

Is an effective HIV vaccine feasible?

艾滋病疫苗突破需要颠覆性思维

谭曙光¹, 施一¹, 刘军², 高福^{1,2*}

1. 中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101;

2. 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 北京 102206

* 联系人, E-mail: gaof@im.ac.cn

2017-11-07 收稿, 2017-11-30 修回, 2017-12-04 接受, 2017-12-18 网络版发表

摘要 艾滋病疫苗研发仍然是一个世界性难题, 自艾滋病被发现以来, 科学界和产业界已经为此不懈努力了30余年. 艾滋病疫苗的研发经历了从以产生抗体为主要目标, 到以细胞免疫的产生为主要方向, 再到抗体和细胞免疫并重的艰辛历程. RV144疫苗部分保护效果的实现使人们看到了艾滋病疫苗成功研发的希望, 但目前对于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的保护性免疫机制仍存在诸多不足, 尤为重要的是, 病毒直接摧毁机体免疫细胞——CD4⁺ T细胞, 仍未找到HIV感染的“阿喀琉斯之踵”, 有效的艾滋病疫苗研发仍然面临着诸多不确定因素. 近年来, HIV感染长期不进展人群(long-term nonprogressors, LTNPs), 尤其是精英控制者中广谱中和抗体的发现及作用机制的研究极大推动了反向疫苗学的发展, 在基础研究方面已经取得了许多令人鼓舞的成果, 新的保护性T细胞亚群也不断被发现, 这些进展拓展了我们对HIV感染保护性免疫的认识, 为有效的HIV疫苗研发提供了新的方向. HIV疫苗研发困境既有病毒自身的原因, 也有思维认识及现有技术手段局限等因素, 要大胆尝试新方法新技术, 运用颠覆性科研思维开展HIV疫苗研发.

关键词 人类免疫缺陷病毒(HIV), 疫苗, 免疫, 颠覆性思维

当智能手机、互联网、人工智能给我们的生活带来翻天覆地的变革, 当靶向治疗、免疫治疗给肿瘤治疗带来无限可能和希望, 当天花病毒经过疫苗免疫早已被人类消灭, 我们愕然发现人类努力了30余年仍然没能在艾滋病疫苗领域取得实质性突破, 从而成为Science提出的125个最具挑战的问题之一. 自1981年被发现以来, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)已经造成全球范围内6000多万人感染和3000多万人死亡, 尽管经过几十年抗病毒药物的开发使得HIV已经逐渐变成一种可控的慢性疾病, 感染者可以长期带毒生存, 但有效预防HIV感染的疫苗仍未被开发出来, 这里的科学问题很多, 但最根本的还是人类对病毒与宿主免疫

本质的认识有限.

1 究竟什么是疫苗

疫苗是一类能够引起机体免疫反应应答的生物制剂, 通常为蛋白、多糖或核酸, 以单一成分或含有有效成分的复杂颗粒形式, 或通过活的减毒致病原或载体, 进入机体后产生破坏或抑制致病原的特异性免疫应答来预防或治疗疾病, 或达到特定医学目的.

通过接种低风险的灭活疫苗、减毒活疫苗或亚单位疫苗激发体内产生针对特定病原的特异性免疫反应, 进而保护个体能够预防特定病原感染, 是目前人类对抗传染病的最有效手段之一. 中医书籍《医宗金鉴》记载, 早在16世纪(我国明朝), 我国民间就已经出现了“鼻苗”, 通过使用人痘预防天花的方法. 18世

引用格式: 谭曙光, 施一, 刘军, 等. 艾滋病疫苗突破需要颠覆性思维. 科学通报, 2018, 63: 9–15

Tan S G, Shi Y, Liu W J, et al. HIV vaccine development needs unconventional and creative approach (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 9–15, doi: 10.1360/N972017-01165

