

# 广谱中和抗体和艾滋病疫苗

高峰

Duke University

吉林大学

艾滋病疫苗国家工程实验室

# 艾滋病—人类的一个新的传染病

1981 首次报道艾滋病病例

1983 确定人类免疫缺陷病毒(HIV)是导致  
艾滋病的病因

全球 (WHO 2018):

3800万人感染HIV

170万新发HIV感染者

中国:

85万人感染HIV 2.2%

8万新发HIV感染者 4.7%

# 艾滋病的治疗和预防

- 治疗

- 最成功的抗病毒治疗典例

- 30多种药物: 5种不同靶位

- 鸡尾酒疗法: 检测不到血浆病毒

- 病人的寿命仅比正常人少10年

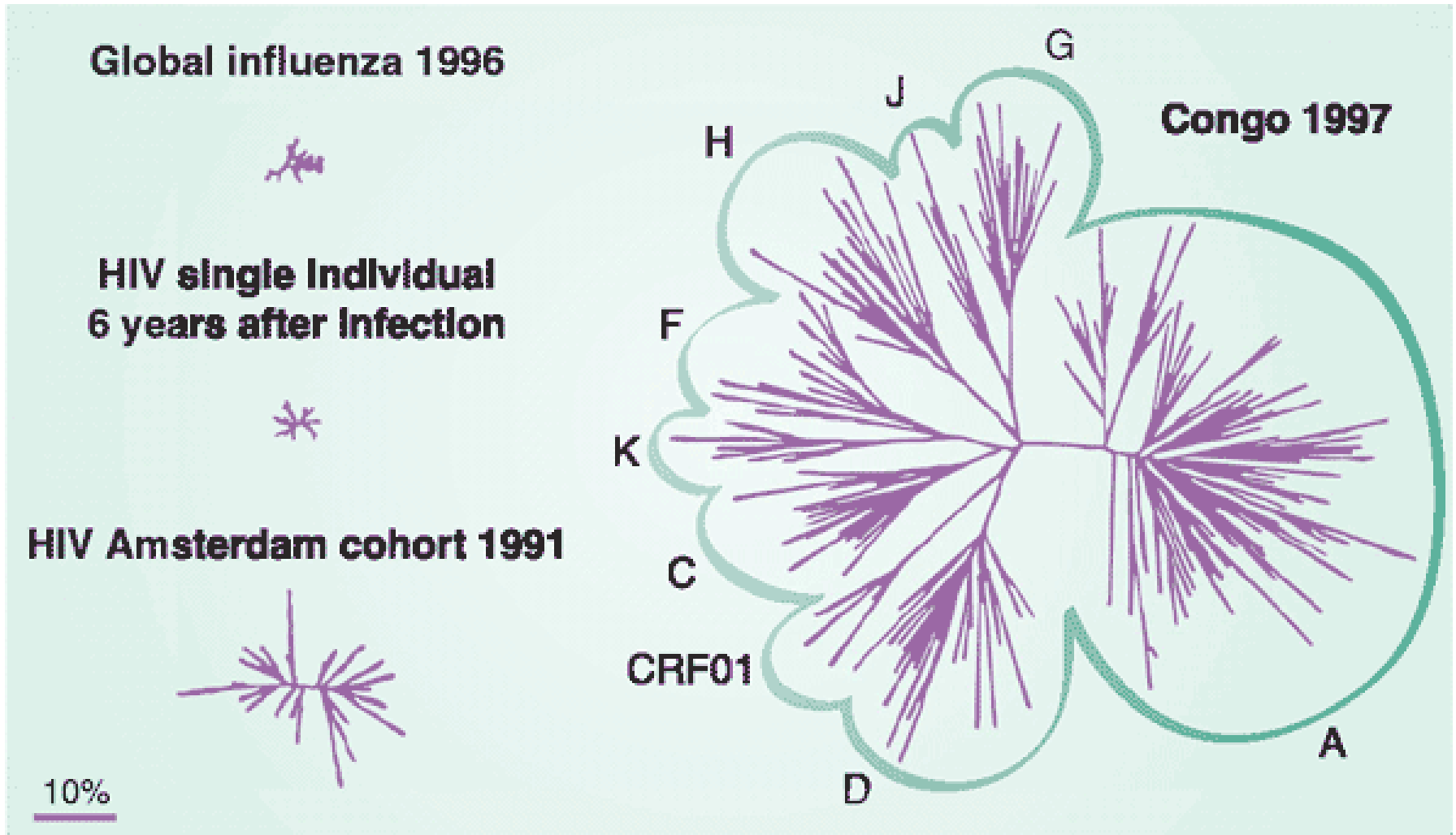
- 疫苗

- 尚没有疫苗研制成功

# 艾滋病疫苗研究所面临的挑战

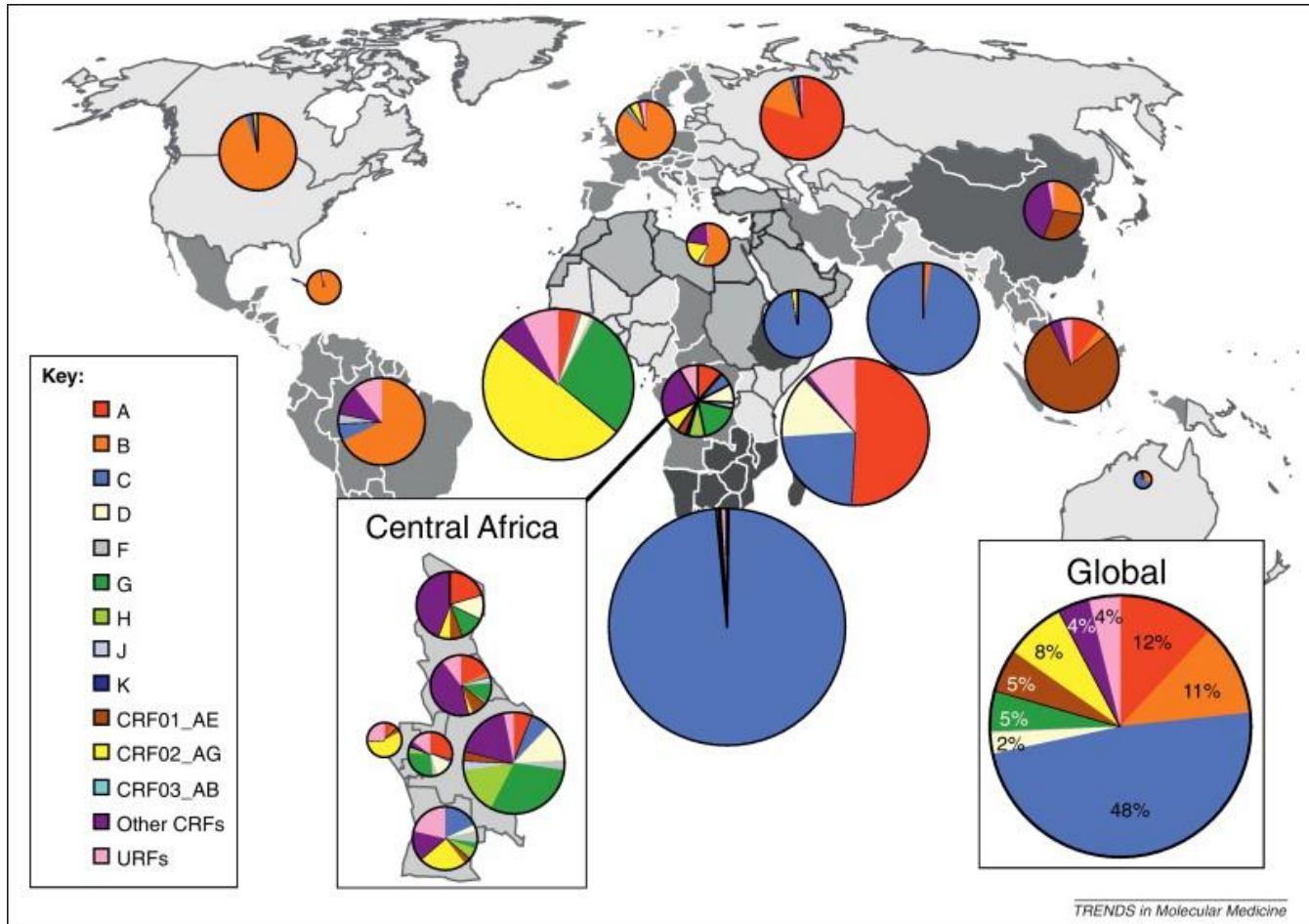
- 没有合适的动物模型
  - HIV-1不感染动物
  - SHIV(携带HIV-1膜蛋白基因的SIV)能感染恒河猴但不能完全代表HIV-1感染
- 在人体和动物不能诱导保护性免疫反应
- 抗原性  $\neq$  免疫原性
  - 几乎所有用于免疫的Env都带有广谱中和抗体的结合表位
- 高度遗传变异性
  - 不同亚型间膜蛋白氨基酸序列的差异可高达30%

