

关于我国艾滋病疫苗研发策略的建议*

中国科学院生命科学和医学学部

(北京 100864)

关键词 艾滋病疫苗,研发,建议

艾滋病是人类健康和全球公共卫生的最重大挑战,严重危害社会进步与经济增长。世界卫生组织(WHO)和联合国艾滋病规划署(UNAIDS)在2005年底公布,目前全球存活艾滋病和HIV感染者(HIV/AIDS)总人数已超过4 000万,已死亡的艾滋病病人累计超过了3 000万名。

至2005年12月底,我国累计报告HIV感染人数已超过14万,估计全国存活HIV/AIDS总数在65万人,每年新感染者约7万人。

当前我国艾滋病流行已出现经性传播迅速上升的新情况,全国疫情正处于从高危人群向一般人群扩散的关键时期,防治任务将更加繁重。

艾滋病的防治是一项长期的任务,战胜艾滋病必须依靠可持续发展的防治策略,只有同时开展以宣传教育和干预以及疫苗预防,人类才能最终战胜艾滋病。

一 国际艾滋病疫苗研发状况

目前国际上已进行了120个艾滋病疫苗的临床试验,而正在进行临床试验的艾滋病疫苗包括:29个I期临床试验,4个I/II期临床试验,3个II期临床试验和1个III期

临床试验;目前已完成的第一代抗体疫苗的III期临床试验以失败告终。第二个规模更大的艾滋病疫苗III期临床试验目前正在进行之中,其有效性有待于验证。

目前所研制的疫苗在理论上均难以克服艾滋病毒所带来的挑战。由于艾滋病毒基因的遗传多样性、基因的持续性突变免疫逃逸机制以及对艾滋病毒本身、艾滋病发病机制和机体防御机制的认识尚不完全清楚,因而使研发有效的艾滋病疫苗成为人类当今所面临的最为重大的挑战。

艾滋病疫苗20年未成功的主要原因除其是当前生物医学领域最大难题之一外,还存在着早期重视不够、投入不足,科研组织过于分散和缺乏合作等问题。WHO和美国NIH等主要防治和科研部门早期对艾滋病疫苗研究重视不够,投入力度严重不足。阻碍艾滋病疫苗发展的另一个原因是有限的资源过分分散,导致一方面许多队伍低水平重复过多,另一方面关键实验规模又过小。

为加速艾滋病疫苗的研发,国际上主要是欧美国家,政府加大了经费投入,加强科研机构之间的合作,支持以企业为主体的研发,并积极扩展国际合作。美国政府于1998年在NIH组建了疫苗研究中心(VRC)。2005年NIH又拿出3.5亿美元设立CHAVI计划即艾滋病疫苗免疫中心。该项目由杜克大学牵头、哈佛、牛津等著名大学参与,研究

* 本文为咨询报告摘要。咨询组成员有:中国科学院院士曾毅、殷伯勤、陈竺,中国工程院院士赵凯、闻玉梅,研究员邵一鸣、秦川、王佑春、阮力、吴小兵,教授金宁一、陈启民、孔维、季维智、陈凌
收稿日期:2006年8月9日

范围包括从基础、疫苗设计到 GMP 生产和临床试验的全过程, 试验现场远及非洲 5 国。这种新的机制很值得我国借鉴。

加拿大政府 2001 年也成立了疫苗和免疫治疗网络(Canvac), 该网络在不到 3 年时间内已成为国际艾滋病疫苗研究中的一支重要力量。

泰国在政府的主导下于上世纪 90 年代中期就在 WHO 的支持下建立了国家艾滋病疫苗规划, 成立了由政府牵头的协调委员会, 使泰国成为进行国际艾滋病疫苗临床实验和评价最多和最成功的国家, 在国家和 WHO 监控下既保护了本国受试人群的权益, 又吸纳了国际先进临床研究经验和巨额 (3—4 亿美元) 资金支持。

艾滋病疫苗也很快成为欧盟最大的生物医学科研项目。欧盟组织启动了欧洲艾滋病疫苗计划 (EuroVac), 21 个在各自领域内顶尖的实验室和其它国家的优秀研究团队一起形成了强大的疫苗联合研究团队。

二 我国艾滋病疫苗的研发状况

尽管我国艾滋病防治研究与国际先进水平还有很大差距, 但从国家“八五”计划开始组建国内队伍, 开展了 15 年的艾滋病病毒和艾滋病疫苗研究工作, 培养了多支有一定实力的研发队伍, 为我国参与国际艾滋病疫苗竞争积累了经验和资源。主要体现在以下方面:

