

· 综述 ·

人内源逆转录病毒H的生理与病理功能研究进展

王圣鑫^{1,2} 于海斌¹ 罗婷¹ 匡春梅^{1*} 袁凯^{1,2,3,4*}

(¹中南大学湘雅医院, 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 410008; ³中南大学湘雅医院, 临床生物样本中心, 长沙 410008; ⁴芙蓉实验室, 长沙 410008)

摘要 人内源逆转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs)是外源逆转录病毒整合至人类基因组中的病毒序列。该文以HERVs家族中主要成员人内源逆转录病毒H(human endogenous retrovirus H, HERVH)为重点, 系统概述了其在干细胞维持等方面的生理功能及其在神经系统疾病、自身免疫病和肿瘤中的病理作用。在生理功能方面, HERVH通过与干细胞因子协同作用维持胚胎干细胞多能性与基因组三维结构稳定, 为胚胎发育提供关键支持。在病理方面, HERVH在多发性硬化症、1型糖尿病及肿瘤等患者中异常表达, 参与免疫失调及肿瘤增殖和转移等病理过程, 提示其作为疾病诊断标志物和治疗靶点的应用前景。该文详细阐述了HERVH的生物学特性、功能机制及其与疾病的关联, 为HERVH从实验室研究向临床实践转化提供了关键理论依据。

关键词 人内源逆转录病毒H; 生理功能; 病理作用; 干细胞多能性

Research Progress on the Pathophysiological Functions of Human Endogenous Retrovirus H

WANG Shengxin^{1,2}, YU Haibin¹, LUO Ting¹, KUANG Chunmei^{1*}, YUAN Kai^{1,2,3,4*}

(¹Hunan Key Laboratory of Molecular Precision Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ²Center for Medical Genetics & Hunan Key Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410008, China; ³The Biobank of Xiangya Hospital, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ⁴Furong Laboratory, Changsha 410008, China)

Abstract HERVs (human endogenous retroviruses) are viral sequences derived from exogenous retroviruses that have integrated into the human genome. This review focuses on HERVH (human endogenous retrovirus H), a major member of the HERVs family, and systematically summarizes its physiological roles, particularly in stem cell maintenance, as well as its pathological contributions to neurological disorders, autoimmune diseases, and tumors. In terms of physiological functions, HERVH cooperates with core stem cell factors to maintain the pluripotency of embryonic stem cells and the stability of three-dimensional genome architecture, thereby providing criti-

收稿日期: 2026-04-28 接受日期: 2026-07-24

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32370821、82573817)、湖南省科技创新领军人才(拔尖)项目(批准号: 2023RC1028)、湖南省自然科学基金面上项目(批准号: 2025JJ50639)、上海市兽医生物技术重点实验室开放课题(批准号: BD1500010)和中南大学研究生自主探索创新项目(批准号: 2025ZZTS0840)资助的课题

*通信作者。Tel: 15675888859, E-mail: kuangchm@csu.edu.cn; Tel: 18073172153, E-mail: yuankai@csu.edu.cn

Received: April 28, 2026 Accepted: July 24, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (NSFC) (Grant No.32370821, 82573817), the Hunan Provincial Science and Technology Innovation Leading Talent Program (Top-Notch Talent) (Grant No.2023RC1028), the Hunan Provincial Natural Science Foundation General Program (Grant No.2025JJ50639), the Foundation of Shanghai Key Laboratory of Veterinary Biotechnology (Grant No.BD1500010), and the Graduate Innovation Program (Independent Exploration) of Central South University (Grant No.2025ZZTS0840)

*Corresponding authors. Tel: +86-15675888859, E-mail: kuangchm@csu.edu.cn; Tel: +86-18073172153, E-mail: yuankai@csu.edu.cn

cal support for embryonic development. Pathologically, HERVH is aberrantly expressed in patients with multiple sclerosis, type 1 diabetes, and various tumors. It participates in immune dysregulation as well as tumor proliferation and metastasis, highlighting its potential as a diagnostic biomarker and therapeutic target for these diseases. This review provides a detailed overview of the biological characteristics, functional mechanisms, and disease associations of HERVH, offering important theoretical foundations for the translation of HERVH research from basic laboratory studies into clinical applications.

Keywords human endogenous retrovirus H; physiological function; pathological role; stem cell pluripotency

病毒是地球上数量最多、种类最丰富的生物实体,能感染细菌、真核生物甚至其他病毒^[1]。自生命起源伊始,病毒便通过多种方式参与细胞命运的进化历程,例如病毒可以侵入并整合至生殖系基因组,成为转座元件的重要组成部分^[2]。其中,人内源逆转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs)作为转座元件的重要组成部分,是远古时期外源逆转录病毒感染生殖细胞继而整合到人类基因组上的病毒序列,基因总量约占8%^[3]。在遗传层面,HERVs在人类基因组中不断积累并以孟德尔遗传模式代代相传^[4]。在基因结构上,HERVs仍保留与外源逆转录病毒相似的基因框架,通常由两端的长末端重复序列(long terminal repeat, LTR)和内部编码序列*gag*、*pro*、*pol*、*env*四个元件组成^[5]。由于突变、插入和缺失等变异的积累,只有极少数HERVs携带完整的基因组,因此HERVs长期被视为无生物学功能的“垃圾”序列。然而,近年来研究表明,HERVs在胚胎发育早期和多种疾病发生发展过程中发挥重要作用^[6-7]。

在生理条件下,HERVs通常处于转录沉默状态,这一特征依赖于表观遗传调控网络的动态平衡^[8]。多种表观遗传调控机制包括DNA甲基化、组蛋白修饰及长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)协同作用,抑制HERVs元件的转录活性,维持宿主基因组稳定性与细胞功能的正常运转。然而,在胚胎发育早期、应激条件或疾病状态下,HERVs因表观遗传调控失稳而被重新激活,进而参与早期胚胎细胞多能性维持^[9]、细胞稳态重塑^[10]以及疾病发生发展^[11]等过程。HERVs基因结构是其参与早期胚胎发育调控及疾病发生发展的分子基础。其中,HERVs两端的LTR含有转录调控序列,可作为启动子、增强子与转录因子结合,进而调控HERVs及宿主基因的转录^[3]。HERVs内部编码序列不仅参与病毒结构蛋白的合成,其基因表达产物RNA或蛋白质还可通过调控细胞信号网络推动疾病进展^[12]。因此,探究

HERVs的生物学功能及其在疾病发生发展进程中的潜在调控机制,不仅有助于加深对疾病病理机制的理解,还可以为肿瘤等重大疾病的早期筛查提供新的分子标志物。

HERVs主要依据其引物结合位点与特定tRNA的互补关系进行命名,不同HERVs家族通常对应不同种类的tRNA。其中,人内源逆转录病毒H(human endogenous retrovirus H, HERVH)因与组氨酸-tRNA特异性结合而得名^[13]。HERVH是人类基因组中拷贝数最丰富的HERVs家族之一,在胚胎干细胞的多能性维持、细胞命运决定、基因表达调控、免疫应答等多种重要生物学过程中扮演关键角色。基于其独特的基因结构与表达调控特性,HERVH已被证实参与神经退行性疾病^[14]、自身免疫性疾病^[15]及肿瘤^[16]等重大疾病的病理演变过程。然而,受疾病异质性及宿主遗传背景差异的影响,HERVH在不同疾病类型中的具体作用模式与分子调控机制仍存在大量研究空白。未来迫切需要整合多组学技术,并结合基因编辑、动物模型等功能验证体系,系统性解析HERVH在疾病发生发展中的动态调控网络,进而明确其作为疾病诊断标志物和治疗靶点的临床转化价值。

1 HERVH的特性及表达调控机制

HERVs与外源性逆转录病毒结构高度相似,由两侧LTR和中间*gag*、*pro*、*pol*、*env*四个开放阅读框组成。其中,*gag*基因编码病毒结构蛋白,包括基质蛋白和衣壳蛋白;*pro*基因编码病毒蛋白酶;*pol*基因编码逆转录酶和整合酶;*env*基因则编码包膜糖蛋白。位于两端的LTR序列富含启动子、增强子及转录终止信号等顺式调控元件,参与调控HERVs和宿主基因表达^[16]。HERVs的命名方法主要有2种,一种是前文提到的依据逆转录过程中引物结合位点所识别的宿主tRNA种类命名。例如,以组氨酸(histidine) tRNA为引物的家族命名为HERVH,以色氨酸(tryp-

tophan) tRNA为引物的家族命名为HERVW, 以赖氨酸(lysine) tRNA为引物的家族命名为HERVK。另一种命名方法是根据HERVs与外源性逆转录病毒的*pol*基因序列同源性将其分为三大类: Class I家族主要与 γ -逆转录病毒亲缘关系较近, 包括HERVH、HERVW、HERVE等; Class II家族与 β -逆转录病毒同源性较高, 以HERVK超家族为代表, 由HML1至HML11等11个亚群构成; Class III家族则与泡沫病毒关系最为接近, 代表为HERVL^[17]。

