

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246434

· 论 著 ·

肿瘤坏死因子受体相关因子 6 对卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染后促炎因子的影响

吴 戈¹, 郑嵘灵², 潘珂君², 韩 丹², 鲁晓擎²

(新疆医科大学第一附属医院 1. 肿瘤二科; 2. 感染病·肝病中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 通过体外培养观察肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 沉默和过表达后促炎因子白细胞介素 (IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达, 探索 TRAF6 对卡波西肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV) 感染后促炎因子的影响, 为 KSHV 致病机制的研究提供新思路。**方法** 使用 KSHV (+) iSLK 细胞系建立沉默和过表达 TRAF6 模型, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测转染水平。细胞培养 48、72 h 后通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别检测促炎因子的表达, 并比较 TRAF6 沉默及过表达后促炎因子表达水平的变化。**结果** 成功建立 TRAF6 沉默 (si-TRAF6) 和 TRAF6 过表达 (TRAF6-OE) 细胞模型。ELISA 结果显示, TRAF6 沉默后促炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 表现出不同程度的升高, TRAF6 过表达后 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 有不同程度的降低, 且 IL-6、IL-8 变化幅度较大, 说明 TRAF6 对促炎因子有一定的抑制作用, 提示其在 KSHV 感染后促炎作用的信号通路中发挥重要作用。**结论** TRAF6 对促炎因子有一定抑制作用, 有望作为新的潜在靶点抑制卡波西肉瘤病情发展。

[关键词] 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; 卡波西肉瘤; 卡波西肉瘤相关疱疹病毒; KSHV; 促炎因子

[中图分类号] R181.3[†]2

Effect of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 on pro-inflammatory factors after Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection

WU Ge¹, ZHENG Rong-jiong², PAN Ke-jun², HAN Dan², LU Xiao-bo² (1. Department of Oncology; 2. Center for Liver Diseases of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[Abstract] **Objective** To observe the expression of pro-inflammatory factors including interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 after silencing and over-expressing of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) *in vitro*, explore the effect of TRAF6 on pro-inflammatory factors after Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infection, and provide new ideas for the study of the pathogenesis of KSHV. **Methods** The silence and over-expression TRAF6 models were established using KSHV (+) iSLK cell line, and the transfection level was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). After 48 and 72 hours of cultivation of cells, the expression levels of pro-inflammatory factors after silencing and over-expressing TRAF6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and compared. **Results** TRAF6-silence (siTRAF6) and TRAF6-over-expression (TRAF6-OE) cell models were established successfully. ELISA results showed that pro-inflammatory factors IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-8 increased in varying degrees after silencing TRAF6, while these pro-inflammatory factors decreased in varying degrees after TRAF6 over-expression, IL-6 and IL-8 levels changed remarkably, suggesting that TRAF6 had a certain inhibitory effect on pro-inflammatory factors and played an important role in the signaling pathway of pro-inflammatory effects after KSHV infection. **Conclusion** TRAF6 has a

[收稿日期] 2024-04-30

[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82060115); 新疆维吾尔自治区研究生创新项目 (XJ2023G162)

[作者简介] 吴戈 (1988-), 女 (汉族), 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人, 主治医师, 主要从事感染与肿瘤综合治疗及机制的研究。

[通信作者] 鲁晓擎 E-mail: xjykdluxiaobo@126.com

certain inhibitory effect on pro-inflammatory factors and is expected to serve as a potential target to inhibit the progression of Kaposi's sarcoma.

[Key words] tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; Kaposi's sarcoma; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; KSHV; pro-inflammatory factor

卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)可导致人类疾病,包括卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)、原发性渗出性淋巴瘤(primary exudative lymphoma, PEL)和多中心性 Castleman 病(multicenter Castleman's disease, MCD),以及 KSHV 相关性炎症细胞因子综合征(KSHV-associated inflammatory cytokine syndrome, KICS)^[1]。目前针对 KS 的治疗,除了高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HARRT)外,尚无其他有效的抗 KSHV 疗法。尽管疫苗预防病毒性疾病最有效,但目前尚无商业化的针对 KSHV 的疫苗^[2]。KSHV 发展出不同的策略操纵白介素(IL)-1 等多种炎症因子帮助病毒逃避免疫反应^[3],使 KS 的治疗效果不尽人意。随着 KSHV 相关疾病研究数量的增长,研究和临床试验的范围已经扩大到细胞因子和靶向治疗。研究^[2,4,5]表明,多种病毒感染后通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)介导的 TLR-MYD88-IRAK IL-1 信号通路激活先天免疫,在炎症反应作为 KSHV 致病机制发挥着重要作用。尽管炎症是 KS 的病理标志,但其在 KS 中的发病机制尚不清楚。本课题组前期采用 GSE16354 及 GSE147704 标准化表达矩阵对 TRAF6 相关基因与免疫相关基因进行皮尔森相关性分析,显示强相关性,因此本研究体外培养 KSHV(+)iSLK 细胞系建立沉默和过表达 TRAF6 的细胞模型,观察 TRAF6 表达对促炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平的影响,探索 TRAF6 在 KSHV 感染环境下对促炎因子的作用,以期从 KS 的发病机制的角度寻找新的治疗靶点。

1 材料与方 法

1.1 主要仪器 HR40-IIA2 生物安全柜(Thermo, 德国),ZHJH-1214C 超净工作台(思龙, 中国),EYELA SLI-700 恒温培养箱(东京理化, 日本),HC-2514 高速离心机(中佳, 中国)。

1.2 主要试剂与材料 质粒转染试剂 Lipofectamine 2000、Trizol 试剂盒及引物(Invitrogen 公

司),实时荧光定量试剂盒(QIAGEN 公司),si-TRAF6、转染试剂(上海吉玛生物技术有限公司),细胞培养板及塑料离心管(Corning 公司),逆转录 Real-time PCR 试剂盒(TaKaRa 公司),胎牛血清、DEM 和 RPMI 1640 培养基(上海吉贝克公司),RIPA 裂解液、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Abcam 公司)。

1.3 细胞培养 KSHV 潜伏细胞株 KSHV(+)iSLK 由武汉大学病毒学国家重点实验室蓝柯教授馈赠。将对数生长期细胞密度为 80%的 KSHV(+)iSLK 细胞按 2×10^5 细胞/孔接种于 96 孔板中,培养 48 h。TRAF6 沉默(siTRAF6)模型分为空白组(blank 组,B 组)、转染试剂组(mock 组,M 组)、阴性对照组(NC 组)、TRAF6 沉默组(siTRAF6 组),共 4 组;TRAF6 过表达(TRAF6-OE)模型分为空白组(blank 组,B 组)、阴性对照组(NC 组)、TRAF6 过表达组(TRAF6-OE 组),共 3 组,分别培养 48、72 h 后进行试验。

1.4 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR) 使用 1 mL Trizol 裂解液提取细胞总 RNA,处理后离心吸取上清液放入 EP 管中进行 RNA 浓度测定,按照 TaKaRa 逆转录试剂盒反转录为 DNA,2 μ L 的 cDNA 加入 20 μ L PCR 体系进行扩增。RT-PCR 按照 QIAGEN 试剂盒说明进行,反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性,5 min;95 $^{\circ}$ C 变性,12 s;62 $^{\circ}$ C 延伸,40 s,共 35 个循环。运用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 相对定量法进行数据分析。过表达 TRAF6 引物为 F:5'-AGATCCATGACCAGAACTGTCCTTT-3',R:5'-ATGTGTGACTGGGTGTTCTCTTG-3';GAPDH 引物为 F:5'-AAAATCAAGTGGGGCGATGC-3',R:5'-GATGACCCTTTTGGCTCCCC-3'。

1.5 ELISA 检测细胞促炎因子表达水平 按照分组收集细胞后使用 PBS 洗涤、离心后收集上清液。将所有试剂和样本放置于室温,每孔加入 200 μ L 标准品或待测样品。吸出每个孔上清液并洗涤,重复 3 次,共洗涤 4 次。使用喷射瓶,用洗涤缓冲液(400 μ L)填充每个孔进行清洗。所有孔中加入 200 μ L IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 耦合物,孵育 1 h。重复清洗后加入适量底物溶液,避光孵育 20 min,

