

CCR5 在艾滋病治疗中的研究进展

苏丽芳

三亚学院健康产业管理学院，海南三亚，572022；

摘要：众所周知，引起艾滋病的主要病原体是人类免疫缺陷病毒（HIV），HIV 进入宿主细胞需要与 CD4 受体结合，同时还需要 CCR5 或 CXCR4 作为共受体，CCR5 是 HIV 侵入人体的 CD4+ T 细胞的主要辅助受体。因此，针对 CCR5 的治疗策略层出不穷，以预防和治疗艾滋病病毒。近年来，针对 CCR5 的治疗策略：小分子抑制剂、单克隆抗体、基因编辑技术已成为 HIV 治疗的重要研究方向。其中，随着 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的发展，通过 CCR5 靶向编辑的治疗策略为 HIV 永久性治愈带来了新的希望。因此我们主要对这三个方向的文献进行综述，重点关注 CCR5 的遗传学和功能，CCR5 的缺失，以及针对该受体的 HIV 感染的治疗策略。

关键词：CCR5；HIV；基因编辑；CRISPR/Cas9

DOI:10.69979/3029-2808.24.12.024

CCR5 是细胞内 β 趋化因子 8（RANTES、MIP1 α 和 MIP1 β ）的受体，主要表达于一些宿主防御细胞，包括可以产生炎性细胞因子或破坏被感染细胞的免疫效应细胞（如 T 细胞、自然杀伤细胞），以及可以引发免疫反应的抗原提呈细胞（如单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞）^[1]。当趋化因子配体与这些免疫效应细胞和抗原提呈细胞上表达的 CCR5 结合时，它们可以被激活并诱导迁移。

HIV 侵入人体时，主要侵犯宿主的 CD4+ T 细胞，因其表面具有 CD4 分子、趋化因子受体 CC5R 或者 CXCR4，当 HIV 到达细胞表面时，通过其外膜的糖蛋白 120（gp120）与靶细胞膜表面的 CD4 分子结合，构象发生变化，gp120 CD4 与表达于靶细胞表面的趋化因子受体 CCR5 或者 CXCR4 结合，形成 CD4-gp120-CCR5（或 CXCR4）三分子复合物，导致 gp120 构象改变，暴露出被其掩盖的 gp41，gp41 的 N 末端的疏水序列直接插入靶细胞膜，将病毒包膜和细胞膜拉近，利用膜的自身疏水作用介导病毒包膜与细胞膜融合，使病毒核心进入靶细胞^[2]。因此，HIV 根据辅助受体的不同，可分为 CCR5-tropic HIV 和 CXCR4-tropic HIV 等类型，其中 CCR5-tropic HIV 主要通过 CCR5 进入宿主细胞，是 HIV 感染早期的主要病毒类型。CCR5 作为 HIV 进入人体细胞的关键辅助受体，其相关研究已成为热点，开发针对 CCR5 的策略对于预防和治疗 HIV 感染具有重要意义。

1 CCR5 小分子抑制剂

鉴于 CCR5 是 HIV-1 感染免疫细胞的关键辅助受体，已开发出抑制 gp120 与 CCR5 相互作用的小分子抑制剂，来针对性地进行 HIV 感染防治。这些抑制剂一般是针对宿主细胞上跨膜 CCR5 受体蛋白的各种成分，通过诱导 CCR5 的构象变化来发挥作用，从而阻止 HIV-1 包膜与细胞膜融合，阻断了病毒与宿主细胞的相互作用。Maraviroc 于 2007 年被 FDA 批准用于治疗 HIV，也是目前唯一获批上市的小分子抑制剂，自身毒性低，通过选择性地与 CCR5 受体结合来发挥作用，阻止病毒与宿主细胞相互作用^[3]。其他正在开发中的小分子抑制剂如 GR1-117C，已被证实可抑制 CCR5 嗜性 HIV-1。

2 CCR5 抗体开发

CCR5 抗体研发成功之前，人们便在暴露但未感染和抑制良好的感染者体内检测到 CCR5 抗体（称为天然抗体）。这些抗体存在于血液循环和粘膜表面等 HIV-1 传播的关键部位，抑制 HIV-1 感染^[4]。此外，近四分之一的长期无进展患者体内也发现了 CCR5 抗体，体外分析显示，这些患者的 CD4+ T 细胞不易感染 CCR5 嗜性的 HIV 病毒。针对 CCR5 受体的单克隆抗体正在开发，用于治疗 HIV-1 感染和暴露前预防。Leronlimab 是一种人源化抗 CCR5 IgG4 单克隆抗体，可通过皮下或静脉内给药^[5]。Leronlimab 能够结合 CCR5 受体上 ECL2 的 N 端结构域，这是 gp120 使用的相同结合位点。另一种针对 CCR5 相同区域的 CCR5 抗体 HGS004 也已在感染患者中显示出体外和体内疗效。