不同HERVs家族在整合时间、拷贝数量、结构完整性及生物学功能方面存在显著差异。HERVL是较早进入灵长类祖先基因组的HERVs家族之一, 其整合时间约在6 000~7 000万年前^[18], 拷贝数较少, 结构高度缺陷, 序列同源性低, 转录活性相对较弱^[17]; HERVK的主干插入时间可追溯到约3 500万年前, 但其家族中还存在更年轻甚至近期插入的亚群, 因此其被认为是最年轻的家族, 与其他HERVs家族相比, HERVK拷贝数较少但完整性相对较高, 转录活性最高, 在肿瘤增殖与转移及病毒感染后的免疫应答方面发挥重要作用^[19]; 与其他HERVs家族不同的是, HERVH插入到高等灵长类基因组大约在3 500~4 000万年前, 拷贝数最多, 但高度缺陷, 多以截短形式存在, 与HERVW等Class I家族更为相似, 其LTR和转录产物已被广泛“驯化”为宿主调控元件, 在染色质高级结构构建以及转录调控网络形成中发挥重要作用。

HERVH的表达与功能受到多层次精密调控, 主要涉及表观遗传修饰、转录调控及微环境信号等方面的作用。其中, 表观遗传修饰是维持HERVH表达的核心机制。一方面, HERVH的LTR区域富含CpG岛, 正常情况下其被DNA甲基转移酶(如DNMT1、DNMT3A/B)催化发生高度甲基化, 直接抑制其转录起始。当甲基化水平降低, LTR启动子的抑制状态被解除, HERVH得以转录激活^[20]。另一方面, 组蛋白修饰通过改变染色质开放状态调控HERVH表达。例如, 组蛋白去乙酰化酶介导的组蛋白去乙酰化降低染色质可及性, 抑制HERVH转录; 而组蛋白乙酰转移酶催化组蛋白乙酰化增加染色质可及性, 促进转录因子结合, 激活HERVH转录^[21]。转录调控在HERVH的表达调控网络中发挥重要作用, 这一特性在人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)中体现得尤为显著。研究证实, NANOG、

OCT4、SOX2等核心多能性转录因子可直接结合HERVH的LTR区域, 通过增强其转录活性参与干细胞多能性的维持^[22-24]。此外, 缺氧等微环境信号也可激活HERVH表达^[25]。上述多层次调控机制共同维持HERVH表达的动态平衡, 而其调控失衡可导致HERVH异常激活, 进而导致多能干细胞自我更新失调和疾病恶性转归等病理过程。

2 HERVH在干细胞多能性维持和胚胎发育中的生理功能

2.1 HERVH是干细胞多能性调控的关键节点

2.1.1 HERVH调控多能性因子核心网络 HERVH是HERVs家族中拷贝数最丰富的亚型, 其完整前病毒全长约为8.8 kb, 由两侧的LTR及*gag*、*pro*、*pol*、*env*等内部编码序列(命名为HERVH-int)组成。在与宿主长期协同进化过程中, 绝大多数HERVH的编码区发生断裂失活, 因此基因组内的HERVH多以截短型前病毒或单一LTR(solo LTR)形式存在, 仅少数位点保留了完整的病毒基因结构。根据两端LTR序列的差异, HERVH可进一步划分为LTR7Y、LTR7B、LTR7等多个亚家族。HERVH在基因组中呈现非随机整合模式, 其插入位点显著富集于基因密集且转录活跃的染色质区域, 并常分布于基因内含子或邻近调控元件区域。这种基因组分布特征使HERVH的LTR序列易被宿主基因组“驯化”, 演化形成启动子、增强子等顺式调控元件, 进而参与宿主基因的转录调控网络构建^[26]。

HERVH可通过多种途径参与调控核心多能性因子网络, 从而维持干细胞多能性^[27]。研究显示, 在hESCs中敲低HERVH会诱导细胞从干细胞形态转变为成纤维细胞样形态, 同时伴随干性因子OCT4、SOX2和NANOG表达下调及分化标记物上调^[28-29]。HERVH异常高表达则可能导致诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)出现分化缺陷表型。KLF4是激活并动态调控HERVH LTR7的关键转录因子。在重编程早期, KLF4通过促进OCT4/SOX2/p300在LTR7上的协同结合, 并竞争性抑制KAP-1, 显著激活HERVH转录; 而重编程完成后, KLF4表达量下降促使HERVH表达量及时回落。若KLF4未能被有效抑制, 则会导致HERVH持续高表达, 阻碍iPSCs向神经谱系分化^[30]。此外, 翻译起始因子NAT1通过识别TUT7 mRNA的5'UTR促进RNA尿苷转移酶TUT7的

高效翻译,生成的TUT7蛋白进一步对HERVH RNA进行尿苷化修饰并加速其降解;当NAT1功能缺失时,TUT7蛋白水平下降,HERVH异常积累,最终会导致iPSCs分化缺陷^[31]。这些结果提示HERVH在维持hESCs干性特征方面具有关键调控作用。

HERVH与干性因子之间存在双向调控关系。研究发现,HERVH编码的lncRNA主要通过两种方式调控干细胞多能性。其一,HERVH编码的lncRNA直接与多能性转录因子OCT4结合,激活其介导的多能性基因表达^[28]。其二,HERVH衍生的lncRNA通过与miRNA竞争性结合调控多能性基因表达。Wang等^[32]发现HERVH编码的linc-ROR可作为miRNA“海绵”,通过竞争性结合调控OCT4的miRNA来稳定OCT4的表达水平,从而维持干细胞多能性。HERVH家族来源的HPAT(human pluripotency-associated transcript)是一类在人胚胎干细胞和囊胚内细胞团中特异性高表达的lncRNA,同样也是多能性调控网络的重要组成部分。其中,HPAT5可与let-7 miRNA家族发生特异性相互作用,通过“海绵吸附”或竞争性抑制let-7活性,进而解除let-7对多能性相关基因的抑制,维持干细胞的未分化状态和多能性^[33]。反过来,多能性转录因子又能够反向调控HERVH及其相关转录网络,研究表明,在hESCs中敲低OCT4不仅会导致其下游多能性基因表达水平下调,还会显著富集这些基因附近的内源性逆转录病毒I类家族(endogenous retrovirus class I, ERV1)元件中的OCT4结合位点^[34]。来源于HERVH LTR的人类特异性lncRNA ESRG是维持干细胞自我更新的重要因子,其表达同样受OCT4调控。Li等^[35]发现OCT4可直接结合ESRG启动子区域并激活其转录,而ESRG进一步与DNA复制许可因子MCM2结合,维持MCM2的稳定表达和核内定位,从而保障DNA的正常复制与基因组稳定性。敲低ESRG引起MCM2出现异常降解和核输出,诱导DNA损伤并激活p53信号通路,最终导致细胞周期阻滞、细胞凋亡及多能性丧失。此外,ESRG还参与OCT4/SOX2/NANOG多能性转录调控网络,维持人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)未分化状态。因此,HERVH与多能性因子之间形成了相互依赖、相互促进的正反馈调控环路,共同维持胚胎干细胞的多能性状态。

整体而言,HERVH不仅可作为转录调控元件直接参与多能性网络构建,其来源的lncRNA还可通过

调控转录因子表达、与miRNA竞争性结合及DNA复制稳态等机制间接维持干细胞多能性。

2.1.2 HERVH调控干细胞基因组三维结构
HERVH介导的三维基因组结构重塑,是其维持干细胞多能性的重要分子基础。在hESCs中,HERVH通过标记拓扑关联域(topologically associating domain, TAD)边界并推动染色质区室化,参与构建基因组三维结构,进而维持多能性基因表达的动态平衡。TAD是三维基因组的结构单元,其内部DNA接触频率高,而域间接触少,长度通常为1~2 Mb^[36]。TAD边界通常由黏连蛋白(cohesin)复合物与CCCTC结合因子(CCCTC-binding factor, CTCF)等元件协同锚定,并形成染色质环结构^[37]。研究表明,HERVH位点在TAD边界标记中发挥关键作用。缺失HERVH元件会导致相应TAD边界消失,而人为插入HERVH序列则可诱导新生TAD边界形成。这一过程高度依赖HERVH的转录活性,一旦抑制其转录,边界形成能力将显著减弱^[24]。

在作用机制上,当HERVH在多能干细胞中处于高转录状态时,RNA聚合酶II(RNA Pol II)从5' LTR启动并沿序列向3'端延伸。在此过程中,cohesion复合物被募集并逐步在HERVH序列的3'端完成加载与富集,从而阻断cohesion介导的环挤压过程,使其无法继续跨越该位点,最终形成TAD边界。HERVH介导的TAD边界形成不完全依赖CTCF结合。尽管在许多高表达HERVH位点的3'端可观察到CTCF、RNA Pol II和cohesin的共富集,但这些边界往往缺乏典型的CTCF结合基序和尖锐的CTCF峰^[24]。此外,R-环结构在此过程中发挥重要辅助功能。高度转录的HERVH的3'端易形成R-环,这可诱导RNA Pol II发生特异性停滞或暂停,延长其在该区域的驻留时间,进而促进cohesin的局部富集并增强边界绝缘性^[38-39]。TAD边界可在空间上分隔多能性基因与分化相关基因所在的染色质区域,进而维持多能性基因相对独立的基因调控环境和表达稳态。因此,HERVH通过标记TAD边界维持三维基因组结构,是保障干细胞多能性稳态的关键机制。