终止反应。使用酶标仪测定 450 nm 处吸光度值, 30 min 内完成并绘制标准曲线。通过样品的吸光度值和标准曲线分别计算出各组细胞上清液中 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的浓度。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件进行数据统计。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据分析采方差齐性检验、正态性检验。单变量两组资料之间的比较采用 t 检验, 多组资料之间的比较采用单因素方差分析, 方差不齐采用非参数检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同模型中 TRAF6 的表达水平 使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算 TRAF6 在沉默模型和过表达模型中 TRAF6 的相对表达量, 结果显示, siTRAF6 模型中, siTRAF6 组培养 48、72 h 时 TRAF6 的表达量 (0.2753 ± 0.0178 、 0.1316 ± 0.0404) 与 B 组 (1.0015 ± 0.0658 、 0.7656 ± 0.1256)、M 组 (0.8535 ± 0.3526 、 0.8223 ± 0.1385) 相比, 均降低 (均 $P < 0.05$), 见表 1。TRAF6 过表达模型中, TRAF6-OE 组在培养 48、72 h 时 TRAF6 的表达量 (29.0241 ± 3.1348 、 188.1890 ± 30.4157) 较其他各组有所增加 (均 $P < 0.01$), 见表 2, 提示模型建立成功。

表 1 沉默 TRAF6 模型中 TRAF6 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression levels of TRAF6 in the TRAF6-silence model ($\bar{x} \pm s$)

组别	培养 48 h	培养 72 h
siTRAF6 组	0.2753 ± 0.0178	0.1316 ± 0.0404
M 组	0.8535 ± 0.3526	0.8223 ± 0.1385
NC 组	0.7975 ± 0.0168	0.4673 ± 0.3077
B 组	1.0015 ± 0.0658	0.7656 ± 0.1256

表 2 过表达 TRAF6 模型中 TRAF6 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression levels of TRAF6 in the TRAF6-over-expression model ($\bar{x} \pm s$)

组别	培养 48 h	培养 72 h
TRAF6-OE 组	29.0242 ± 3.1349	188.1890 ± 30.4157
NC 组	0.4354 ± 0.0625	1.3175 ± 0.2122
B 组	1.0075 ± 0.1523	1.0978 ± 0.1989

2.2 TRAF6 沉默及过表达后 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达水平

2.2.1 IL-1 α siTRAF6 模型中, 培养 48 h 后, siTRAF6 组的 IL-1 α (1.8117 ± 0.3252) 表达量与 B 组 (0.8858 ± 0.4376)、NC 组 (0.8858 ± 1.1503)、M 组 (1.0710 ± 0.3505) 相比, 总体差异无统计学意义 ($F = 1.338$, $P > 0.05$); 72 h 后, siTRAF6 组 IL-1 α 表达量 (11.4414 ± 0.9901) 与 B 组 (1.0401 ± 0.4376)、NC 组 (1.1019 ± 0.1852)、M 组 (0.9784 ± 0.6024) 相比上升, 差异有统计学意义 ($F = 206.885$, $P < 0.001$); 72 h 后 IL-1 α 的表达量高于 48 h ($t = -16.005$, $P < 0.01$), 提示其随时间增长有缓慢升高趋势。见图 1。

TRAF6-OE 模型培养 48 h 后, TRAF6-OE 组 IL-1 α 表达量 (1.3179 ± 0.0535) 与 B 组 (1.1327 ± 0.1927)、NC 组 (1.3179 ± 0.0535) 比较, 差异无统计学意义 ($F = 2.400$, $P > 0.05$)。72 h 后, TRAF6-OE 组 IL-1 α 表达量 (1.6883 ± 0.2330) 高于 B 组 (1.1636 ± 0.0535), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $F = 7.406$), 但与 NC 组 (1.2870 ± 0.1852) 比较, 差异无统计学意义; TRAF6-OE 组 48、72 h IL-1 α 表达量比较, 差异无统计学意义 ($t = -2.683$, $P > 0.05$)。见图 1。

