对艾滋病病毒感染者自身免疫细胞进行CCR5基因修饰有望实现艾滋病的功能性治愈

研究人员表示，他们借助一种改造免疫 T 细胞的基因疗法，成功让1名暂停服用抗逆转录病毒药物者体内的艾滋病病毒（HIV）消失。尽管这可能与该感染者先天具有一种有利的突变基因有关，但有关结果表明基因疗法将来有望促进“功能性治愈”某些艾滋病病毒感染者。

人体免疫 T 细胞的细胞膜表面有一种名为 CCR5 的蛋白质受体，这种受体就像艾滋病病毒入侵免疫细胞的通道，HIV通常要与这种受体结合，才能进入免疫细胞。研究人员早先发现，少数欧洲人体内的 CCR5 基因存在变异，导致其编码合成的 CCR5 蛋白质受体表达异常，这相当于将HIV进入 T 细胞的大门关闭，使这些人对艾滋病病毒天生具有抵御能力。那些携带了该基因变异的人群（包括Brown的骨髓供体）就是这样获得了对HIV的抗性。这种突变通常只存在于1%的普通群体中。

在过去几年中，基于 CCR5 突变基因的疗法日益受到医学界重视。这种疗法始于一名叫做Timothy Brown的美国男子，他曾感染艾滋病病毒并同时患有白血病。但他自2007 年在德国柏林被移植携有 CCR5 突变基因的骨髓后，其艾滋病病毒检测一直呈阴性，Brown因此成为医学界公认的艾滋病“治愈”第一人。

这项开放标记、非随机性、无对照的单剂ZFN修饰自体CD4T细胞研究由来自美国宾夕法尼亚大学医学院、阿尔伯特爱因斯坦医学院的研究人员和加州 Sangamo BioSciences 生物医学公司的科学家们合作完成。Sangamo BioSciences开发了临床实验中所采用的锌指核酸酶（ZFN）技术和T细胞疗法。

美国加利福尼亚州杜瓦迪市希望之城国家医学中心贝克曼研究所分子生物学家John Rossi表示，这是HIV基因疗法的第一个重大进步，它验证了“柏林病人”Timothy Brown是如何远离HIV的。

研究人员利用ZFN技术对患者的T[细胞](http://www.bio1000.com/zhuanti/product/201308/441821.html)进行了改造，构建了CCR5-delta-32突变T细胞用于治疗艾滋病病毒感染。这项研究是首次报道在人类中使用基因编辑方法。相关研究结果发表在近期出版的《新英格兰医学杂志》上。

研究人员从 12 名慢性艾滋病病毒感染者体内提取未被感染的 T 细胞，并对该细胞的 CCR5 基因进行改造，使其永久失去表达该基因的功能，进而让HIV无法通过其合成的 CCR5 蛋白质受体进入到这些细胞内。

研究人员随后把这项经过改造的T 细胞（SB-728-T）注回到感染者体内，每人一次性输注 100 亿个 T 细胞。这 12 名感染者被分为2组，每组 6人，其中一组 4 周后开始停止服用抗逆转录病毒药物 12 周。

主要研究终点是通过治疗相关副反应事件来评估其安全性。次要终点包括检测免疫重建和HIV抗性。

研究人员称这种输注疗法是安全且可以耐受的，且随访期间检测结果表明基因改造后的T细胞可持续存在于受试者体内。初次输注1周后，受试者体内经CCR5修饰T细胞迅速上升。受试者CD4 T细胞中位数为1517 /mm3，与输注细胞前448/mm3相比有显著的增长(P<0.001)。受试者输注1周后经CCR5修饰的 CD4 T细胞计数的中位数为250/mm3，占其循环外周血单核细胞的8.8%和循环CD4 T细胞的13.9%。研究人员估计，修饰后的CD4 T细胞的平均半衰期为48周。

在治疗中断和随后的病毒血症期间，外周循环中经CCR5修饰的 CD4 T细胞计数的下降（-1.81细胞/天）要明显低于未经修饰的CD4 T细胞计数的下降（-7.25细胞/天，P=0.02)。在4名中断治疗12周体内病毒载量(HIV-RNA)下降的受试者中有1人的病毒载量降至低于可检测限度，随后发现这名受试者存在有CCR5 delta-32基因杂合突变。大多数受试者血液中的HIV DNA水平均出现下降。研究中观察到一项严重的与输注经ZFN修饰自体CD4 T细胞有关的副反应事件是由输液反应所致。