2.1.3 HERVH调控干细胞免疫微环境
HERVH不仅在干细胞多能性核心调控网络中发挥重要作用,还可作为关键功能节点介入干细胞免疫微环境的稳态构建过程。在生理调控层面,干细胞通过精准调控HERVH的基础表达水平,实现对自身所处

免疫微环境的稳态维持。研究表明,在生理状态下,HERVH转录生成适量的lncRNA UCA1,以维持滋养层干细胞的增殖和分化,使滋养层细胞处于免疫稳态,从而为合体滋养层和外周滋养层的形成提供适宜的免疫微环境。然而,HERVH的病理性异常激活会诱发显著的“病毒模拟”效应。异常高表达的HERVH会生成过量的UCA1,这类累积的内源性核酸信号可被宿主的免疫系统识别,从而激活I型干扰素通路及干扰素诱导跨膜蛋白(interferon-induced transmembrane protein, IFITM)家族蛋白,将局部微环境强行重编程为高炎性的抗病毒状态,阻断滋养层细胞的合体化进程。临床病理组织的转录组学分析进一步表明,由HERVH异常激活导致的免疫微环境失衡与滋养层分化受阻,是早发型先兆子痫等胎盘功能不全综合征的重要病理机制^[40]。在免疫逃逸层面,HERVH可通过多层级的分子机制规避宿主细胞的“垃圾RNA”监控体系,实现在正常干细胞中稳定高表达且不被免疫系统识别清除的目标。其一,HERVH序列与KLF4等多能性因子发生高亲和力结合,在转录水平产生空间位阻,竞争性拮抗宿主转录抑制系统;其二,HERVH具备独特的剪接位点,可通过顺式剪接机制与邻近的宿主编码基因融合生成嵌合转录本,使其获得与宿主mRNA相似的剪接结构,从而绕过细胞针对无内含子转录本或异常RNA的质量控制及核输出限制。其三,HERVH来源转录本主要定位于细胞核,通过与RNA结合蛋白形成稳定复合体,进一步降低其进入胞质被模式识别受体识别的概率。这种规避策略使HERVH在维持干细胞多能性与自我更新的同时,实现对局部免疫微环境稳态的动态调控^[41]。

以上证据表明,HERVH表达的动态平衡通过重塑干细胞免疫微环境,调控细胞增殖和分化等关键命运事件,维持干细胞的稳态和机体的正常生理功能。而在病理条件下,其异常激活则诱导I型干扰素介导的炎症反应,重塑局部免疫微环境,进而干扰干细胞命运决定及组织发育。这种双重调控机制揭示了HERVH是连接干细胞命运调控与先天免疫稳态的重要桥梁作用,并为理解胚胎发育异常及相关妊娠并发症的发病机制提供了新的理论依据。

2.2 HERVH是胚胎发育的关键调控因子

HERVH作为HERVs家族中与多能性调控高度关联的关键亚家族,其在早期胚胎发育阶段的激

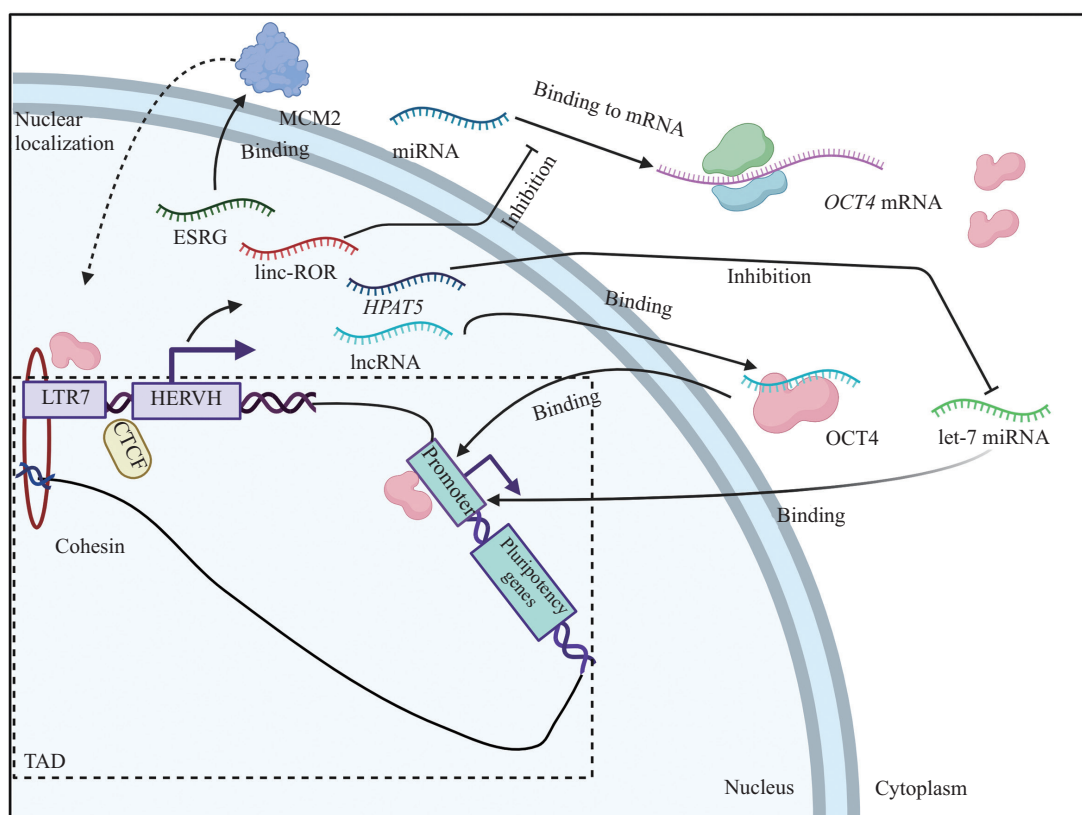
活呈现严格的时空特异性模式,是胚胎干细胞多能性建立与维持过程中不可或缺的调控元件。单细胞转录组分析发现,LTR7/HERVH的不同亚家族可在早期胚胎发育的不同阶段被时序性激活。其中LTR7B的表达窗口主要在八细胞期和桑椹胚阶段,LTR7Y则在囊胚阶段出现转录激活,而HERVH-int的表达特异性富集于桑椹胚和囊胚内细胞团(inner cell mass, ICM)等多能细胞群,这一表达谱特征提示HERVH的动态表达变化与胚胎多能性的建立密切相关。进一步机制解析发现,HERVH的阶段特异性表达模式主要由LTR序列介导,HERVH-int在桑椹胚和ICM两个阶段的表达分别由LTR7B和LTR7特异性驱动^[42]。不同LTR亚家族具有不同的顺式调控元件组成,主要功能是为多能性转录因子提供结合位点^[43]。已有功能实验证实,多能性核心转录因子NANOG可直接结合LTR7区域并激活其转录,进而驱动细胞类型特异性的基因表达,直接参与胚胎干细胞多能性转录调控网络的建立^[44]。此外,HERVH转录生成的lncRNA可通过多维度表观调控机制维持胚胎干细胞多能性。一方面,HERVH编码的RNA可作为支架单元招募P300等染色质修饰因子富集到LTR元件所在的基因座,进而上调邻近多能性基因如OCT4、SOX2、NANOG的转录活性,协同维持胚胎干细胞未分化状态和多能性;另一方面,N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰的HERVH转录本可被m⁶A阅读蛋白YTHDC2识别,进而协同DNA去甲基化酶TET1维持LTR区域低甲基化状态,避免HERVH发生表观遗传沉默,保障其在多能态细胞中的持续高表达^[45]。这些研究表明,HERVH通过LTR介导的发育阶段特异性转录激活、多能性核心转录因子的网络协同、lncRNA介导的表观修饰招募等多个层级的调控通路,共同构建支撑早期胚胎发育进程与干细胞命运决定的调控网络。

综上所述,HERVH是维持人胚胎干细胞多能性及调控早期胚胎发育的重要调控元件。依托其独特的LTR结构和基因组分布特征,HERVH通过多层次机制参与干细胞多能性调控网络:LTR可作为顺式调控元件参与核心多能性转录网络的建立,而HERVH转录产生的lncRNA可调控干性相关因子表达。此外,HERVH还通过介导TAD边界形成及染色质三维构象重塑,为多能性基因的精准表达提供结构基础。在早期胚胎发育过程中,HERVH与多能性

转录因子及表观遗传调控机制协同作用,驱动细胞命运决定,并参与干细胞先天免疫微环境调控,维持发育过程中免疫耐受与抗病毒反应的动态平衡(图1)。值得注意的是,HERVH仅在胚胎发育的特定阶段和多能细胞中被短暂激活,并随着细胞分化的推进,在多种表观遗传机制作用下逐渐沉默。然而,当这一调控体系发生紊乱时,HERVH可被重新激活,其原本用于维持多能性和胚胎发育的调控网络,会在异质的病理微环境中发生功能重编程,最终反向参与疾病发生与发展过程。

HERVH由生理功能向病理作用的转变主要源

于其调控环境的改变。在正常胚胎发育及人胚胎干细胞中,HERVH受到严格的时空特异性调控,仅在特定发育阶段和多能细胞中短暂被激活,并通过LTR介导的转录调控、染色质高级结构重塑及多能性转录网络维持正常发育和细胞命运稳定。随着细胞分化,HERVH通常在DNA甲基化、组蛋白修饰及其他表观遗传机制的共同作用下逐渐被沉默。相反,在肿瘤发生过程中,由于DNA甲基化异常、组蛋白修饰失衡以及癌基因信号持续激活等因素,原本处于沉默状态的HERVH发生异常重激活,使其在胚胎发育过程中发挥生理作用的调控网络被肿瘤细胞重



在三维基因组结构层面,高转录活性的HERVH位点能够招募Cohesin复合物,并与CTCF协同作用参与拓扑关联结构域边界的建立与维持,促进多能性相关基因的精确表达。在细胞核中,多能性转录因子OCT4可直接激活多能性基因及lncRNA ESRG表达,增强DNA复制许可因子MCM2稳定性,从而保障DNA正常复制及基因组稳定性;同时,HERVH来源lncRNA能够结合OCT4并激活其介导的多能性基因表达。在细胞质中,linc-ROR通过竞争性结合相关miRNA,解除其对OCT4 mRNA的抑制,而HPAT5则通过与let-7 miRNA相互作用,减弱其对多能性相关基因的抑制作用。

At the level of three-dimensional genome organization, highly transcribed HERVH loci can recruit the Cohesin complex and cooperate with CTCF to establish and maintain topologically associating domain boundaries, thereby facilitating the precise expression of pluripotency-associated genes. In the nucleus, the pluripotency transcription factor OCT4 directly activates the expression of pluripotency genes and the long non-coding RNA ESRG, which enhances the stability of the DNA replication licensing factor MCM2, thereby ensuring proper DNA replication and maintaining genomic stability. Meanwhile, HERVH-derived lncRNAs can interact with OCT4 and promote OCT4-mediated activation of pluripotency-associated genes. In the cytoplasm, linc-ROR functions as a competing endogenous RNA by sequestering relevant microRNAs, thereby relieving their inhibitory effects on OCT4 mRNA, whereas HPAT5 interacts with the let-7 miRNA family to attenuate the repression of pluripotency-related genes.