2.2.2 IL-1 β siTRAF6 模型中, 培养 48 h 后, siTRAF6 组 IL-1 β 表达量 (2.0861 ± 0.3612) 与 B 组 (0.8876 ± 0.3371)、NC 组 (0.5506 ± 0.1946)、M 组 (0.7753 ± 0.3371) 相比有所升高 ($F = 14.383$, $P < 0.05$); 72 h 后, siTRAF6 组 IL-1 β 表达量 (9.5019 ± 2.2481) 相比 B 组 (0.6629 ± 0.1124)、NC 组 (0.9625 ± 0.1297)、M 组 (0.8127 ± 0.2828) 继续上升 ($P < 0.01$, $F = 43.901$); siTRAF6 组 IL-1 β 72 h 的表达量高于 48 h ($t = -5.641$, $P < 0.05$), 提示 siTRAF6 后 IL-1 β 呈现逐渐升高趋势。见图 1。

TRAF6-OE 模型中, TRAF6-OE 组 IL-1 β 48、72 h 表达水平 (1.5243 ± 0.6865 、 2.1610 ± 0.1716) 分别与 B 组 (1.1498 ± 0.3433 、 1.0375 ± 0.9082)、NC 组 (1.1124 ± 0.5618 、 1.7865 ± 0.7865) 比较, 差异均无统计学意义 (F 值分别为 0.516、2.000, 均 $P > 0.05$); IL-1 β 48、72 h 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($t = -1.558$, $P > 0.05$)。见图 1。

2.2.3 IL-6 siTRAF6 模型中, 培养 48 h 后, siTRAF6 组 IL-6 表达水平 (422.4019 ± 8.6027)

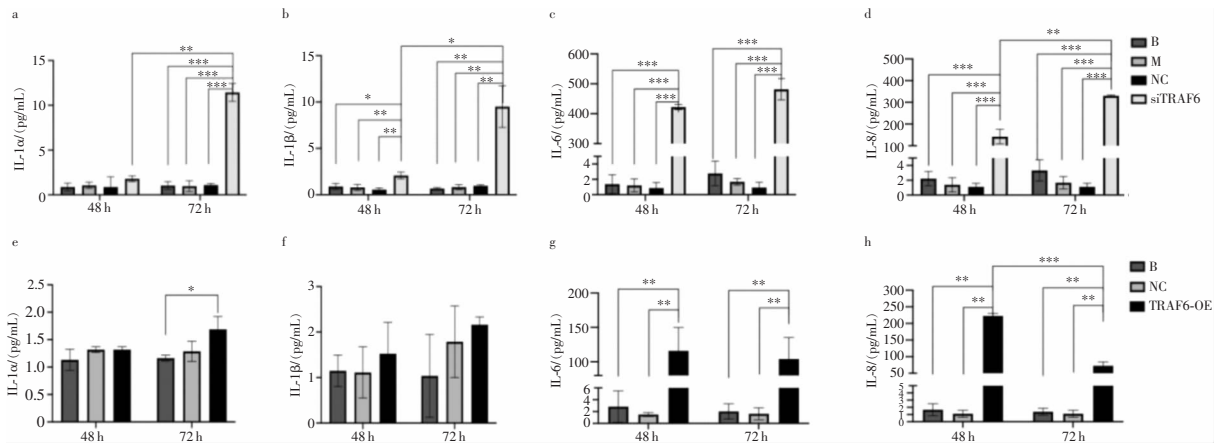
与 B 组(1.373 8 ± 1.225 7)、NC 组(0.875 4 ± 0.707 7)、M 组(1.218 1 ± 0.848 0)对比,差异有统计学意义($F = 6.938.023, P < 0.001$);72 h 后 siTRAF6 组 IL-6(481.841 1 ± 35.616 7)对比 B 组(2.775 7 ± 1.594 3)、NC 组(0.937 7 ± 0.676 1)、M 组(1.685 4 ± 0.431 7)继续上升,差异有统计学意义($F = 543.610, P < 0.001$);72 h 后 siTRAF6 组 IL-6 水平高于 48 h ($t = -2.810, P < 0.05$),表明转染 siTRAF6 后 IL-6 呈现随时间升高的趋势。见图 1。

