

宿主遗传多态性与 HIV/AIDS 感染和进展的关系

郭秀婵 O'Brien J Stephen 曾毅

(传染病预防控制国家重点实验室, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 北京 100052; Laboratory of Genomic Diversity, National Cancer Institute-Frederick, MD 21702, USA; Laboratory of Genomic Diversity, SAIC-Frederick, Inc., NCI-Frederick, Frederick, MD 21702, USA. E-mail: xiuchan88@yahoo.com)

摘要 人体对 HIV-1 的易感性, 除病毒本身和个体的行为因素外, 宿主的遗传因素, 即遗传变异起了重要作用。一些个体的不感染和长期不进展现象完全是由于宿主本身的遗传背景造成的, 而非药物。在过去的 10 年中, 有关宿主的遗传多态性与 HIV 感染、AIDS 病程进展、抗 HIV 药物治疗效果和毒性的研究已成为 HIV 研究的热点。宿主的遗传因素主要通过作用于病毒入侵细胞形成感染这一过程和修饰机体的免疫反应而影响对 HIV 的易感性和 AIDS 病程的进展。这些遗传变异主要包括细胞因子受体和配体系统基因及 HLA 和抗原呈递系统基因。前者有 CCR5, CCR2, SDF1, IL10, RANTES, IFN- γ 和 CXCR6 等。后者包括 HLA-B*57, HLA-B*27 和 HLA-B*35 等。其中 CCR5 和 CCR2 的变异是研究得最透彻的。CCR5 基因编码区 32 个碱基的纯合性缺失 (CCR5 Δ 32) 可完全保护携带者不感染 HIV, 杂合性缺失可延迟感染后病程的进展; CCR5 Δ 32 还有利于抗病毒治疗。对宿主遗传背景的研究不仅可以理解 HIV 的自然感染过程, 对病情的预测、抗 HIV 药物的开发、治疗策略的制定及疫苗研究都有指导意义。目前 CD4 阳性 T 细胞计数、HIV 病毒载量、CD4 阳性 T 细胞耗竭速度及 AIDS 临床症状是临床上判断病情的依据, 而没有考虑可能起重要作用的宿主因素。最近的研究表明, HIV 抑制因子 CCL3L1 (MIP-1 α P) 基因的拷贝数与个体 HIV-1/AIDS 的易感性相关。拥有的 CCL3L1 拷贝数越少, 对 HIV-1 越易感。每多一个拷贝就可降低 4.5%~10.5% HIV 感染的风险。这使得通过筛查 CCL3L1 剂量, 结合其他宿主基因分型如 CCR5, 预测个体对 HIV/AIDS 的易感程度、指导临床治疗成为真正的可能。

关键词 HIV AIDS 宿主基因 多态性 CCR5

虽然发现人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)HIV已经 20 多年了, 但HIV/AIDS仍然威胁着人类健康。至今, 全球HIV感染者已超过 6000 万, 其中 2500 万已经死亡; 每天约有 14000 人被HIV感染, 其中 1/2 以上为 24 岁以下的青少年(www.unaids.org)。我国自 1985 年首次发现艾滋病以来, 疫情呈加速流行的趋势, 正在从高危人群向一般人群传播。我国HIV感染者人数居亚洲第 2 位, 全世界第 14 位。截至 2005 年底, 我国存活HIV感染者估计为 65 万, 疫情较严峻。随着抗HIV药物的应用及其出现的一系列问题(如毒性、代谢障碍和抗药性等)、HIV疫苗研究的不成功及HIV抗性基因 CCR5- Δ 32, HLA-B*27 和 *57 等的报道^[1,2], 人们逐渐认识到HIV感染过程中宿主基因的重要性。85%~95% 的人类基因变异在不同种族中是一致的, 而这 5%~15% 的不同决定了其种族的不同和对某些疾病遗传背景的不同。75% HIV感染者和 84% AIDS造成的死亡发生在非洲^[3,4]。为什么存在少数人暴露HIV后不感染、部分人感染后进展缓慢、不同人继发

AIDS 相关疾病(如间质性肺炎、Kaposi's 肉瘤等)的机会不同、对 HIV 免疫反应的不同及用药后治疗效果的不同等现象? 越来越多的研究表明, 宿主的遗传变异(遗传背景)在上述现象中起了重要的作用, 这些宿主基因主要包括 HIV-1 化学因子辅助受体、化学因子配体、细胞因子和人类主要组织相容性复合物, 即 HLA。了解宿主基因在 HIV 感染和感染后发病过程中的作用对理解病程的进展、发展新的治疗方法及疫苗的研究都有重要的指导意义。本文就该方面的研究进展和展望进行了评述。因全球 95% 以上的 HIV 感染是由 HIV-1 造成的, 本文所提及的 HIV 感染均指 HIV-1。

1 从进化的角度看宿主和病原体之间的作用

自 10~15 万年前陆地板块分离以来, 由于进化和历史压力, 人类基因组发生了巨大变化。当时约 1 万人由非洲迁移到亚洲和欧洲, 由于人口的迅速膨胀, 限制了这些与非洲人口有亲缘关系的移民人口的等位基因和单倍体型的多态性^[5]。而近来的迁移事件, 如西非黑人被迫移居美国以及不同民族移民他国造

成的遗传混合也影响着基因组的多态性。此外,周期性致死性传染病的暴发和区域性的环境改变压力也可造成当地人群疾病等位基因的变异。病原微生物对自然选择影响的最好例子是宿主对疟疾和艾滋病产生的抗性基因^[6,7]。6000~10000年前随着农业的兴起,疟疾开始流行。疟疾的致死率很高,尤其是在妇女和儿童中;经过300~500代的压力选择,宿主的一些等位基因发生变异形成疟疾抗性基因;这些基因包括X连锁的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6pd)、Duffy抗原受体(DARC)及 α 和 β 球蛋白基因。这些等位基因的变异频率因不同区域疟疾发病率的不同而不同^[6,8]。此外,由于周期性感染性疾病暴发的压力,人类在进化过程中选择增加HLA区的多态性以便最大程度地识别这些病原的差异性,这就是为何HLA-和HLA-等位基因保持如此丰富多态性的原因^[9]。

