Q, Liu X, et al. Cinobufotalin powerfully reversed EBV-miR-BART22-induced cisplatin resistance via stimulating MAP2K4 to antagonize non-muscle myosin heavy chain IIA/glycogen synthase 3 β / β -catenin signaling pathway. *EBioMedicine*, 2019, 48: 386–404
- 24 Lyu X, Wang J, Guo X, et al. EBV-miR-BART1-5P activates AMPK/mTOR/HIF1 pathway via a PTEN independent manner to promote glycolysis and angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog*, 2018, 14: e1007484
- 25 Mo Y, Wang Y, Zhang S, et al. Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2. *Mol Cancer*, 2021, 20: 112
- 26 Firpo M R, Mounce B C. Diverse functions of polyamines in virus infection. *Biomolecules*, 2020, 10: 628
- 27 Billing U, Jetka T, Nortmann L, et al. Robustness and information transfer within IL-6-induced JAK/STAT signalling. *Commun Biol*, 2019, 2: 27
- 28 Shi M, Gan Y, Davis T O, et al. Downregulation of the polyamine regulator spermidine/spermine N1-acetyltransferase by Epstein-Barr virus in a Burkitt's lymphoma cell line. *Virus Res*, 2013, 177: 11–21
- 29 Guo R, Zhang Y, Teng M, et al. DNA methylation enzymes and PRC1 restrict B-cell Epstein-Barr virus oncoprotein expression. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 1051–1063
- 30 Guo R, Liang J H, Zhang Y, et al. Methionine metabolism controls the B cell EBV epigenome and viral latency. *Cell Metab*, 2022, 34: 1280–1297.e9
- 31 Baratta M G. Virus-mediated hijack of one-carbon metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 486
- 32 Wang L W, Shen H, Nobre L, et al. Epstein-Barr-virus-induced one-carbon metabolism drives B cell transformation. *Cell Metab*, 2019, 30: 539–555.e11
- 33 Tang M, Dong X, Xiao L, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes cell proliferation via nucleoside metabolism in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 331
- 34 Currie E, Schulze A, Zechner R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab*, 2013, 18: 153–161
- 35 Lim S A, Su W, Chapman N M, et al. Lipid metabolism in T cell signaling and function. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 470–481
- 36 Martin-Perez M, Urdiroz-Urricelqui U, Bigas C, et al. The role of lipids in cancer progression and metastasis. *Cell Metab*, 2022, 34: 1675–1699
- 37 Yoon S J, Kim J Y, Long N P, et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals aberrant metabolism of Epstein-Barr-virus-associated gastric carcinoma. *Cells*, 2019, 8: 1220
- 38 Ambrosio M R, Piccaluga P P, Ponzoni M, et al. The alteration of lipid metabolism in Burkitt lymphoma identifies a novel marker: adipophilin. *PLoS One*, 2012, 7: e44315
- 39 Liang Q, Yao X, Tang S, et al. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology*, 2014, 147: 1350–1362.e4