# 艾滋病病毒的高度遗传变异性

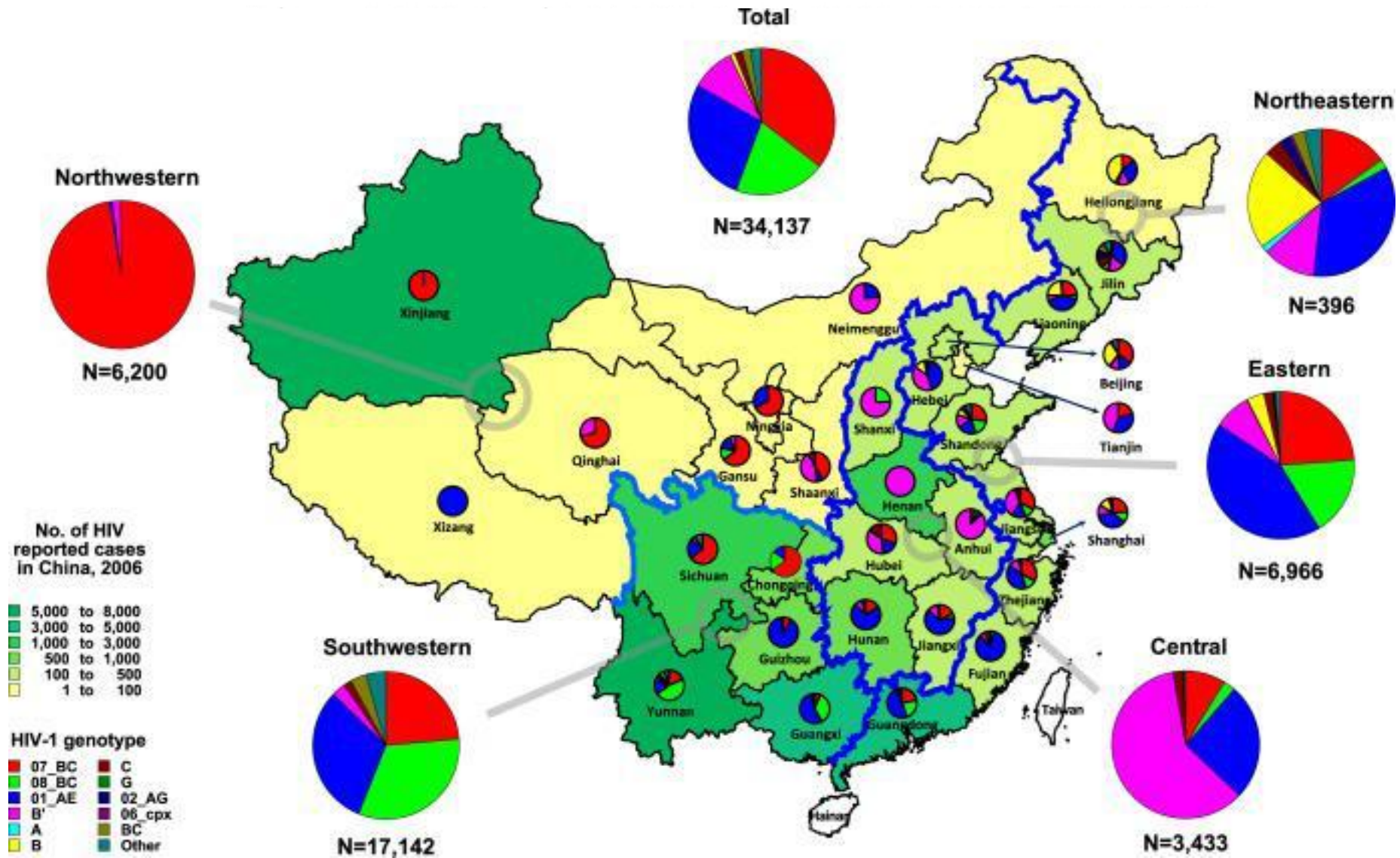


# 不同HIV-1基因型在世界的分布

Subtype C (50%), B and A (10-12%), G (6%), CRF02\_AG (5%), CRF01\_AE (5%), D (2.5%) of all HIV-1 infections