研究人员还在受试者肠相关淋巴组织中观察到了这种经CCR5修饰的 CD4 T细胞。肠相关淋巴组织是免疫细胞的主要储存库，也是HIV的重要储存库，这表明改造经CCR5修饰的 CD4 T细胞在体内的功能及运输都发挥正常。

宾夕法尼亚大学Perelman医学院[病理学](http://www.bio1000.com/zhuanti/product/201308/443099.html)和实验医学系免疫疗法教授Carl H. June博士表示，研究结果表明有限制地输注改良CCR5的自体CD4 T细胞是安全的。这项研究结果表明人们可以安全有效地改造HIV感染者自身的T细胞，模拟自然发生的抵抗病毒过程，再输入这些遗传工程细胞，使之持续存在于体内，无需使用药物即有可能抑制病毒载量。这也使得人们确信改造 T 细胞是免于终身使用抗逆转录病毒药物、促使“功能性治愈”艾滋病的关键。所谓“功能性治愈”是指感染者在停止治疗后也难以在其血液中检测出病毒荷载。

研究人员表示，进一步的临床试验将会在更大规模的人群中评估更多的经CCR5修饰的 CD4 T细胞以及在体内提高改良T细胞持续存留时间以获得治疗效应的策略。

资料来源：N Engl J Med, March 6, 2014

“导弹策略”可消灭感染者体内隐藏的艾滋病病毒

美国北卡来罗纳大学医学院开发出一种充满潜力的对抗艾滋病病毒的新武器——能够靶向常规疗法无法消灭的感染艾滋病病毒（HIV）细胞的联合疗法。

J. Victor Garcia博士领导的研究团队在免疫系统融合了人类细胞的小鼠模型中发现一种结合细菌毒素的抗体能够渗透到HIV侵染的细胞内并杀死该细胞，而传统的抗逆转录病毒疗法（ART）却不能实现这一效果。而如何消灭这些持续存在的感染HIV的细胞是治愈艾滋病患者的主要障碍。相关研究结果发表在近期出版的PloS Pathogens杂志上。

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |

ART能够感染者体内的病毒载量降低至无法检测的水平，但ART对外周血液之外组织中储存的病毒复制的影响甚微。弄清ART降低机体内病毒RNA水平的动力学对于研究制订彻底根除感染者体内HIV的治疗策略是非常重要的，而一项成功的根治疗法中最必不可少的就是能够在ART治疗期间消灭持续存在的HIV感染细胞。

Garcia的研究团队希望找到一种方法能够清除这些残存的HIV。为此，研究人员在活体内对靶向细胞毒素疗法消灭体内即使经过长期的ART也会持续存在的感染细胞的功效进行了检测。

为了跟踪残留的HIV感染细胞，Garcia的研究小组采用了一种骨髓-肝脏-胸腺（BLT小鼠）人化小鼠，具有完整的人细胞组成的免疫系统。这一模型使得研究人员可以对人体内残留的HIV感染细胞的分布进行研究，并可检测消除这些感染细胞的治疗策略的功效。

研究人员首先描述了ART对BLT小鼠多个器官组织中的HIV RNA水平的影响，并发现抗逆转录病毒药物的渗透性和活性都足以降低但并非彻底消除HIV在受试组织中的复制，因此在骨髓、脾脏、肝脏、肺脏、消化道等器官中依然有病毒残存。

研究人员对接受了ART并且有HIV特异性免疫毒素的BLT小鼠实施了能杀灭这些持续存在的vRNA阳性细胞的靶向细胞毒素疗法，结果发现，与单独应用ART相比，这种疗法能够显著地耗竭全身的感染细胞。这一结果也为靶向细胞毒素疗法将是HIV感染根除治疗策略的有效组成成分提供了概念验证。

Garcia指出，研究结果也证明了机体内的HIV感染细胞是可以被追踪和消灭的。对于HIV感染者而言，ART是一种挽救生命的治疗手段，可以降低机体内的病毒荷载。但一旦停止治疗，残留的病毒又将开始复制。这也就意味着HIV感染者需要终身服药。而治疗还会给某些患者带来严重的副作用。

