

中国学者发现新型抗艾滋病毒蛋白

既可抑制早期病毒基因合成,也可抑制后期感染能力;有助于研发抗艾新药

抗艾滋病药物研发有了新靶点。近日,中国学者发现人类细胞中的一种新型抗艾滋病毒蛋白PSGL-1。它有多重抗病毒功能,可抑制艾滋病毒DNA复制,并抑制新生病毒颗粒的新一轮感染。这有望成为抗艾滋病毒药物开发的新方向。课题组负责人接受新京报记者采访时表示,研究团队正在基于此项研究成果,进行小分子药物筛选。如进展顺利,三到五年可走到临床前试验阶段。

新型抗艾滋病毒蛋白“万里挑一”

该项研究成果由清华大学药学院谭旭课题组与复旦大学周峰课题组、美国乔治梅森大学吴云涛课题组合作发现。

谭旭告诉记者,该研究首次发现并证实了PSGL-1是一个具有全新抗病毒机制的抗艾滋病毒蛋白。它具有多重抗病毒功能,包括抑制艾滋病毒DNA复制和抑制新生病毒颗粒的新一轮感染。

研究团队通过比较人体免疫细胞感染艾滋病毒前后的细胞蛋白水平,在总共鉴定出的大约

14000种蛋白中,找到了近千个蛋白有显著变化。然后,通过与其他多个数据库比对,筛选出一个在艾滋病毒感染中功能未知的蛋白-PSGL-1。

在这项最新的研究中,研究者发现高水平的PSGL-1能够抑制病毒感染前期的DNA合成。更重要的是,在新产生的病毒释放时,PSGL-1能被一并包裹到释放的病毒中,从而进一步并更强烈地抑制新一轮的病毒感染。

有望成为抗艾药物研发新方向

这并非人类首次发现抗病毒蛋白。近十多年来,科学家们发现了病毒宿主细胞中的几个抗病毒蛋白。这类蛋白在一定条件下,能从艾滋病毒生活周期的各个阶段抑制病毒复制。

但“道高一尺,魔高一丈”。艾滋病毒也进化出了相应的拮抗机制,几乎每种蛋白都能够被艾滋病毒的一种辅助蛋白“盯梢”,例如,APOBEC3G会被Vif蛋白降解。通过降解这些蛋白,艾滋病毒巧妙地避开了天然免疫系统,最终成功地感染细胞并完成复制。

PSGL-1也不例外。“狡猾”的艾滋病毒通过其附属蛋白Vpu,对PSGL-1进行结合并促进PSGL-1的降解,从而逃逸PSGL-1的抗病毒功能,使PSGL-1“武功尽废”。

这次的研究发现,为艾滋病毒药物研发提供了新的靶点。谭旭透露,目前研究团队正在筛选小分子药物,“如果有一个小分子化合物能够抑制艾滋病毒蛋白,让它无法破坏抗病毒蛋白,就可以把抗病毒蛋白拯救出来,让它重新发挥抗病毒的功能,这样有可能找到非常有效的新型抗艾滋病毒药物。”



2012年7月24日,美国,被称为“柏林病人”的蒂莫西·雷·布朗(Timothy Ray Brown)宣布成立基金会推动艾滋病治疗研究。布朗是迄今首个被治愈的艾滋病患者。图/视觉中国

人类抗艾简史

● 1981年

美国疾病预防控制中心在《发病率与死亡率周刊》上登载5例艾滋病人的病例报告,这是世界上第一次有关艾滋病的正式记载。

● 1983年

法国和美国的科学家分别分离出了艾滋病毒病原体——人类免疫缺陷病毒,即HIV。

● 1985年

一位到中国旅游的外籍人士患病入住北京协和医院后死亡,后被证实死于艾滋病,这是中国第一次发现艾滋病病例。

● 1996年

美籍华裔科学家何大一提出鸡尾酒疗法,使艾滋病患者生命得以延长,这是目前控制艾滋病最有效的办法。

● 2007年

出现迄今唯一一例“治愈”的艾滋病患者“柏林病人”蒂莫西·雷·布朗。布朗同时患有艾滋病和白血病,2007年在柏林接受放射疗法和干细胞移植,后来两种疾病均消失。但此后对其他多名患者开展的类似尝试都未获成功。

● 2019年

一名被称为“伦敦病人”的艾滋病患者经过治疗,已18个月未检测到艾滋病毒。他可能成为继“柏林病人”之后被治愈的第二名艾滋病患者。

(许雯)

■ 对话

课题组负责人、清华大学药学院研究员谭旭： 人体试验需要七八年时间



谭旭

谈新发现

可抑制新生病毒新一轮感染

新京报:研究过程大概是怎样的?

