

异嗜性小鼠白血病病毒相关病毒(XMRV)与人类疾病的相关性研究进展*

魏志涛 杨勇[△]

(解放军总医院 泌尿外科 北京 100853)

摘要: 异嗜性小鼠白血病病毒相关病毒(XMRV)是第一个能够感染人的 γ 型逆转录病毒。由于逆转录病毒具有插入宿主染色体引发基因突变的特性,以及部分 γ 型逆转录病毒携带原癌基因并能诱发癌症,致使XMRV感染与人类癌症发病之间的关系受到广泛关注。西方研究表明XMRV感染与前列腺癌和慢性疲劳综合症的发病有一定的相关性,因此成为研究热点。但各地报告的检测结果却不尽相同,甚至有矛盾之处。XMRV致瘤性可能是能够激活内源性原癌基因,从而导致细胞转化。在我国,目前尚未见XMRV感染与人类疾病关系的相关研究报道。XMRV感染的地区间或人群间差异性也有待研究。其感染的途径及临床可普及应用的检测手段也未被阐明。在我国不同地区不同类型人群中的感染率、与疾病的关系、对我国人口健康的潜在影响,均有待研究。

关键词: 异嗜性小鼠白血病病毒相关病毒(XMRV); 逆转录病毒; 前列腺癌; 慢性疲劳综合症

中图分类号: Q95-3 R378 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)25-4998-03

Research Progress of the Associativity in Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus(XMRV) and Human Diseases*

WEI Zhi-tao, YANG Yong[△]

(The Department of Urology, PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT: Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) was a γ -retrovirus which is able to infect humans. Retrovirus can insert into the host chromosome and cause gene mutation, and some of the γ -retroviruses carrying the proto-oncogene can induce cancer. In this way, the relationship between XMRV infection and human cancer's incidence had been widespread concerned. Western scholars had shown that XMRV is considered a relationship with the incidence of prostate cancer and chronic fatigue syndrome in the Westerners, and become a research hotspot. The results of testing were different in Europe and U.S, even contradictions. The XMRV tumorigenicity may be able to activate the endogenous proto-oncogenes, leading to cell transformation. In China, there is no research report in the relationship of XMRV infection and diseases. The difference of XMRV infection in regions and groups should be researched. The ways of infection and clinical detection means had not been clarified, the infection rates in different groups of people, in different regions of China and in different diseases, the potential impact on the health of Chinese people are all to be researched.

Key words: Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV); γ -retrovirus; Prostate cancer; Chronic fatigue syndrome

Chinese Library Classification: Q95-3, R378 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)25-4998-03

异嗜性小鼠白血病病毒相关病毒(XMRV)是第一个能够感染人的 γ 型逆转录病毒。由于逆转录病毒具有插入宿主染色体引发基因突变的特性,以及部分 γ 型逆转录病毒携带原癌基因并能诱发癌症,致使XMRV感染与人类癌症发病之间的关系受到广泛关注。西方研究结果表明,欧美健康人群外周血白细胞存在XMRV阳性检出者,该病毒感染可能与前列腺癌和慢性疲劳综合征有关。因此成为了研究热点。在我国,目前尚未见XMRV感染与前列腺癌关系的相关研究报道。我们的初步结果也证实,我国健康人群也存在XMRV感染者。为了进一步研究和阐明我国人群和不同类型疾病患者XMRV的感染情况,包括病毒感染与性别、年龄、职业和地域分布、疾病种类、病程分期、机体免疫状态的关系等,阐明其与某种疾病的相关性,明确XMRV病毒的致病性。评价该病原在我国公共卫生工作中的意义。我们将对这一病毒与人类疾病的相关性研究进展做

一综述。

1 XMRV 病毒的发现及其意义

异嗜性小鼠白血病病毒相关病毒(Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus, XMRV)是新发现的一种能够感染人的 γ 型逆转录病毒。该病毒最早报道于2006年,在研究前列腺癌的发病机理时被发现^[1]。该病毒最早在美国的前列腺癌和慢性疲劳综合症患者中检出率较高,尤其是在4%左右的普通健康人群中检测到该病毒,但相关的结果并未得到广泛的验证。

XMRV是目前发现的第一个可以感染人类的 γ 逆转录病毒,与鼠白血病病毒(murine leukemia virus, MLV)、猫白血病病毒(feline leukemia virus, FLV)和长臂猿白血病病毒(Gibbon Ape leukemia virus, GALV)等同属 γ 逆转录病毒属。与感染人

* 基金项目: "军队" 十一五" 面上项目基金(06MA297), 北京市科技攻关项目基金(Z090507017709031);

解放军总医院科技创新苗圃科研基金(XMRV感染与中国人前列腺癌发病的相关性研究); 社会合作基金(内分泌辅助下放射性离子植入治疗进展期前列腺癌的临床研究)

