
2018年6月HIV研究亮点进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1058.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月3日讯，人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)，即艾滋病(AIDS，获得性免疫缺陷综合征)病毒，是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。1983年，HIV在美国首次发现。它是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒(lentivirus)，属逆转录病毒的一种。HIV通过破坏人体的T淋巴细胞，进而阻断细胞免疫和体液免疫过程，导致免疫系统瘫痪，从而致使各种疾病在人体内蔓延，最终导致艾滋病。由于HIV的变异极其迅速，难以生产特异性疫苗，至今无有效治疗方法，对人类健康造成极大威胁。

自上世纪八十年代以来，艾滋病的流行已经夺去超过3400万人的生命。

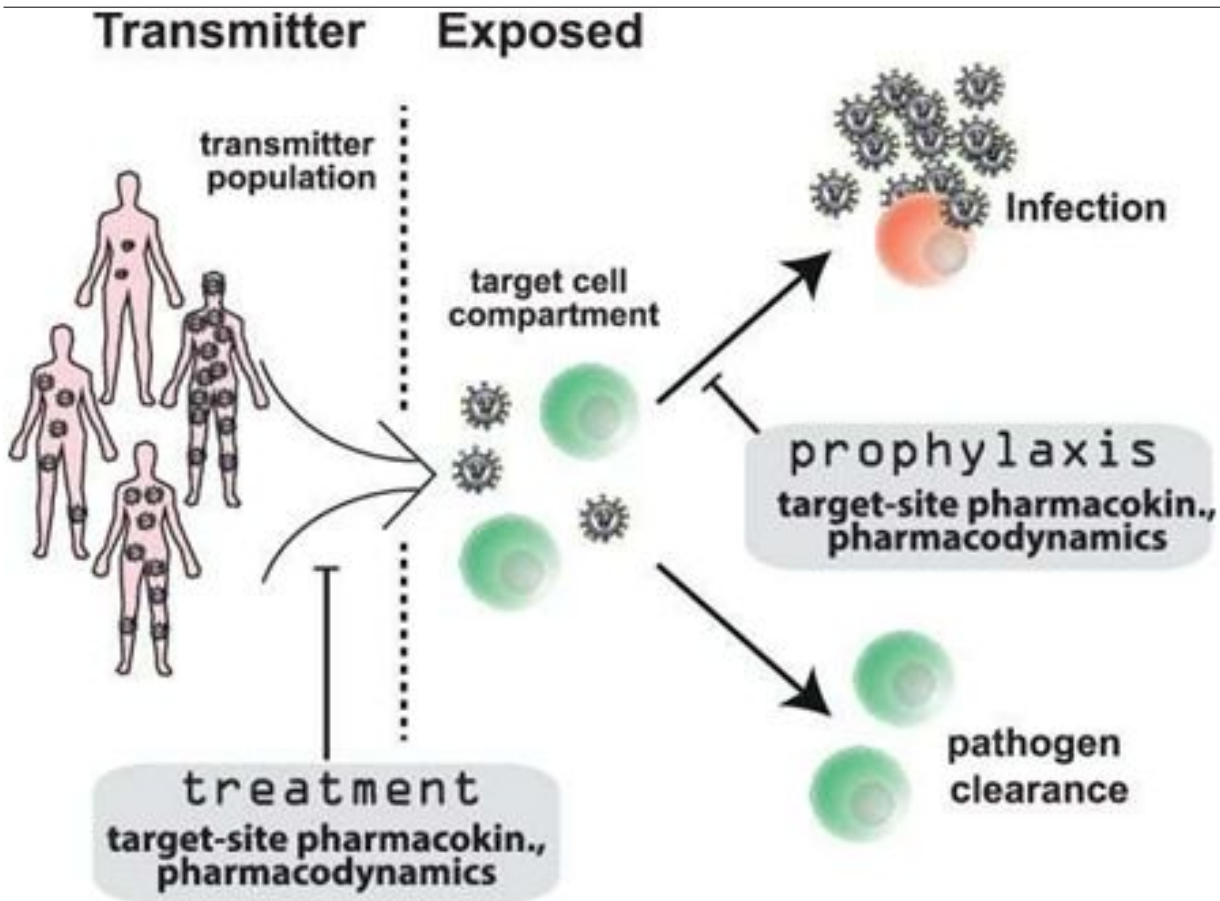
据世界卫生组织(WHO)统计，2014年全世界有大约有3700万艾滋病毒(HIV)携带者，大约200万为新增感染者。目前为止HIV仍然是全球最大的公共卫生挑战之一，因此急需深入研究HIV的功能，以帮助研究人员开发出可以有效对抗这种疾病的新疗法。为阻止病毒大量复制对免疫系统造成损害，HIV感染者需要每天甚至终身服用ART。虽然服用ART已被证明能有效抑制艾滋病发作，但这类药物价格昂贵、耗时耗力且副作用严重。人们急需找到治愈HIV感染的方法。