逆转录病毒在人类针对病毒感染免疫反应的进化过程中起了关键作用,估计约8%的人类基因组序列直接由逆转录病毒的成分衍生而来^[10]。许多新的人类内源性逆转录病毒是在人类从灵长类进化过的过程中获得的,最近的研究证明,单纯病毒感染的压力可影响宿主的遗传多样性,推测黑猩猩在这种压力的作用下选择的主要组织相容性复合体(MHC)等位基因,可使宿主产生强的免疫性保护反应对抗SIV及与之相近的HIV-1的感染^[11]。如果抛开治疗,无论是过去还是现在,人类对抗HIV感染仅有的武器就是宿主的遗传变异和在HIV流行的压力下经过几代的选择形成的宿主遗传适应性。从病毒方面看,HIV具有针对宿主免疫反应的快速遗传适应能力,如一天可产生许多代病毒;宿主方面,人类基因组中修饰免疫反应的关键基因的蛋白编码区具有明显的多态性,而这种适应性存在个体差异。也许在HIV流行20多年后(仅约一代人的时间)观察由这种选择压力造成的人类HLA区的多态性还为时过早,但有证据表明,CCR5基因经过了近期选择,也许是由天花或鼠疫的流行造成的^[12]。

2 HIV/AIDS 限制基因

2.1 细胞因子受体及配体系统

研究表明,宿主的基因变异,尤其直接涉及HIV-1入侵细胞、免疫识别和抗原呈递的宿主基因变异对HIV-1感染、AIDS的发病及其进展以及晚期相关疾病的出现有着重要影响。HIV-1侵入靶细胞除需CD4受体外,还需要借助辅助受体。在感染初期以CCR5

辅助受体为主,称嗜M期或R期(M-tropic phase or stage R),即病毒gp120跨膜蛋白通过与巨噬细胞表面的CD4受体和CCR5辅助受体结合后进入细胞,在巨噬细胞内迅速繁殖,每天可繁殖达几十亿个,并可持续几年,但对细胞无明显损害。随着感染的持续,gp120蛋白变异后获得了与CD4阳性T淋巴细胞表面辅助受体CXCR4的结合能力,进入到后期,即嗜T期或X4期(T-tropic phase or stage X4),HIV病毒由巨噬细胞嗜性转化为双嗜性(巨噬细胞嗜性和T细胞嗜性)和T细胞嗜性。病毒迅速破坏CD⁺的T淋巴细胞,使其数量由1000很快降到200,发展到AIDS。估计90%的HIV-1感染是由嗜M造成的。30%~50%感染者(M-tropic)的HIV-1分离株后来用CXCR4作为辅助受体,或以CCR5和CXCR4两者为辅助受体(也称R5X4株)^[13,14]。HIV感染过程详见图1^[15]。

20世纪80年代初,美国国立癌症研究所基因组多样性实验室开始在人类基因组中寻找AIDS限制基因(AIDS restriction genes, ARGs)。通过对8500例HIV高危人群,包括男性同性恋、HIV抗体筛查前血友病患者和静脉吸毒共用针头者的系统跟踪研究,1996年该实验室发现了第一个HIV/AIDS抗性基因,即CCR5 Δ 32^[11]。另外几个研究小组也同时或相继证实了这一发现^[16~18]。CCR5基因编码区32个碱基的纯合性缺失(CCR5 Δ 32)可导致其编码的蛋白的缺失,使HIV-1不能进入细胞,保护个体不感染HIV-1,但不能保护以CXCR4为辅助受体的感染。目前已有几例CCR5 Δ 32纯合性缺失者被HIV-1感染的报道^[14]。CCR5 Δ 32杂合性缺失个体不能降低其感染HIV-1的风险,但可使AIDS的发病推迟2~4年,也可降低AIDS病人合并非何杰氏淋巴瘤的发病率^[19]。该变异在欧洲白人的后裔中纯合性缺失仅为1%~2%,等位基因频率为10%~15%;在其他种族中几乎没有。CCR5 Δ 32等位基因频率由北欧向南逐渐降低,直至到零(图2^[20]),推测CCR5 Δ 32历史上起源于北欧约700年前,认为是由黑死病或天花的流行压力造成的宿主基因选择。Stephens等人^[21]和Galvani等人^[22]的研究显示,天花更像是CCR5 Δ 32的选择压力。

发现的第2个具有与CCR5 Δ 32相似作用的变异是CCR2-64I,CCR2基因位于3号染色体CCR5附近,是HIV-1的次要辅助受体。CCR2-64I是指在CCR2基因编码区位置64处缬氨酸被异亮氨酸替代的变异。CCR2-64I对HIV的传播没有影响,也就是说该变异