[△]通讯作者: 杨勇, E-mail: yongyang301@yahoo.com

(收稿日期: 2012-05-07 接受日期: 2012-05-30)

类的其他病毒,如 HIV 和人泡沫病毒 (human foamy virus) 相比, XMRV 的基因组单一, 结构如图 1 所示。病毒基因组全长 8185bp, 含有两个相互重叠的开放阅读框架, 分别编码 gag-pro-pol 和被膜蛋白 (env)。不含有外源性编码序列, 如病毒原癌基因。XMRV 基因组与 MLV 非常相似, 二者核酸序列的一致性超过了 90%^[2]。最近研究发现, 在共转染培养人细胞时, XMRV 能够补偿复制缺陷型 MLV 载体, 使其获得复制能力而感染未被感染细胞, 揭示 XMRV 很可能是 MLV 的一个变种^[3]。研究显示, 抑制 IFN- β 能促进 XMRV 的复制, 且 IFN- β 的抗病毒效应需要 RNase L 参与。XMRV 感染细胞需要异嗜性和多嗜性逆转录病毒受体 1 (xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1, XPR1) 存在, 揭示 XPR1 可能是 XMRV 进入细胞的一个受体^[4]。

由于发现该病毒的时间较短, 该病毒在不同人群中的感染率及其与疾病的关系尚不完全清楚, 国内尚未见 XMRV 感染情况的研究报道。我们在前期研究中发现 XMRV 病毒在我国前列腺癌患者中具有一定的感染率 (83/158), 说明该病毒在我国前列腺癌患者中确实存在。由于逆转录病毒感染会导致病毒基因组插入宿主基因组, 且其 3' 端长末端重复序列 (LTR) 具有转录起始活性, 这使得该病毒天生具有导致宿主基因突变的特性 (如插入导致抑癌基因失活, 或者 LTR 激活细胞原癌基因); 加之许多 γ 型逆转录病毒本身还携带原癌基因, 具有明确的诱导癌症的潜能。摸清 XMRV 病毒在我国前列腺癌患者人群中的流行病学状况, 研究其与前列腺癌之间的关系, 探索其可能的致病机制, 对于前列腺癌疾病预防与控制新型病毒 XMRV 的潜在危害, 具有重要的理论意义和实用价值。

2 XMRV 感染与人类疾病的关系

人类对 MLV 和其他 γ 逆转录病毒的研究已经有半个多世纪的时间, 这有助于我们对 XMRV 特性的一些了解。大多数逆转录病毒引起慢性疾病, 有些病毒可以导致癌症。在人类进化的过程中, 有许多逆转录病毒将它们的部分基因插入人的基因内, 并成为人基因组的一部分, 易发生基因突变, 增加了人类患肿瘤或白血病的机会。随着 XMRV 的发现, XMRV 与人类疾病的关系正在受到科研和临床工作者的高度关注。目前已有证据显示, XMRV 可能与前列腺癌和慢性疲劳综合征 (chronic fatigue syndrome, CFS) 有关^[1,5-8], 虽然也有研究对此提出了质疑^[9,10]。2006 年 Urisman 等在 20 例 RNase L 减活突变 (R462Q 点突变) 的前列腺癌组织中, 检测出了 8 例 XMRV 核酸阳性, 而在对照的 66 例正常组织中, 只有 1 例 XMRV 核酸检测阳性^[1]。这是关于 XMRV 感染与人类疾病关系的首例报道。进一步研究发现, 该病毒在基因型为 RNase L Q462Q 的前列腺癌组织中检出率达 40%, 而在 RR 和 RQ 型前列腺癌组织中的检出率仅为 1.5%。2009 年, 一份来自美国的研究报道进一步验证 XMRV 感染与前列腺癌的相关性, Schlager 等^[6]利用定量 PCR 和免疫组织化学方法证明 XMRV 的 DNA 在前列腺癌组织中检出率为 6%, 而 XMRV 特异性抗体在前列腺癌患者血清中的检出率为 23%。XMRV 在恶性的上皮细胞中表达, 尤其是恶性程度更高的肿瘤细胞, 揭示病毒感染可能与肿瘤的发生直接相关。并且发现感染的发生独立于 RNase L 基因的突变, 这一发

