

本刊记者/李 娜

基因疗法能破艾滋困局吗

感染艾滋病病毒(HIV)会使人体免疫系统破坏,从而罹患各种疾病直至死亡,艾滋病被看作令人绝望的不治之症。但是,柏林有一位病人,竟然非常幸运地成为了世上唯一的“治愈”者。研究者们后来用类似思路进行治疗试验,试验结果让人们看到了新的希望,但是这种被称为基因疗法的思路能否最终攻克艾滋病?现在还没有人敢说 Yes。

唯一“治愈”的柏林病人

2006 年春,德国柏林夏里特医科大学出现了一位 40 岁的男性艾滋病患者。这名患者因为感染艾滋病毒而罹患了急性骨髓性白血病。

肿瘤学家吉罗·胡特对这名患者进行了化疗,7 个月后,白血病复发。医生决定尝试干细胞移植重建造血功能;干细胞的来源,医生建议选择具有 CCR5 基因变异的捐赠者。

HIV 病毒一般是通过将人体的 CD4 细胞作为受体,将 CCR5 基因作为辅助受体来建立病毒感染机制。可以说 CCR5 基因是 HIV 病毒入侵到细胞内部的必经途径,如果 CCR5 基因发生变异,那么理论上 HIV 病毒就难以建立感染。如果移植具有 CCR5 变异的干细胞,理论上不使用抗逆转录病毒药物,患者也能控制剩余的艾滋病病毒。

2007 年,柏林病人被实施了带有变异 CCR5 基因的干细胞移植手术。接着,该患者停用了抗逆转录病毒药物,2 个月后,医生检测不到 HIV 病毒的感染细胞。

后来柏林病人的血液样本被送到美国拥有最灵敏分析设备的实验室,检测结果表明,再也找不到潜伏的感染细胞。到今天为止,这名患者仍然很健康。

柏林病人治愈了——尽管研究者们对此有不同看法。有人认为,现有科学手段并不能证明柏林病人真的被治愈了,HIV 病毒可以以极小量、极隐蔽的方式在人体内潜伏多年,连目前最精确的检测办法都很难察觉。不过,也有研究者认为,这至少表明艾滋病患者可以实现功能性治愈——让患者停止服用抗逆转录病毒药物,

同时又不会使留在体内的少量艾滋病病毒对他们造成伤害。

基因疗法首先指向功能性治愈

通常,艾滋病患者需要每日服用抗逆转录病毒药物才可以控制艾滋病病毒,延缓病情发展,而一旦停止服药,几周内患者体内的 HIV 病毒水平就会暴涨。

柏林病人的“治愈”鼓舞了艾滋病研究界,美国南加州大学的保拉·坎农决定采用同样的思路进行试验。不过,为了规避寻找带有变异基因的匹配供体、干细胞移植后与免疫系统发生排斥斗争面临的棘手问题,坎农认为可以采用将 CCR5 基因从患者自身的干细胞中敲除的方式进行试验,试验对象是小鼠。

因为 HIV 病毒通常不能在小鼠细胞中自我复制,坎农的试验室购买了不具有自身免疫系统的小鼠。由这些小鼠繁殖的幼鼠在两岁大时将被植入人体免疫系统干细胞,接下来几个月内,这些细胞成熟并分化成可正常工作的免疫系统。然后,让这些小鼠感染上 HIV 病毒。

在给小鼠移植人体免疫细胞前,研究人员引入了锌指核酸酶(ZFN),ZFN 可对 CCR5 基因进行干扰,破坏其功能。几个星期后,小鼠身上 HIV 病毒水平急剧下降。

坎农分析认为,这是因为 ZFN 修改了干细胞,使其分化出一部分带有受损 CCR5 基因的细胞,这种细胞的比例在数周内一直增加,直到病毒不再扩散为止,即使潜伏感染细胞开始大量炮制 HIV 病毒,它已无处可去。当然,小鼠仍会受到 HIV 感染,但在相当低的病毒水平上,它们将不再遭受疾病带来的痛苦。这就是功能性治愈。不过,值得注意的是,ZFN 仅仅破坏了 5% 左右的小鼠免疫细胞内的 CCR5 基因。

另外值得一提的是,设计 ZFN 的美国桑加莫生物技术公司正与宾夕法尼亚大学基因治疗专家卡尔·琼恩,合作开展一项研究,从 HIV 病毒感染者身上采集 CD4 细胞,并将其感染上一种携带锌指核酸酶的腺病毒,然后再重新输回到病人体内。这种技术也得到了认可。

基因疗法的瓶颈

2011 年 9 月 17—20 日,芝加哥举行的第 51 届抗微生物制剂及化疗跨学科国际会议,深入探讨了基因疗法在人体试验中取得显著成效的几个病例。

美国几位医生取出艾滋病患者血液中的免疫细胞,请桑加莫生物科技公司用 ZFN 进行处理,使这些细胞的 CCR5 基因失效,然后把经过处理的约 100 亿个免疫细胞输回到病人体内。医生检测发现,约有 25% 的细胞产生了失效的 CCR5,这些细胞在一些病人体内抵抗艾滋病病毒的感染达 6 个月。

国内的科研机构也开始关注基因疗法,清华大学艾滋病综合研究中心的一位研究人员告诉《科技导报》,他们现在也在采用 ZFN 敲除 CCR5 基因的思路进行试验,因为越来越多的艾滋病研究者开始关注功能性治愈的前景。

这位研究人员告诉《科技导报》,目前研究的障碍之一在于如何提高用 ZFN 敲除 CCR5 基因的效率,效率越高对于艾滋病毒的抵抗效果越好,目前的效率还并不理想。

这位研究人员还表示,目前的研究在不同层次上进行——分别对免疫细胞和造血干细胞进行修改。因为免疫细胞本身不能复制,且是由造血干细胞分化而来的,所以通过修饰免疫细胞抵抗 HIV 病毒感染的效果不够持久,最终还是需要通过修改造血干细胞才能有效对抗 HIV 病毒感染。但矛盾的是,如果修改造血干细胞,CCR5 基因敲除转化率较低,安全性也更低,“无论是修改造血干细胞,还是修改免疫细胞,都需要进行充分的体外安全试验之后,才能进行人体试验。”

坎农也曾经表示过,他们面临的难题是,如何使锌指核酸酶与干细胞一起工作,又不对人体产生任何损害。人体试验的风险让研究者们格外小心,实验室与人体试验结果的不一致又常常让研究者灰心,不过我们仍然高兴地发现,研究者们开始越来越多地提及功能性治愈、治愈等字眼。■