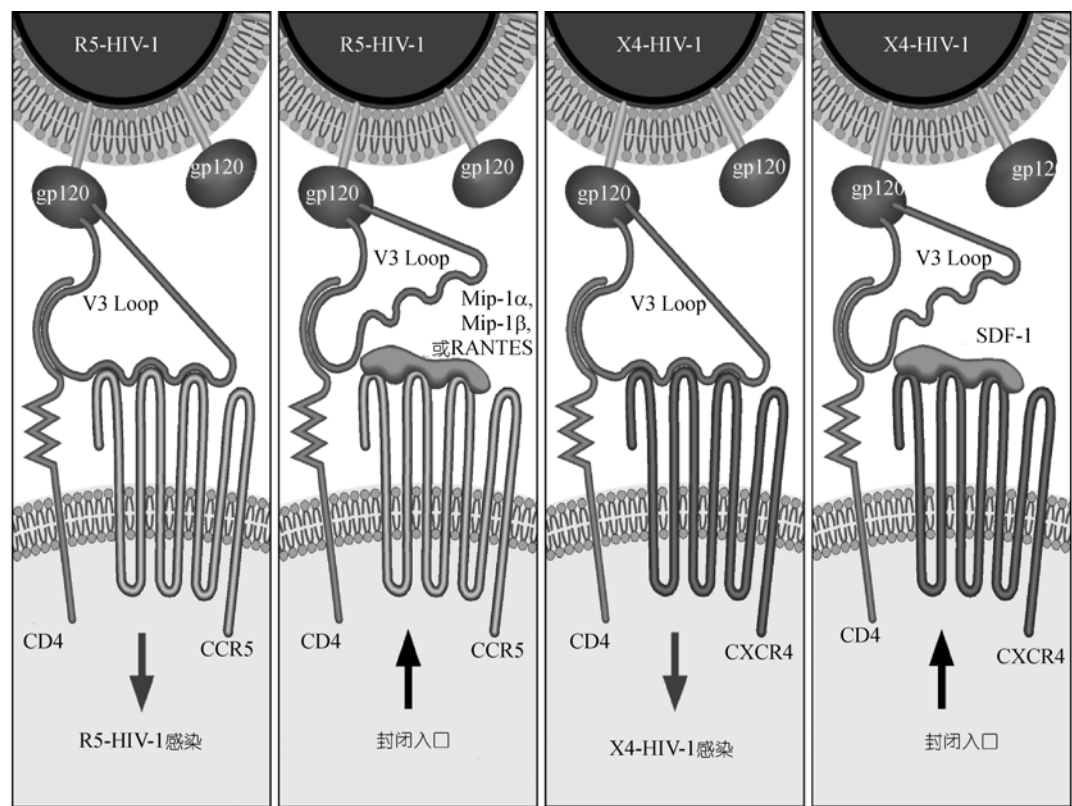


图 1 HIV-1 进入细胞的过程及相应的候选 AIDS 限制基因

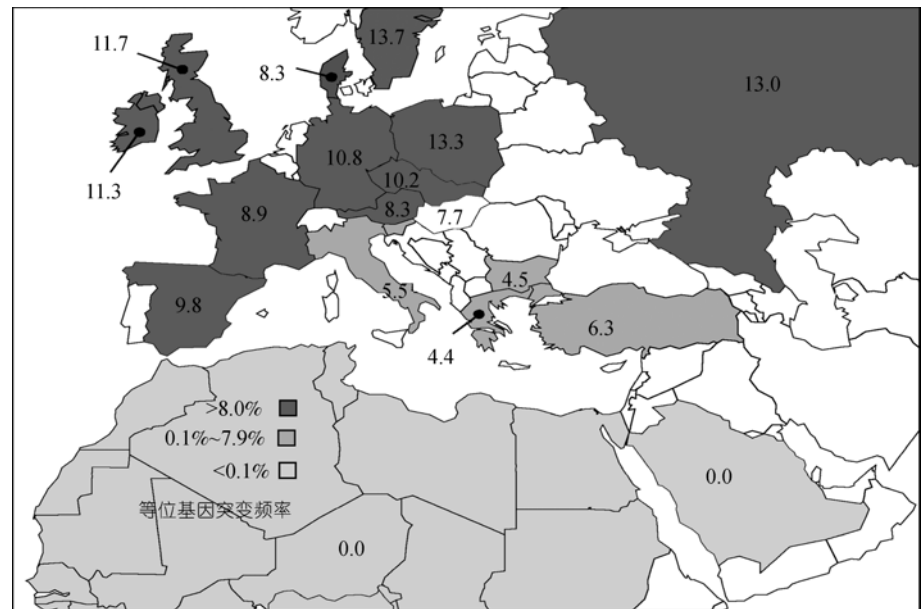


图 2 CCR5Δ32 在欧洲的分布情况

不能保护个体不感染HIV-1; 但无论是纯合性或杂合性变异却可延迟AIDS的发病^[23]. 然而, 最近的研究发现, CCR2-64I对HIV感染有保护作用^[24]. CCR2-64I

在所有种族中均可检测到, 频率为 10%~20%^[25]. 进一步研究CCR5 启动子区多态性发现, 与其他基因型相比, CCR5P1 携带者感染HIV后进展为AIDS的速度

更快,尤其是感染后的前几年. 7%~13%的人群携带CCR5P1, 10%~17%的感染者在3.5年内发展为AIDS可故是由于他们是纯合性的CCR5P1/P1^[26].

由CXCL12基因编码的细胞因子SDF1是CXCR4的惟一配体,体外实验表明,SDF1可下调CXCR4水平从而阻止HIV-1 X4株与细胞的接触.在其3'末端非转录区一个G→A的碱基变异,即SDF1-3'A可延迟AIDS的发病^[27],但也有研究不支持这种观点^[28].该变异在白种人和亚洲人中较常见(20%~30%),在黑人中罕见.携带SDF1-3'A和CCR5Δ32(或CCR2-64I)的HIV感染者比只携带其中之一的感染者具有更强的保护性,即使AIDS的发病推迟的时间更长(图3).其原理为:CCR2和CCR5的变异均可限制HIV早期(R5期)病毒的扩散和繁殖,而SDF1-3'A又可限制X4株的扩散,使其后期进展缓慢;因此两者有相加的效果.化学因子RANTES由CCL5基因编码,是CCR5的配体,通过竞争性的与CCR5结合和下调CCR5的表达抑制CCR5介导的R5株的入侵.研究发现,HIV-1暴露未感染者及感染后延迟进展者的外周血单核细胞和培养的CD4阳性T细胞所分泌的RANTES水平较高.CCL5基因启动子区的变异与HIV-1的感染和感染后进展有关;-28G可提高RANTES的水平,在日本人中可减少CD4阳性T细胞的耗竭^[29];该变异在日本人中的频率明显高于白种人(17% vs 2.5%).而位于内含子区的In1.1C的变异可下调RANTES的转录,增加HIV的感染风险和进程^[30].化学因子MCP1(由CCL2编码)、MCP3(由CCL7编码)和Eotaxin(由CCL11编码)可与CCR2和CCR3结合,并控制免疫细胞向感染和炎症部位的趋化.它们可能通过趋化CD4阳性的细胞到达HIV-1