- 40 Gu L, Zhu Y, Lin X, et al. Stabilization of FASN by ACAT1-mediated GNPAT acetylation promotes lipid metabolism and hepatocarcinogenesis. [Oncogene](#), 2020, 39: 2437–2449
- 41 Lo A K, Lung R W, Dawson C W, et al. Activation of sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1)-mediated lipogenesis by the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) promotes cell proliferation and progression of nasopharyngeal carcinoma. [J Pathol](#), 2018, 246: 180–190
- 42 Hulse M, Johnson S M, Boyle S, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 and B-cell growth transformation induce lipogenesis through fatty acid synthase. [J Virol](#), 2021, 95: e01857-20
- 43 Daker M, Bhuvanendran S, Ahmad M, et al. Deregulation of lipid metabolism pathway genes in nasopharyngeal carcinoma cells. [Mol Med Rep](#), 2013, 7: 731–741
- 44 Li Y, Webster-Cyriaque J, Tomlinson C C, et al. Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. [J Virol](#), 2004, 78: 4197–4206
- 45 Zhong X, Yang Y, Li B, et al. Downregulation of SLC27A6 by DNA hypermethylation promotes proliferation but suppresses metastasis of nasopharyngeal carcinoma through modulating lipid metabolism. [Front Oncol](#), 2021, 11: 780410
- 46 Weinhofer I, Buda A, Kunze M, et al. Peroxisomal very long-chain fatty acid transport is targeted by herpesviruses and the antiviral host response. [Commun Biol](#), 2022, 5: 944
- 47 Welte M A, Gould A P. Lipid droplet functions beyond energy storage. [Biochim Biophys Acta](#), 2017, 1862: 1260–1272
- 48 Jarc E, Petan T. Lipid droplets and the management of cellular stress. [Yale J Biol Med](#), 2019, 92: 435–452
- 49 Zheng S, Matskova L, Zhou X, et al. Downregulation of adipose triglyceride lipase by EB viral-encoded LMP2A links lipid accumulation to increased migration in nasopharyngeal carcinoma. [Mol Oncol](#), 2020, 14: 3234–3252
- 50 Zhou X, Wei J, Chen F, et al. Epigenetic downregulation of the ISG15-conjugating enzyme Ubch8 impairs lipolysis and correlates with poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. [Oncotarget](#), 2015, 6: 41077–41091
- 51 Zhang P, He Q, Wang Y, et al. Protein C receptor maintains cancer stem cell properties via activating lipid synthesis in nasopharyngeal carcinoma. [Sig Transduct Target Ther](#), 2022, 7: 46
- 52 Tan Z, Xiao L, Tang M, et al. Targeting CPT1A-mediated fatty acid oxidation sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. [Theranostics](#), 2018, 8: 2329–2347
- 53 Feng J, Zhang P, Yao P, et al. EBNA2 mediates lipid metabolism and tumorigenesis through activation of ATF4 pathway. [Am J Cancer Res](#), 2023, 13: 1363–1376
- 54 Yamamoto K, Abe S, Honda A, et al. Fatty acid beta oxidation enzyme HADHA is a novel potential therapeutic target in malignant lymphoma. [Lab Invest](#), 2020, 100: 353–362
- 55 Gong L, Luo J, Zhang Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma cells promote regulatory T cell development and suppressive activity via CD70-CD27 interaction. [Nat Commun](#), 2023, 14: 1912
- 56 Park E J, Lee J H, Yu G Y, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. [Cell](#), 2010, 140: 197–208
- 57 Liu S C, Tsang N M, Lee P J, et al. Epstein-Barr virus induces adipocyte dedifferentiation to modulate the tumor microenvironment. [Cancer Res](#), 2021, 81: 3283–3294
- 58 Apostolou F, Gazi I F, Lagos K, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. [Atherosclerosis](#), 2010, 212: 607–613
- 59 Xiao X, Huang Y, Sadeghi F, et al. Carbohydrate, lipid, and apolipoprotein biomarkers in blood and risk of thyroid cancer: findings from the AMORIS cohort. [Cancers](#), 2023, 15: 520
- 60 Huang Y, Xiao X, Sadeghi F, et al. Blood metabolic biomarkers and the risk of head and neck cancer: an epidemiological study in the Swedish AMORIS Cohort. [Cancer Lett](#), 2023, 557: 216091
- 61 Yi L, Song C, Hu Z, et al. A metabolic discrimination model for nasopharyngeal carcinoma and its potential role in the therapeutic evaluation of radiotherapy. [Metabolomics](#), 2014, 10: 697–708
- 62 Huang Y, Liang J, Hu W, et al. Integration profiling between plasma lipidomics, Epstein-Barr virus and clinical phenomes in nasopharyngeal carcinoma patients. [Front Microbiol](#), 2022, 13: 919496
- 63 Zadoorian A, Du X, Yang H. Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease. [Nat Rev Endocrinol](#), 2023, 19: 443–459

- 64 Laufman O, Perrino J, Andino R. Viral generated inter-organelle contacts redirect lipid flux for genome replication. [Cell](#), 2019, 178: 275–289.e16
- 65 Monson E A, Crosse K M, Duan M, et al. Intracellular lipid droplet accumulation occurs early following viral infection and is required for an efficient interferon response. [Nat Commun](#), 2021, 12: 4303
- 66 Ricciardi S, Guarino A M, Giaquinto L, et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. [Nature](#), 2022, 606: 761–768

Research progress on EBV infection and metabolic remodeling

CAO Ya¹ & ZHANG Zhe²

1 Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Chinese Ministry of Education, Cancer Research Institute of Central South University, Changsha 410078, China;

2 Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Metabolic alterations driven by viral infection are an important mechanism for viral carcinogenesis. Due to the lack of a complete enzyme system, viruses must rely on the metabolic machinery of host cells. In the long process of evolution, oncogenic viruses change the metabolic pattern of host cells through their own encoded products, which is conducive to the survival of the virus, while meeting the metabolic needs of tumor cells and playing multiple biological effects. Therefore, exploring how viruses affect host cell metabolic pathways in viral infection-related tumors, elucidating the characteristics and mechanisms of metabolic remodeling, and revealing the clinical significance of such metabolic changes will enrich our understanding of viruses and carcinogenesis from a novel perspective, and provide enlightenment for the development of new targeting strategies.

Epstein-barr virus, carcinogenesis, host metabolism, remodeling

doi: [10.1360/SSV-2024-0184](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0184)