纪末,英国医生爱德华·詹纳通过科学系统的研究,证明接种牛痘能够预防天花,并在全世界范围内得到推广,从而开启了近代免疫学的发展历程,爱德华·詹纳也由此被誉为“免疫学之父”。1980年,世界卫生组织(WHO)宣布全球范围内消灭天花,天花成为第一个因为疫苗接种而被消灭的传染病。除天花外,乙肝、白喉、破伤风、甲肝、百日咳、脊髓灰质炎、麻疹、乙型脑炎、流行性腮腺炎等疫苗都被成功开发出来,目前已经实现计划免疫,对传染病的防控发挥了不可替代的作用。一直被称为中国“国病”的乙型肝炎也通过疫苗接种得到了有效遏制。不仅如此,近年来,寨卡病毒、埃博拉病毒和禽流感病毒等新发突发传染病相关疫苗的研发也在顺利进行当中。这些不断被突破的疫苗似乎在告诉人们,可怕的传染病将很快得到有效的预防和控制。然而,在一些重要传染病面前,我们仍然束手无策,疫苗的成功研发困难重重,艾滋病疫苗便是其中最为典型的代表。

2 对HIV感染保护性免疫的认识

机体免疫系统由天然免疫和获得性免疫组成,获得性免疫包括体液免疫和细胞免疫。免疫记忆是获得性免疫的特性,同时也构成了疫苗免疫后持续性保护的基础。HIV病毒主要感染CD4⁺ T细胞,而CD4⁺ T细胞对机体免疫反应的产生、维持及免疫记忆都具有重要作用。天然免疫系统能够通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)识别HIV感染,进而募集一系列免疫细胞反应,对于控制HIV感染及获得性免疫反应的产生具有重要意义^[1]。尽管如此,天然免疫的激发在疫苗研发过程中并未受到足够的重视。鉴于天然免疫对于获得性免疫有着重要的调节作用,对于疫苗免疫效果具有重要影响,在今后的HIV疫苗研发过程中应该受到关注。

现有HIV疫苗研发处于困境的一个重要原因,在于目前的研究尚未完全明确什么样的细胞免疫和/或体液免疫能够对HIV感染提供有效的免疫保护,并控制HIV感染后的疾病进展。由于目前仍然缺乏能够完全模拟人体感染HIV病理反应及疾病进展的动物模型,对HIV感染保护性免疫的研究造成了一定的障碍,而少量的HIV感染长期不进展人群的存在为我们研究HIV感染保护性免疫的特征提供了重要参考^[2]。HIV感染长期不进展一般定义为HIV感染者在不接受抗病毒治疗的情况下,至少5年内能够长期维持<50

病毒拷贝数/mL血浆的低病毒载量,CD4⁺ T细胞水平持续稳定^[2]。对于HIV感染LTNPs和HIV感染进展人群免疫反应水平和特征的比较研究,为我们深入理解HIV保护性免疫提供了重要信息。

研究表明,LTNPs中HIV特异性的多功能CD4⁺ T细胞频率显著高于HIV感染进展人群,提示多功能CD4⁺ T细胞在HIV感染保护中可能具有重要作用。CD8⁺ T细胞由于能够直接杀伤HIV感染的细胞,被认为在HIV感染控制过程中发挥了关键作用,LTNP人群中HLA-B*5701比例显著高于基础人群比例(美国白种人)的事实提示CD8⁺ T细胞在HIV感染控制中的重要作用^[2]。此外,猴免疫缺陷病毒(Simian immunodeficiency virus, SIV)感染模型的研究明确表明CD8⁺ T细胞的缺失能够导致SIV病毒水平的显著升高^[3]。然而,HIV感染进展人群中同样含有较高水平的HIV特异性CD8⁺ T细胞^[4]。进一步研究提示,HIV病毒特异性CD8⁺ T细胞的多功能特征而非数量水平决定了HIV感染后的疾病进程^[5-7]。CD8⁺ T细胞的功能特征包含多方面信息,包括T细胞表面分化相关分子表达、T细胞受体(TCR)多态性、T细胞活化阈值及分泌细胞因子特性、抗病毒活性等。在LTNP群体中存在更多的多功能CD8⁺ T细胞,表明这一类T细胞在HIV感染疾病进程控制过程中发挥了重要作用^[8,9]。然而,这些CD8⁺ T细胞的功能特性究竟是HIV感染进程控制的“因”还是“果”目前尚存在争议。但是一个事实是清楚的,HIV感染破坏了CD4⁺ T细胞,使其逐渐耗竭而使感染者容易继发机会性感染或其他疾病而导致死亡;CD8⁺ T细胞尽管不是HIV病毒直接靶细胞,但其单独作用不足以清除HIV感染。

