

# HIV

## ——善于越狱的罪犯

HIV病毒肽段（viral peptide）的变异不仅可以帮助它躲避细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）的杀伤作用，还能帮助它与免疫细胞的免疫球蛋白样转录物受体（immunoglobulin-like transcript receptor, ILT）结合，抑制免疫细胞的成熟过程以及免疫反应性。

**H**IV有多套方案可以击败人体的免疫系统。例如，HIV病毒可以通过突变，使其能被机体免疫细胞TCR受体识别的MHC-I型抗原肽段发生改变，从而逃避机体细胞毒性T淋巴细胞的识别和杀伤作用。不过，人们到目前为止还不清楚HIV病毒抗原肽段的突变是否也会影响到它和其它MHC-I型抗原受体，例如杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR）或ILT受体等的结合。

Lichterfeld 等人在《试验医学杂志》（*Journal of Experimental Medicine*）上发表的一篇报道称，HIV病毒通过突变不仅可以逃避CTL细胞的杀伤，同时也能增强HIV病毒与单核粒细胞（myelomonocytic cell）上抑制性受体ILT4的亲合力，从而抑制这些细胞的功能。

在Lichterfeld 等人的研究中，他们发现，HLA-B2705<sup>+</sup>的HIV感染患者体内，一种叫做HLA-B2705限制性HIV抗原（HLA-B2705-restricted HIV epitope）经常发生突变。该抗原的第6位氨基酸经常发生突变，从亮氨酸突变成甲硫氨酸（L6M）。使用HLA-B2705<sup>+</sup>，HIV急性感染期患者体内的CTL细胞研究发现，这种突变不会影响该抗原和HLA-B2705的结合，但被机体识别的几率没有野生型那么高。该现象表明，这种突变可能就是HIV病毒逃避机体CTL细胞杀伤的一种机制。

为了弄清楚这种L6M突变是否也会影响到该抗原被机体其它MHC-I型抗原受体识别，Lichterfeld小组构建了一个荧光标记的HLA-B2705五聚体分子，该分子能与HIV病毒野生型抗原结合，也能与突变型抗原结合。试验发现，该五聚体分子不论是

与哪种HIV病毒抗原结合都无法被HLA-B2705<sup>+</sup>患者体内的自然杀伤细胞（natural killer cell）或淋巴细胞识别、结合。该现象表明，这些细胞都有需要依赖TCR的免疫受体识别途径，例如KIR途径或ILT2途径等。不过，上述两种五聚体分子都能与单核细胞（monocytes）或树突状细胞（dendritic cells, DC）结合，并且发现装配有突变型抗原的五聚体分子的亲和力比野生型抗原分子的要高3倍。试验还发现，这种结合作用可以被ILT4受体特异性的封闭抗体所抑制，表明单核粒细胞（myelomonocytic cell）表达的ILT4受体分子在其中也发挥了作用。

接下来，Lichterfeld等人又揭示了重要的一点，即突变型抗原与ILT4受体的亲和力增强具有重要意义。未成熟的单核细胞衍生的树突状细胞（monocyte-derived DC, MDDC）如果与突变型抗原接触后，哪怕在能诱导其成熟的培养条件下，也不能大量表达共刺激分子和成熟分子，也就是说，细胞的成熟过程被抑制了，而野生型抗原并没有表现出这种抑制细胞成熟的作用。将未成熟的MDDC细胞与HLA-B2705<sup>+</sup>抗原呈递细胞共同培养，结果证实了突变型抗原的确可以抑制MDDC细胞成熟，而野生型抗原不行。同时还通过ILT4基因敲除试验证明，该抑制过程需要ILT4分子参与。

综上所述，Lichterfeld等人的研究发现了一条HIV病毒逃避机体免疫网络的新机制，即HIV病毒不仅通过突变直接逃脱CTL细胞的杀伤作用，更能通过突变抑制单核细胞的成熟，从而抑制其功能。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200801/nri2246.html>