图1 HERVH在干细胞维持和胚胎发育中的生理功能(使用BioRender.com绘制)

Fig.1 Function of HERVH in stem cell maintenance and embryonic development (created in BioRender.com)

新利用。持续激活的HERVH不仅通过下游转录调控网络维持肿瘤细胞的干细胞样状态,还可通过重塑肿瘤微环境,协同增强肿瘤自我更新、侵袭、转移及治疗耐受能力。因此,HERVH本身并非由“有益”转变为“有害”,而是在不同生物学背景下,其相同或相似的调控机制因基因表达状态不同而产生截然不同的生物学结局:在正常发育中维持多能性,在肿瘤中则促进恶性表型形成^[8-9,16]。研究表明,除恶性肿瘤之外,HERVH异常激活还广泛存在于神经系统疾病和自身免疫性疾病等多种疾病中,并通过不同分子调控模式参与疾病发生发展(图2)。

3 HERVH在人类疾病发生发展中的病理作用

3.1 HERVH在神经系统疾病中的作用

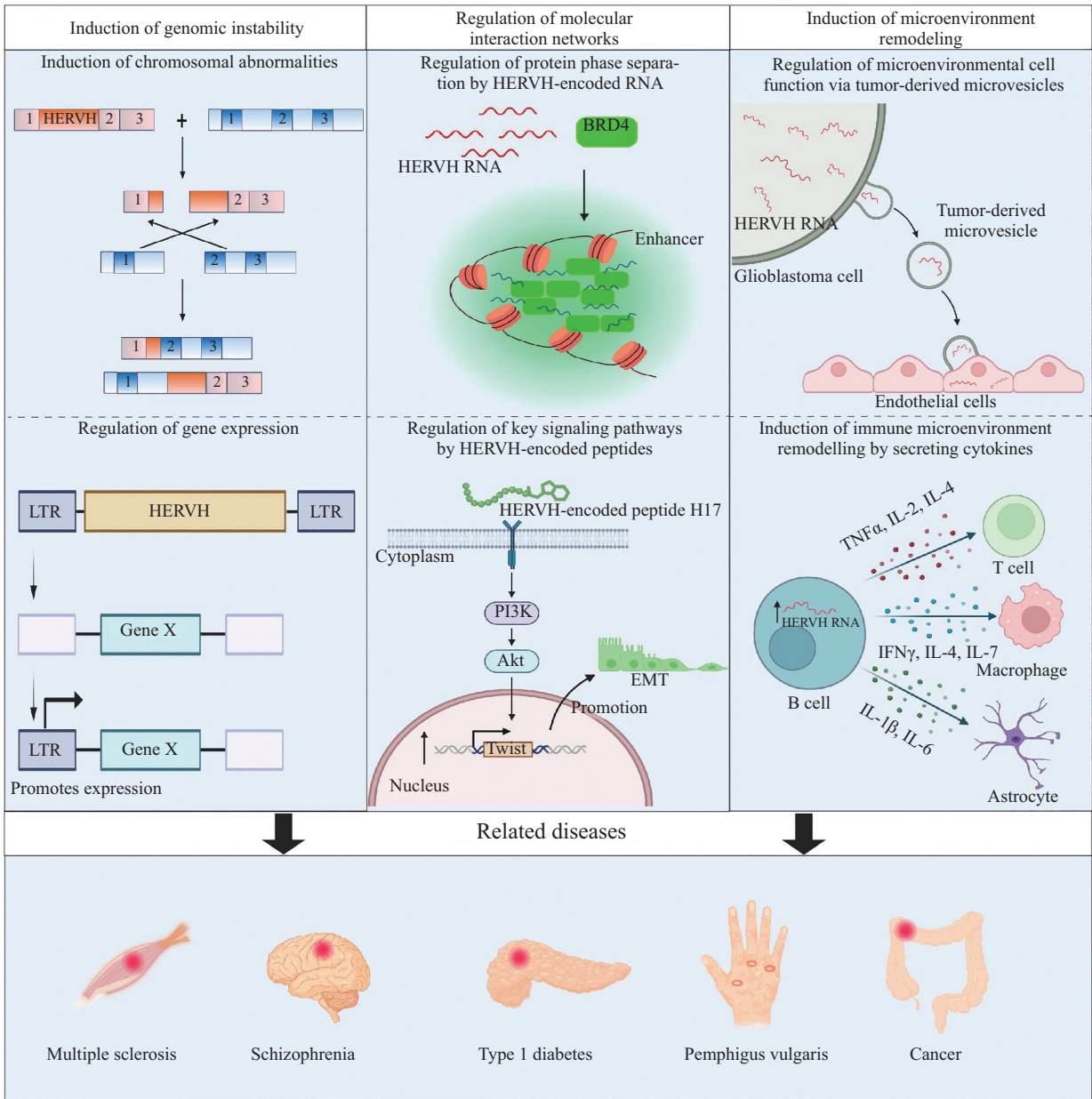
HERVH在多种神经系统疾病包括多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和精神分裂症(schizophrenia, SCZ)的发生发展过程中发挥重要作用。MS是一种累及中枢神经系统的慢性炎症性疾病,其临床特点为白质和灰质的多灶性病变,发病机制涉及遗传易感性与环境因素的复杂交互作用^[46]。人内源性逆转录病毒Fcl家族(human endogenous retrovirus-Fcl, HERV-Fcl)是一种属于Class I HERVs家族、定位于X染色体上的内源性逆转录病毒位点,其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与MS发病风险显著相关。由于HERV-Fcl与HERVH具有相似的进化来源,因此推测HERVH也可能参与MS的发生发展^[47]。随后发现,MS患者脑组织中HERVH、HERVK及HERVW的RNA水平普遍升高,其中定位于7q21-22的HERVH转录本还显示出疾病特异性的表达变化,并在患者血样中检测到HERVH病毒颗粒^[14,48]。进一步研究发现,在MS患者中,B细胞表面HERVH和HERVW编码的Env蛋白表达水平升高,并伴随血清抗体反应增强^[49]。上述研究提示,HERVH编码的RNA和蛋白可能参与MS的发生与进展。然而,病理状态下异常激活的HERVH在MS病程中发挥的具体功能,及其介导中枢神经损伤的精细分子机制,仍未得到系统阐明。已有研究显示,HERVW编码的Env蛋白可通过激活TLR4信号通路,诱导B细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症相关因

子,促进免疫细胞浸润并加剧脑内神经炎症^[50]。然而,HERVH编码的Env蛋白是否通过相同或相似的信号通路参与MS病理进程尚未得到证实。此外,HERVH转录生成的lncRNA是否通过调控免疫炎症反应介导MS病理损伤,仍有待进一步研究^[50-51]。综上,患者血浆中HERVH抗体或病毒样颗粒有望作为MS的潜在诊断标志物。未来仍需深入开展功能研究,阐明HERVH在MS发生发展中的具体作用及分子机制,以进一步评估其作为MS诊断标志物和潜在治疗靶点的应用价值。

与MS类似,SCZ同样是一种由遗传与环境因素共同驱动的复杂神经精神疾病。HERVs家族编码的RNA与功能蛋白,可分别通过与核心致病基因的转录调控互作、直接或间接介导神经炎症级联反应两条路径,干扰脑内胶质细胞的正常生理功能,推动SCZ的病理进程^[52-53]。SYN3(Synapsin III)作为调控突触形成与神经递质释放的关键基因,其表达水平下调与SCZ发病密切相关。值得关注的是,HERVH的一个特定位点位于染色体22q12区域,该区域与SCZ易感基因SCZD4(22q11-q13)相邻,且位于SYN3基因下游。临床样本分析显示,SCZ患者海马组织中SYN3水平明显下降,推测SYN3的表达抑制可能由HERVH转录生成的反义长链非编码RNA(antisense long non-coding RNA)通过转录干扰所介导^[54]。目前,关于HERVH参与SCZ发生发展的研究大多聚焦于其lncRNA的转录调控作用,而其编码的蛋白在该病理过程中的作用仍属研究空白。未来研究应重点描绘HERVH在SCZ患者脑组织中的时空特异性表达模式,解析其与SYN3等关键基因间的分子互作,明确HERVH编码蛋白在SCZ病理模型中的表达特征与功能效应,并阐明其在SCZ发病过程中的具体作用机制。