有哪些重大的HIV研究或发现呢?这个月生物谷报道的HIV研究方面的新闻，供大家阅读。

1.PLoS Comput Biol：新的数学模拟工具可用于预测PrEP/PEP药物阻止HIV感染的疗效

doi:10.1371/journal.pcbi.1006155

在一项新的研究中，来自德国柏林自由大学的Sulav Duwal和Max von Kleist开发出一种新的数学模拟方法，可用于预测暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP)和暴露后预防(post-exposure prophylaxis, PEP)药物的疗效，这有助于阻止HIV感染。这种框架可能有助于简化新型PrEP药物开发。相关研究结果于2018年6月14日发表在PLoS Computational Biology期刊上，论文标题为Hybrid stochastic framework predicts efficacy of prophylaxis against HIV: An example with different dolutegravir prophylaxis schemes。



图片来自Max von Kleist, Sulav Duwal

PrEP是一种创新性的HIV预防方法，通过这种方法，HIV暴露者服用抗HIV药物来阻止感染。以一种被称作特鲁瓦达(Truvada)的两种药物组合的形式存在的PrEP能够极大地降低HIV感染风险。然而，特鲁瓦达并不是完全有效的，它的成本高昂，而且必须每天服用它一次，这会产生严重的依从性问题。HIV继续在全球范围内传播，因此对新的PrEP策略---特别是可能仅需每月服用的长效药物制剂---的寻找正在进行中。尽管活力十足，但开发新的PrEP方法的动力受阻于低效的患者临床测试。为了应对这一挑战，Duwal和他的同事们着手建立一种新的数学框架，这种框架可能有助于人们预测新型PrEP药物是否有较好的效果，这样就就可鉴定出最有前景的药物，并且对它们进行优化用于临床试验。这些研究人员利用这种新的工具预测在PrEP中，50毫克口服剂量的度鲁特韦(dolutegravir)并不劣于特鲁瓦达，并且当在HIV暴露后服用度鲁特韦来阻止感染时，它可能优于特鲁瓦达。他们还利用这种工具计算90%有效地阻止HIV性传播所需的度鲁特韦血液浓度;这可能有助于当前开发长效度鲁特韦制剂的研究工作。

2.Nature：重大突破!揭示人体产生的蛋白viperin抑制HIV、HCV、寨卡病毒等多种病毒的作用机制

doi:10.1038/s41586-018-0238-4

抗病毒蛋白viperin是人类和其他哺乳动物体内的一种天然存在的酶。已知它对包括西尼罗河病毒、丙型肝炎病毒(HCV)、狂犬病病毒和HIV在内的许多病毒具有抗病毒作用。在一项新的研究中，来自美国阿尔伯特-爱因斯坦医学院、宾夕法尼亚州立大学和波士顿蛋白质创新研究所的研究

人员鉴定出viperin的抗病毒作用机制。这种酶促进三磷酸胞苷(CTP)产生3'-脱氧-3',4'-二脱氢-CTP(3'-deoxy-3',4'-didehydro-CTP, ddhCTP)分子。ddhCTP阻止病毒复制它们的遗传物质，因而阻止它们增殖。这一发现可能允许人们开发出诱导人体产生这种分子的药物，并且这些药物可能作为广谱抗病毒疗法加以使用。相关研究结果于2018年6月20日在线发表在Nature期刊上，论文标题为A naturally occurring antiviral ribonucleotide encoded by the human genome。