在接受ART治疗的患者中，病毒既可以处于休眠状态也可以较缓慢的速度复制，因此，即使有鸡尾酒疗法病毒也依然能够持续隐匿在细胞中。Garcia研究小组的发现推进了所谓的“kick-and-kill”根除HIV策略（即一旦残留的病毒暴露便可以用新的方法靶向并消灭病毒）。

在这项研究中，研究人员首先在BLT小鼠中应用三种不同药物组成的ART鸡尾酒疗法，尽管采用了高剂量的药物，研究人员发现病毒依然可以存活于包括骨髓、肝脏、脾脏、肺和肠道所有受试组织的免疫细胞中。

研究人员随后应用了一种由美国国立卫生研究院变态反应和感染性疾病研究所的Edward Berger和Ira Pastan 研发的化合物。该化合物是被称作3B3的抗体与细菌毒素PE38的结合物。研究人员假设首先由该抗体识别出能够表达感染细胞表面特异性HIV蛋白的细胞，然后抗体吸附到蛋白质上并使得毒素进入感染细胞并将其消灭。

当研究人员采用3B3-PE38复合物来治疗感染HIV并接受过ART的人化BLT小鼠时，结果发现这种分子导弹杀死了绝大多数残存的、在传统的治疗中仍能够复制病毒的HIV感染细胞，最终可以使整个免疫系统内的感染细胞的数量减少6倍。尽管这种减少尚未达到完全根除的目的，但研究结果为进一步研究多管齐下的“kick-and-kill”治疗策略提供了一个新的思路。

Garcia表示， BLT小鼠模型实际上展示了一个平台，借助这个平台可以检测任何根除HIV的治疗方法。它还有助于研究人员优先考虑那些可能提前用于人类临床的治疗方法。

资料来源:[PLoS Pathog.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415939)2014 Jan;10(1)

# 研究人员发现机体内的艾滋病病毒储存库或与癌症基因有关

2014年逆转录病毒及机会性感染会议(CROI)于近日在美国波士顿召开，这项重要的[HIV](http://www.cmt.com.cn/Index/search?msg_key=HIV)/AIDS会议将主题集中在1名于出生后4小时即启动抗逆转录病毒治疗，至今体内仍未检测到病毒的HIV感染婴儿身上，它为治愈[艾滋病](http://www.cmt.com.cn/Index/search?msg_key=%E8%89%BE%E6%BB%8B%E7%97%85)带来了新希望。然而在这次会议上这一最令人惊叹的研究发现也遭到了警戒性的忠告，一项研究结果揭示了即使在看似战胜感染之时HIV仍静静地持续存留于体内的机制，同时还提出了有关长期服用抗逆转录病毒药物给患者带来的[癌症](http://www.cmt.com.cn/Index/search?msg_key=%E7%99%8C%E7%97%87)风险的问题。

来自加州长滩的这名婴儿与去年同一会议上著名的“密西西比婴儿”病例如出一辙。这名现在已经有3岁大的儿童在出生后4小时便启动了抗逆转录病毒药物治疗，而现在已经停止治疗23个月仍没有任何的病毒复发迹象。

加州大学圣地亚哥分校病毒学家Douglas Richman指出，现在兴奋还为时过早。让Richman和其他人如此谨慎的一个原因在于，艾滋病病毒有点类似于核爆炸中生存下来的蟑螂。HIV可以深藏于细胞内，将其DNA插入到人类染色体，只要它维持休眠状态就可以逃避药物和免疫攻击。这些潜伏的感染细胞池(储存库)可以存活数十年，是试图治愈HIV感染所必须根除的祸根。

在此次CROI会议上，有2项研究详细描述了一种新机制，其帮助解释了机体内病毒储存库持续存在的原因。新的研究工作提出来这样一个疑问即在接受强力治疗、完全终止新的病毒生成的HIV感染者体内，当这些长寿的免疫细胞相继死去之后为何数年内其机体内的感染细胞不会全部消失?一种可能性是一些感染细胞仍然在生成新的HIV，而这些新HIV成功躲开了抗逆转录病毒药物，并感染处女型细胞(virgin cell)，从而不断地填充这一细胞池。有证据表明，这种情况偶然发生，尤其是在药物难以到达的组织中。但许多的研究人员怀疑这种情况常常发生。他们认为更有可能的解释是感染细胞自身进行了复制，这一克隆过程被称作为稳态增殖(homeostatic proliferation)。