3.2 HERVH在自身免疫性疾病中的作用

自身免疫性疾病是由于机体免疫系统错误地攻击自身组织而引起的一类疾病,包括1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)和天疱疮(pemphigus vulgaris, PV)等。越来越多的研究表明,HERVs的异常激活可能通过多种机制打破免疫耐受并诱导自身免疫反应,主要包括超抗原作用^[55]、分子模拟^[56]等途径。超抗原作用机制认为,部分HERVs编码蛋白具有超抗原活性,可以直接激活大量T细胞,从而诱导炎症反应并破坏免疫耐受。这一机制已在HERVK18中



HERVH主要通过三个层面参与疾病发生发展。(1) 诱导基因组不稳定性: HERVH可通过同源重组诱导染色体易位、重复及缺失等结构异常,同时其LTR序列可作为替代启动子或转录调控元件,激活邻近疾病相关基因表达。(2) 调控分子互作网络: HERVH编码的RNA促进BRD4等蛋白发生液-液相分离并增强超级增强子活性,从而驱动疾病相关基因表达; HERVH编码多肽可通过激活PI3K/Akt等信号通路诱导上皮-间质转化,促进肿瘤细胞侵袭与转移。(3) 诱导微环境重塑: HERVH来源的RNA可通过肿瘤微囊泡转运至周围微环境细胞并调控其功能;此外,HERVH异常激活还可刺激B细胞或肿瘤细胞释放细胞因子或趋化因子,进而影响肿瘤微环境中T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及星形胶质细胞等免疫相关细胞的功能,重塑免疫微环境,促进炎症反应。

HERVH contributes to disease progression primarily through three levels. (1) induction of genomic instability: HERVH can promote chromosomal structural abnormalities such as translocations, duplications, and deletions via homologous recombination. In addition, its LTR sequences can function as alternative promoters or transcriptional regulatory elements, thereby activating the expression of nearby disease-related genes. (2) regulation of molecular interaction networks: HERVH-derived RNAs facilitate liquid-liquid phase separation of proteins such as BRD4 and enhance super-enhancer activity, thereby driving the expression of disease-associated genes. HERVH-encoded peptides may activate signaling pathways such as PI3K/Akt, inducing epithelial-mesenchymal transition and promoting tumor cell invasion and metastasis. (3) induction of microenvironment remodeling: HERVH-derived RNAs can be transported via tumor-derived extracellular vesicles to surrounding stromal cells and modulate their functions. Moreover, aberrant activation of HERVH can stimulate B cells or tumor cells to release cytokines or chemokines, thereby affecting immune-related cells in the tumor microenvironment, including T cells, macrophages, neutrophils, and astrocytes. This ultimately reshapes the immune microenvironment and promotes inflammatory responses.

图2 HERVH在人类疾病发生发展中的病理作用(使用BioRender.com绘制)

Fig.2 Pathological roles of HERVH in human disease development and progression (created in BioRender.com)

得到较为充分的研究。Sutkowski等^[57]证明 Epstein-Barr病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 可通过表面糖蛋白 gp350 与 B 细胞表面的 CD21 结合。EBV 结合 B 细胞后, 其编码的蛋白 LMP-1 和 LMP-2A 可进一步诱导 HERV-K18 的表达。随后, HERV-K18 通过其编码的超抗原活性蛋白直接刺激 CD4⁺ T 细胞大量活化, 导致炎症因子释放及免疫耐受破坏; 分子模拟理论认为, HERVs 可编码与宿主蛋白具有相似结构域的蛋白质, 在免疫耐受丧失的情况下, 机体可能产生针对 HERVs 蛋白的抗体, 并进一步形成针对自身抗原的交叉反应性抗体^[58]。已有研究发现, HERVs 相关抗体可与宿主自身抗原发生交叉反应, 提示 HERVs 相关分子模拟可能参与自身免疫反应的发生与维持^[59]。

目前研究认为, 包括 HERVW、HERVH 在内的多种 HERVs 转录物与编码蛋白在 T1D 患者体内存在异常表达, 其可通过介导免疫稳态失衡参与 T1D 的发生与进展^[15,60]。临床队列研究数据显示, HERVW-Env 蛋白在 T1D 患者血液中的检出率高达 70%; 同时, 在非肥胖糖尿病小鼠胰岛来源的原代间充质干细胞及胰岛细胞中检测到内源性逆转录病毒来源的 Env 和 Gag 抗原, 提示内源性逆转录病毒异常激活可能与 T1D 的发生发展密切相关。研究认为, HERVs 主要通过两种机制参与 T1D 进程: 一方面, 表达于胰腺腺泡细胞中的 HERVs 编码蛋白通过直接细胞毒性作用靶向损伤胰岛 β 细胞, 抑制胰岛素分泌; 另一方面, HERVs 来源的 Env 和 Gag 抗原可作为免疫刺激因子, 诱导或增强自身免疫反应, 从而促进胰岛自身免疫损伤。目前针对 HERVH 在 T1D 发生发展中作用的系统性研究仍处于相对空白阶段, 但已有的临床回顾性队列数据提示其异常激活状态与 T1D 病理进程高度相关, 并可能在疾病进程调控中发挥重要作用。Tovo 等^[15]针对新发 T1D 儿童及青少年患者开展的研究发现, 患者外周白细胞中 HERVH *pol* 转录水平显著高于健康对照人群, 为 HERVH 异常激活参与 T1D 发生发展提供了直接的临床证据。值得注意的是, HERVH 主要以 lncRNA 形式发挥生物学功能, 其作用模式可能不同于 HERVs 家族的其他成员。因此, HERVH 是通过编码 lncRNA 调控免疫应答, 还是与其他 HERVs 家族成员类似, 通过编码功能蛋白介导免疫调控过程, 现有研究尚缺乏直接的实验证据。未来需进一步阐明 HERVH 介导免疫异常及胰岛损伤的具体分子机制, 以全面评估其作为 T1D 生物标

志物及潜在干预靶点的临床转化价值。

除 T1D 外, HERVH 也可能参与 PV 的发生发展。PV 是一种由 B 细胞介导、以抗桥粒芯糖蛋白 (Dsg1/Dsg3) 自身抗体产生为特征的自身免疫性疾病。研究发现, PV 患者外周血中 HERVH、HERVK(HML-2) 及 HERVW 的 *env* 转录水平均显著上调, 提示 HERVH 以及 HERVs 家族的其他成员的异常激活可能与疾病发生发展相关^[61]。进一步研究表明, HERVs 编码蛋白可同时激活先天性和适应性免疫反应, 诱导炎症、细胞毒性及凋亡反应, 从而破坏机体免疫稳态^[62]。已有研究证实, 部分 HERVs 编码蛋白可通过分子模拟机制诱导自身免疫反应: 相关抗原经抗原呈递细胞摄取和加工后, 通过 MHC/HLA 分子呈递给 CD4⁺ T 细胞, 促进 T 细胞和 B 细胞活化并放大炎症反应^[62-64]。值得注意的是, 有研究发现利妥昔单抗等 B 细胞清除治疗后患者体内 HERVs 表达水平随疾病缓解而下降, 由于 HERVH 是 HERVs 家族中的一员, 因此这也提示着 HERVH 异常激活与 PV 免疫失衡状态密切相关^[65]。结合前人研究中观测到的 PV 患者体内 HERVH *env* 基因转录水平异常高表达特征, 推测 HERVH 可能主要通过其编码的 Env 蛋白参与 PV 的免疫紊乱病理进程。然而, PV 人群中 HERVH Env 蛋白层面的表达验证及其是否通过分子模拟机制诱导 PV 相关自身抗原触发交叉免疫反应, 仍有待后续系统性研究进一步阐明。未来应重点阐明 HERVH 在 PV 中的分子作用方式, 解析其是否通过 lncRNA、潜在编码产物或其他机制调控免疫应答, 并进一步评估其作为 PV 生物标志物及潜在治疗靶点的应用价值。

3.3 HERVH 在肿瘤中的作用

HERVH 在多种肿瘤中呈现异常激活状态, 并参与肿瘤发生发展^[66]。研究表明, HERVH 在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)^[67]、胆囊癌^[68]、前列腺癌^[69]等患者中高表达, 这提示其具有作为肿瘤生物标志物的潜能。研究发现, 在 CRC 患者肿瘤组织中, HERVH 不仅出现元件数量的增加, 而且其编码的 *gag*、*pol* 和 *env* 基因的转录产物水平也显著升高。进一步研究指出, 染色体 Xp22.3 上的 HERVH 表达频率最高, 提示特定位点激活是导致 HERVH 高表达的重要原因^[70]。Wang 等^[68]研究发现在胆囊癌中, HERVH 的转录水平在正常上皮向恶性上皮转变的过程中显著增加, 提示其参与胆囊上皮的恶性演化。肿瘤患者中 HERVH 表达上调主要与表观遗传学调控网络紊

乱有关。例如, HERVH LTR去甲基化及其5'LTR上富集的H3K9ac、H3K27ac等激活型组蛋白标记均增多, 这些表观遗传修饰增强了HERVH的转录活性^[71-72]。