论文共同作者、宾夕法尼亚州立大学的Craig Cameron教授说，我们已知viperin通过某种酶活性具有广泛的抗病毒作用，但是其他的抗病毒剂使用不同的方法来阻止病毒。由论文通信作者Tyler Grove和Steven Almo领导的阿尔伯特-爱因斯坦医学院合作者们揭示出viperin催化一种重要的反应，从而导致ddhCTP分子产生。我们在宾夕法尼亚州立大学的团队随后证实了ddhCTP对病毒复制其遗传物质的能力的抑制作用。令人吃惊的是，这种分子的作用方式类似于开发出的用于治疗HIV和HCV等病毒的药物。随着更好地理解viperin如何阻断病毒复制，我们希望能够设计出更好的抗病毒剂。

3. Ann Intern Med : HIV会增加癌症风险，但是长期抑制病毒可以降低老年患者患癌风险

doi:10.7326/M16-2094

尽管可以长期抑制病毒的早期、持续的抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)可以在一定程度上帮助防止AIDS诱发的癌症以及不是由AIDS诱发的癌症发生。但是根据一项最新发表在《Annals of Internal Medicine》的研究，采用药物长期抑制病毒的病人的患癌风险仍然高于未感染人群，这是第一项探索长期病毒抑制产生的效应以及对预防老年HIV感染者患癌的影响的研究。来自斯坦福人类健康科学中心的研究人员比较了1999-2015年间42441名HIV阳性老兵与104712名人口统计学上相匹配的非HIV感染者的癌症患病率，以此确定长期抑制病毒是否可以降低患癌风险。他们发现对于所有癌症、AIDS诱发的癌症或者AIDS无关的癌症而言，病毒未被抑制的病人患癌风险最高，其次是早期抑制的病人，长期抑制的病人，而患癌风险最低的是未感染的人群。

4. 科学家有望利用新型即插即用型病毒平台开发出HIV及寨卡等病毒的预防治疗性疫苗

新闻来源：Development of vaccines from AIDS to Zika, using a novel plug and play viral platform

日前，在美国亚特兰大举办的2018年美国微生物学会年会上，来自美国生物技术公司GeoVax的科学家们发表了他们最新的研究成果，研究人员开发了一种灵活的即插即用技术平台("Plug and Play" technology platform)，其能够帮助运输单剂量疫苗，从而更加完全地保护人们有效抵御新发感染性疾病，比如寨卡病毒、拉沙热和埃博拉病毒等。



图片来源：研究者Rahul Basu表示，并不像当前其它可用的疫苗技术，我们所开发的新型技术能够提供一种真正的即插即用型平台，其适用于更加广泛的生物威胁、而且适合快速大规模的疫苗生产。利用该平台生产出的疫苗具有一定的安全性、高度免疫原性，同时还能有效治疗多种多样的适应症。这种疫苗适用于反复使用、且能在冰箱温度下保持稳定，或者能冻干适用于非冷链的无针应用；而且其还能够迅速扩大规模，用于应对流行病反应和疫苗的接种。研究者Basu说道，在疫苗平台技术中存在的重大为满足的医疗需求常常能够快速有效地对生物威胁产生反应，而诸如这样的平台也能够提供安全的疫苗，并在单一剂量注射后为个体提供完全的保护力。在概念研究研究中，研究人员检测了三种独立的疫苗在抵御三种不同家族病毒成员上的作用效果；利用多种致命性模型进行研究后，研究者发现，单一剂量注射后，每一种疫苗都能够提供完全的保护效力，比如寨卡病毒疫苗，在正常小鼠机体中注射单一剂量的MVA-寨卡病毒疫苗就能为期待提供100%的保护力，来抵御直接进入小鼠大脑中具有致死剂量的寨卡病毒；而在猕猴模型中，单一注射MVA-VLP-埃博拉病毒疫苗也能够为其提供完全的保护力；同样地，MVA-VLP-拉沙热疫苗也能够为小鼠提供完全的保护力。研究者表示，为了阐明这种平台的广泛用途，我们开发出了预防性和治疗性的疫苗来治疗其它感染性疾病和癌症，其中就包括HIV治疗性和预防性疫苗(正在进行高级临床试验阶段)、适用于马尔堡、苏丹和疟疾的预防性疫苗，以及慢性乙肝感染的治疗性疫苗和基于肿瘤相关抗原(TAA)的癌症疫苗。这些检测单一剂量疫苗应对新发感染性疾病效力的相关研究得到了美国国家过敏和传染病研究所等机构的资助。