感染部位而影响HIV-1的繁殖和致病性.CCL2, CCL7和CCL11基因丛形成一个31 kb的单倍体型区(haplotype block) Hap-7,含3个单核苷酸多态性(SNP)变异,即-2136T位于CCL2的启动子区,767G位于CCL7内含子1区和-1385A位于CCL11的启动子区.Hap-7可降低美国白人HIV-1的感染风险,在通过高危性行为 and 接触污染血液反复暴露于HIV-1的未感染入中的频率明显高于感染组.Hap-7在美国白人中的频率为19%,黑人中仅为3%^[31].CXCR6是SIV入侵细胞时的主要受体,在其编码区3的单个核苷酸变异1469G→A造成氨基酸的替代,称为CXCR6-E3K.CXCR6-3K总体来说对感染后AIDS病程的进展及病毒载量没有影响,但却可延长合并有间质性肺炎患者的生存期.CXCR6-3K频率在美国黑人中为45%,白人中仅约为0.6%^[32].

2000年Shin等人^[33]报道,细胞因子IL10启动子区的变异,即等位基因IL10-5'A-592A(简称IL10-5'A)可增加白种人和美国黑人感染HIV-1的危险.IL10是由淋巴细胞产生的体内可限制HIV繁殖的细胞因子,而IL10-5'A可减少IL10的转录,使携带者增加感染HIV的危险以及感染后加速病程的进展.IL10-5'A频率在各种族中都较常见,白种人为23.6%,美国黑人40%,亚洲人60%.发现25%~30%的HIV感染后长期不进展者归功于野生型纯合子IL10-+/+的保护.γ干扰素(IFN-γ)启动子区的SNP变异-179T可通过TNF-α和IFN-γ的协同作用诱导CD4阳性T细胞凋亡,造成其快速下降.约4%的美国黑人携带该变异,白人中少见(<1%)^[34,35].表1列出了已确定的HIV/AIDS抗性 or 易感基因^[4].最近,Shrestha等人^[24]对793例美国巴尔的摩市黑人静脉吸毒人群(266例HIV血清抗体阳性者和537例阴性者)进行了9个候选基因,包括50个单核苷酸多态性(SNP)变异的相关研究.这9个基因在HIV入侵细胞和复制过程中起作用,主要集中在CCR5辅助受体,包括CCR2, CCR5, RANTES, MIP1A, MCP2, IL10, IFNG, MCSF和IL2.在该人群中未检测到纯合型CCR5Δ32,仅4个SNPs与HIV易感性相关;CCR2-64I和位于CCR5启动子区的-2459A可减低HIV的感染风险.而以前的研究显示,CCR5-2459A可加速AIDS的进程^[26,36];MIP1A+954(T/T)纯合型和IL2+3896有保护作用.Wang等人^[37]在330例汉族HIV感染者和474例未感染者(包括215例静脉吸毒者和259例性病患者)中观察了CCR5Δ32,

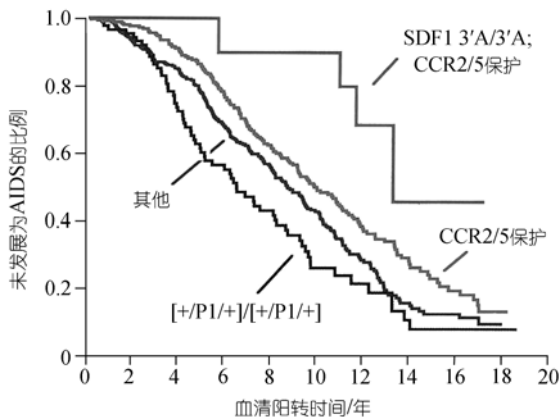


图3 美国白人 HIV 血清抗体阳转后 Kaplan Meyer 存活曲线

表 1 HIV/AIDS 抗性或易感基因及在 3 个种族中的频率分布

	等位基因	遗传模式	美国黑人	美国白人	中国汉族人
抗性因素					
CCR5	Δ32	隐性	0.02	0.1	未检测出
CCR2	64I	显性	0.15	0.1	0.25
SDF1	3'A	隐性	0.02	0.21	0.26
CXCR6	E3K	显性	0.44	0.006	0.133
CCL2-CCL7-CCL11	Hap 7	显性	0.031	0.192	未定
HLA	B*27	共显性	0.01	0.041	未定
HLA	B*57	共显性	0.06	0.04	未定
KIR-HLA	SDS1-Bw4-80I	上位	0.08	0.12	
易感因素					
IL10	5'A	显性	0.4	0.24	0.6
IFNG	179T	显性	0.02	0.001	未检测出
RANTES	In1.1C	显性	0.2	0.14	0.3
HLA	B*35	显性	0.07	0.09	未定
HLA	B*35*Px	显性	0.09	0.03	未定
CCR5	+P1+	显/隐性	0.25	0.56	0.44
HLA	1 位点纯合	共显性	0.16	0.22	未定
HLA	2 或 3 位点纯合	共显性	0.03	0.06	未定

CCR2-64I 和 SDF1-3'A 对 HIV 易感性的影响, 整个队列中未发现纯合型 CCR5Δ32 基因型; 杂合型 CCR5Δ32 基因型在 HIV 感染者和未感染者中各发现 1 例. 统计结果显示, CCR5Δ32, CCR2-64I 和 SDF1-3'A 在该队列中对 HIV 的易感性无影响. 本人在美国工作期间检测了 1400 多例中国汉族人群 CCR5Δ32 的分布情况, 仅发现 1 例杂合型 CCR5Δ32. 因此, 至少在汉族人群中 CCR5Δ32 不是我们要找的抗性基因.