# 不同HIV-1基因型在中国的分布

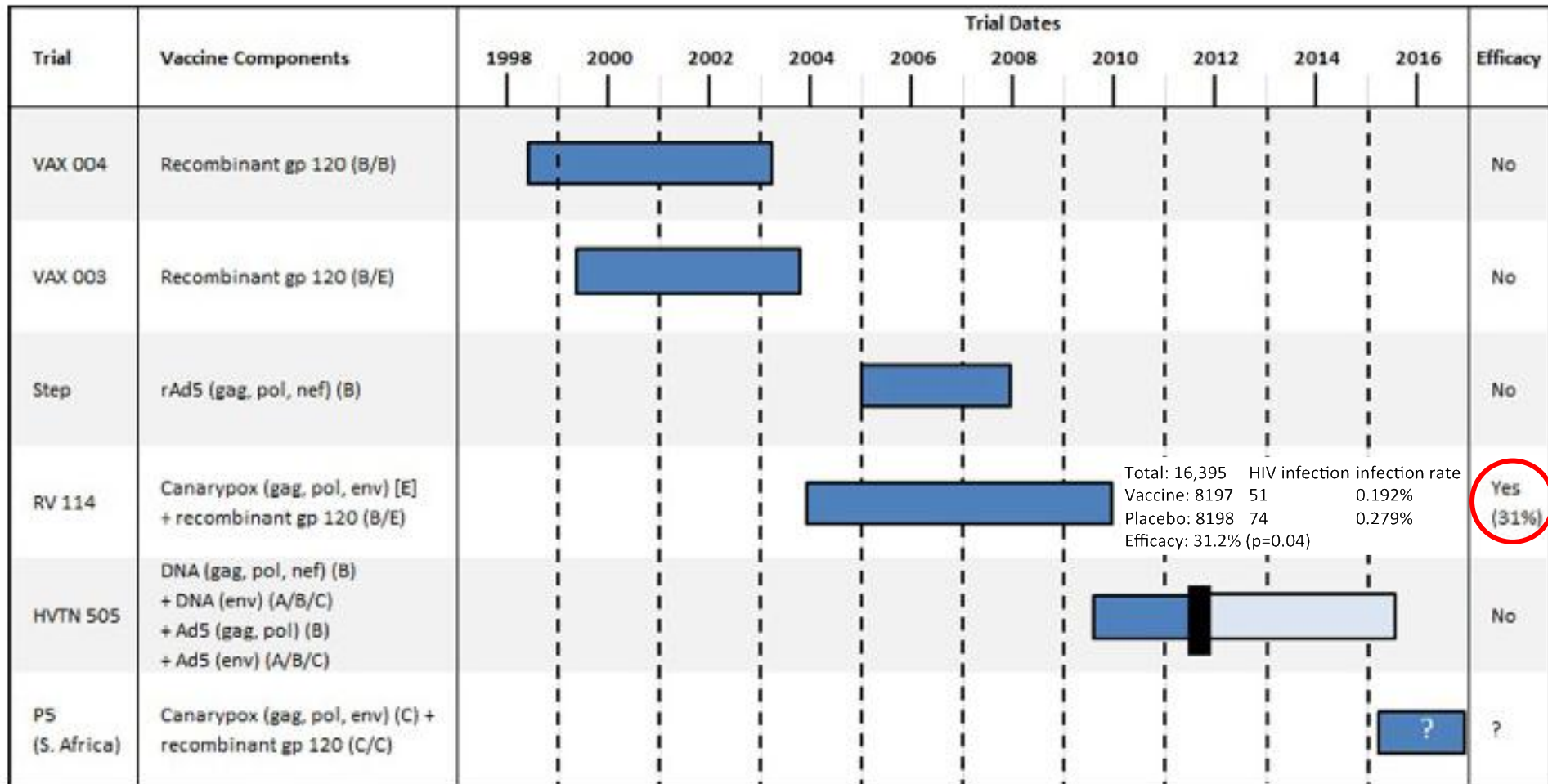


# 艾滋病疫苗尚未成功的难点

- 不能诱导广谱保护免疫反应
  - 中和抗体 X
  - 细胞免疫 X
  - 中和抗体和细胞免疫?
  - ADCC、ADCP?
- 几乎所有的疫苗策略都被试尝过
- 缺乏对保护性免疫反应最根本的理解
- 需要具有创新性、“黑匣子”外的思路