现把 " 面临风险 " 的人群从小群遗传易感人群扩展到了所有男性^[11]。

另一个与 XMRV 感染有关的疾病可能是慢性疲劳综合征。Lombardi VC 等的研究发现, 在慢性疲劳综合征患者的外周血单个核细胞中, XMRV 核酸的检出率高达 67% (68/101), 而在对照的正常人群中, XMRV 核酸的检出率只有 3.7% (8/218)^[8]。慢性疲劳综合征是一种慢性衰竭性疾病, 发病原因不明。该研究结果提示, XMRV 感染可能是导致慢性疲劳综合征的一个原因。XMRV 与人类其他疾病是否有关, 目前还不清楚。XMRV 是感染人类的、与 MLV 高度相似的 γ 逆转录病毒, 提示 XMRV 感染可能与白血病发病有关。

3 XMRV 感染可能致瘤的分子基础

除了从临床上分析 XMRV 感染与前列腺癌的相关性以外, 研究人员也试图从理论上探讨 XMRV 感染潜在的致癌性。Metzger 等^[12]的研究表明, XMRV 虽没有直接转化成纤维细胞和上皮细胞的能力, 却能够激活内源性原癌基因, 从而导致细胞转化。Kim 等^[7]在急性感染细胞模型中发现 XMRV 高频率地插入到转录起始区, 而在原癌基因和抑癌基因附近则无高频率 XMRV 插入位点, 但在前列腺癌组织中却发现 XMRV 整合位点与癌基因相关, 因此 Kim 等认为可能是前列腺癌组织对 XMRV 的整合位点具有选择性。Rodriguez 和 Dong 等^[5,11]研究发现, XMRV 的长末端重复序列 LTR 在前列腺癌细胞中有较高的转录活性, 类固醇激素刺激能够提高 LTR 的转录活性和病毒的复制效率。Hong 等^[13]研究发现精液中前列腺酸性磷酸酶通过增加病毒的侵入而增强 XMRV 的感染性。以上结果从分子病毒学角度进一步证明了 XMRV 感染与前列腺癌之间的关联性。

4 XMRV 研究中存在的问题

在中国, XMRV 感染与前列腺癌发病的相关性有待证实。尽管来自北美地区的研究结果表明 XMRV 感染与前列腺癌存在着高度相关性, 但来自欧洲地区的队列研究却得到相反的结果。Fischer 等^[14]利用同样的巢式 PCR 方法在德国的非家族性前列腺癌样本中并未检测到如此高的 XMRV 感染率, Hohn 等^[10]利用巢式 PCR 和 ELISA 方法在德国的前列腺癌病人样本中也没有检测到 XMRV 感染。上述这些文献报道的结果不相一致甚至相互矛盾, 提示我们 XMRV 感染与前列腺癌发病的关系尚不能确定, XMRV 感染是否前列腺癌相关, 也是一个亟待研究。因此有必要扩大筛查范围, 在我国前列腺癌患者中进行广泛流行病学调查, 探讨 XMRV 感染与前列腺癌的相关性, 进一步揭示 XMRV 感染的临床意义。

XMRV 感染的地区间或人群间差异是否与其受体和宿主限制性因子有关有待研究。异嗜性鼠白血病病毒利用受体 XPR1 侵入宿主细胞^[15], 研究表明 XMRV 同样利用 XPR1 受体侵入宿主细胞^[4], 该病毒在不同地区或不同人群中感染率不一致是否与 XPR1 有关尚不清楚。另外, 作为逆转录病毒的宿主限制性因子 APOBEC3 家族蛋白在控制逆转录病毒在物种间传播发挥重要作用^[16,17], APOBEC3 家族蛋白的表达量和活性状态决定了 HIV 感染后的疾病进程^[18,19]。XMRV 是新发现的能够

感染人的 γ 型逆转录病毒, 人的 APOBEC3 家族蛋白能否抑制 XMRV 病毒复制以及他们之间的相互作用关系尚不清楚, 该蛋白与 XMRV 感染率的地区性差异或人群间差异是否有关值得进一步研究, 相关研究可为 XMRV 的致病机制和防控措施提供依据。

XMRV 感染途径尚不明确。人们对已知病毒的充分认识以及对未知病毒特性的深入研究, 将对降低输血相关病毒感染的风险, 提高输血质量与安全具有极其重要的理论和现实意义。国外研究证实了健康人群中存在 XMRV 阳性感染者。在外周血单个核细胞和血浆中均检测到了 XMRV 病毒蛋白的存在, 体外的研究也发现, XMRV 阳性的血清能导致培养细胞的感染^[8]。Stieler K 等在线发表的一篇文章报道^[20], 外周血单个核细胞是 XMRV 的靶细胞之一, 显示 XMRV 可能通过血液传播。但这些仅仅还是推测, 究竟 XMRV 病毒是否经血液传播、输血能否造成受血者感染、感染后患者产生一过性临床症状还是造成长期慢性影响、以及感染与受血者体内免疫状态的关系、病毒感染是否具有特异的组织嗜性等还需要进一步的研究来确定。解决这些问题将对控制该病毒的传播和流行, 保护易感人群具有非常重要的意义。