5.Cell Host Micro：鉴别出共有靶点或有望开发抵御HIV感染的新型疫苗策略

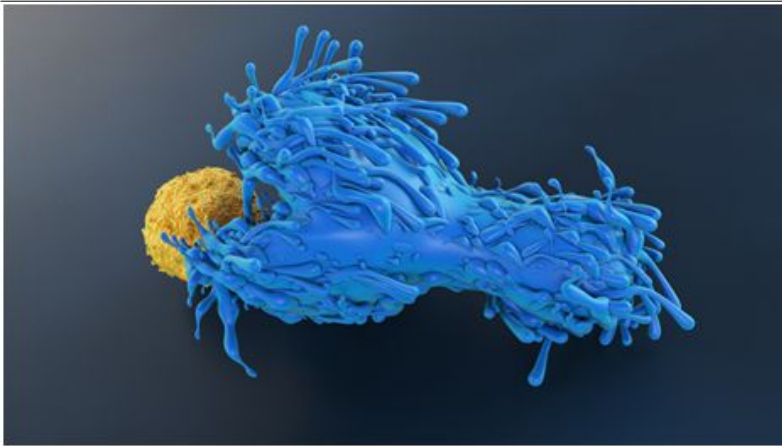
doi:10.1016/j.chom.2018.05.001

日前，一项刊登在国际杂志Cell Host Microbe上题为Multi-Donor Longitudinal Antibody Repertoire Sequencing Reveals the Existence of Public Antibody Clonotypes in HIV-1 Infection的研究报告中，来自范德堡大学的科学家们通过研究阐明了攻击HIV的公共靶点，相关研究或为后期科学家们开发治疗HIV感染的新型疗法提供新的希望和思路。研究者Ivelin Georgiev及其同事在被HIV感染的多名个体机体中鉴别出了其共有的抗体序列，这或许科学家们后期开发出新型疫苗来有效抑制HIV的感染和扩散提供了一定研究基础。利用复杂的基因扩增和测序技术，研究人员对特殊的抗体库或全范围的抗体进行了深度的序列分析，这些抗体来自于南非艾滋病研究中心8名HIV感染者供体所捐献的血液样本。最后研究者表示，这项研究中，我们在多名HIV感染个体中鉴别出了多个共有或公共的HIV活性抗体序列，这些抗体序列或能帮助我们后期开发治疗HIV感染和扩散的有效疫苗策略。

6.Science子刊：重大发现!超级T细胞受体有助杀死遭受HIV感染的细胞

doi:10.1126/sciimmunol.aat0687

在一项新的研究中，来自澳大利亚莫纳什大学和法国巴斯德研究所的研究人员发现免疫细胞表面上的一组独特的超级受体能够杀死遗传多样性的人群体内的HIV，这就使得它们称为免疫疗法的一种潜在候选物。相关研究结果发表在2018年6月8日的Science Immunology期刊上，论文标题为CD4+ T cell – mediated HLA class II cross-restriction in HIV controllers。