在人类基因组中存在基因片段的重复(多个拷贝)现象, 基因组中涉及免疫系统的基因片段拷贝量与某些复杂疾病的发病有关, 是物种适应环境选择的结果. 化学趋化因子 CCL3L1, 又称 MIP-1αP 或 LD78β, 可与 CCR5 结合, 是 HIV 抑制因子. 最近 Gonzalez 等人^[38]的研究表明, HIV 抑制因子 CCL3L1 基因的拷贝数与个体 HIV-1/AIDS 的易感性相关. 拥有的 CCL3L1 拷贝数越少, 对 HIV-1 越易感; 每多一个拷贝就可降低 4.5%~10.5% HIV 感染的风险. CCL3L1 拷贝数越少, 感染后病程进展越快, 原因是低 CCL3L1 拷贝数与高病毒载量和 T 细胞快速耗竭成正比^[39]. 此外, 在病毒和宿主相互作用研究的新进展中, 宿主基因 TRIM (T-cell-receptor-interaction molecule)-5α 和 APOBEC3G 起了重要的作用, 其变异如何影响 HIV-1/AIDS 易感性及进展的研究刚刚开始, 值得进一步研究^[40~42].

2.2 HLA 和抗原呈递系统

人类主要组织相容复合物(MHC)位于 6 号染色

体短臂, 包括 HLA 和 HLA , 是人类基因组中高度多态性的区域, 目前已发现 1600 多个等位基因; 含 128 个表达基因, 其中 40% 与免疫有关. HLA 含 HLA-A, B 和 C; HLA 含 HLA-DR, DQ 和 DP. 已发现 100 多种疾病与 HLA 区域相关, 多数为自身免疫性疾病, 更确切地说为多因素疾病. HLA 与传染病的关系较难确定, 也许是因为在传染病的致病过程中涉及太多的复杂抗原表位所致. 但不少研究表明, HLA 区与感染性疾病有关^[43]. 例如, 大样本病例队列研究表明, HLA-B*53 在西非人群中频率高, 对重症疟疾有保护作用^[44]; HLA-DR2 与某些细菌性疾病的易感性相关^[45,46]; DQB1*0301 有利于丙肝病毒的清除^[47]; 而 DRB1*1302 有利于乙肝病毒的清除^[48]. 已有超过 50 篇的研究报道了 HLA 区与 HIV 感染的遗传相关性, 但多数都因为样本量太少而不能被后来的研究所确认^[49]. 我们在这里提到的 HLA 与 HIV/AIDS 的相关性都是基本明确了(表 1).

Stephen J. O'Brien 实验室的 Mary Carrington 研究小组发现, HLA 基因座(HLA-A, B 和 C)杂合性越强, 越可延迟 HIV-1 感染者发展为 AIDS 的进程, 而一个或一个以上基因座纯合子的感染者可推进 AIDS 的进程^[50]. 对此现象的解释为杂合性的 HLA 区基因座可呈递的 HIV-1 抗原多肽范围更广, 从而宿主可针对多变异的病原产生免疫反应, 以对抗病毒的变异. 究竟是哪些等位基因起了作用? 进一步的研究表明, HLA-B*57 和 HLA-B*27 可延迟 HIV-1 感染后病程的

进展^[51-53]。HIV-1 感染后的临床症状多种多样,在急性期时症状越重、持续时间越长,以后越易发展为 AIDS。在 HIV-1 感染早期,由 HLA-B*57 修饰的特异性免疫反应占总特异性细胞免疫的 74%;而它修饰的 CTL 表位占了 80%。表达等位基因 HLA-B*57 的感染者往往缺乏急性期症状,并与感染后长期不进展相关。B*57 既可诱发由该等位基因修饰的 CD8 阳性 T 细胞针对 HIV-1 感染的特异性免疫反应,在慢性感染阶段也可增强其特异性免疫反应,说明 B*57 在 HIV-1 感染早期可抑制病毒复制、控制病毒血症, B*57 阳性者预示为缓慢进展者^[54]。几个不同队列的研究表明, HLA-B*27 在 HIV 感染后长期不进展者中的携带率较高,约 2%~13%。携带 B*27 的 HIV 感染者 CD4 细胞数可稳定地维持多年,在无症状期特异性针对 HIV 的 CD8⁺ 细胞保持高水平。关于 HIV 进程中 B*27 如何起保护作用的机制已有较全面的研究。携带 HLA-B*27 的感染者能产生针对 HIV 核心蛋白 Gag p24 抗原表位的特异性 CTLs, Gag p24 代表 HIV 保守蛋白,早期不易突变。如果 Gag 第 264 位的精氨酸被赖氨酸或氨基乙酸取代,可导致抗原表位与 B*27 结合减弱;即使是 B*27 阳性者,该突变也可加速感染者的病程进展;表明病毒通过突变可能逃避 B*27 的识别^[55,56]。总之, B*27 的保护作用是以其识别 HIV-1 gag 抗原表位为基础的。对 291 例 HIV-1 阴性者接种 ALVAC-HIV 重组金丝雀痘病毒载体疫苗的观察结果显示, B*27 和 B*57 携带者可产生更强的特异性 CTL 反应^[57],说明 HLA- 基因的多态性不仅可影响 HIV-1 的自然感染过程,对 HIV 疫苗的反应也不同。

而 HLA-B*35 则相反,在美国白人和黑人中均可加速感染者病程的进展。可能是由于体内病毒的变异逃避了由这些等位基因修饰的抗原表位^[50,58]。HLA-B*35 编码的分子形成两个不同的肽识别组,即 HLA-B*35-PY 和 HLA-B*35-Px。HLA-B*35-PY 识别在 2 位为脯氨酸 9 位为酪氨酸的 9 个氨基酸长的 HIV 肽段。HLA-B*35-Px 呈递的多肽 2 位为脯氨酸 9 位为非酪氨酸,而是变异后的其他氨基酸。研究显示, HLA-B*35 阳性感染者疾病进展的加速完全是由 HLA-B*35-Px 造成的。可能的解释为携带 B*35-Px 的个体不与 HIV 多肽结合,因而不能介导相应的免疫保护反应^[49]。对 B*35 分析表明, HLA 分子单个氨基酸的变异即可影响 AIDS 的进程, B3501(PY) 与 B3503(Px) 仅因在 116 位一个氨基酸的不同,造成氨基酸构象的