这2项研究对8名已接受抗逆转录病毒治疗达14年之久的HIV感染者不同时间点获取的血细胞进行了检测。研究人员确定了2500多种情况下HIV DNA插入的精确位点。

当人体受到HIV感染时，病毒会生成数十亿的自身拷贝，这些拷贝病毒会继续感染新的细胞。在每个新细胞的基因组中，病毒很大程度上随机插入它的遗传物质，因此可以在细胞群数百万个不同的位点中找到病毒DNA。但研究人员发现在长期感染者体内情况并非如此。美国华盛顿大学临床病毒学家Thor Wagner发现在其中的3人中，有2个或更多细胞内40%的整合位点是相同的。这表明感染细胞正在复制自身，将病毒DNA保留在它的最初整合位点。

Wagner表示，稳态增殖是已存在很长一段时间的一个理论。这是证实其发生的最好证据。Rega医学研究所流行病学病毒学家Anne-Mieke Vandamme也认为这些是极其令人兴奋的数据。

美国国家癌症研究所HIV耐药项目主任Stephen Hughes领导的一个研究小组在5名患者体内也几乎发现了相同的状况。Hughes表示，研究人员看到整合位点并非随机。事实上，在个体体内，大约一半的感染血细胞其HIV DNA整合在人类DNA中完全相同的位点。

一种自然选择形式或许可以用来解释少数整合位点具有的优势。研究人员认为，如果HIV整合在加速细胞生长（走向癌症第一步）的基因组位点，储存库中病毒的克隆便获得一种进化优势。Hughes研究小组在1名感染者身上证实了这一点，在该名感染者相对短的一个癌基因片段中就有15个整合位点。

尽管越来越多的证据表明长期接受治疗的HIV感染者癌症风险较高，但由于年龄、抗逆转录病毒药物和其他混杂因素的影响难以确定其原因。Frenkel表示，这有可能与HIV感染者患有更多癌症相关，但研究人员还没能够证实这一点。

2个研究小组的结果对试图清除储存库的“踢出与杀伤”( kick and kill)策略提出了质疑。一些研究小组正在测试一些药物，旨在加速转录过程，迫使潜在的感染细胞生成病毒;他们认为当病毒释放出来之时感染细胞将会死亡，而抗逆转录病毒药物将会清除这些游离的HIV。

但Wagner担心这些被踢出的细胞将只会加大稳态增殖。他认为需要一些策略来直接靶向这些感染细胞。这种癌症的关联有可能掌握着一些线索。现在许多的癌症研究尝试选择性地消除癌细胞而不损伤健康细胞，但将这一策略应用于HIV感染是一个很高的要求。目前还不知道未来的解决方案。

资料来源：[Science.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cancer+Genes+Help+HIV+Persist%2C+Complicating+Cure+Efforts) Mar14,2014;343(6176):1188.

Simeprevir/干扰素/利巴韦林三联疗法治疗丙型肝炎病毒与艾滋病病毒的复合感染

研究人员在美国波士顿召开的 2014年逆转录病毒和机会感染大会（CROI）上公布了多项治疗HIV或者[HCV](http://disease.medlive.cn/wiki/gather.php?q=%E4%B8%99%E5%9E%8B%E7%97%85%E6%AF%92%E6%80%A7%E8%82%9D%E7%82%8E)的临床试验结果。西奈山医院伊坎医学院肝病医学教授Douglas Dieterich博士带来的一项研究发现,应用simeprevir、聚乙二醇干扰素和利巴韦林的三联疗法治疗丙型肝炎病毒(HCV)和艾滋病病毒（HIV）复合感染者的安全性与之前报道的非混合性HCV感染者的安全性结果相似。

Dieterich在会议上介绍了正在进行的三期开放性临床试验——simeprevir加聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗初次接受治疗和再次接受治疗的基因1型HCV和HIV感染者的情况。