中和抗体,尤其是广谱中和抗体的存在被认为是LTNP群体得以成功控制疾病进程的关键因素之一,因此,能否诱导大量广谱中和抗体的产生目前被认为是HIV疫苗研发的关键^[10]。目前,通过结构生物学手段已经解析了多个HIV广谱中和抗体的作用位点,发现其主要分布在HIV病毒表面糖蛋白Env抗原的5个区域,即CD4结合区域、V1V2区域、V3区域、gp120-gp41接合面区域和胞外近膜区域^[11-13]。广谱中和抗体作用位点的鉴定为反向疫苗学设计提供了重要思路 and 方向。VRC01是最具代表性的广谱中和性抗体,能够靶向Env抗原的CD4受体结合区域,阻断HIV与受体CD4之间的结合,进而抑制HIV病毒入侵CD4⁺ T细胞,体外实验表明其能够中和目前90%以

上的HIV流行株^[14,15]。目前,美国国立卫生研究院(NIH)下属的国立过敏反应与传染病研究所(NIAID)正在组织开展Ⅱ期临床试验,通过多次注射VRC01抗体来验证过继性广谱中和抗体能否降低HIV感染风险(美国临床试验注册号: NCT02568215, NCT-02716675)^[16]。广谱中和抗体的产生是病毒与中和抗体在病人体内长期共同进化的结果,在此过程中,HIV病毒变异与中和抗体的产生和成熟不断博弈,轮番上演“中和抗体抑制”-“突变逃逸”-“新的中和抗体抑制”过程,一般需要经过2~4年甚至更久的时间才能在15%~20%的个体中产生能够对多种变异毒株具有广谱中和活性的抗体^[17,18]。然而,目前开发的疫苗在临床研究中都不能有效激发机体产生大量的广谱中和抗体。

除中和抗体外,依赖于抗体依赖的细胞杀伤效应(ADCC)发挥抗病毒作用的非中和抗体的存在对于HIV感染后的疾病控制也具有重要意义,而非中和抗体与中和抗体,尤其是广谱中和抗体在HIV感染疾病进程中的产生和成熟过程及其对HIV感染控制的意义目前仍未完全明晰^[19]。摆在我们面前的一个更为重要科学问题在于,尽管在一些HIV阳性个体中存在广谱中和抗体,但不是所有体内存在广谱中和抗体的个体都能够保持长期不进展,而这些广谱中和抗体为什么不能发挥清除病毒、彻底保护HIV阳性人群呢?

3 HIV疫苗发展历程及当前研发方向

在过去30年,HIV疫苗研发经历了3个阶段:第一阶段,疫苗研发以激发体液免疫的产生为主要目标,利用现有成功的疫苗开发技术,以Vaxgen公司的AIDSVAX B/B和AIDSVAX B/E为代表,其Ⅲ期临床试验的失败提示只有抗体免疫不能对HIV感染提供足够的免疫保护^[20,21];第二阶段,疫苗开发以激发T细胞免疫反应为主要目标,以默克公司和美国NIH的MRKAd5 HIV为代表,Ⅲ期临床试验表明该疫苗不仅不能对HIV感染产生有效的免疫保护,还有增加HIV感染几率的风险,表明只有T细胞免疫也不能提供有效的免疫保护^[22,23];第三阶段,疫苗开发以同时激发体液免疫和细胞免疫为目标,以Vaxgen公司AIDSVAX B/E和Aventis Pasteur公司的痘病毒载体疫苗联合组成的RV144疫苗为代表,在Ⅲ期临床研究中表现出31.2%的保护效率,尽管保护效果并不尽如人意,但RV144是目前开发的HIV疫苗中唯一一个

明确的在一定比例的人群中产生有效的免疫保护效果的疫苗,为我们认识HIV疫苗保护性免疫和进一步的疫苗研发提供了宝贵的经验,但仍不足以产生有效的人群保护^[24,25]。