# 艾滋病疫苗的大规模临床有效性试验



RV144: ALVAC x 4 and ALVAC+gp120 x 2

P5 (HVTN 702): ALVAC x 2 and ALVAC+gp120 x 3

Prevalence (adult): 1.1% in Thailand and 18.5% in SA

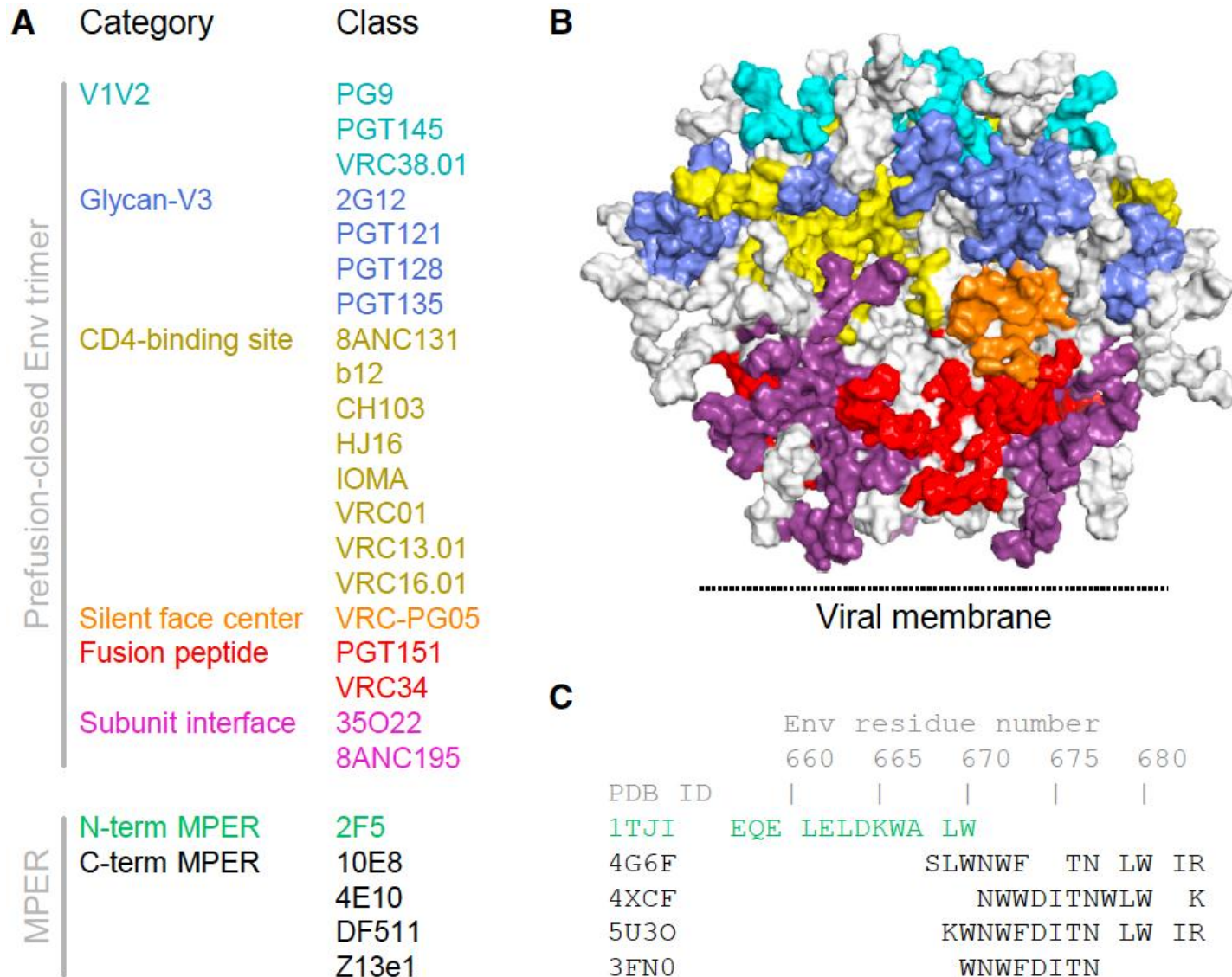
5400 subjects

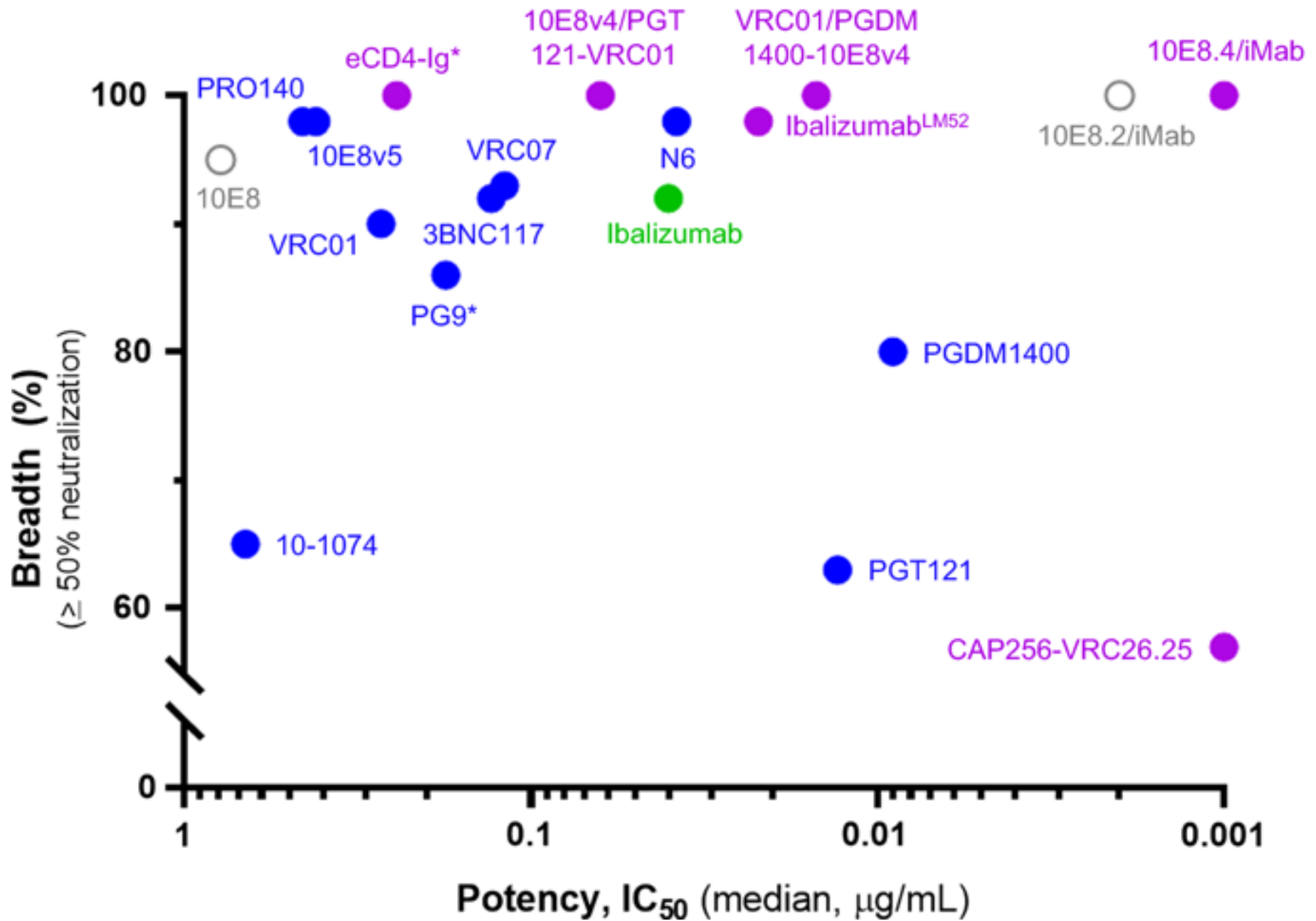
2021

# 艾滋病疫苗成功的希望

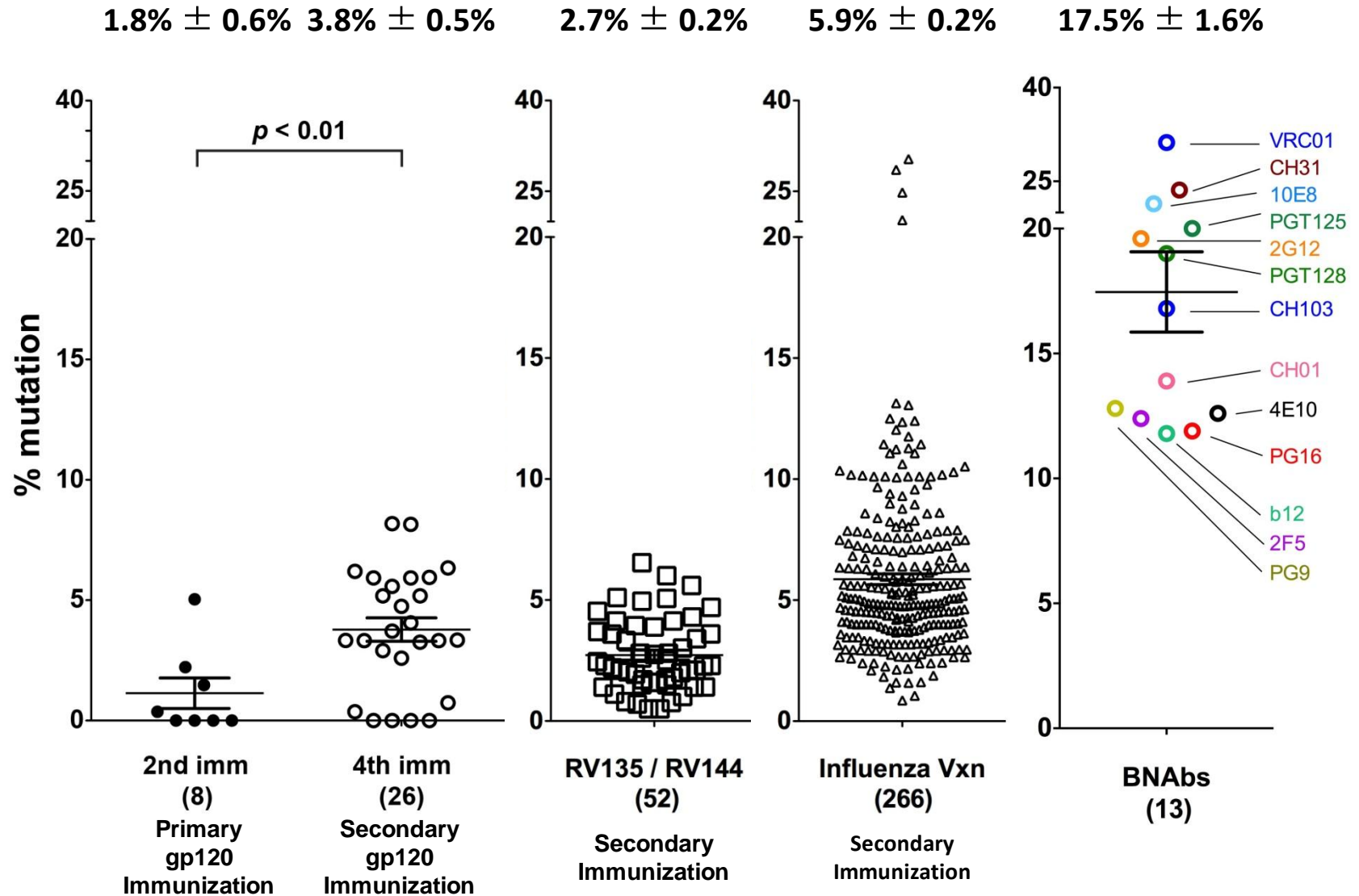
- 广谱中和抗体可在少数病人（5-10%）分离到
- 广谱单克隆中和抗体被动免疫后可在转基因鼠和非人灵长类动物具有保护性
- 可以达到广谱中和抗体在体内的生理有效浓度
- 如果广谱中和抗体能被诱导成功，它们应该可以保护不受HIV-1感染