TRAF6-OE 模型中,TRAF6-OE 组 48、72 h IL-6 表达水平(115.891 0 ± 33.942 4、104.021 8 ± 31.305 1)均高于相应的 B 组(2.838 0 ± 2.650 5、2.028 0 ± 1.298 4)、NC 组(1.498 4 ± 0.328 2、1.623 1 ± 1.025 2),差异均有统计学意义(F 值分别为 33.473、31.883,均 $P < 0.01$),但 48 h 与 72 h TRAF6-OE 组 IL-6 表达水平差异无统计学意义($t = 0.445, P > 0.05$)。见图 1。

2.2.4 IL-8 siTRAF6 模型中,培养 48 h 后,si-

TRAF6 组 IL-8 表达水平(142.222 2 ± 33.565 2)较 B 组(2.222 2 ± 0.962 3)、NC 组(1.111 1 ± 0.481 1)、M 组(1.388 9 ± 0.962 3)升高($F = 52.581, P < 0.001$);72 h 后 siTRAF6 组 IL-8 持续上升(330.000 0 ± 3.818 8),高于 B 组(3.333 3 ± 1.443 4)、NC 组(1.666 7 ± 0.833 3)、M 组(1.111 1 ± 0.481 1),差异有统计学意义($F = 18.342.368, P < 0.001$);72 h 后 siTRAF6 组 IL-8 水平高于 48 h ($t = -9.628, P < 0.01$),表明转染 siTRAF6 后 IL-8 呈现随时间升高的趋势。见图 1。

TRAF6-OE 模型中,TRAF6-OE 组 IL-8 48、72 h (222.777 8 ± 7.469 1、72.500 0 ± 11.577 0)表达水平均高于相应的 B 组(1.666 7 ± 0.833 3、1.388 9 ± 0.481 1)、NC 组(1.111 1 ± 0.481 1、1.111 1 ± 0.481 1),差异均有统计学意义(F 值分别为 2.592.702、113.241,均 $P < 0.001$);相对于 48 h 后 TRAF6-OE 组的 IL-8 表达水平,72 h 后 IL-8 表达明显下降($t = 18.893, P < 0.001$)。见图 1。



注:a、b、c、d 为沉默 TRAF6 后 iSLK 细胞 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达水平,e、f、g、h 为过表达 TRAF6 后 iSLK 细胞 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达水平;误差线代表三次试验的标准差;* 表示 $P < 0.05$,** 表示 $P < 0.01$,*** 表示 $P < 0.001$ 。

图 1 TRAF6 沉默及过表达后 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达水平

Figure 1 Expression levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-8 after silencing and over-expressing TRAF6

3 讨论

所有临床形式的 KS 都以无法控制的炎症为特征,表现为大量的免疫细胞浸润、血管结构渗漏和丰富的炎性细胞因子^[6]。KSHV 是 KS 的病原体^[7],KSHV 感染或病毒渗透可上调 IL-1 α 、IL-1 β 的表达。研究^[8]表明,内皮细胞内病毒巨噬细胞炎性蛋白-II(vMIP-II)的胞外表达上调,包括 IL-1 α 在内

的多种促血管生成因子,导致血管生成增强;另一病毒蛋白(vOX2)为糖基化的细胞表面蛋白,被发现可以显著刺激初级单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞产生 IL-1 β ^[9]。体外培养的 BCBL-1 在感染后 24、48 h,IL-1 α 、IL-1 β 均呈现随时间增长的趋势^[10]。在 KS 患者血清、病变组织中也发现了多种促炎因子(如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)的表达升高^[4,11-12]。

病毒 IL-6 与人类 IL-6 有 24.8% 的氨基酸相似性,两者相互串扰^[13],KSHV 编码的病毒白细胞介

素-6(vIL-6)不仅直接或间接通过质膜的 gp130 及其蛋白相互作用,还能通过内质网中的相互作用介导炎症活性,诱导 KSHV 感染细胞中血管内皮生长因子的表达^[14]。研究^[10]表明,在体外培养的 KSHV(+)iSLK 细胞中,IL-1 β 、IL-6 表达水平较其他促炎因子明显升高,PD-L1 的表达上调,并确定了 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等是 KSHV 的另一种潜在免疫逃避策略和 KSHV 衍生疾病免疫治疗的潜在靶点。IL-8 是 C-X 趋化因子家族的典型成员,又称 CXCL-8,是促进肿瘤转移的趋化因子,体外培养中 IL-8 高度表达^[10],并在体外和 KS 动物模型中促进血管形成^[7]。IL-8 可破坏 KSHV 对内皮细胞中性粒细胞的趋化作用,降低被感染细胞杀灭的风险,改变血管通透性,为 KSHV 的复制提供良好的细胞间环境,最终导致肿瘤的发展和转移^[15]。