(1) 大规模分子流行病学研究奠定了我国艾滋病疫苗研究的基础。自 90 年代起在国内系统地开展了大规模的全国 HIV 分子流行病学研究, 调查 HIV 感染者 5 000 多人, 摸清了中国 7 个 HIV 亚型的地理和人群分布, 建立了拥有 3 000 多个 HIV 流行株序列的基因库, 从中筛选了主要流行代表株 B' /C 重组亚型 CN54 毒株和 B' 亚型 RL42 毒株作为疫苗原型株 (这两类毒株占全国感染人群的 80%)。这些工作为国内多支艾滋

病疫苗研究队伍提供了基因克隆和序列资料, 有力推动了国内的研究工作。



(2) 初步建立了 HIV 疫苗生产的技术平台。“十五”期间, 国内多家生物制药企业, 如长春百克和北京生物制品研究所与上游研发团队紧密合作, 开展了 DNA 疫苗和病毒载体疫苗的生产工艺和质量控制方面的研究, 探索出了一套既适合我国生产条件又达到国家 GMP 标准并与国际接轨的生产工艺和质量控制标准。长春百克的 DNA+MVA 疫苗 I 期临床试验已完成。此外, 我国在天坛痘苗病毒载体疫苗、腺病毒载体疫苗、腺病毒相关病毒载体疫苗、仙台病毒载体疫苗、多肽表位疫苗、蛋白疫苗等方面的艾滋病疫苗临床前研究上均取得一定的进展。

三 我国研发艾滋病疫苗的潜在优势

(1) 具有集中力量办大事的制度优势。我国具有集中有效力量办大事的社会制度优势, 同时又具有充分发挥市场经济优化资源配置的市场机制。充分发挥这种制度上的复合优势是推动我国艾滋病疫苗研发工作的重要保障。

(2) 拥有适宜艾滋病疫苗临床评价的现场和基础资料。我国 HIV 流行现场因其高发病率和疾控网络的良好组织支持系统, 备受国际艾滋病疫苗领域的重视。在美国 NIH 和国家攻关课题的大力支持下, 我国在广西、四川和新疆完成了 3 个大规模吸毒人群的达到国际水准的队列研究。同时也培养出一支从事艾滋病研究的科技队伍。

(3) 拥有丰富的灵长类动物资源并初步

建立了 HIV 疫苗的灵长类实验基地。我国有丰富的灵长类动物资源,可以作为研究艾滋病疫苗的模式。

(4) 拥有大规模 GMP 生产的设施和企业。我国是全球最大规模的疫苗生产国,国内有许多大型骨干疫苗生产企业,完全可以用于国内外艾滋病疫苗大规模生产。这可成为我国参与国际计划如 GAVE 计划的重要贡献。

以上事实充分显示了我国学者具有自主创新的能力,如得到国家相应的支持是完全有能力参与国际竞争并为全球艾滋病疫苗的联合攻关做出中国团队的贡献。

四 我国 HIV 疫苗研发存在的主要问题

我国 HIV 疫苗研究尽管取得了一些成绩,但从总体上来说在国际上的影响力有限,而且试验的疫苗均没有我国的自主知识产权。造成这种现状的原因是多方面的,包括上游研发资金的投入严重不足,研究创新不够,队伍间缺乏合作,疫苗研发上下游脱节,致使完成研制的疫苗进入 GMP 生产和由生产走完临床报批的周期太长。同时国家科技政策对象疫苗这样的贯穿上下游的系统工程仍采用条块分割的资助方式,缺乏连续和跟踪的资助机制。

五 对国家艾滋病疫苗研发策略的建议

(一) 建立国家艾滋病疫苗发展战略和三个框架计划

为实现我国艾滋病疫苗研究跨越式的发展,建议尽快建立国家艾滋病疫苗研发策略(CNAVSP),其目的和工作任务是:依靠国家的资金和政策支持,全面统筹我国艾滋病疫苗研发工作,重新规划我国艾滋病疫苗研发的面上课题设置和攻关方向,指导成立作为重点和示范项目的计划,构建支持疫苗临床研究和产业化的各类基地,全面提高我国艾滋病疫苗的自主创新能力和高新技术的产业化进程,组织中国艾滋病疫苗研发队伍

参与国际合作,为人类最终攻克艾滋病疫苗做出中国的贡献。

国家艾滋病疫苗研发策略(CNAVSP)的规划应设立三个工作框架,一是基础与前沿技术,二是基地与平台建设,三是重点项目。基础与前沿技术项目按研究性质分为基础研究,应用基础研究和应用研究三个领域;基地与平台建设包括保证艾滋病疫苗临床试验顺利开展的三个主要技术平台,它们分别是支持临床前和临床试验研究的体外免疫测试核心、体内免疫测试(灵长类动物)核心和数据统计核心,进行临床试验疫苗生产的 GMP 中试基地和主要用于开展 II、III 级大规模疫苗评价的临床试验基地。CNAVSC 框架中最重要的是重点项目。建议按国际习惯用中国艾滋病疫苗计划 (China AIDS Vaccine Initiative, CAVI) 为其名称。CAVI 计划的是将我国自主创新艾滋病疫苗研究的核心资源和骨干队伍进行整合强强联合,形成从实验室研究、中试生产到临床试验的完整的疫苗研发系统,加速推进其进入临床试验,实现国家中长期规划制定的至 2010 年完成中国特色艾滋病疫苗的 III 期临床试验的目标。