尽管HIV疫苗研发道路曲折,目前仍有多个HIV疫苗在开展Ⅱ/Ⅲ期临床研究。美国NIH与南非卫生部及大型跨国药企合作实施P5计划(Pox Protein Public Private Partnership),以RV144的部分成功经验为基础,在南非开展RV144疫苗(所用疫苗抗原来自南非HIV流行株)的重复试验(HVTN 702)^[26]。强森公司以非复制型Ad26病毒为载体的HIV-V-A004/APPROACH疫苗在开展Ⅱb期临床试验^[27]。另外还包括中国疾病预防控制中心开发的DNA复制型痘病毒(rTV)载体联合Ⅱb期临床试验^[28]。这些临床研究的开展将为新一代疫苗的开发提供重要的参考信息。

近年来,广谱中和抗体的发现及结合位点的解析促进了反向疫苗学的发展,反向疫苗学从微生物基因组或蛋白质组出发,利用生物信息学、免疫学等相关技术手段,筛选和鉴定出具有一定免疫原性特征的蛋白质,作为疫苗抗原。目前已经开发了多种策略进行HIV反向疫苗学设计,使疫苗能够更多地产生广谱中和抗体。这些策略包括:设计广谱中和抗体靶向的最小抗原表位作为免疫原;通过突变设计结构更为稳定的三聚体Env抗原,以BG505 SOSIP gp140三聚体疫苗为代表^[29]。目前,人们通过反向疫苗学对广谱中和抗体的产生和演化过程进行了多项研究,并实现了一定的突破,对我们理解广谱中和抗体的产生和进一步疫苗研发提供了重要信息。以BG505 SOSIP三聚体疫苗为基础,通过不同突变水平的BG505 SOSIP疫苗序贯免疫广谱中和抗体PGT121前体基因的转基因小鼠,能够在小鼠体内诱导产生针对V3保守区的广谱中和抗体^[29~32]。广谱中和抗体的产生和成熟需要胚系B细胞的分化和成熟,而这个过程需要活化的T细胞免疫环境。肿瘤免疫检查点阻断疗法的成功表明通过调节免疫检查点信号能够打破免疫耐受,激活型免疫检查点抗体在人乳头瘤病毒(HPV)疫苗开发中已经被证实能够产生具有更好保护效果的细胞免疫应答,由此推测激活型免疫检查点抗体对HIV广谱中和抗体胚系B细胞的分化和成熟过程可能也具有重要作用,因此结合免疫检查点阻断疗法可能会给疫苗设计或免疫方案提供重要思路^[33]。

尽管中和抗体作为HIV感染防御的重要防线对

疫苗效果起关键作用,可是T细胞免疫对于清除被感染细胞及抑制病毒复制等也具有重要作用.因此,在新型HIV疫苗开发过程中,T细胞免疫的产生也是一个重点环节.过去的T细胞疫苗尽管在疫苗接种后能够产生一定水平的T细胞免疫反应,但这并不能对HIV感染提供有效的免疫保护.最近几年,美国Piker及其团队利用巨细胞病毒(CMV)载体构建了一个包括除 vif 基因外所有SIV基因的疫苗,RhCMV68.1,通过在非人灵长类动物模型中的研究发现,尽管该疫苗并不能阻止SIV病毒感染,但令人意外的是该疫苗免疫后55%的动物体内SIV病毒被完全清除^[34,35].通过进一步研究表明,发挥作用的是非常规的II类主要组织相容性复合物(MHC-II)类限制性或MHC-E限制性的 $CD8^+$ T细胞^[36,37].尽管在人体临床研究中的效果仍存在悬念,但这一研究拓展了我们对于抗病毒感染T细胞免疫的认识,为新型HIV疫苗的开发提供了重要方向.

4 HIV疫苗开发困境和关键科学问题

自HIV发现至今的30多年时间里,全球科学家和产业界从未停止进行HIV疫苗开发,虽屡战屡败,仍屡败屡战.从体液免疫到细胞免疫再到两者并重,从亚单位疫苗到DNA疫苗再到病毒载体疫苗直至反向疫苗学的新设计等,HIV疫苗设计的各种尝试不可谓不广.然而,我们仍未能开发出普遍有效的HIV疫苗.HIV疫苗的开发瓶颈是多方面的,既有病毒自身的原因,也有思维认识及现有技术手段局限等因素.