图片来自Luismmolina/iStock

莫纳什大学生物医学发现研究所的Stephanie Gras副教授及其团队与来自巴斯德研究所的同事们研究了15名独特的HIV感染者(参加了ANRS CO21 CODEX队列研究)：这些感染者具有抵抗艾滋病进展的免疫系统。这些罕见的被称作HIV控制者的患者可能具有治愈这种疾病的线索。Gras说，我们发现在HIV控制者中，这些CD4 T细胞(通常被视为破坏被感染细胞的杀伤性CD8 T细胞的辅助细胞)本身就能够转化为杀伤性CD4 T细胞。这些杀伤性CD4 T细胞因在它们的表面上表达‘超级’T细胞受体而能够识别极低数量的HIV。重要的是，当我们研究这些受体时，我们发现多名HIV控制者体内都存在相同的超级受体。T细胞受体识别结合到被称作人白细胞抗原(HLA)的特定分子上的病毒或细菌片段。HLA分子就像是指纹图谱那样：每个人都具有特定的HLA分子组合，这有助于免疫系统识别细菌和病毒等外来入侵者。Gras和她的同事们利用澳大利亚同步加速器(一台巨大的显微镜，具有足球场的大小)研究与HIV抗原结合在一起的超级T细胞受体的结合行为。这揭示出这些杀伤性CD4 T细胞的另一个不同寻常的特征：它们能够识别遗传多样性(即具有不同的HLA分子)的人群体内的HIV片段。

7.PLoS Pathog：揭示宿主细胞中的两种酶控制一种关键HIV蛋白水平机制

doi:10.1371/journal.ppat.1007071

治疗HIV感染的众多挑战之一是这种病毒能够在细胞中保持潜伏状态，悄悄地逃避免疫检测，直到它突然毫无预警地咆哮并开始疯狂地复制。在一项新的研究中，来自美国沙克生物研究所、斯克里普斯研究所和加州大学圣地亚哥分校的研究人员发现了一种被称作JIB-04的小分子能够破坏一种负责加速HIV复制的被称作Tat的HIV蛋白。相关研究结果近期发表在PLoS Pathogens期刊上，论文标题为SHMT2 and the BRCC36/BRISC deubiquitinase regulate HIV-1 Tat K63-ubiquitylation and destruction by autophagy。这种分子虽然毒性太强，不能用作HIV治疗药物，但它揭示了宿主细胞中能够潜在地靶向Tat并阻止这种失控的复制过程的蛋白。这项研究也更广泛地说明了一种强大的新型实验室技术能够更加准确地鉴定出哪些蛋白与药物结合---这些信息往往是难以捕捉到的。像所有病毒一样，HIV-1(一种常见的HIV形式)入侵人体，并使用宿主自己的细胞机器来复制病毒遗传物质并在细胞间进行传播。在条件允许的情况下，Tat让这种病毒复制高速运转，这会让这种细胞机器加速运转一千倍。当Jones的研究团队注意到他们测试的一种被称作JIB-04的化合物导致Tat蛋白消失时，他们还研究了其他的HIV蛋白。这种效果是引人注目的，但是JIB-04究竟如何导致Tat蛋白消失仍然是不清楚的。Jones寻求了沙克生物研究所质谱核心部门主管James Moresco的帮助。Moresco利用一种被称作名为DiffPOP(differential precipitation

of proteins, 即蛋白差异沉淀)的新方法鉴定药物化合物的蛋白靶标。这些DiffPOP结果表明JIB-04与两种宿主细胞的酶(SHMT2和BRCC36)结合,这两种酶的作用是拯救将被靶向降解的蛋白。一些酶将对蛋白进行标记,表明这些蛋白是细胞垃圾;其他的酶移除这些标记,从而使得这些蛋白不会遭受破坏。Jones团队猜测化合物JIB-04干扰了这些酶保护Tat蛋白的能力,从而使得细胞能够破坏Tat并让HIV病毒保持在潜伏状态。

8.JCI : 首次证实T细胞本身就足以建立和维持大脑中的HIV感染

doi:10.1172/JCI98968

在一项新的研究中,来自美国北卡罗来纳大学医学院的研究人员发现作为一种白细胞和免疫系统的一种至关重要的组成部分,T细胞本身足以在大脑中建立和维持HIV感染。相关研究结果于2018年6月4日在线发表在Journal of Clinical Investigation期刊上,论文标题为T cells establish and maintain CNS viral infection in HIV-infected humanized