HERVH可以通过多重分子机制促进肿瘤发展。在转录调控层面, 一方面, HERVH的LTR可作为替代启动子或提供转录调控结合位点等方式导致原癌基因激活^[73]; 另一方面, HERVH可能通过同源重组诱发染色体异位、重复或缺失等结构异常, 介导LTR-癌基因重排形成融合基因, 促进肿瘤发展^[74]。此外, Yu等^[75]研究发现HERVH编码的RNA能够影响BRD4的液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)过程, 增强BRD4识别和结合乙酰化的组蛋白的能力, 使BRD4更易附着于超级增强子区域, 通过招募转录因子和RNA聚合酶促进增殖和干性基因表达, 最终导致CRC的恶性进展。近年来研究发现, HERVH在肿瘤中的功能不仅限于传统转录调控, 还可以在肿瘤表观遗传重塑层面发挥着重要作用, 在胰腺导管腺癌中, 异常激活的HERVH可转录产生增强子RNA(enhancer RNAs, eRNAs), HERVH eRNAs可以与超级增强子网络形成双向协同调控轴: 超级增强子相关转录因子KLF5可以直接结合HERVH位点并驱动其转录激活, 而产生的HERVH eRNAs反过来增强KLF5在染色质上的结合能力, 促进远端ALDH1A3基因上游超级增强子的活化, 从而上调ALDH1A3表达, 抑制铁死亡, 增强肿瘤细胞对应激环境的适应能力^[76]。在肿瘤免疫微环境重塑调控层面, 来源于HERVH的多肽H17不仅能够通过Twist-PI3K通路诱导肿瘤细胞自身发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强侵袭与迁移能力, 而且可以通过上调趋化因子CCL19的表达招募具有免疫抑制作用的CD271⁺细胞, 促进调节性T细胞浸润, 最终诱导形成免疫抑制性肿瘤微环境^[77]。HERVH还可直接抑制抗肿瘤效应细胞的活性。Wei等^[78]研究发现, HHLA2(HERVH LTR-associating protein 2)作为HERVH相关的B7家族免疫调节分子, 能够通过抑制性受体KIR3DL3结合削弱CD8⁺ T细胞和NK细胞活化和杀伤功能, 使肿瘤细胞获得免疫逃逸优势^[79-80]。有意思的是, 由于HHLA2在多种肿瘤中的表达与PD-L1呈现非重叠分布, 因此学界认为它代表了一种独立于PD-1/PD-L1轴的新型免疫逃逸机制。HERVH还可通过调控肿瘤细胞衰老及衰老相关分泌表型重塑肿瘤免疫微环

境。Attig等^[81]在肺鳞状细胞癌中发现, HERVH驱动形成的HERVH-CALB1嵌合转录本不仅有助于肿瘤细胞逃避衰老并获得生长优势, 还可抑制CXCL8、CXCL1和CXCL2等趋化因子的表达, 从而减弱中性粒细胞及髓系细胞介导的促肿瘤炎症反应。此外, 在胶质母细胞瘤中, HERVH编码的RNA可富集于肿瘤细胞释放的细胞微囊泡中, 通过将RNA传递到邻近的内皮细胞改变微环境细胞功能, 诱导肿瘤微环境重塑^[82]。这些机制共同揭示了HERVH在癌症发生和进展中的多层次调控作用(图2)。

HERVH在维持干细胞多能性和肿瘤发生发展中发挥着独特作用, 但人类基因组中其他HERVs家族同样在生理和病理过程中发挥重要功能。由于HERVs家族的不同成员在进化历史受到的选择压力不同, 其生物学功能呈现出明显的分化特征。其中, HERVK(尤其是HML-2亚家族)是目前研究最为深入的HERVs家族之一。与大多数HERVs家族相比, HERVK保留了相对完整的病毒基因结构, 能够编码具有生物学活性的病毒蛋白以及辅助蛋白Rec和Np9^[83]。研究表明, Np9在乳腺癌、卵巢癌和白血病等多种肿瘤组织中高表达^[84-85], 而Np9可以激活ERK、Akt和Notch1途径, 以及上调 β -连环蛋白, 促进髓系和淋巴细胞白血病细胞的生长^[85], 因此HERVK与乳腺癌、白血病、前列腺癌及卵巢癌等多种恶性肿瘤密切相关。相比之下, HERVW的大部分编码区已发生退化, 但其env基因保留较完整, 并可编码具有细胞融合功能的Syncytin-1, 该蛋白在胎盘合体滋养层形成中具有重要生理作用^[63]。同时, HERVW env还具有显著的促炎和免疫调节能力, 可通过激活TLR4诱导炎症反应^[86], 因此与自身免疫疾病关系密切, 并在神经胶质瘤等肿瘤中参与炎症相关肿瘤进展^[86]。而HERVL拷贝数相对较少, 生物活性低, 主要作为暂时性、阶段特异性的转录调控元件, 通过LTR驱动嵌合转录, 激活早期胚胎八细胞阶段特异性基因网络, 并参与合子基因组激活(zygotic genome activation, ZGA)过程, 从而帮助建立和维持早期胚胎的全能性状态。一旦胚胎发育进展, 其表达会被快速沉默以避免发育阻滞^[87](表1)。

4 转化应用与未来方向

4.1 疾病诊断生物标志物开发

HERVH在自身免疫病和肿瘤等疾病中表达上

表1 不同HERVs家族在结构特征、生物学功能及疾病关联中的比较

Table 1 Comparison of structural features, biological functions, and disease associations among different HERVs families

HERVs家族 HERVs family	分类 Class	结构特征 Structural features	主要生物学功能 Major biological functions	与疾病的关系 Disease associations
HERVH	Class I	High copy number; most elements are truncated; coding regions are highly degenerated, with few intact ORFs; the LTR7 family is relatively well preserved ^[17]	Functions as a source of enhancers, promoters, and lncRNAs involved in transcriptional regulation; maintains embryonic stem cell pluripotency; participates in higherorder chromatin organization and super-enhancer regulation ^[27]	Aberrant activation is associated with tumors, neurological disorders, and autoimmune diseases; involved in immune escape and remodeling of the tumor microenvironment ^[15-16]
HERVK	Class II	One of the youngest HERVs families; some copies retain intact <i>gag</i> , <i>pro</i> , <i>pol</i> , and <i>env</i> open reading frames ^[17]	Retains relatively high transcriptional and translational activity; produces viral proteins; regulates cell proliferation and signal transduction ^[83]	Associated with breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, melanoma, leukemia, and other malignancies; involved in autoimmune diseases and immune responses following viral infection ^[84-85]
HERVW	Class I	Most coding regions are degenerated, whereas the <i>env</i> gene is relatively well preserved ^[17]	Mediates syncytiotrophoblast formation and cell fusion; participates in immune regulation ^[63,86]	The <i>env</i> protein can activate TLR4-mediated inflammatory responses; associated with multiple sclerosis, schizophrenia, glioma, and other diseases ^[86]
HERVL	Class III	Relatively low copy number; highly defective; unusual <i>gag</i> structure; lacks intact protein coding capacity ^[17]	Participates in regulation during the 8-cell stage of early embryonic development; its LTRs can function as transcriptional regulatory elements ^[87]	Few disease associations have been reported; mainly studied in the context of genome evolution and transcriptional regulation ^[87]

调,提示其作为新型生物标志物的潜在应用价值。然而,在细胞或组织中检测HERVH的表达变化,缺乏一种高效、可用于临床的检测手段。因此,开发针对HERVH家族的血浆RNA及抗原的检测试剂盒是未来研究的重要方向。未来研究应通过大样本、多中心的临床研究评估HERVH表达水平与疾病活跃程度、分期及治疗反应之间的相关性,明确其作为疾病动态监测指标及早期诊断标志物的临床价值;开发灵敏、特异的血浆HERVH RNA和抗原检测平台,并结合其他临床指标构建多维诊断模型,推动HERVH在疾病早期筛查与个体化诊疗中的转化应用。

4.2 靶向治疗策略

4.2.1 CRISPR表观遗传编辑技术沉默致病性HERVH 近年来,CRISPR-Cas9系统凭借其单向导RNA(single-guide RNA, sgRNA)引导的靶向识别能力和Cas9核酸酶的双链断裂特性,已实现对多种单

基因遗传病的精准编辑。其中,CRISPR表观遗传编辑技术通过将无核酸酶活性的Cas9(CRISPR-dCas9)系统与表观遗传效应因子(如DNA甲基转移酶或组蛋白去乙酰化酶)融合,在保留DNA序列完整性的前提下,通过诱导特定染色质修饰实现对靶基因表达的精确调控^[88]。这种不改变DNA序列的可逆调控方式,在疾病治疗领域展现出显著的应用潜力。利用这一原理,针对在疾病中因表观遗传失调而高表达的HERVH,通过向HERVH LTR区域引入抑制性DNA甲基化修饰,有望实现特异性转录沉默。然而,目前靶向HERVH的CRISPR表观遗传编辑研究仍处于早期验证阶段。未来研究应聚焦于以下3个方面:首先开发HERVH特异性sgRNA,其次优化CRISPR-dCas9系统的靶向效率,最终在人源肿瘤异种移植瘤模型中系统评估其基因调控效力与治疗窗口,为临床转化提供完整证据链。