总的来说，CCR5 抗体有望成为一种有效的抗 HIV

治疗手段,通过阻断 HIV 与 CCR5 的结合,减少病毒的复制和传播。

3 CCR5 基因编辑在 HIV 防治中的应用

在 CCR5 被确定为 HIV 感染的关键辅助受体后,研究人员发现少数 HIV 感染风险高但未感染的人群中,CCR5 基因开放阅读框中存在 32 个碱基对的缺失,并且他们的血细胞对使用 CCR5 进入的病毒具有抗性^[6]。因此,通过基因编辑技术敲除或者敲低 CCR5 基因的表达似乎是防治 HIV 有效手段。

在 CCR5 敲低实验中主要使用了两种细胞类型:造血干细胞和祖细胞(HSPC)和 CD4⁺ T 细胞。HSPC 的优势在于可以分化为巨噬细胞和 CD4⁺ T 细胞,这些细胞可以抵抗利用 CCR5 的 HIV-1^[7]。其中一项研究使用 shRNA 敲除 iPS 衍生的造血干细胞中的 CCR5,观察到超过 99% 的 iPSC 具有针对 CCR5 的 shRNA,导致只有 6.7% 的巨噬细胞对该受体呈阳性,与对照组相比,这些巨噬细胞对 HIV-1 感染的抑制率超过 2 个对数。在原始 CD4⁺ T 细胞中使用的人工 miRNA 成功敲低了 39% 的 CCR5,并且在为期八天的实验期间病毒载量几乎完全减少^[8, 9]。

锌指核酸酶(Zinc Finger Nucleases, ZFNs)早已被开发应用于艾滋病 CCR5 基因治疗领域。比如尝试使用 ZFN 将终止密码子引入 HSPC 细胞的 CCR5 基因座,但最终只有 0.5% 的 HSPC 在 CCR5 基因座内包含终止密码子插入^[10]。此外,有研究显示植入小鼠模型的 HSPC 中有 11% 含有 CCR5 破坏,表明简单切割的效率要远高于引入基因。尽管 HSPC 具有更长的长期潜力,但 ZFN 在 CD4⁺ T 细胞的便捷性使其应用更加广泛。有的研究使用免疫缺陷 NOD/Shi-scid/IL-2Rg 缺失(NOG)小鼠模型证实,ZFN 可有效破坏人类 CD4⁺ T 细胞中的 CCR5,并且这种破坏可在体外和体内持续抑制 HIV-1 感染,且在原始细胞中,CCR5 破坏率达到 40-60%。当将人类 CD4⁺ T 细胞注入十只 HIV 感染的 NOG 小鼠时,在植入 50 天后,十只小鼠中有八只 50% 以上的 CD4⁺ T 细胞含有 CCR5 破坏。目前,临床研究也有了明显进展,一项 I 期试验使用 ZFN CCR5 编辑的 CD4⁺ T 细胞和环磷酰胺,通过消耗免疫细胞来增加修饰细胞的植入,输注后一周,ZFN CCR5 编辑的 CD4⁺ T 细胞的中位频率为 17%,研究结果表明,CCR5 敲低的 CD4⁺ T 细胞输注是安全的,并且可能延缓病毒反弹,但

对 HIV-1 病毒储存库没有任何长期影响^[11]。

成簇的规律间隔短回文重复序列(CRISPR)系统源自微生物适应性免疫系统,使用核酸酶和短 RNA 的组合。自从 CRISPR 基因编辑技术发现以来,发展迅速,在造血干细胞和 CD4⁺ T 细胞中已有不少应用。经 CCR5 基因编辑的原代人类 CD4⁺ T 细胞被发现在体外对 HIV-1 感染具有抗性,这与使用其他基因编辑工具获得的结果一致^[12]。此外,CCR5 Δ 32 突变已通过 CRISPR 引入细胞系和人类原代 CD4⁺ T 细胞,未检测到脱靶效应。采用 CRISPR/Cas9 联合治疗策略的研究也显示出 HIV-1 感染的长期控制甚至治愈希望。有研究人员探讨了一种结合长效抗逆转录病毒疗法和双靶点 CRISPR 基因编辑的策略,使用可以持续抑制 HIV-1 病毒复制的纳米化抗逆转录药物,同时使用 CRISPR/Cas9 双靶点基因编辑技术敲除宿主 CCR5 基因和 HIV-1 前病毒 DNA。最后的研究结果显示,58% 的小鼠(11/19)在停止治疗后 11 周内未检测到病毒反弹,且血液、脾脏、骨髓、脑等组织中均无病毒 DNA/RNA 残留,并且 CD4⁺ T 细胞数量显著恢复,接近未感染水平,在产生编辑的小鼠体内未观察到脱靶毒性或组织损伤。HIV 的唯一治愈方式是在少数接受造血干细胞移植(HSCT)的人中实现的,该移植由携带罕见的、自然发生的 CCR5 基因纯合缺失的同种异体细胞组成。基于此,通过体外基因编辑工具生成同种异体造血干细胞(HSC)移植,从而替代传统的 CCR5 Δ 32 突变同种异体造血干细胞移植(HSCT),具有巨大的应用前景。有研究表明,在 HSPC 中有效敲低 CCR5 可防止在小鼠体内植入 CCR5 利用型 HIV-1 感染^[13]。此外,自体 CRISPR 编辑的 CCR5 敲除 HSC 也已成功移植到患有 HIV 和急性淋巴细胞白血病的患者体内,CCR5 敲除 HSC 移植后导致宿主嵌合,供体细胞显示 CCR5 消融持续超过 19 个月,且未报告与基因编辑相关的不良事件^[14]。还有一些研究人员使用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术,进行单个 JAK2、STAT3、STAT5A 和 STAT5B 敲除以及不同组合的 JAK/STAT 敲除显著降低了 RNA 和蛋白水平的 CCR2/CCR5 表达,表明 CD4⁺ T 细胞中的 CCR5/CCR2 表达受 JAK-STAT 通路的正向调控^[15]。自 20 世纪 80 年代艾滋病毒流行以来,全球已有 8000 多万人感染艾滋病毒,其中只有 5 人接受了 CCR5 基因敲除细胞移植并被治愈,治愈率为 1/1600 万^[16]。