TRAF6 是 IL-1 受体/Toll 样受体信号通路的关键对接蛋白,在各种细胞活动中发挥关键作用,包括先天和适应性免疫、炎症、骨代谢及胸腺组织、淋巴等免疫器官的发育^[5]。TRAF6 还通过多种信号通路调节细胞的增殖、分化、凋亡,其过表达与肿瘤的分期相关,可作为恶性肿瘤总生存预后的标志^[16]。

本研究中体外培养 KSHV(+)iSLK 细胞体系,分别在 48、72 h 观察 TRAF6 沉默和过表达情况下 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达趋势。TRAF6 沉默后,IL-1 α 、IL-1 β 在培养 48、72 h 后有所升高,与相应的对照组比较均有升高,且具有统计学意义,而 TRAF6 过表达后 IL-1 α 、IL-1 β 培养 48、72 h 升高不明显。IL-6、IL-8 在 TRAF6 沉默后较各对照组明显升高,而 TRAF6 过表达后两者呈现下降趋势,其中 IL-8 的变化幅度较大。KSHV 感染后可诱导多种宿主产生促炎因子,如 IL-1、IL-6、IL-8 等^[17]。本研究中的 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 在 TRAF6 沉默 48、72 h 后均呈现不同程度的升高,这与多项研究^[10,17]结果一致。

TRAF6 沉默后促炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 表现出不同程度的升高,TRAF6 过表达后 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 又有不同程度的降低,且 IL-6、IL-8 变化幅度较大,说明 TRAF6 沉默后促炎因子升高,TRAF6 过表达后对促炎因子有一定的抑制作用,提示 TRAF6 在 KSHV 感染后促炎作用的信号通路中发挥着重要作用。本课题组前期研究发现,沉默 TRAF6 促使 KSHV 处于裂解期,有大量炎症因子释放及病毒基因的表达,过表达 TRAF6 后 KSHV 处于潜伏状态,促炎因子也表现了同样的

表达趋势。体外培养的众多研究^[18]中,去稳定 TRAF6 抑制 NF- κ B 信号通路诱导原发性渗出性淋巴瘤细胞凋亡。沉默 TRAF6 后 HIV-1 病毒复制增强^[19],TRAF6 对多种病毒有抑制作用^[20-21]。KS 是一种高度血管化的肿瘤,KS 的发病过程是炎症因子、血管生成因子及病毒相关因子相互作用的结果,血管增生性 KS 细胞微环境中也富含炎症细胞因子,如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等,以及趋化因子如 IL-8、单核细胞趋化蛋白 1^[7]。Chen 等^[17]发现使用地塞米松等抗炎药物抑制 KSHV 诱导的炎症和细胞转化,部分是通过 NF- κ B 信号通路介导对 IL-1 α 等促炎因子的诱导实现的,越来越多的研究^[22-23]证明,TRAF6 是病毒免疫逃逸的目标。本研究中 TRAF6 对促炎因子有一定的抑制作用,尤其对 IL-8 的抑制较为明显,IL-8 在肿瘤的浸润、转移发挥着重要的作用,因此 TRAF6 有望作为一个新的潜在靶点来抑制 KS 病情发展,是值得研究的方向。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 9.
- [2] Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, et al. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection[J]. Front Microbiol, 2011, 2: 175.
- [3] Ye FC, Gao SJ. A novel role of hydrogen peroxide in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus reactivation [J]. Cell Cycle, 2011, 10(19): 3237 - 3238.
- [4] Barrett L, Chen JG, Dai L, et al. Role of interleukin-1 family members and signaling pathways in KSHV pathogenesis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 587929.
- [5] Yamamoto M, Gohda J, Akiyama T, et al. TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) plays crucial roles in multiple biological systems through polyubiquitination-mediated NF- κ B activation[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2021, 97(4): 145 - 160.
- [6] Ensoli B, Stürzl M. Kaposi's sarcoma: a result of the interplay among inflammatory cytokines, angiogenic factors and viral agents[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1998, 9(1): 63 - 83.
- [7] Lane BR, Liu JG, Bock PJ, et al. Interleukin-8 and growth-regulated oncogene alpha mediate angiogenesis in Kaposi's sarcoma[J]. J Virol, 2002, 76(22): 11570 - 11583.
- [8] Cherqui S, Kingdon KM, Thorpe C, et al. Lentiviral gene delivery of vMIP-II to transplanted endothelial cells and endothelial progenitors is proangiogenic *in vivo* [J]. Mol Ther,