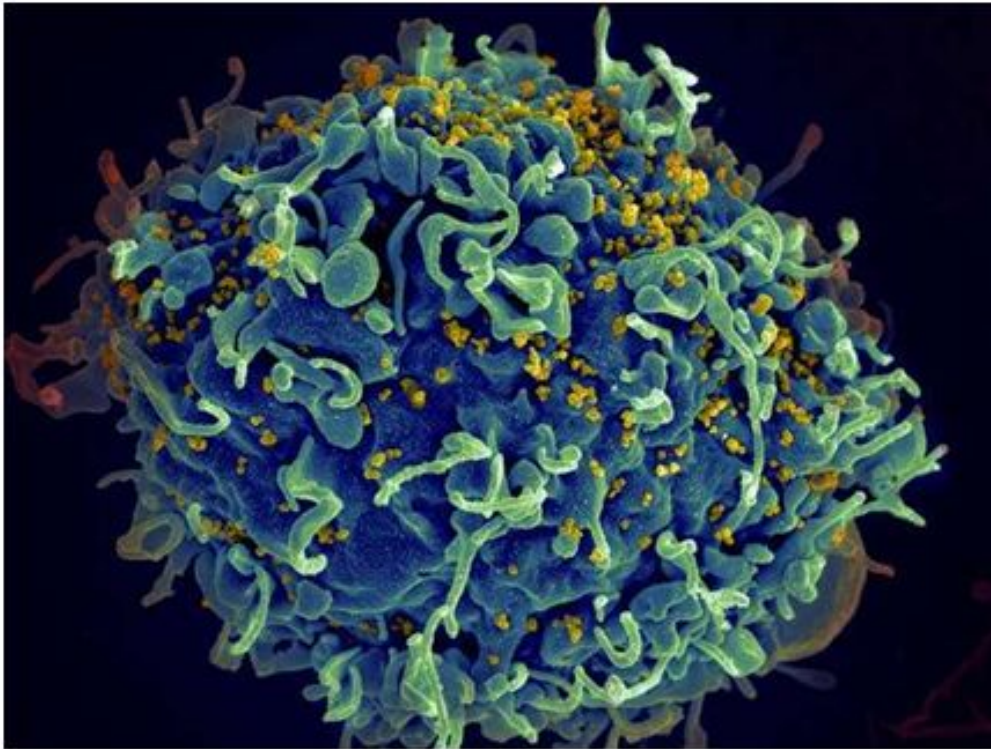
mice。论文通信作者为北卡罗来纳大学医学院的J. Victor Garcia博士和Angela Wahl博士。为了直接解决T细胞是否有助于HIV感染在大脑中的播种和持续存在,Wahl、Garcia及其团队利用含有人源化T细胞的小鼠模型来确定髓系细胞对大脑中的HIV感染是否是必不可少的。

论文第一作者、北卡罗来纳大学医学院的Jenna B. Honeycutt博士说,在我们的研究中,我们证实无论巨噬细胞是否存在,T细胞是大脑中HIV感染的主要靶标。此外,我们描述了一种之前未知的现象,这种现象在HIV感染后在中枢神经系统中快速地发生---特别是在感染后的1~2周内导致CD4+ T细胞显著耗竭。Honeycutt说,这一点之前已在粘膜组织中报道过,但之前从未在大脑中报道过。我们还报道抗逆转录病毒疗法(ART)能够有效地逆转大脑中的CD4+ T细胞耗竭。

9.JAIDS : 治疗酒精成瘾的药物或能有效抑制HIV的复制

doi:10.1097/QAI.0000000000001759

日前,一项刊登在国际杂志JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes上题为Extended-release naltrexone improves viral suppression levels in prisoners with HIV and alcohol use disorders who are transitioning to the community的研究报告中,来自耶鲁大学的科学家们通过研究发现,一种用来治疗酒精使用障碍的药物或能帮助维持或改善接受HIV疗法但有复发风险患者机体HIV的抑制作用。