4.2.2 小分子抑制剂阻断HERVH编码蛋白的功能

小分子抑制剂在疾病治疗领域显示出巨大潜力,已广泛应用于肿瘤治疗。前文已经提到,HERVs可编码多种功能蛋白,包括整合酶、蛋白酶和逆转录酶等。鉴于这些蛋白在疾病发生发展中的特定作用,越来越多研究致力于开发针对编码蛋白的小分子抑制剂。研究表明,多种小分子抑制剂可以通过靶向HERVK编码的蛋白或下游信号通路抑制肿瘤生长^[89]。目前,部分研究利用HERVs与人免疫缺陷病毒HIV结构相似的原理,在肿瘤模型中进行抗HIV药物筛选,并取得了初步成效。例如, Li等^[90]研究发现整合酶抑制剂多替拉韦可有效抑制HERVK介导的乳腺癌细胞增殖; Maze等^[91]发现 HIV-1蛋白酶抑制剂利托那韦同样可作为HERVK蛋白酶抑制剂,显著抑制神经鞘瘤和脑膜瘤细胞的增殖。然而,这些小分子抑制剂是否能够靶向HERVH编码蛋白,以及在HERVH激活型肿瘤中是否同样发挥作用,仍待进一步探究。基于此,未来研究可聚焦于HERVH编码蛋白的结构解析,并利用人工智能技术进行高通量虚拟筛选,结合体内外实验鉴定能够特异性靶向编码蛋白小分子,从而为自身免疫病及肿瘤的精准治疗提供新策略。

5 总结和展望

HERVH家族在正常发育过程和多种疾病中扮演重要角色。在正常发育过程中,HERVH在人胚胎干细胞中特异性高表达,与干性因子NANOG、OCT4和SOX2的表达调控密切相关,表明其在维持多能状态和调控早期发育中的核心作用。这些发现强调了HERVH作为功能性基因组元件的进化意义。在病理方面,HERVH异常激活与多种疾病特别是神经系统疾病、自身免疫疾病和肿瘤密切相关。HERVH通过多种复杂的分子机制,促进疾病发展。未来研究应聚焦于以下几个方向: (1) 深入探究HERVH在神经系统疾病、自身免疫疾病和肿瘤发生发展中的确切作用; (2) 开发新型生物信息学分析工具,实现HERVH单个位点表达水平的精准量化; (3) 整合单细胞RNA测序、ATAC-seq、Hi-C等多组学技术,解析HERVH在不同细胞状态下的调控网络及功能特异性; (4) 开发血浆HERVH RNA和抗原检测试剂盒,用于相关疾病的早期预警和监测; (5) 开发针对致病性HERVH元件及其编码蛋白功能的靶向治疗策略,为疾病治疗提供新手段。

总之,HERVH作为病毒、遗传与医学交叉领域的关键因子,其研究不仅有助于深化人类基因组调控的基础认知,还可能为精准医学提供新的策略与工具。随着高通量组学与基因编辑技术的不断发展,HERVH有望成为揭示病毒进化与人类疾病机制联系的核心靶点,助力基础科研向临床转化迈出实质性步伐,为深入发现精准医学技术开辟新的可能性。

参考文献 (References)

- [1] Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? [J]. *Trends in Microbiology*, 2005, 13(6): 278-284.
- [2] Cosby R L, Chang N C, Feschotte C. Host-transposon interactions: conflict, cooperation, and cooption [J]. *Genes & Development*, 2019, 33(17/18): 1098-1116.
- [3] Johnson W E. Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(6): 355-370.
- [4] Feschotte C, Gilbert C. Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2012, 13(4): 283-296.
- [5] Dopkins N, Nixon D F. Activation of human endogenous retroviruses and its physiological consequences [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25(3): 212-222.
- [6] Wang J C, Lu X Y, Zhang W Q, et al. Endogenous retroviruses in development and health [J]. *Trends in Microbiology*, 2024, 32(4): 342-354.
- [7] Mao J, Zhang Q, Cong Y S. Human endogenous retroviruses in development and disease [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2021, 19: 5978-5986.
- [8] Dopkins N, O'Mara M M, Lawrence E, et al. A field guide to endogenous retrovirus regulatory networks [J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(20): 3763-3768.
- [9] Sexton C E, Tillett R L, Han M V. The essential but enigmatic regulatory role of HERVH in pluripotency [J]. *Trends in Genetics*, 2022, 38(1): 12-21.
- [10] Jasemi S, Simula E R, Pantaleo A, et al. Transcriptional upregulation of HERV-env genes under simulated microgravity [J]. *Viruses*, 2025, 17(3): 306.
- [11] Chen C, Cui Y R, Wang S X, et al. Human endogenous retroviruses and diseases [J]. *MedComm*, 2025, 6(11): e70452.
- [12] Rivas S R, Valdez M J M, Govindarajan V, et al. The role of HERV-K in cancer stemness [J]. *Viruses*, 2022, 14(9): 2019.
- [13] Gifford R J, Blomberg J, Coffin J M, et al. Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci [J]. *Retrovirology*, 2018, 15(1): 59.
- [14] Elkjaer M L, Frisch T, Tonazzolli A, et al. Unbiased examination of genome-wide human endogenous retrovirus transcripts in MS brain lesions [J]. *Multiple Sclerosis Journal*, 2021, 27(12): 1829-1837.
- [15] Tovo P A, Rabbone I, Tinti D, et al. Enhanced expression of human endogenous retroviruses in new-onset type 1 diabetes:

- potential pathogenetic and therapeutic implications [J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(5): 283-288.
- [16] Zhang M, Liang J Q, Zheng S. Expressional activation and functional roles of human endogenous retroviruses in cancers [J]. *Reviews in Medical Virology*, 2019, 29(2): e2025.
 - [17] Vargiu L, Rodriguez-Tome P, Sperber G O, et al. Classification and characterization of human endogenous retroviruses; mosaic forms are common [J]. *Retrovirology*, 2016, 13: 7.
 - [18] Bannert N, Kurth R. The evolutionary dynamics of human endogenous retroviral families [J]. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2006, DOI: 10.1146/annurev.genom.7.080505.115700.
 - [19] Medstrand P, Mager D L. Human-specific integrations of the HERV-K endogenous retrovirus family [J]. *Journal of Virology*, 1998, 72(12): 9782-9787.
 - [20] Kanholm T, Rentia U, Hadley M, et al. Oncogenic transformation drives DNA methylation loss and transcriptional activation at transposable element loci [J]. *Cancer Research*, 2023, 83(15): 2584-2599.
 - [21] Daskalakis M, Brocks D, Sheng Y H, et al. Reactivation of endogenous retroviral elements via treatment with DNMT- and HDAC-inhibitors [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(7): 811-822.
 - [22] Santoni F A, Guerra J, Luban J. HERV-H RNA is abundant in human embryonic stem cells and a precise marker for pluripotency [J]. *Retrovirology*, 2012, 9: 111.
 - [23] Romer C, Singh M, Hurst L D, et al. How to tame an endogenous retrovirus: HERVH and the evolution of human pluripotency [J]. *Current Opinion in Virology*, 2017, 25: 49-58.
 - [24] Zhang Y, Li T, Preissl S, et al. Transcriptionally active HERV-H retrotransposons demarcate topologically associating domains in human pluripotent stem cells [J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(9): 1380-1388.
 - [25] Jiang Q, Braun D A, Clauser K R, et al. HIF regulates multiple translated endogenous retroviruses: implications for cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2025, 188(7): 1807-1827.e34.
 - [26] Jern P, Sperber G O, Ahlens G, et al. Sequence variability, gene structure, and expression of full-length human endogenous retrovirus H [J]. *Journal of Virology*, 2005, 79(10): 6325-6337.
 - [27] Zhang T Z, Zheng R, Li M, et al. Active endogenous retroviral elements in human pluripotent stem cells play a role in regulating host gene expression [J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(9): 4959-4973.
 - [28] Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity [J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2014, 21(4): 423-425.
 - [29] Wang J, Xie G, Singh M, et al. Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells [J]. *Nature*, 2014, 516(7531): 405-409.
 - [30] Ohnuki M, Tanabe K, Sutou K, et al. Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(34): 12426-12431.
 - [31] Takahashi K, Jeong D, Wang S, et al. Critical roles of translation initiation and RNA uridylation in endogenous retroviral expression and neural differentiation in pluripotent stem cells [J]. *Cell Reports*, 2020, 31(9): 107715.
 - [32] Wang Y, Xu Z Y, Jiang J F, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal [J]. *Developmental Cell*, 2013, 25(1): 69-80.
 - [33] Durruthy-Durruthy J, Sebastiano V, Wossidlo M, et al. The primate-specific noncoding RNA HPAT5 regulates pluripotency during human preimplantation development and nuclear reprogramming [J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(1): 44-52.
 - [34] Kunarso G, Chia N Y, Jeyakani J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells [J]. *Nature Genetics*, 2010, 42(7): 631-634.
 - [35] Li S S, Liu H, Liu W D, et al. ESRG is critical to maintain the cell survival and self-renewal/pluripotency of hPSCs by collaborating with MCM2 to suppress p53 pathway [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(3): 916-935.
 - [36] Dixon J R, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions [J]. *Nature*, 2012, 485(7398): 376-380.
 - [37] Fudenberg G, Imakaev M, Lu C, et al. Formation of chromosomal domains by loop extrusion [J]. *Cell Reports*, 2016, 15(9): 2038-2049.
 - [38] Niehrs C, Luke B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(3): 167-178.
 - [39] Yan P Z, Liu Z P, Song M S, et al. Genome-wide R-loop landscapes during cell differentiation and reprogramming [J]. *Cell Reports*, 2020, 32(1): 107870.
 - [40] Kong X H, Li R Q, Chen M Q, et al. Endogenous retrovirus HERVH-derived lncRNA UCA1 controls human trophoblast development [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(12): e2318176121.
 - [41] Izsvak Z, Ma J, Singh M, et al. Co-option of an endogenous retrovirus (LTR7-HERVH) in early human embryogenesis: becoming useful and going unnoticed [J]. *Mobile DNA*, 2025, 16(1): 27.
 - [42] Singh M, Kondrashkina A M, Widmann T J, et al. A new human embryonic cell type associated with activity of young transposable elements allows definition of the inner cell mass [J]. *PLoS Biology*, 2023, 21(6): e3002162.
 - [43] Lawson H A, Liang Y, Wang T. Transposable elements in mammalian chromatin organization [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2023, 24(10): 712-723.
 - [44] Goke J, Lu X, Chan Y S, et al. Dynamic transcription of distinct classes of endogenous retroviral elements marks specific populations of early human embryonic cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(2): 135-141.
 - [45] Sun T Y, Xu Y Y, Xiang Y, et al. Crosstalk between RNA m⁶A and DNA methylation regulates transposable element chromatin activation and cell fate in human pluripotent stem cells [J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(8): 1324-1335.
 - [46] Elkjaer M L, Frisch T, Reynolds R, et al. Molecular signature of different lesion types in the brain white matter of patients with progressive multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2019, 7(1): 205.
 - [47] Nexø B A, Christensen T, Frederiksen J, et al. The etiology of multiple sclerosis: genetic evidence for the involvement of the