2007, 15(7): 1264–1272.

- [9] Chung YH, Means RE, Choi JK, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus OX2 glycoprotein activates myeloid-lineage cells to induce inflammatory cytokine production[J]. J Virol, 2002, 76(10): 4688–4698.
- [10] Host KM, Jacobs SR, West JA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus increases PD-L1 and proinflammatory cytokine expression in human monocytes[J]. mBio, 2017, 8(5): 17.
- [11] Chen JG, Song J, James J, et al. Activation of IL1 signaling molecules by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1049624.
- [12] Silva DMD, Gonçalves JP, Silva Júnior JVJ, et al. Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HHV-8 coinfection[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 4033–4037.
- [13] Alomari N, Totonchy J. Cytokine-targeted therapeutics for KSHV-associated disease[J]. Viruses, 2020, 12(10): 1097.
- [14] Li Q, Xiang QW, Chen DM, et al. Genetic analyses of contributions of viral interleukin-6 interactions and signaling to human herpesvirus 8 productive replication[J]. J Virol, 2020, 94(19): e00909–e00920.
- [15] Li XF, Liang DG, Lin XZ, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen reduces interleukin-8 expression in endothelial cells and impairs neutrophil chemotaxis by degrading nuclear p65[J]. J Virol, 2011, 85(17): 8606–8615.
- [16] Li TT, Lei Z, Wei L, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 and human cancer: a systematic review of mechanistic insights, functional roles, and therapeutic potential[J]. J Cancer, 2024, 15(2): 560–576.
- [17] Chen LP, Ding L, Wang X, et al. Activation of glucocorticoid receptor signaling inhibits KSHV-induced inflammation and tumorigenesis[J]. mBio, 2024, 15(1): e0301123.
- [18] Shigemi Z, Furukawa Y, Hosokawa K, et al. Diallyl trisulfide induces apoptosis by suppressing NF- κ B signaling through destabilization of TRAF6 in primary effusion lymphoma[J]. Int J Oncol, 2016, 48(1): 293–304.
- [19] Sirois M, Robitaille L, Allary R, et al. TRAF6 and IRF7 control HIV replication in macrophages[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e28125.
- [20] Lv HF, Dong W, Cao Z, et al. TRAF6 is a novel NS3-interacting protein that inhibits classical swine fever virus replication[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6737.
- [21] Chen ZS, Zeng Y, Wei YL, et al. Influenza D virus matrix protein 1 restricts the type I interferon response by degrading TRAF6[J]. Virology, 2022, 568: 1–11.
- [22] Zhang XW, Zhu CL, Wang TC, et al. GP73 represses host innate immune response to promote virus replication by facilitating MAVS and TRAF6 degradation[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(4): e1006321.
- [23] Zhang LT, Liu J, Qian LP, et al. Induction of OTUD1 by RNA viruses potently inhibits innate immune responses by promoting degradation of the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(5): e1007067.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式: 吴戈, 郑嵘灵, 潘珂君, 等. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 对卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染后促炎因子的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(12): 1471–1476. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246434.

Cite this article as: WU Ge, ZHENG Rong-jiong, PAN Ke-jun, et al. Effect of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 on pro-inflammatory factors after Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(12): 1471–1476. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246434.