不同;这一变化不仅改变了肽的结合性,对 HLA- 与肽在内织网中的运送机制也有影响。KIR 基因位于 19 号染色体的高度多态性区,编码的受体广泛存在于自然杀伤细胞。近来,由于 KIR 复合物参与调节 HIV 疾病的进展而受到关注。等位基因 KIR3DS1 和 HLA Bw4-80I 的存在可延缓 AIDS 的进展,而缺乏配体 HLA Bw4-80I 时可加速 AIDS 的进展^[59]。

以上主要介绍了 HLA- 基因变异对 HIV 感染者病程进展的影响,而 HLA 基因如何影响 HIV 的易感性或传播却较为复杂。有研究报道,一组 HLA-A 等位基因在某些人群中对 HIV 感染有保护作用;携带 HLA-A2/A6802 型的内罗比妓女 HIV-1 血清阳转率明显低于对照组;该基因型也可减低围产期 HIV-1 母婴的传播风险^[60,61]。A2 从功能上可分为 A*0201 和 A*0205 两组。最近的研究显示,只有 A*0205 组(包括等位基因 A*0205, A*0206 和 A*6802)可显著降低 HIV-1 的感染风险,而非 A*0201 组(包括 A*0201 和 A*0212)^[62]。至于 HLA 类基因座与 HIV/AIDS 进展的关系研究较少,缺乏大样本研究;原因是在 HIV/AIDS 感染发病过程中由 HLA 类分子介导的细胞免疫起主要作用,由 HLA 类分子介导的体液免疫起辅助作用而未受到充分重视。

2.3 宿主遗传因素和抗 HIV 治疗

在抗 HIV 治疗时,如果能结合宿主本身的因素,将会使治疗更有效或更有效地避免一些严重副作用的出现。自 1996 年高效抗逆转录病毒治疗(HAART)以来,可有效恢复机体的免疫功能,使 HIV/AIDS 的发病率和死亡率明显下降^[63]。HAART 治疗失败的原因主要是药物毒性、耐药性的产生和由于用药时间太长患者的不依从性;但约 10% 的患者尽管依从性很好,也没有耐药的指标,却仍对 HAART 没反应,其机理仍不清楚。有关 CCR5 基因多态性对 HAART 治疗的影响报道并不一致。有研究表明,携带 CCR5Δ32 的患者有助于 HAART 治疗^[64,65]。而 Wit 等人^[66]的研究显示两者无关。最近 Bogner 等人^[67]观察 256 例接受 HAART 治疗 HIV 感染者中 CCR5Δ32, SDF1-3'A 和 CCR2-64I 的携带情况。184 例对治疗有反应组中 CCR5Δ32 的携带率为 13%, 72 例无反应组中为 1.4%, 两者有显著差异; SDF1-3'A 在两组的携带率为 45.7% 和 34.7%, 无显著差异; CCR2-64I 的携带率因在两组中均很低而无统计意义。此外,抗 HIV 治疗中少数患者的超敏反应与宿主 HLA 基因多态性有

关。Abacavir 是一种有效的抗 HIV 逆转录酶抑制剂, 但约 5% 的用药者可出现较严重的超敏综合症。Mallal 等人^[68]研究发现, 等位基因 HLA-B*5701 在 18 例 Abacavir 超敏综合征患者中的携带率为 78%, 在 167 例 Abacavir 耐受者中仅为 2%; 同时携带 HLA- 难与共 B*5701, HLA-DR7 和 HLA-DQ3 的频率在超敏综合征患者为 72%, 耐受者中为零。在该研究中, HLA- 难与共 B*5701, HLA-DR7 和 HLA-DQ3 的共同存在对出现超敏综合症的阳性预测值为 100%, 阴性预测值为 97%。另外相继的研究也得出了类似的结果^[69,70]。因此, 在抗 HIV 治疗前检测某些宿主基因的多态性可有助于疗效及副作用的预测。此外, 由于对 HIV 入侵细胞及与宿主相互作用的理论, 针对阻断 HIV 与细胞接触的一系列合成药已在研制当中; 如 CD4 阻断剂 PRO- 542 和 BMS0806, CCR5 阻断剂 SCH-C, SCH-D, PRO- 140, UK-426 和 UK857, CXCR4 阻断剂 AMD-3100 和 gp41 介导的膜融合剂 T20 和 T1249。上述所有药物已进入临床实验阶段, T20 于 2003 年 3 月已通过美国 FDA 的批准^[15,71]。

3 结论

综合上述, 由于个体或群体遗传背景的不同, 可从不同水平影响 HIV/AIDS 的感染和病情进展过程。认识宿主的遗传变异在 HIV/AIDS 病程中的作用, 对在群体水平上无论从免疫学或病毒学角度观察和理解其发病机制意义重大; 对长远上预防和控制 HIV/AIDS 更为重要。近 10 年来的研究提示, 通过筛查个体某些基因, 如 CCR5, HLA 和 CCL3L2 基因的变异或拷贝数, 结合病毒本身的变异情况, 可预测个体对 HIV/AIDS 的易感性、病程进展及对药物或疫苗的反应情况; 从而更好地指导病情的监测、预测、治疗和药物及疫苗的研制, 发展个体化防治措施。虽然国际上有关宿主的遗传多态性与 HIV/AIDS 感染及进展关系的研究取得了很大的进展, 但大多数研究是在欧美白人和美国黑人中进行的; 而在占世界人口 1/4 的中国人人群中缺乏大样本系统研究。原因是群体遗传学研究涉及内容广、周期长、经费多; 如所需样本量较大, 同时需要相应的流行病问卷调查、高通量基因分型技术及统计分析等。可喜的是近年来该方面的研究已引起我国政府及科技界的重视, 有关的科研项目正在兴起。此外, 在进行这方面研究时, 我国学者除需借鉴已有的研究结果和病毒的自然感染过程外, 还应注意我国人群自己各民族遗传背景的不同;