# 广谱中和抗体的结合靶点

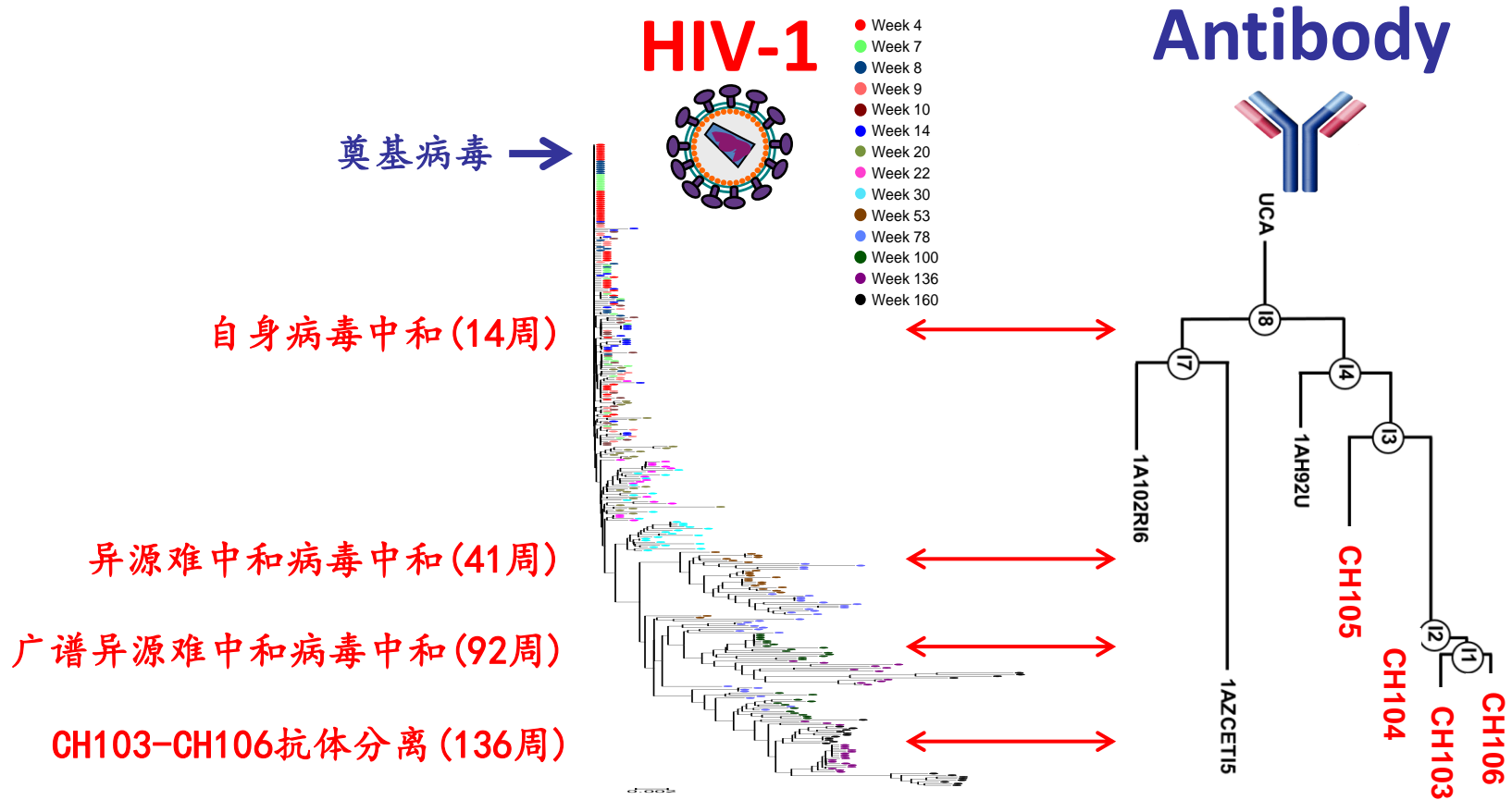




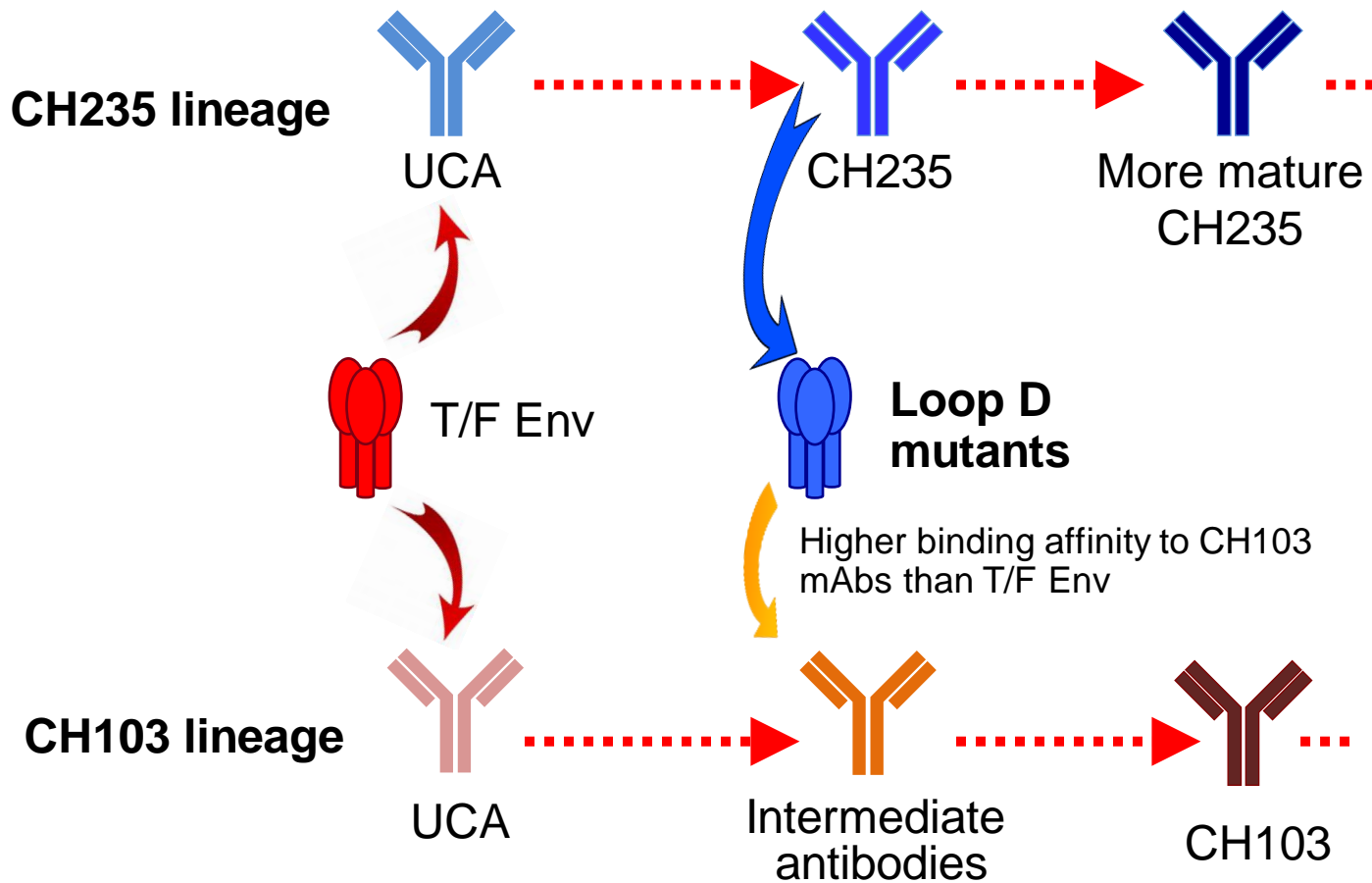
# 艾滋病的广谱中和抗体具有很高的突变率



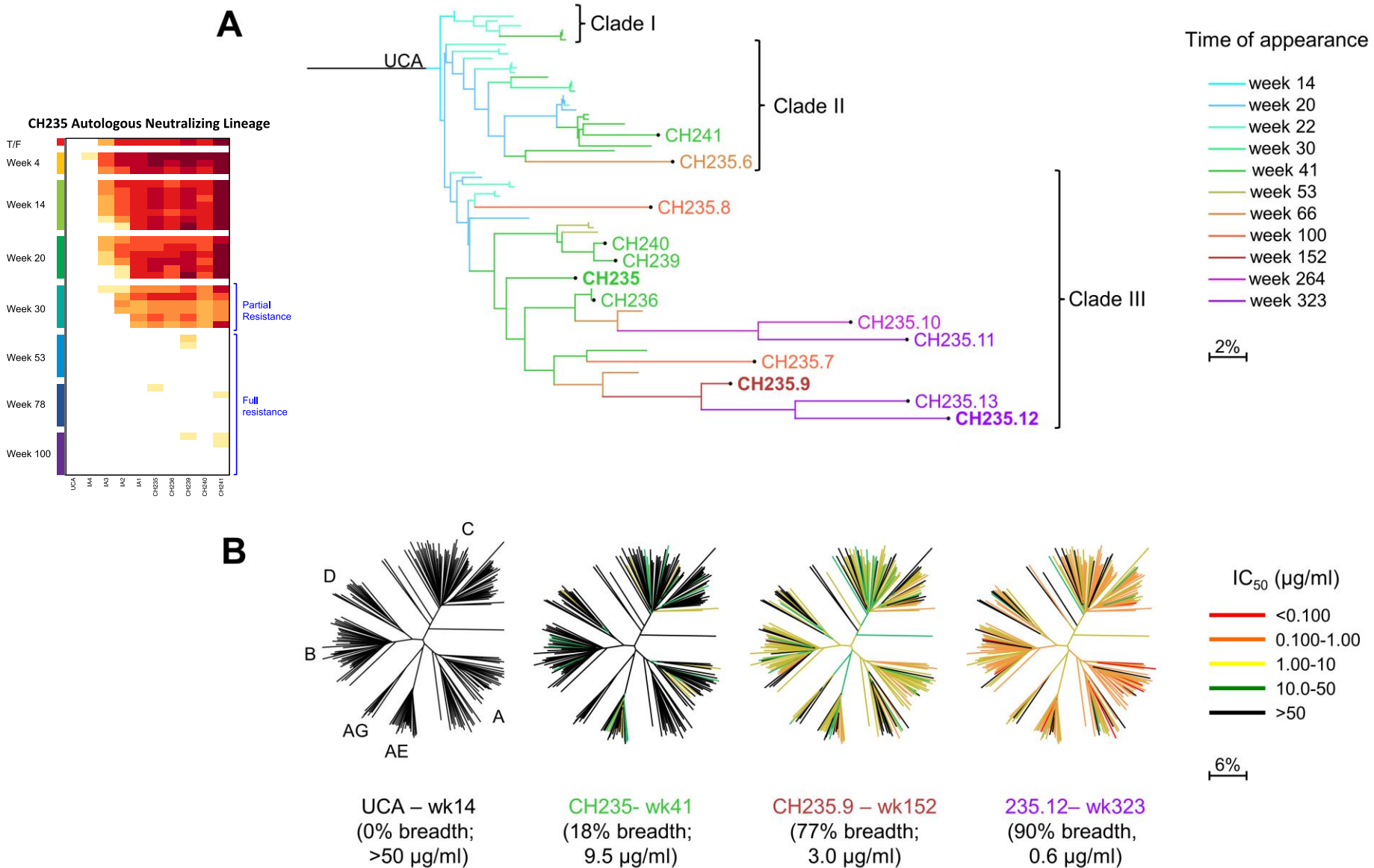
# HIV-1病毒和广谱中和抗体共进化



# 不同B细胞谱系间的协同作用促进广谱中和抗体的成熟

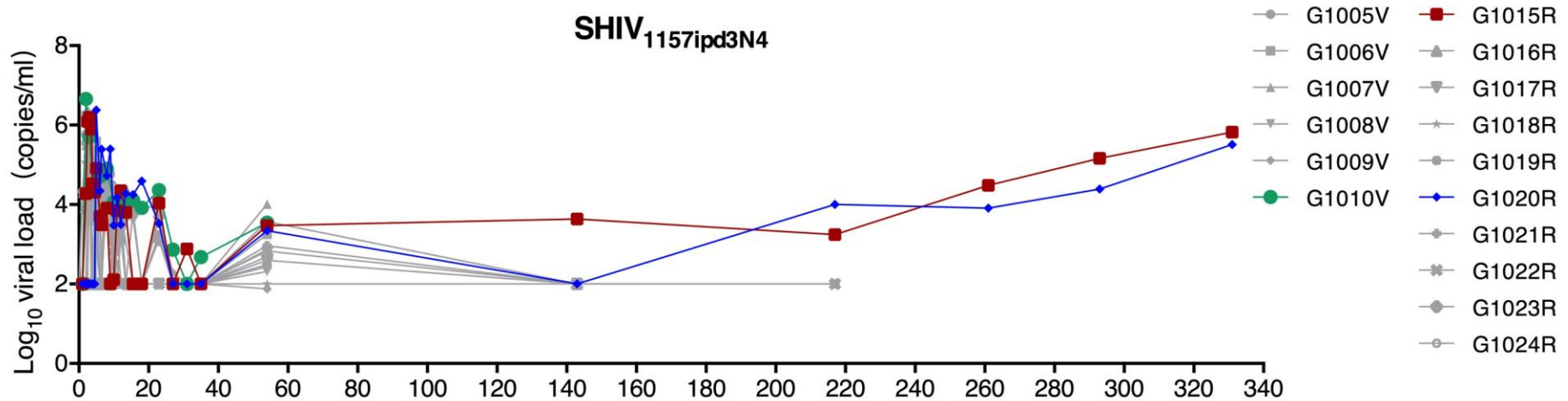