感染人细胞的HIV，图片来自NIH。这项研究中，研究人员对既感染HIV又有酒精使用障碍的被关押在康涅狄格州的人群进行了一项安慰剂对照的随机试验，在获释后，这100名参与者分别给予一种FDA批准用于治疗酒精成瘾的药物—缓释纳曲酮(extended-release naltrexone)或安慰剂进行治疗。随后研究人员对这些参与者进行了为期六个月的跟踪调查。在研究结束后，研究人员发现，摄入药物缓释纳曲酮的参与者或许更有可能控制或改善对机体HIV的抑制作用。

10.Nat Med：重磅!一种新型HIV疫苗触发的抗体可中和几十种HIV毒株

doi:10.1038/s41591-018-0042-6

在一项新的研究中，来自美国国家卫生研究院(NIH)下属的国家过敏与感染性疾病研究所(NIAID)的研究人员和他们的同事们报道一种基于HIV病毒的脆弱位点结构的实验性疫苗诱导小鼠、豚鼠和猴子产生中和世界各地的数十种HIV病毒毒株的抗体。

相关研究结果于2018年6月4日在线发表在Nature Medicine期刊上，论文标题为Epitope-based vaccine design yields fusion peptide-directed antibodies that neutralize diverse strains of HIV-1。Peter D. Kwong博士和John R. Mascola博士领导了这项研究。Kwong博士是NIAID疫苗研究中心结构生物学部门主管，Mascola博士是NIAID疫苗研究中心主任。

这项研究中描述的这种实验性疫苗是基于NIAID科学家们在2016年鉴定出的一种被称作HIV融合肽的表位。这种融合肽是一小段氨基酸，是HIV侵入人类细胞所使用的位于HIV表面上的刺突蛋白的一部分。据这些科学家们的说法，这种融合肽表位特别有希望用作疫苗，这是因为它在大多数HIV病毒株中的结构是相同的，而且免疫系统能够清楚地观察到它并对它产生强烈的免疫反应。这种融合肽缺乏阻止免疫系统观察到其他的HIV表位的糖分子。为了制造这种疫苗，这些研究人员设计出许多不同的免疫原---旨在激活免疫反应的蛋白。这些免疫原是利用这种融合肽的已

知结构进行设计的。他们首先利用一系列靶向这种融合肽表位的抗体评估这些免疫原，然后在小鼠中测试哪些免疫原最有效地触发针对这种融合肽的HIV中和抗体。最好的免疫原由这种融合肽的八个氨基酸组成，当与一种载体结合在一起时会触发强烈的免疫反应。为了改善这些结果，他们将这种免疫原与HIV刺突蛋白配对使用。这些研究人员随后给小鼠注射这种免疫原和HIV刺突蛋白的不同组合来进行测试，并分析了它们产生的抗体。这些抗体结合到这种HIV融合肽上，在全球代表性的208种HIV毒株中，能够中和其中的31%毒株。

11.JVI：4亿年的进化军备竞赛有助人们理解HIV

doi:10.1128/JVI.00528-18

在一项新的研究中，来自加拿大西安大略大学的研究人员对一个编码蛋白HERC5的基因的来源感兴趣。在一项新的研究中，西安大略大学舒立克医学与牙科学院助理教授Stephen Barr博士及其团队发现4亿多年前，这个基因首先出现在鱼类中，并且从那时起就参与了与病毒之间的进化军备竞赛。相关研究结果于2018年4月18日在线发表在Journal of Virology期刊上，论文标题为Evolution-guided structural and functional analyses of the HERC family reveals an ancient marine origin and determinants of antiviral activity。Barr和他的团队利用测序技术发现，来自这种4亿年前的被称作腔棘鱼(coelacanth)的鱼的HERC5基因编码一种蛋白，这种蛋白能够强效地阻断猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)感染，但是不能够抑制HIV，其中HIV是由SIV进化而来，与SIV存在着密切的亲缘关系。Barr解释道，当然，HIV和我们研究的这些现代的病毒并不存在于鱼类中，但是它们的古代版本都存在于鱼类中。因此，我们猜测这些古老的逆转录病毒对海洋生物造成严重破坏，它们的免疫系统定会产生防御功能。我们认为其中的一种防御功能就是HERC家族。随着逆转录病毒进化以及最终导致HIV产生，出现了不同的HERC基因变体来抵抗这些感染。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发