设计出具有创新性的研究方案, 选出也许是本民族特有的候选基因, 进行系统性研究; 以便真正发现我国人群中与 HIV/AIDS 感染及进展相关的基因。

寻找和定位复杂疾病相关基因常用的两种途径是候选基因和全基因组扫描。全基因组扫描的优点是无需了解疾病的发病机制, 也无需假设哪些区域、哪些基因在疾病发生过程中起关键作用, 但需要高通量的技术及仪器设备, 费用昂贵; 候选基因扫描需要了解疾病的相关情况, 据此猜测最有可能在疾病发生中起关键作用的区域或基因, 进行扫描; 两者比较, 候选基因扫描经济、适用、省时。后一种方法更适用于我国国情。单核苷酸多态性扫描技术可直接扫描候选基因。单核苷酸多态性是最常见的基因组 DNA 序列变异, 人类基因组平均每 1000 个碱基就有一个 SNP。SNP 扫描对研究复杂疾病的遗传易感性及最终定位疾病易感基因是非常重要的。大多数 SNPs 存在于基因组的非编码区, 而在基因调控区及蛋白编码区, 尤其是引起氨基酸变化的 SNP 是重点研究对象, 这也就是功能 SNPs。以往所发现的 HIV/AIDS 相关基因变异大多为 SNPs, 均是通过候选基因的途径发现的。随着人类基因组单倍型图计划地完成, 通过扫描标签 SNPs, 即单体型方法(haplotype method), 结合候选基因方法, 可更快速地发现疾病基因。

致谢 感谢美国国立癌症研究所基因组多样性实验室 Cheryl Winkler 和 Mary Carrington 给与的文献支持。本工作为国家重点基础研究发展计划(批准号: 2005CB522903)资助项目。

参 考 文 献

- 1 Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science*, 1996, 273(5283): 1856—1862[DOI]
- 2 Nolan D, Gaudieri S, John M, et al. Impact of host genetics on HIV disease progression and treatment: New conflicts on an ancient battleground. *Aids*, 2004, 18(9): 1231—1240[DOI]
- 3 Romualdi C, Balding D, Nasidze I S, et al. Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Res*, 2002, 12(4): 602—612[DOI]
- 4 Winkler C, An P, O'Brien S J. Patterns of ethnic diversity among the genes that influence AIDS. *Hum Mol Genet*, 2004, 13 Spec No 1: R9—R19[DOI]
- 5 Reich D E, Schaffner S F, Daly M J, et al. Human genome sequence variation and the influence of gene history, mutation and recombination. *Nat Genet*, 2002, 32(1): 135—142[DOI]
- 6 Fortin A, Stevenson M M, Gros P. Susceptibility to malaria as a

- complex trait: Big pressure from a tiny creature. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(20): 2469—2478[DOI]
- 7 Kellam P, Weiss R A. Infectogenomics: Insights from the host genome into infectious diseases. *Cell*, 2006, 124(4): 695—697[DOI]
- 8 Weatherall D J. The phenotypic diversity of monogenic disease: lessons from the thalassemias. *Harvey Lect*, 1998, 94: 1—20
- 9 Parham P, Ohta T. Population biology of antigen presentation by MHC class molecules. *Science*, 1996, 272(5258): 67—74[DOI]
- 10 Griffiths D J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol*, 2001, 2(6): REVIEWS 1017.1—1017.5
- 11 de Groot N G, Otting N, Doxiadis G G, et al. Evidence for an ancient selective sweep in the MHC class gene repertoire of chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11748—11753[DOI]
- 12 Schliekelman P, Garner C, Slatkin M. Natural selection and resistance to HIV. *Nature*, 2001, 411(6837): 545—546[DOI]
- 13 de Silva E, Stumpf M P. HIV and the CCR5-Delta32 resistance allele. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 241(1): 1—12[DOI]
- 14 O'Brien S J, Moore J P. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol Rev*, 2000, 177: 99—111[DOI]
- 15 O'Brien S J, Nelson G W. Human genes that limit AIDS. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 565—574[DOI]
- 16 Liu R, Paxton W A, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 1996, 86(3): 367—377[DOI]
- 17 Sandford A J, Zhu S, Bai T R, et al. The role of the C-C chemokine receptor-5 Delta32 polymorphism in asthma and in the production of regulated on activation, normal T cells expressed and secreted. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(1): 69—73[DOI]
- 18 Zimmerman P A, Buckler-White A, Alkhatib G, et al. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: Studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial background, and quantified risk. *Mol Med*, 1997, 3(1): 23—36
- 19 Dean M, Jacobson L P, McFarlane G, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3561—3564
- 20 O'Brien S J, Dean M. In search of AIDS-resistance genes. *Sci Am*, 1997, 277(3): 44—51
- 21 Stephens J C, Reich D E, Goldstein D B, et al. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(6): 1507—1515[DOI]
- 22 Galvani A P, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Delta 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25): 15276—15279[DOI]
- 23 Smith M W, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science*, 1997, 277(5328): 959—965[DOI]
- 24 Shrestha S, Strathdee S A, Galai N, et al. Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2006, 193(1): 16—26[DOI]
- 25 Su B, Jin L, Hu F, et al. Distribution of two HIV-1-resistant polymorphisms (SDF1-3'A and CCR2-64I) in East Asian and world populations and its implication in AIDS epidemiology. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(4): 1047—1053[DOI]
- 26 Martin M P, Dean M, Smith M W, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science*, 1998, 282(5395): 1907—1911[DOI]
- 27 Winkler C, Modi W, Smith M W, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science*, 1998, 279(5349): 389—393[DOI]
- 28 Ioannidis J P, Rosenberg P S, Goedert J J, et al. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*, 2001, 135(9): 782—795
- 29 Liu H, Chao D, Nakayama E E, et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(8): 4581—4585[DOI]
- 30 An P, Nelson G W, Wang L, et al. Modulating influence on HIV/AIDS by interacting RANTES gene variants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(15): 10002—10007[DOI]
- 31 Modi W S, Goedert J J, Strathdee S, et al. MCP-1-MCP-3-Eotaxin gene cluster influences HIV-1 transmission. *AIDS*, 2003, 17(16): 2357—2365[DOI]
- 32 Duggal P, An P, Beaty T H, et al. Genetic influence of CXCR6 chemokine receptor alleles on PCP-mediated AIDS progression among African Americans. *Genes Immun*, 2003, 4(4): 245—250[DOI]
- 33 Shin H D, Winkler C, Stephens J C, et al. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(26): 14467—14472[DOI]
- 34 An P, Vlahov D, Margolick J B, et al. A tumor necrosis factor-alpha-inducible promoter variant of interferon-gamma accelerates CD4⁺ T cell depletion in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *J Infect Dis*, 2003, 188(2): 228—231[DOI]
- 35 Bream J H, Ping A, Zhang X, et al. A single nucleotide polymorphism in the proximal IFN-gamma promoter alters control of gene transcription. *Genes Immun*, 2002, 3(3): 165—169[DOI]
- 36 An P, Martin M P, Nelson G W, et al. Influence of CCR5 promoter haplotypes on AIDS progression in African-Americans. *Aids*, 2000, 14(14): 2117—2122[DOI]
- 37 Wang F S, Hong W G, Cao Y, et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 32(2): 124—130
- 38 Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science*, 2005, 307(5714): 1434—1440[DOI]
- 39 Julg B, Goebel F D. Susceptibility to HIV/AIDS: An individual characteristic we can measure? *Infection*, 2005, 33(3): 160—162[DOI]
- 40 Do H, Vasilescu A, Diop G, et al. Exhaustive genotyping of the CEM15 (APOBEC3G) gene and absence of association with AIDS progression in a French cohort. *J Infect Dis*, 2005, 191(2): 159—163[DOI]
- 41 Telenti A, Ioannidis J P. Susceptibility to HIV infection—disentangling host genetics and host behavior. *J Infect Dis*, 2006, 193(1): 4—6[DOI]
- 42 An P, Bleiber G, Duggal P, et al. APOBEC3G genetic variants and