HIV病毒感染与其他病毒相比较有其自身显著的特点,导致疫苗研发相对其他病毒要更加困难.首先,HIV病毒直接感染 $CD4^+$ T细胞,这直接导致了感染后机体免疫机能的损伤,对特异性抗体的产生及 $CD8^+$ T细胞免疫的功能及分化等均造成不利影响.另一方面,HIV病毒慢性感染条件下的高频率变异以及多种免疫逃逸策略,使得HIV病毒感染后机体免疫系统对HIV感染控制能力明显不足.再次,HIV病毒特殊的复制周期使其能够在体内形成不易被清除的病毒储存库,使得病毒完全清除非常困难.不仅如此,不排除HIV病毒感染还有一些目前尚未明晰的免疫逃逸及病毒清除障碍,HIV病毒的这些特性使得针对其开发预防性疫苗充满挑战,传统思维很难研发出“经典”疫苗.

目前我们对于什么样的抗体和/或免疫细胞能够

提供对HIV感染有效的免疫保护,以及通过哪种手段来获得这些持久的保护性免疫,仍然没有完全明晰.尽管通过LTNP人群的队列研究发现了一些线索,多个研究都明确表明大量广谱中和抗体的存在对于控制HIV感染后疾病进展具有重要意义,然而这些广谱中和抗体是如何经过体内胚系B细胞筛选、分化、成熟产生的,什么样的抗原及免疫途径或策略能够激发出足够的、有效的、持久的广谱中和抗体,这些关键的科学问题仍未阐明.此外,哪些 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ T细胞免疫反应特性是与HIV感染的疾病进展控制相关的,而这些特征与HIV感染疾病进程的因果关系如何、如何能够突破HIV感染的免疫耐受和免疫逃逸产生广谱保护性T细胞免疫等,这些重要机制仍尚待解决.

不仅如此,能够精确模拟人体感染后病理反应及疾病进展的动物模型的缺失仍然是HIV疫苗研发的一个关键性障碍,因此,新型HIV感染动物模型的建立对HIV疫苗的研发具有重要意义.

5 结束语

在人类与肿瘤经历了长期的斗争后,终于发现了肿瘤的“阿喀琉斯之踵”,推动了近年来蓬勃发展的肿瘤免疫治疗,为人类最终征服肿瘤带来了希望.肿瘤免疫治疗的成功也让人们认识到了机体免疫系统的强大力量.然而,在人类与HIV战斗的30余年的时间里,仍然没有找到HIV感染的“阿喀琉斯之踵”.机体免疫系统高度复杂,我们对于HIV感染的免疫保护机制仍然有很多未知,需要投入大量的资源和时间去完全搞清楚这些机制.HIV疫苗研发能否突破现有的科研思维和研发思路是其成功的关键,因此,我们要大胆尝试新方法新技术,基因编辑、细胞治疗、免疫治疗等相关技术和思路都可能为HIV疫苗开发提供参考,需要运用颠覆性科研思维来进行HIV疫苗研发.

回顾历史,当人类对于病原细菌束手无策时,弗莱明的偶然发现导致了青霉素的发明,而后各种抗生素层出不穷,这在当时就是一种颠覆性思维;詹纳对于疫苗、免疫的科学发现也是源于细心的观察而导致的有悖于传统认知的发现.因此,艾滋病疫苗的成功开发可能也需要这样的一个“偶然”机会的到来,或许这种“疫苗”与经典疫苗没有任何关系,甚至不能被称为是“疫苗”,而是需要一个新名词来定义它.创造需要新思维,创新需要新胆略.