尚无简便可靠的临床检测手段。XMRV 的检测目前主要是巢式 PCR 方法, 尽管该方法具有灵敏度高优点, 但是该方法除了操作需要相应的仪器设备和试剂外, 还有其一些固有的缺陷: 由于扩增的倍数太高, PCR 产物分子数量极大, 而且分子量小, 极易通过气溶胶等形式扩散到周围环境中, 引起 PCR 污染, 从而导致假阳性的出现; 另一方面, 由于 PCR 结果依赖于高倍数的扩增, 一旦反应条件没有达到相当程度的优化, 扩增效率就会下降, 导致 PCR 产量过低, 出现假阴性结果。因此, 为使 XMRV 检测更加简便和稳定, 有必要建立基于免疫技术的 XMRV 抗原/抗体检测方法。

目前尚未见到针对中国人的 XMRV 感染与前列腺癌发病的相关研究报道。XMRV 作为一种新近发现的人类病毒, 其研究大多集中在少数欧美发达国家, 目前国内尚未见到该病毒感染的与前列腺癌发病相关关系的研究报道。该病毒在我国不同地区不同类型人群中的感染率、与疾病的关系、对我国人口健康的潜在影响, 均有待研究。

参考文献(References)

- [1] Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, et al. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant[J]. PLoS Pathog, 2006,2(3):e25
- [2] Coffin JM, Stoye JP. Virology. A new virus for old diseases?[J]. Science, 2009,326(5952):530-531
- [3] Dong B, Silverman RH, Kandel ES, et al. A natural human retrovirus efficiently complements vectors based on murine leukemia virus[J]. PLoS One, 2008,3(9):3144
- [4] Yan Y, Liu Q, Kozak CA, et al. Six host range variants of the xenotropic/polytropic gammaretroviruses define determinants for entry in the XPR1 cell surface receptor[J]. Retrovirology, 2009,6:87
- [5] Rodriguez J, Goff S. Xenotropic murine leukemia virus-related virus establishes an efficient spreading infection and exhibits enhanced transcriptional activity in prostate carcinoma cells[J]. J Virol, 2010,84(5):2556-2562
- [6] Schlager R, Choe DJ, Brown KR, et al. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(38):16351-16356
- [7] Kim S, Kim N, Dong B, et al. Integration site preference of xenotropic murine leukemia virus-related virus, a new human retrovirus associated with prostate cancer[J]. J Virol, 2008, 82(20):9964-9977
- [8] Lombardi V, Ruscetti F, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome[J]. Science, 2009,326(5952):585-589
- [9] Erlwein O, Kaye S, McClure M, et al. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome [J]. PLoS One, 2010,5(1):8519
- [10] Hohn O, Krause H, Barbarotto P, et al. Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus(XMRV) in German prostate cancer patients[J]. Retrovirology, 2009,6:92
- [11] Dong B, Silverman RH. Androgen stimulates transcription and replication of xenotropic murine leukemia virus-related virus [J]. J Virol, 2010,84(3):1648-1651
- [12] Metzger M, Holguin C, Mendoza R, et al. The prostate cancer-associated human retrovirus XMRV lacks direct transforming activity but can induce low rates of transformation in cultured cells [J]. J Virol, 2010,84(4):1874-1880
- [13] Hong S, Klein EA, Das Gupta J, et al. Fibrils of Prostatic Acid Phosphatase Fragments Boost Infections by XMRV, a Human Retrovirus Associated with Prostate Cancer[J]. J Virol, 2009,83(14):6995-7003
- [14] Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, et al. Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer [J]. J Clin Virol, 2008,43(3):277-283
- [15] Battini J, Rasko J, Miller A, et al. A human cell-surface receptor for xenotropic and polytropic murine leukemia viruses: possible role in G protein-coupled signal transduction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999,96:1385-1390
- [16] Huthoff H, Towers G. Restriction of retroviral replication by APOBEC3G/F and TRIM5alpha [J]. Trends Microbiol, 2008,16(12):612-619
- [17] Chiu Y, Greene WC. APOBEC3G: an intracellular centurion[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2009,364(1517):689-703
- [18] Jin X, Wu H, Smith H. APOBEC3G levels predict rates of progression to AIDS[J]. Retrovirology, 2007,4:20
- [19] Pace C, Keller J, Nolan D, et al. Population level analysis of human immunodeficiency virus type 1 hypermutation and its relationship with APOBEC3G and vif genetic variation [J]. J Virol, 2006,80(18):9259-9269
- [20] Stieler K, Schulz C, Lavanya M, et al. Host range and cellular tropism of the human exogenous gammaretrovirus XMRV [J]. Virology, 2010,399(1):23-30