CNAVSP 的 3 个工作框架各有侧重又相互支撑。这样我国艾滋病疫苗既能自主创新地独立发展又可胜任各类国际竞争,吸引国际资源与我开展疫苗合作和多中心临床评价。借助国际合作潮流的推动,实现跨越式的发展,既为全球攻克艾滋病疫苗做出中国的贡献,又能保证成功的疫苗组合中有我国的自主知识产权,使我国在未来疫苗领



域占据主动。

(二) 国家艾滋病疫苗研发策略的研发周期和预算

(1) 加大政府经费投入。经费不足是我国艾滋病疫苗研究研发存在的主要问题之一。建议国家设立艾滋病疫苗发展战略专项基金,大幅度增加经费的投入,5 年经费约需 10 亿元,年均 2 亿元。除国家投入外还应建立吸引地方配套经费、企业投入、社会捐助和国际合作渠道资金投入的机制,尤其是在中下游研究领域。

(2) 加大对自主创新环节的投入,充分调动企业积极性。政府资金应主要投向涉及知识产权归属的疫苗上游研究领域,以提高我国疫苗研究队伍的自主创新能力。其中应重点保证 CAVI 计划的资金需求,因为这是我国冲击国际艾滋病疫苗领域,保证未来成功的疫苗组合中有我国的一席之地的主要力量。在疫苗研发的基地建设上,各类疫苗测试和数据分析核心也都应由国家投入,因它们是为整个疫苗研发进行技术服务。疫苗的中试基地则应采取国家投入和企业配套相结合的方式。

(3) 实施课题分类资助。建议在国家艾滋病疫苗研发策略的面上项目中对研究课题给予分门别类。第一个门类即面上项目,是与艾滋病疫苗相关的各类研究,包括基础研究(针对疫苗免疫的科学问题)和应用基础研究(针对疫苗免疫的技术问题)。面上项目的资助周期一般为 2—3 年,个别针对重大科学问题或复杂技术问题的研究可延长至 4—5 年,课题资助强度应加大到每年 30—50 万。第二个门类是 CAVI 框架下的协同攻关。其是根据已定型的创新性设计,直接开展某型疫苗的研制工作,可分为三个阶段,即概念验证期(2 年)、临床前期(2—3 年)与临床期(2—5 年,视 I、II、III 期而定)。

组建中国艾滋病疫苗计划,重点支持上游艾滋病疫苗研究;调配资助资源,形成对不同阶段艾滋病疫苗研究的连续资助机制。

(三) 国家艾滋病疫苗发展战略的管理机制

(1) 国家艾滋病疫苗发展战略的领导和协调机制。为推动国家艾滋病疫苗发展战略工作,建议成立包括科技部、卫生部、药监局以及国家自然科学基金委等负责研制、使用和管理艾滋病疫苗的政府部门在内的联合委员会。该联委会应设在国务院防治艾滋病工作委员会之下,负责艾滋病疫苗这一事关防治艾滋病长远战略的专项工作向国艾委领导负责。

(2) 国家艾滋病疫苗发展战略的科学保障机制。建立常设的国家艾滋病疫苗研发专家委员会,就国家艾滋病疫苗发展战略的宏观规划提出建议草案,对研发进展进行科学的评估,对疫苗在艾滋病防治中的应用提出政策性意见。该专家委员会下可设 3 个分委会,分别负责对国家疫苗战略的 3 个工作框架研发项目的立项提出建议,对课题研究进展进行定期的科学评价,并就未来研发计划向联委会提出意见。

(3) 国家艾滋病疫苗发展战略的研究管理机制。在国家艾滋病疫苗发展战略的 3 个框架中的面上项目和基地建设中,各研究课题应实行课题负责人负责制。CAVI 框架则应设首席专家,实行首席专家负责制。

(4) 国家艾滋病疫苗发展战略的对外合作。国家艾滋病疫苗战略联合委员会及其专家委员会将作为组织国内外艾滋病疫苗研究的最高协调和科学指导机构,可统一协调国外艾滋病疫苗与我国进行的大规模技术的合作,包括我国艾滋病疫苗的研究能力,如 CAVI 团队开展的自主创新艾滋病疫苗研究、GMP 生产能力和试验现场资源等。