参考文献

- 1 Altfeld M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 2015, 16: 554–562
- 2 Migueles S A, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: Clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA*, 2010, 304: 194–201
- 3 Schmitz J E, Kuroda M J, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8⁺ lymphocytes. *Science*, 1999, 283: 857–860
- 4 Hersperger A R, Migueles S A, Betts M R, et al. Qualitative features of the HIV-specific CD8⁺ T-cell response associated with immunologic control. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011, 6: 169–173
- 5 Bailey J R, Williams T M, Siliciano R F, et al. Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B*57⁺ elite suppressors despite CTL escape mutations. *J Exp Med*, 2006, 203: 1357–1369
- 6 Deng K, Perteau M, Rongvaux A, et al. Broad CTL response is required to clear latent HIV-1 due to dominance of escape mutations. *Nature*, 2015, 517: 381–385
- 7 Goulder P J, Brander C, Tang Y H, et al. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature*, 2001, 412: 334–338
- 8 Almeida J R, Price D A, Papagno L, et al. Superior control of HIV-1 replication by CD8⁺ T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover. *J Exp Med*, 2007, 204: 2473–2485
- 9 Chen H, Ndhlovu Z M, Liu D F, et al. TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 2012, 13: 691–700
- 10 Haynes B F, Verkoczy L. AIDS/HIV. Host controls of HIV neutralizing antibodies. *Science*, 2014, 344: 588–589
- 11 Burton D R, Mascola J R. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 2015, 16: 571–576
- 12 Klein F, Mouquet H, Dosenovic P, et al. Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. *Science*, 2013, 341: 1199–1204
- 13 West A P, Scharf L Jr, Scheid J F, et al. Structural insights on the role of antibodies in HIV-1 vaccine and therapy. *Cell*, 2014, 156: 633–648
- 14 Wu X, Yang Z Y, Li Y, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science*, 2010, 329: 856–861
- 15 Zhou T, Georgiev I, Wu X, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science*, 2010, 329: 811–817
- 16 Bar K J, Sneller M C, Harrison L J, et al. Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2037–2050
- 17 Wu X, Zhang Z, Schramm C A, et al. Maturation and diversity of the VRC01-antibody lineage over 15 years of chronic HIV-1 infection. *Cell*, 2015, 161: 470–485
- 18 Hraber P, Seaman M S, Bailer R T, et al. Prevalence of broadly neutralizing antibody responses during chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2014, 28: 163–169
- 19 Haynes B F, Gilbert P B, McElrath M J, et al. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1275–1286
- 20 Flynn N M, Forthal D N, Harro C D, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2005, 191: 654–665
- 21 Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis*, 2006, 194: 1661–1671
- 22 Buchbinder S P, Mehrotra D V, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): A double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*, 2008, 372: 1881–1893
- 23 Duerr A, Huang Y, Buchbinder S, et al. Extended follow-up confirms early vaccine-enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step Study). *J Infect Dis*, 2012, 206: 258–266
- 24 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2209–2220
- 25 Robb M L, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, et al. Risk behaviour and time as covariates for efficacy of the HIV vaccine regimen ALVAC-HIV (vCP1521) and AIDSVAX B/E: A post-hoc analysis of the Thai phase 3 efficacy trial RV 144. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 531–537

- 26 Lazarus E M, Otwombe K, Adonis T, et al. Uptake of genital mucosal sampling in HVTN 097, a phase 1b HIV vaccine trial in South Africa. *PLoS One*, 2014, 9: e112303
- 27 Barouch D H, Alter G, Broge T, et al. Protective efficacy of adenovirus/protein vaccines against SIV challenges in rhesus monkeys. *Science*, 2015, 349: 320–324
- 28 Liu Q, Li Y, Luo Z W, et al. HIV-1 vaccines based on replication-competent Tiantan vaccinia protected Chinese rhesus macaques from simian HIV infection. *AIDS*, 2015, 29: 649–658
- 29 Sanders R W, van Gils M J, Derking R, et al. HIV-1 VACCINES. HIV-1 neutralizing antibodies induced by native-like envelope trimers. *Science*, 2015, 349: aac4223
- 30 Escolano A, Steichen J M, Dosenovic P, et al. Sequential immunization elicits broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies in Ig knockin mice. *Cell*, 2016, 166: 1445–1458
- 31 Steichen J M, Kulp D W, Tokatlian T, et al. HIV vaccine design to target germline precursors of glycan-dependent broadly neutralizing antibodies. *Immunity*, 2016, 45: 483–496
- 32 Tian M, Cheng C, Chen X J, et al. Induction of HIV neutralizing antibody lineages in mice with diverse precursor repertoires. *Cell*, 2016, 166: 1471–1484
- 33 Bartkowiak T, Singh S, Yang G J, et al. Unique potential of 4-1BB agonist antibody to promote durable regression of HPV+ tumors when combined with an E6/E7 peptide vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E5290–E5299
- 34 Hansen S G, Ford J C, Lewis M S, et al. Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. *Nature*, 2011, 473: 523–527
- 35 Hansen S G, Piatak M, Ventura A B, et al. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature*, 2013, 502: 100–104
- 36 Hansen S G, Sacha J B, Hughes C M, et al. Cytomegalovirus vectors violate CD8⁺ T cell epitope recognition paradigms. *Science*, 2013, 340: 1237874
- 37 Hansen S G, Wu H L, Burwitz B J, et al. Broadly targeted CD8(+) T cell responses restricted by major histocompatibility complex E. *Science*, 2016, 351: 714–720



