

Exosome-mediated stable epigenetic repression of HIV-1

Surya Shrivastava, Roslyn M. Ray, Leo Holguin, Lilliana Echavarria, Nicole Grepo, Tristan A.

Scott, John Burnett & Kevin V. Morris

Nature Communications 2021; September 20

Speaker: Yan-Hua Lee (李彥樺)

Time : 15 : 10 – 16 : 00, Apr. 13, 2022

Commentator: Dr. Shainn-Wei Wang (王憲威老師)

Place : Lecture room 601

BACKGROUND 人類免疫缺乏病毒 (HIV-1)會導致人罹患後天免疫缺乏症候群(AIDS)，儘管使用雞尾酒療法(cART)可以控制 HIV-1，但仍會產生嚴重的副作用和導致抗藥性病毒的產生，此外，HIV-1 還會通過進入潛伏狀態來躲過藥物治療，因此，需要重新評估對抗 HIV-1 的策略，最近有些研究展示了一種致力於將病毒永久封鎖在潛伏狀態並阻止它再活化的策略，並稱此為“block and lock”策略，然而仍會產生有抗性的病毒，又或者是具有細胞毒性，結果都還並不够理想。

METHODS 據報導，在細胞實驗中將 HIV-1 中的 5' LTR 高度甲基化會使病毒進入潛伏狀態，並且 HIV-1 中 5' LTR 的高度甲基化也可以在一些長期接受 cART 療法且病毒處於潛伏狀態的病人身上被觀察到，此外，有報導指出 HIV-1 的 5' LTR 上的一個特殊的 362 位點對於病毒的基因調控來說很重要 [1]，本篇文章的作者也在近期描述了一個能夠結合此位點的鋅指蛋白 ZFP-362b，作者研發了一個融合了 ZFP-362b 與 DNA 甲基轉移酶 3A 的活性區域的融合蛋白，並以表觀遺傳學的方式長期穩定的抑制 HIV-1 的表現，在這篇研究中，使用了 Kojima et al [2] 研發出一種細胞工程程序，將編碼抑制 HIV-1 的蛋白質的 RNA 包裹在外泌體中，並用了細胞實驗和動物實驗來評估這些外泌體的抗病毒功效。

RESULTS 裝載抑制性 RNA 的外泌體可以透過 DNA 甲基化來抑制 HIV-1 的表現，在動物實驗中，這些治療性的外泌體還能夠到達包括腦、骨髓和脾臟在內的 HIV-1 的藏匿處，並且可以看到在這些組織中 HIV-1 的抑制，同時也沒有造成任何肝毒性。

CONCLUSIONS 在此篇研究中研發的抗病毒外泌體可能會是一個新的“block and lock”策略，此外，這個特異性甲基化嵌入宿主 DNA 的病毒的方法也可以被應用於別的病毒，並且這篇研究的結果也提高了利用外泌體運送特定基因的表觀遺傳學調控分子，以控制各種感染症和疾病相關基因的潛力。

REFERENCES

1. Saayman, S. M. et al. Potent and targeted activation of latent HIV-1-1 using the CRISPR/dCas9 activator complex. *Mol. Ther.* 24, 488–498 (2016).
2. Kojima, R. et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nat. Commun.* 9, 1305 (2018).