- their influence on the progression to AIDS. *J Virol*, 2004, 78(20): 11070—11076[DOI]
- 43 Cooke G S, Hill A V. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(12): 967—977[DOI]
- 44 Hill A V, Allsopp C E, Kwiatkowski D, et al. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature*, 1991, 352(6336): 595—600[DOI]
- 45 Brahmajothi V, Pitchappan R M, Kakkanaiah V N, et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle*, 1991, 72(2): 123—132[DOI]
- 46 Visentainer J E, Tsuneto L T, Serra M F, et al. Association of leprosy with HLA-DR2 in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30(1): 51—59
- 47 Thio C L, Thomas D L, Goedert J J, et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. *J Infect Dis*, 2001, 184(1): 16—21[DOI]
- 48 Hohler T, Gerken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 1997, 26(3): 503—507[DOI]
- 49 Carrington M, O'Brien S J. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med*, 2003, 54: 535—551[DOI]
- 50 Carrington M, Nelson G W, Martin M P, et al. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*, 1999, 283(5408): 1748—1752[DOI]
- 51 O'Brien S J, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: A cautionary tale. *Trends Mol Med*, 2001, 7(9): 379—381[DOI]
- 52 Migueles S A, Sabbaghian M S, Shupert W L, et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2709—2714[DOI]
- 53 Costello C, Tang J, Rivers C, et al. HLA-B*5703 independently associated with slower HIV-1 disease progression in Rwandan women. *Aids*, 1999, 13(14): 1990—1991[DOI]
- 54 Altfeld M, Addo M M, Rosenberg E S, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *Aids*, 2003, 17(18): 2581—2591[DOI]
- 55 Kelleher A D, Long C, Holmes E C, et al. Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from HLA-B27-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med*, 2001, 193(3): 375—386[DOI]
- 56 den Uyl D, van der Horst-Bruinsma I E, van Agtmael M. Progression of HIV to AIDS: A protective role for HLA-B27? *AIDS Rev*, 2004, 6(2): 89—96
- 57 Kaslow R A, Rivers C, Tang J, et al. Polymorphisms in HLA class II genes associated with both favorable prognosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection and positive cytotoxic T-lymphocyte responses to ALVAC-HIV recombinant canarypox vaccines. *J Virol*, 2001, 75(18): 8681—8689[DOI]
- 58 Gao X, Nelson G W, Karacki P, et al. Effect of a single amino acid change in MHC class II molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med*, 2001, 344(22): 1668—1675[DOI]
- 59 Martin M P, Gao X, Lee J H, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet*, 2002, 31(4): 429—434
- 60 MacDonald K S, Fowke K R, Kimani J, et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000, 181(5): 1581—1589[DOI]
- 61 MacDonald K S, Embree J E, Nagelkerke N J, et al. The HLA A2/6802 supertype is associated with reduced risk of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis*, 2001, 183(3): 503—506[DOI]
- 62 Liu C, Carrington M, Kaslow R A, et al. Association of polymorphisms in human leukocyte antigen class I and transporter associated with antigen processing genes with resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2003, 187(9): 1404—1410[DOI]
- 63 Flepp M, Schiffer V, Weber R, et al. Modern anti-HIV therapy. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131(15-16): 207—213
- 64 Valdez H, Purvis S F, Lederman M M, et al. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy. *JAMA*, 1999, 282(8): 734[DOI]
- 65 Guerin S, Meyer L, Theodorou I, et al. CCR5 delta32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Aids*, 2000, 14(17): 2788—2790[DOI]
- 66 Wit F W, van Rij R P, Weverling G J, et al. CC chemokine receptor 5 delta32 and CC chemokine receptor 2 64I polymorphisms do not influence the virologic and immunologic response to antiretroviral combination therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Infect Dis*, 2002, 186(12): 1726—1732[DOI]
- 67 Bogner J R, Lutz B, Klein H G, et al. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. *HIV Med*, 2004, 5(4): 264—272[DOI]
- 68 Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*, 2002, 359(9308): 727—732[DOI]
- 69 Hetherington S, Hughes A R, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359(9312): 1121—1122[DOI]
- 70 Martin A M, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(12): 4180—4185[DOI]
- 71 Gulick R M. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(3): 186—193[DOI]

(2006-05-30 收稿, 2006-11-02 接受)