谭旭:研究是2014年回国后开始的,历时五年。这次的发现,为艾滋病毒药物研发提供了新的靶点,另外也能帮我们理解人体免疫系统是如何干预病毒的、防御机制是如何运作的,对其他病毒的研究也有借鉴作用。

抗病毒蛋白功能非常强大,艾滋病毒没办法绕过它,必须进化出破坏的机制,把它清除掉,要不然病毒就无法复制和生存。如果有一个小分子化合物能够抑制艾滋病毒蛋白,让它无法破坏抗病毒蛋白,就可以把抗病毒蛋白拯救出来,让它重新发挥抗病毒的功能,这样有可能找到非常有效的新型抗艾滋病毒药物。

研究成果发表后,接下来我们要进行小分子药物的筛选,希望能找到,找到就可以申请专利,然后进一步转化。快的话,三五年走到临床前阶段,等到人体试验至少要七八年。

新京报:新发现和“鸡尾酒疗法”有什么不同?

谭旭:有很好的互补作用,但机制完全不一样。“鸡尾酒疗法”的药物绝大多数都是作用于病毒本身,艾滋病毒很容易突变,产生抗药性。

而以抗艾滋病毒蛋白为靶点的药物,是作用于宿主细胞蛋白,也就是人体自身细胞,如果研发成功,可能不容易产生

抗药性。

新京报:科学家也发现过其他类型的抗艾滋病毒蛋白?

谭旭:对,每一种发现都是很重要的,都提供了新的抗病毒靶点。不过,以前发现的蛋白一般是抑制病毒生活周期的某一步,而这次发现的PSGL-1蛋白有多重抗病毒功能,既可以抑制早期病毒基因的合成,也可以抑制后期新生病毒新一轮的感染能力。

抑制新生病毒进行新一轮感染,这个能力特别强大。PSGL-1蛋白相当于“特洛伊木马”,潜伏到新的艾滋病毒颗粒里面去,让病毒子子孙孙都受到抑制作用。

谈艾滋病研究

难点在于艾滋病毒高度变异性

新京报:目前全球艾滋病毒研究的主要方向是什么?

谭旭:现在艾滋病毒研究有两个主要方向,一是寻找新的抗病毒药物,根治艾滋病;另一个方向就是寻找艾滋病毒疫苗,预防艾滋病。

现有的组合治疗药物(鸡尾酒疗法)能很大程度上缓解病人的症状但是无法根治艾滋病,而且患者终身服药,有产生抗药性的风险,如果产生抗药性,现有药物就没用了。

最关键的是,现有药物无法根治艾滋病,所以我们希望能找到新的更好的艾滋病治疗药物。现在不敢说,艾滋病有可能会治愈。但就像很多其他病一样,老的药可能慢慢失效,所以需要开发新药。我们也在研究其他方法,看能不能直接治愈艾滋病,困难还是蛮大的。

新京报:对艾滋病毒的研究难点在哪里?

谭旭:研究的主要难点在于艾滋病毒变异特别快,很容易对现有药物产生抗药性,对现有抗体或疫苗,病毒也可通过改变自身,逃逸免疫作用。

原本,抗体可以通过病毒表面的蛋白等识别艾滋病毒,就像一个锁配一把钥匙,但如果锁的形状经常改变,钥匙就开不了这把锁。艾滋病毒能不停伪装自己,让免疫系统认不

出它,这就是为什么疫苗这么难开发。

同时,艾滋病毒攻击人体免疫系统,不断破坏患者体内的免疫细胞,使患者丧失免疫功能,这进一步削弱了人体免疫系统的“战斗力”。

艾滋病毒是个很“聪明”的病毒。它善变,进化也快。我们越研究越觉得它有很多“聪明”的机制,可以逃逸人体免疫系统。这也是根治或者预防艾滋病毒的困难所在。

此外,艾滋病毒在国内是安全等级比较高的病毒,需要有一定的实验条件才能研究,这也是很多实验室存在困难的地方。

谈新技术应用

基因编辑10年内或可用于艾滋病临床治疗

新京报:你认为,下一步艾滋病毒研究的方向会是什么?

谭旭:艾滋病毒研究还有很多路要走,艾滋病毒研究这么多年,不光是开发出了30多种药物,把艾滋病从致命的疾病,变成“慢性病”,吃药就能维持正常生活。

另外,艾滋病毒研究对整个生物医药科学也产生了深远影响,开发出了很多的技术,比如分子生物学的研究工具,加深了对我们自身免疫系统的了解,对整个生物医学的进展有非常大的促进作用。这些不能仅仅通过研发了多少个药来衡量,它对整个生物医药的推动是贡献非常大的,其中也涌现出了好几个诺贝尔奖。

新京报:现在生物医学的发展,会不会反过来促进艾滋病毒研究的进展?

谭旭:对,像基因编辑技术,有很多科学家都想把它用于艾滋病毒研究,把艾滋病毒的基因进行突变,把病毒给清除掉。基因编辑是现在非常活跃的领域,我相信,不到10年,这项技术有可能应用到临床治疗艾滋病。

基因编辑技术是双刃剑,作为一个强大的工具有可能被滥用,需要生物医学专家和真正了解的人制定规范,在好的规范约束下,它可以成为造福人类的利器。