在这项研究中,研究人员让符合条件的受试者每天接受150mg simeprevir 12周、聚乙二醇干扰素24周及利巴韦林48周。临床医生应用聚乙二醇干扰素和利巴韦林24或48周的应答指导疗法治疗非肝硬化的初次接受治疗的患者以及有过复发的患者。对肝硬化及之前有部分应答或无应答的患者使用此方案治疗48周。

研究以12周持续病毒学应答率（SVR）作为主要终点指标。研究人员使用Metavir评分法及伴随抗病毒治疗在基因1a型或基因1b型疾病患者的分组中评价了这一指标。HIV病毒学应答及安全性作为次要检测指标。研究人员还使用预定义的单边Z检验将初次治疗的患者及之前无应答的患者与以往的对照组进行了比较。

受试者中男性占84.9%，白人占82.1%，黑人占14.2%。患者的平均年龄为48岁，患者的CD4+细胞绝对计数中位基线为628.5/mm3，log HIV RNA中位基线为4.18拷贝/ml（包括未曾接受抗逆转录病毒药物治疗的感染者）。患者的CD4+绝对计数中位基线为628.5/mm3，log HIV RNA中位基线为4.18拷贝/ml（包括没有接受ART治疗的患者）。

结果显示该群体中HCV基因1a型患者占82.1%，肝硬化患者占12.3%，接受ART治疗的为87.7%（98.9%接受的是核苷类逆转录酶抑制剂，87.1%接受的是整合酶抑制剂，15.1%接受的是非核苷类逆转录酶抑制剂）。

所有患者12周的SVR率为73.6%。无治疗史患者12周SVR为79.3%，而复发患者的SVR为86.7%，之前有部分应答患者的SVR为70%，而之前无应答患者的SVR为57.1%。

尽管受试者数量较少，但研究人员表示分组中的应答率仍然较高。9位Metavir评分F4的受试者中，有7名患者（77.8%）达到了12周SVR。

研究人员对HIV病毒学失败的定义为HIV RNA至少为200拷贝/ml。接受ART治疗的患者病毒学失败率为2.2%（93人中有2人）。Simeprevir方案治疗结束36周和48周后各有1位受试者者出现该结果。

Simeprevir加聚乙二醇干扰素和利巴韦林方案3级或4级不良事件发生率为33%。该疗法导致患者的严重不良事件发生率为5.7%，simeprevir治疗的中止率为3.8%。结果显示，大多数中止治疗的患者同时使用干扰素和利巴韦林。ART治疗组3级或4级不良事件发生率为35.5%，严重不良事件发生率为6.5%，中止率为4.3%。

研究人员认为，simeprevir加聚乙二醇干扰素和利巴韦林三联疗法与ART一起应用时可以很好地被耐受，并且不影响ART的治疗结果。

Dieterich表示，Q80K多态性并未造成SVR率的差异，在复合感染组和非复合感染组的副作用也基本相似。

资料来源:[http://www.croi2014.org](http://www.croi2014.org/)

感染艾滋病病毒的中年女性将会面临更为严峻的更年期挑战

来自美国芝加哥伊利诺伊大学的研究人员在北美绝经学会（NAMS）的《绝经》杂志上发表了他们的一项研究结果，该研究结果显示，潮热、抑郁、尤其是焦虑都会影响中年艾滋病病毒（HIV）感染女性的思考能力。

这一结论来自于一项横跨美国的妇女机构间艾滋病研究（WHIS）的数据分析结果，这项研究在6个地区（芝加哥、布朗克斯、布鲁克林、旧金山、洛杉矶以及华盛顿）对708名感染HIV以及278名未感染HIV处于绝经前期、围绝经期和绝经后期的女性进行了研究。研究人员表示，目前大约52%的HIV感染者都在40岁至54岁之间，由于更多的女性感染者年龄都处在在中年或者中年之上，因此充分了解其面临的更年期挑战尤为重要。新近的研究结果表明，感染HIV的女性相比未感染者会面临更大的更年期挑战，因为她们的更年期症状更为严重。