- human endogenous retrovirus HERV-Fc1 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16652.
- [48] Morris G, Maes M, Murdjeva M, et al. Do human endogenous retroviruses contribute to multiple sclerosis, and if so, how? [J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(4): 2590-2605.
- [49] Brudek T, Christensen T, Aagaard L, et al. B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity [J]. *Retrovirology*, 2009, 6: 104.
- [50] Ruberto S, Dominguez-Mozo M I, Garcia-Martinez M A, et al. Immune response profiling of HERV-W envelope proteins in multiple sclerosis: potential biomarkers for disease progression [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1505239.
- [51] Hagman S, Makinen A, Yla-Outinen L, et al. Effects of inflammatory cytokines IFN- γ , TNF- α and IL-6 on the viability and functionality of human pluripotent stem cell-derived neural cells [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2019, 331: 36-45.
- [52] Soleimani M F, Ayubi E, Khosronezhad S, et al. Human endogenous retroviruses type W (HERV-) activation and schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Schizophrenia Research*, 2024, 271: 220-227.
- [53] Wang X L, Huang J, Zhu F. Human endogenous retroviral envelope protein Syncytin-1 and inflammatory abnormalities in neuropsychological diseases [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9: 422.
- [54] Nakamura A, Okazaki Y, Sugimoto J, et al. Human endogenous retroviruses with transcriptional potential in the brain [J]. *Journal of Human Genetics*, 2003, 48(11): 575-581.
- [55] Posnett D N, Yarilina A A. Sleeping with the enemy-endogenous superantigens in humans [J]. *Immunity*, 2001, 15(4): 503-506.
- [56] Cusick M F, Libbey J E, Fujinami R S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2012, 42(1): 102-111.
- [57] Sutkowski N, Conrad B, Thorley-Lawson D A, et al. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen [J]. *Immunity*, 2001, 15(4): 579-589.
- [58] Groger V, Cynis H. Human endogenous retroviruses and their putative role in the development of autoimmune disorders such as multiple sclerosis [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 265.
- [59] Perl A, Colombo E, Dai H, et al. Antibody reactivity to the HRES-1 endogenous retroviral element identifies a subset of patients with systemic lupus erythematosus and overlap syndromes. Correlation with antinuclear antibodies and HLA class II alleles [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 1995, 38(11): 1660-1671.
- [60] Levet S, Medina J, Joanou J, et al. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(17): e94387.
- [61] Karimi A, Esmaili N, Ranjesh M, et al. Expression of human endogenous retroviruses in pemphigus vulgaris patients [J]. *Molecular Biology Reports*, 2019, 46(6): 6181-6186.
- [62] Trela M, Nelson P N, Rylance P B. The role of molecular mimicry and other factors in the association of human endogenous retroviruses and autoimmunity [J]. *APMIS*, 2016, 124(1/2): 88-104.
- [63] Grandi N, Tramontano E. HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 462.
- [64] Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve D M, et al. Molecular mimicry and autoimmunity [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 95: 100-123.
- [65] Randall K L. Rituximab in autoimmune diseases [J]. *Australian Prescriber*, 2016, 39(4): 131-134.
- [66] Lei X Y, Mao S, Li Y S, et al. ERVcancer: a web resource designed for querying activation of human endogenous retroviruses across major cancer types [J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2025, 52(4): 583-591.
- [67] Zhang D Z, Xie J J, Sun F, et al. Pharmacological suppression of HHLA2 glycosylation restores anti-tumor immunity in colorectal cancer [J]. *Cancer Letters*, 2024, 589: 216819.
- [68] Wang J H, Ren M, Yu J D, et al. Single-cell RNA sequencing highlights the functional role of human endogenous retroviruses in gallbladder cancer [J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104319.
- [69] Ma W, Ji C, Abudushataer A, et al. The expression, regulation, and function of human endogenous retroviruses in genitourinary cancers [J]. *Cell Death Discovery*, 2025, 11(1): 553.
- [70] Grandi N, Liu C H, Chabukswar S, et al. HERV modulation in colorectal carcinoma patients: a snapshot of endogenous retroviral transcriptome [J]. *Journal of Medical Virology*, 2025, 97(3): e70249.
- [71] Stricker E, Peckham-Gregory E C, Scheurer M E. HERVs and cancer-a comprehensive review of the relationship of human endogenous retroviruses and human cancers [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 936.
- [72] Dolci M, Favero C, Tarantini L, et al. Human endogenous retroviruses env gene expression and long terminal repeat methylation in colorectal cancer patients [J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2020, 209(2): 189-199.
- [73] Zhang M, Zheng S, Liang J Q. Transcriptional and reverse transcriptional regulation of host genes by human endogenous retroviruses in cancers [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 946296.
- [74] Hermetz K E, Surti U, Cody J D, et al. A recurrent translocation is mediated by homologous recombination between HERV-H elements [J]. *Molecular Cytogenetics*, 2012, 5(1): 6.
- [75] Yu C H, Lei X Y, Chen F, et al. ARID1A loss derepresses a group of human endogenous retrovirus-H loci to modulate BRD4-dependent transcription [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3501.
- [76] Yuan L L, Yu J H, Xu X L, et al. HERVH-derived eRNA activates a super-enhancer-driven ALDH1A3/SAT1 axis to promote ferroptosis escape and pancreatic cancer development [J]. *Science Advances*, 2025, 11(50): eaea9074.
- [77] Kudo-Saito C, Yura M, Yamamoto R, et al. Induction of immunoregulatory CD271⁺ cells by metastatic tumor cells that express human endogenous retrovirus H [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(5): 1361-1370.
- [78] Wei Y, Ren X, Galbo P M Jr, et al. KIR3DL3-HHLA2 is a human immunosuppressive pathway and a therapeutic target [J]. *Science Immunology*, 2021, 6(61): eabf9792.
- [79] Ying H J, Xu J, Zhang X Z, et al. Human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating 2: the next immune checkpoint for antitumour therapy [J]. *EBioMedicine*, 2022, 79: 103987.
- [80] Bhatt R S, Berjis A, Konge J C, et al. KIR3DL3 is an inhibitory

- receptor for HHLA2 that mediates an alternative immunoinhibitory pathway to PD1 [J]. *Cancer Immunology Research*, 2021, 9(2): 156-169.
- [81] Attig J, Pape J, Doglio L, et al. Human endogenous retrovirus onco-exaptation counters cancer cell senescence through calbindin [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(14): e164397.
- [82] Balaj L, Lessard R, Dai L, et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences [J]. *Nature Communications*, 2011, 2: 180.
- [83] Garcia-Montojo M, Doucet-O'Hare T, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review [J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2018, 44(6): 715-738.
- [84] Armbruster V, Sauter M, Krautkraemer E, et al. A novel gene from the human endogenous retrovirus K expressed in transformed cells [J]. *Clinical Cancer Research*, 2002, 8(6): 1800-1807.
- [85] 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 [J]. *Leukemia*, 2013, 27(7): 1469-1478.
- [86] Wang X L, Wu X L, Huang J, et al. Human endogenous retrovirus W family envelope protein (HERV-W env) facilitates the production of TNF- α and IL-10 by inhibiting MyD88s in glial cells [J]. *Archives of Virology*, 2021, 166(4): 1035-1045.
- [87] Xiang Y Q, Liang H Q. The regulation and functions of endogenous retrovirus in embryo development and stem cell differentiation [J]. *Stem Cells International*, 2021, 2021: 6660936.
- [88] Cai R J, Lü R Y, Shi X, et al. CRISPR/dCas9 tools: epigenetic mechanism and application in gene transcriptional regulation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19): 14865.
- [89] Dai L, Fan J J, Qin Z Q. Development of human endogenous retrovirus type K- related treatments for human diseases [J]. *Journal of Medical Virology*, 2024, 96(3): e29532.
- [90] Li J, Lin J, Lin J R, et al. Dolutegravir inhibits proliferation and motility of BT-20 tumor cells through inhibition of human endogenous retrovirus type K [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26525.
- [91] Maze E A, Agit B, Reeves S, et al. Human endogenous retrovirus type K promotes proliferation and confers sensitivity to antiretroviral drugs in Merlin-negative schwannoma and meningioma [J]. *Cancer Research*, 2022, 82(2): 235-247.