# CH235谱系抗体在不能中和逃逸病毒突变株后继续成熟





# 中国恒河猴支持长期SHIV感染

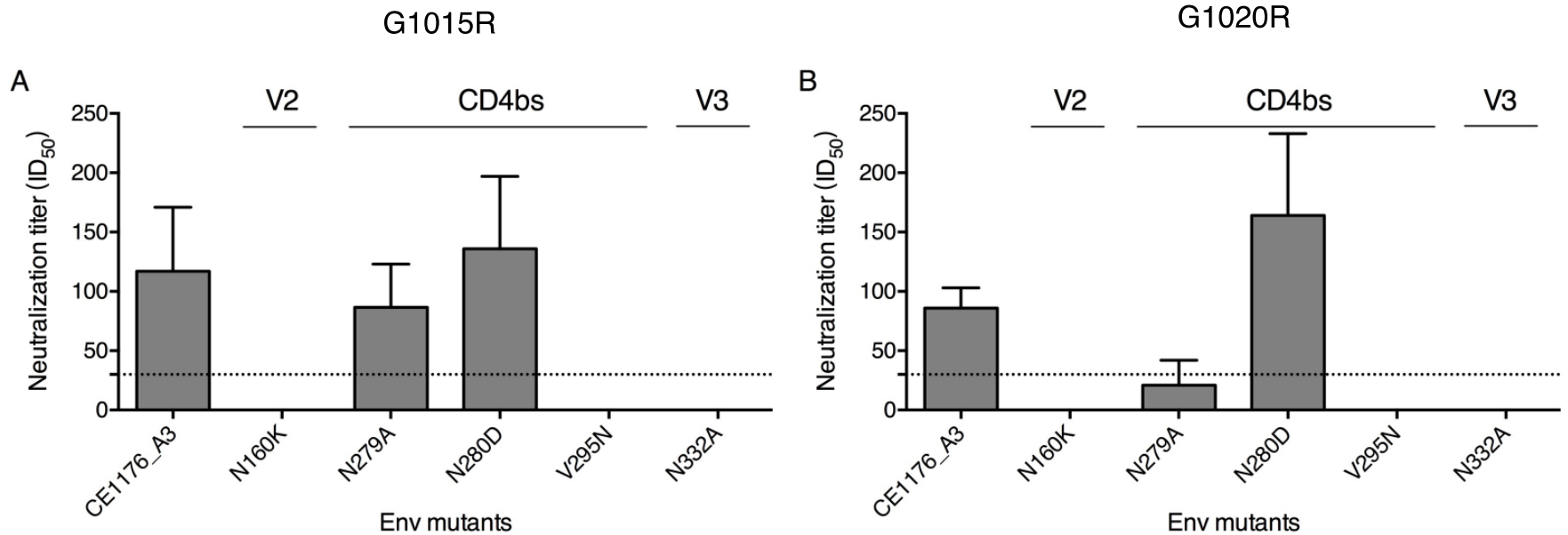


# 恒河猴体内血清中和HIV-1的广谱性随时间增加

Virus	Animal	Baseline	Y1	Y4	Y6
SHIV <sub>1157ipd3N4</sub>	G1010V	0	3 (18%)	—	—
	G1015R	0	4 (24%)	8 (47%)	11 (65%)
	G1020R	0	4 (24%)	7 (41%)	12 (71%)