高福

中国科学院院士，现任中国疾病预防控制中心主任，中国科学院大学医学院院长，中国生物工程学会理事长，中华医学会副会长等。主要从事新发、突发传染病分子流行病学及动物源性病原微生物跨种间传播机制、T 细胞免疫应答等基础研究方面的研究，在 *Cell*, *Nature*, *Science*, *Lancet*, *N Engl J Med*, *Proc Natl Acad Sci USA*, *Nat Struct Mol Biol* 等在内的 SCI 国际刊物上发表论文 400 余篇。2005, 2011 连续两次担任国家“973”计划首席科学家，国家自然科学基金委员会“病原微生物与宿主互作”创新研究群体带头人。国家杰出青年科学基金获得者，曾获得全国杰出科技人才奖、吴阶平-保罗·杨森医学药理学奖、何梁何利基金科学与技术进步奖、中国科学院杰出成就奖、谈家桢生命科学创新奖与成就奖、日本日经亚洲奖等。

HIV vaccine development needs unconventional and creative approach

Shuguang Tan¹, Yi Shi¹, William J. Liu² & George F. Gao^{1,2*}

¹ CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

² National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

* Corresponding author, E-mail: gaof@im.ac.cn

Development of vaccines against human immunodeficiency virus (HIV) is yet a challenging problem worldwide. Since its discovery, scientists and business experts have struggled to develop both protective and therapeutic vaccines for over 30 years. Vaccines have played central roles in protection of multiple pathogens and smallpox has been completely eliminated because of the application of vaccines. However, the development of HIV vaccine has long been a well-known problem worldwide. The focus of strategies in HIV vaccine development has experienced from mainly the production of humoral immune response, then mainly cellular immune response, and recently stressing on both humoral and cellular immune responses. HIV vaccine development is still one of the most challenging problems worldwide.

Though partial protection from RV144 has shown a glimmer of hope for successful HIV vaccine development, our understanding of protective immune against HIV infection remains less understood and successful HIV vaccine development is yet full of uncertainties. Host immune system consists of both innate immunity and adaptive immunity. Cellular immune, constituted by both CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and humoral immune responses have formed host adaptive immune system. T cells were found to be critical for control of disease progression after HIV infection. However, CD4⁺ T cells are the main target of HIV infection, resulting the impairment of host immune responses against HIV thereafter. Recent findings revealed that the functionality of HIV specific T cell responses may contributed more to the control of disease progression than responsive quantity. Additionally, multiple protective T cell subpopulations have also been identified which provided new directions for future HIV vaccine development. In recent years, the identification and mechanism study of broadly neutralizing antibodies in long-term nonprogressors (LTNPs) have dramatically promoted the progression of structure-based reverse vaccinology. Preliminary studies have shown promising protective efficacy in animal studies with HIV vaccines designed to produce mainly broadly neutralizing antibodies. The production of broadly neutralizing antibodies in LTNPs is a result of long-term virus-host immune adaption. However, our knowledge about how do the broadly neutralizing antibodies developed in LTNPs is still limited, which has restricted the design of HIV vaccines to mainly produce broadly neutralizing antibodies.

The difficulties of HIV vaccine development consist of multiple aspects from both HIV itself and virus-host interaction, which has also made it more difficult than the other pathogens. Direct infection of immune cells and subsequent impairment of HIV specific immune responses, high mutation rates and multiple immune escape strategies, and formation of latent virus reservoir have all contributed to the difficult situation of HIV vaccine development. Moreover, limitations of the current understanding of protective immunity after HIV infection and available technologies nowadays may also contributed a lot. New methods and technologies which have shown promising therapeutic efficacies in dealing with other diseases should be applied to HIV vaccine design, such as gene-editing, immune therapy, and so on. Innovative strategies and creative thinking should be stressed to overcome current limitations and may lead to successful development of HIV vaccines in the future.

human immunodeficiency virus (HIV), vaccine, immunology, creative approach

doi: 10.1360/N972017-01165