大规模针对健康女性的研究结果显示，更年期相关的思考能力下降在个体中是适度的，并且受到绝经（围绝经期）时间的限制，在绝经后还会出现反弹。

在感染HIV的女性及健康女性中，心理过程的处理速度和非文字记忆能力与抑郁、焦虑以及血管收缩症状直接相关的程度甚于绝经的影响；由于HIV感染，潮热尤其与个体心理过程的处理速度降低直接相关，焦虑与言语学习能力和记忆评测得分较低有关(P < 0.05)，而血管收缩症状则与注意力以及执行能力（如计划和组织能力）较差有关(P < 0.05)。HIV感染与焦虑症状相互作用进而影响感染者的言语学习能力(P < 0.05)。

在研究所涉及的血管收缩症状、抑郁和焦虑症状中，焦虑对个体思考技能的影响最大，而且对HIV感染女性的影响更加明显；焦虑尤其可以影响她们的非文字记忆能力。研究人员表示，治疗焦虑或许可以改善感染HIV中年女性的生存质量。

伊利诺斯大学的Pauline M. Maki指出，不幸的是，HIV感染与感染者大脑多个区域认知功能的适度缺失直接相关，即使是那些接受常规药物治疗的女性。抑郁和焦虑的症状或许增加了HIV感染者的认知缺失，但依然可以通过治疗得以缓解。因此，对这些感染HIV的中年女性进行筛查以及治疗其焦虑症状对于帮助其保持机体健康尤其是维持其思考能力至关重要。

 资料来源：Menopause, Feb 8, 2014

新药Tivicay将主导未来的艾滋病药物治疗

Datamonitor Healthcare独立分析公司发布的报告称，在未来10年里，美国、日本及欧盟5大主要市场（法国、德国、意大利、西班牙、英国）抗艾滋病病毒（HIV）药物的总销售额将增长40%，从2013年的119亿美元增加至2022年的168亿美元。报告同时还预测，在经过新药发布及全球艾滋病患病率升高的刺激下，HIV药物市场将经历一个强劲的增长期，并可能在2020年达到173亿美元的高峰。

Datamonitor Healthcare的报告指出，到2016年，抗逆转录病毒药物Tivicay（dolutegravir）将成为治疗HIV感染的首要整合酶抑制剂。Tivicay由葛兰素史克（GSK）、辉瑞（Pfizer）、盐野义（Shionogi）共同成立的HIV/AIDS合资企业ViiV Healthcare销售。该药于2013年夏季获FDA批准，并于2013年11月获加拿大卫生部批准。

Datamonitor Healthcare分析师预计，到2022年，Tivicay在美国、日本、欧盟五大主要市场（法国、德国、意大利、西班牙、英国）的年销售额将达到21亿美元，几乎达到市场价值总和的12.6%。

在临床试验中，Tivicay的疗效优于强生（JNJ）的蛋白酶抑制剂Prezista（darunavir，地瑞那韦），同时与目前的标准治疗药物整合酶抑制剂Isentress（raltegravir，拉替拉韦,由默沙东开发）疗效相当。可以预测，Tivicay一旦获得欧盟批准必将对HIV治疗市场产生巨大的影响。

分析师Joseph Hedden称，Tivicay与其大量的竞争药物不同，该药不需要与药物促进剂联合用药，同时也具有一个非常诱人的耐药特性。研究人员表示，这些优势有望在未来几年里将Tivicay推进到整合酶抑制剂销售领域的首要位置。

预测数据还显示，全球新发HIV感染人数将缓慢增加，由2013年的123万到2022年的140万以下。与上述5大主要欧盟市场不同的是，英国的HIV感染人数在未来10年里仍然保持最多，到2022年估计将达到1.35亿，预期年增长率达到6.2%，是所有主要市场增长最快的国家。

<http://www.datamonitorhealthcare.com/>

本期目录

对艾滋病病毒感染者自身免疫细胞进行CCR5基因修饰有望实现艾滋病的功能性治愈

“导弹策略”可消灭感染者体内隐藏的艾滋病病毒

# 研究人员发现机体内的艾滋病病毒储存库或与癌症基因有关

Simeprevir/干扰素/利巴韦林三联疗法治疗丙型肝炎病毒与艾滋病病毒的复合感染

感染艾滋病病毒的中年女性将会面临更为严峻的更年期挑战

新药Tivicay将主导未来的艾滋病药物治疗