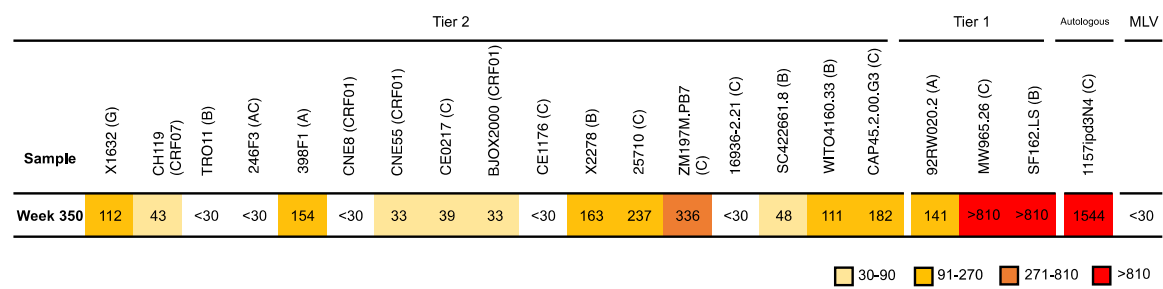
A total of 17 tier-2 viruses were analyzed  
Year 1 : 54 WPI; Year 4: 217 WPI; year6: 321 WPI

# 猴血清的广谱中和特异性与人广谱中和抗体的特异性相类似



# 结合V1V2区的猴单克隆抗体的谱系分析

G1015R  
Week 350



mAb	Heavy Chain					Light Chain			
	IGHV	IGHJ	IGHD	CDR3 <sub>H</sub> (aa)	SHM <sub>H</sub> (%)	IGKV/LV	IGKJ/LJ	CDR3 <sub>L</sub> (aa)	SHM <sub>L</sub> (%)
J024	4-2*01F	5-1*01F	2-1*01F	18	11.31	K1S15*01F	K1*01F	9	13.26
J029	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	16.22	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	19.57
J031	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	20.48	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	16.3
J033	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	20.6	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	19.25
J038	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	21.35	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	17.7
J040	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	21.62	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	16.77
J044	4-2*01F	4*01F	3-1*01DRF	18	11.02	K1-20*01F <sub>2</sub>	K4*01F	9	12.73
J039	4-2*01F	4*01F	3-3*01F	18	9.67	K3S1*01F	K1*01F	10	9.32
J007	3-21*01F	5-2*01F	3-3*01F	22	13.99	L8-1*01F	L6*01F	10	1.9
J013	3-7*01F	5-1*01F	2-4*01F	19	5.76	K3S11*01F	K2*01F	9	8.86
J032	3-11*01F <sub>2</sub>	5-1*01F	1-1*01F	22	9.01	K3-1*01F	K2*01F	9	4.14
J037	3-7*01F	5-1*01F	1-8*01F	22	16.47	K1-20*01F <sub>2</sub>	K2*01F	9	4.76

# 猴单克隆抗体的中和活性分析

mAb ID	Tier 2																Tier 1			Autologous	MLV	
	X1632 (G)	CH119 (CRF07)	TRO11 (B)	246F3 (AC)	398F1 (A)	CNE8 (CRF01)	CNE55 (CRF01)	CE0217 (C)	BJOX2000 (CRF01)	CE1176 (C)	X2278 (B)	25710 (C)	ZM197M:PB7 (C)	16936-2.21 (C)	SC422661.8 (B)	WITO4160.33 (B)	CAP45.2.00.G3 (C)	92RW020.2 (A)	MW965.26 (C)	SF162.LS (B)	1157ipd3N4 (C)	
J007	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.25	>50	0.98	>50
J013	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	8.16	>50
J024	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>20	>50	>50	>20	0.4	0.64	0.62	>50	
J029	>50	>50	43.48	>50	>50	>50	29.41	4.44	>50	>50	1.25	0.81	>50	>50	4.73	0.28	0.14	>50	0.102	>50	0.077	>50
J031	>50	>50	37.03	>50	>50	>50	47.61	>50	>50	>50	0.78	15.42	>50	>50	9.71	6.67	2.99	>50	0.055	>50	0.155	>50
J032	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	27	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.005	0.172	0.96	>50
★ J033	>50	18.05	20.59	21.43	38.46	>50	15.00	3.75	14.85	>50	0.77	0.87	>50	>50	9.61	0.43	0.11	>50	<0.06	>50	<0.06	>50
J037	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.195	0.731	0.39	>50
★ J038	>50	29.90	13.80	25.42	29.41	>50	20.83	4.21	20.83	>50	0.80	0.85	>50	>50	38.46	0.87	0.17	>50	0.086	>50	0.058	>50
J039	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.213	>50	4.97	>50
J040	>50	>50	>50	>50	>50	>50	48.29	4.35	>50	>50	2.27	1.72	>50	>50	>50	0.61	0.25	>50	0.043	>50	0.24	>50
J044	>50	>50	>50	>50	>50	>50	44.12	>50	>50	>50	3.75	9.47	>50	>50	>50	27.78	>50	>50	0.96	>50	<0.06	>50

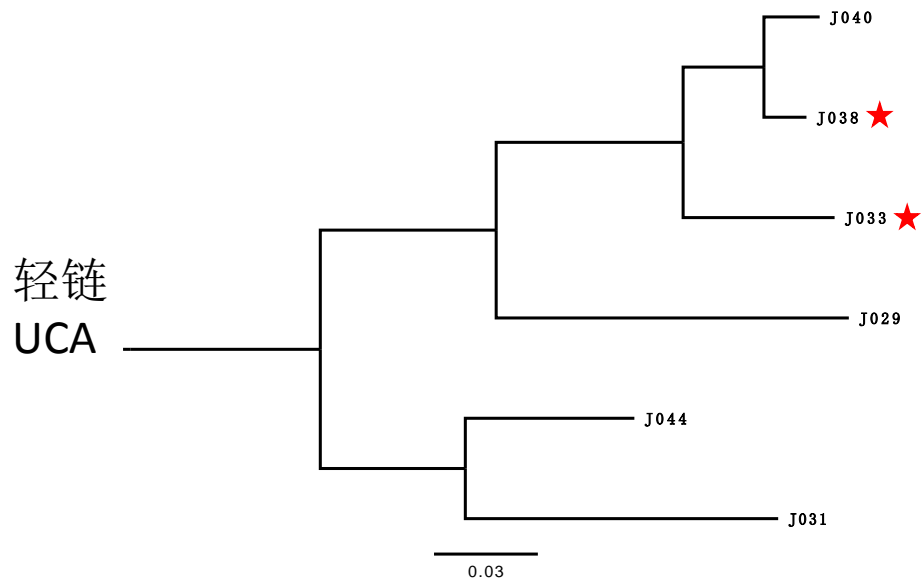
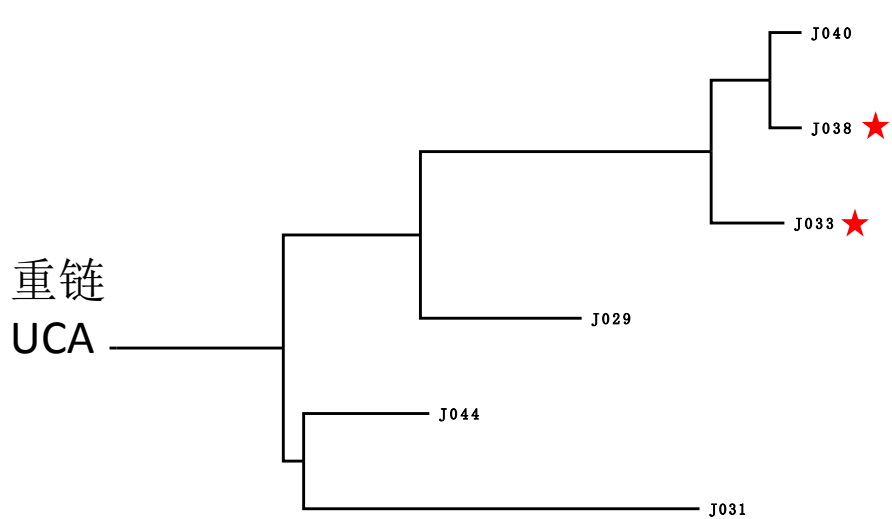
  50-10 ug/ml  
   10-2 ug/ml  
   2-0.2 ug/ml  
   <0.2ug/ml