总之,这些研究说明了通过基因编辑技术敲除 CCR5 基因表达和敲除细胞移植为 HIV 永久性治愈带来了

新的希望。

4 展望

CCR5 通过与其趋化因子配体的相互作用,有助于启动免疫应答,并将效应免疫细胞分布到炎症部位。CCR5 作为 HIV-1 感染宿主细胞的关键辅助受体,几乎所有的 HIV 感染都需要它,多年来在小分子抑制物、阻断性抗体和基因编辑治疗等领域均有不少较为成功临床试验。近些年,关于 CCR5 的多种治疗方案进行联合应用的研究越来越多,为 HIV 的治疗开辟了许多新的有效的治疗策略。总而言之,随着 CCR5 在 HIV 防治中的研究不断加深,将会为 HIV 永久性治愈提供更多可能。

参考文献

- [1] 韩燕星,蒋建东.CCR5: 抗 HIV-1 药物的新靶点[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(5):5.
- [2] 李志慧,冯龙,郑文锦,等. 姜黄素对 HIV-1 辅助受体 CCR5 启动子的干预作用[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(16):1953-1957..
- [3] Claiborne D T, Detwiler Z, Docken S S, et al. High frequency CCR5 editing in human hematopoietic stem progenitor cells protects xenograft mice from HIV infection [J]. Nature Communications, 2025, 16(1).
- [4] 程林,唐炯,赵方,等. 抗人 CCR5 多克隆抗体体外阻断 HIV-1 假病毒感染的研究[J]. 中国艾滋病性病,2015, 21(11):916-918+921.
- [5] 黄世杰. 新型人源化 CCR5 单克隆抗体 Ieronlimab 治疗未用药的转移性三阴性乳腺癌的 I b/II 期临床试验首位患者开始用药[J]. 国际药学研究杂志,2019, 46(11):854.
- [6] 李志慧,冯龙,郑文锦,等. 以 CCR5 为靶点抗艾滋病的研究进展[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(06):656-659+663.
- [7] 郑文锦,冯龙,李志慧. 基于调控趋化性细胞因子受体 CCR5 抗 HIV-1 的研究进展[J]. 病毒学报,2021,37(01):219-225.
- [8] 张雅靖,鲁世金,魏训东,等. 多靶点沉默 CCR5 基因载体构建及沉默效果验证[J]. 联勤军事医学,2023,37(05):367-374. DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.05.001.
- [9] Urusov F, Glazkova D, Omelchenko D, et al. Optimization of Polycistronic Anti-CCR5 Artificial microRNA Leads to Improved Accuracy of Its Lentiviral Vector Transfer and More Potent Inhibition of HIV-1 in CD4⁺ T-Cells [J]. Cells, 2018, 7(2).
- [10] 牛立远,刘会雪,史立彬. 急性脑梗死患者血清 CCR5 和 miR-211-5p 表达水平及其临床意义[Z]. 现代检验医学杂志,2023,38(1):128-134.
- [11] 耿宇轩,郑文锦,李志慧,等. 靶向基因编辑系统编辑趋化性细胞因子受体 5 对 HIV 感染人体影响的研究进展[J]. 中国热带医学,2022,22(05):471-476.
- [12] 韩英伦,李庆伟. CRISPR/Cas9 基因组编辑技术在 HIV-1 感染治疗中的应用进展[J]. 遗传, 2016, 38(1):8.
- [13] 徐磊. 建立 CRISPR 敲除造血干细胞 CCR5 基因治疗艾滋病新策略[D]. 解放军军事医学科学院; 中国人民解放军军事医学科学院,2017.
- [14] 卢光琇. 通过编辑人类胚胎 CCR5 基因预防艾滋病事件的反思[J]. 医学与哲学,2019,40(02):7-11.
- [15] Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates [J]. Cell, 1996, 85(7): 1135-48.
- [16] 彭爽,游霞,王敏. 基因编辑技术修饰 CC 趋化因子受体 5 基因治疗艾滋病的研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2020,47(3):4.

作者简介: 苏丽芳 (19940909), 女, 汉, 籍贯: 海南省儋州市, 任课教师/助教, 硕士, 研究方向: 分子病毒学。