mAb J033/J038 neutralized 71% tier 2 viruses (including 12 global virus panel)

# 所有能中和异源性Tier-2病毒的猴单克隆 抗体都来自同一抗体谱系

mAb	Heavy chain					Light chain			
	IGHV	IGHJ	IGHD	CDR3 <sub>H</sub> (aa)	SHM <sub>H</sub> (%)	IGKV/LV	IGKJ/LJ	CDR3 <sub>L</sub> (aa)	SHM <sub>L</sub> (%)
J024	4-2*01 <sub>H</sub>	5-1*01 <sub>H</sub>	2-1*01 <sub>H</sub>	18	11.31	K1S15*01 <sub>H</sub>	K1*01 <sub>H</sub>	9	13.26
J029	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	16.22	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	19.57
J031	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	20.48	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	16.3
J033	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	20.6	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	19.25
J038	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	21.35	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	17.7
J040	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	21.62	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	16.77
J044	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-1*01 <sub>H</sub> DRF	18	11.02	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K4*01 <sub>H</sub>	9	12.73
J039	4-2*01 <sub>H</sub>	4*01 <sub>H</sub>	3-3*01 <sub>H</sub>	18	9.67	K3S1*01 <sub>H</sub>	K1*01 <sub>H</sub>	10	9.32
J007	3-21*01 <sub>H</sub>	5-2*01 <sub>H</sub>	3-3*01 <sub>H</sub>	22	13.99	L8-1*01 <sub>H</sub>	L6*01 <sub>H</sub>	10	1.9
J013	3-7*01 <sub>H</sub>	5-1*01 <sub>H</sub>	2-4*01 <sub>H</sub>	19	5.76	K3S11*01 <sub>H</sub>	K2*01 <sub>H</sub>	9	8.86
J032	3-11*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	5-1*01 <sub>H</sub>	1-1*01 <sub>H</sub>	22	9.01	K3-1*01 <sub>H</sub>	K2*01 <sub>H</sub>	9	4.14
J037	3-7*01 <sub>H</sub>	5-1*01 <sub>H</sub>	1-8*01 <sub>H</sub>	22	16.47	K1-20*01 <sub>H</sub> <sub>H</sub>	K2*01 <sub>H</sub>	9	4.76

# 高进化的抗体具有更好的广谱性

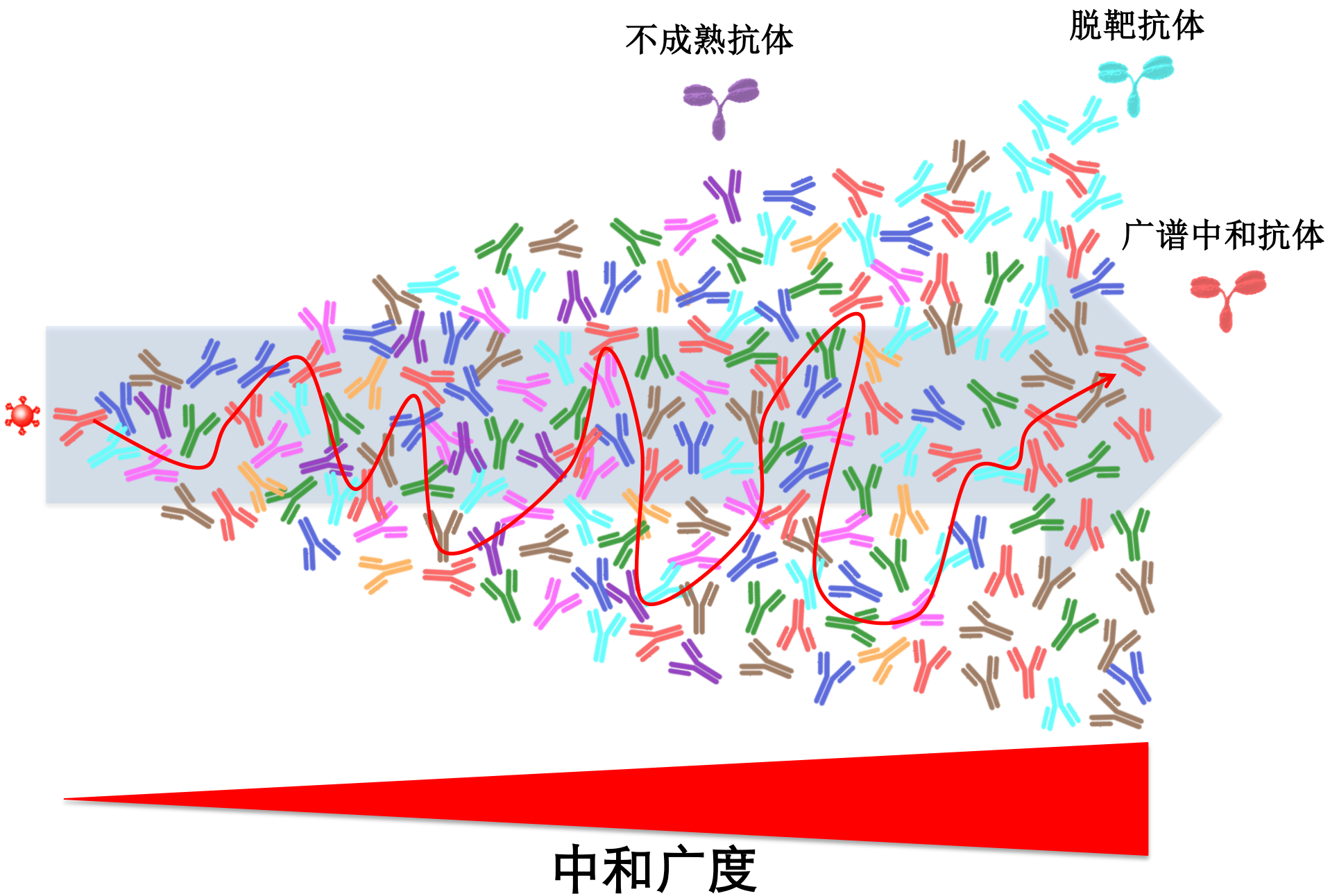


# 广谱中和抗体的产生需要时间

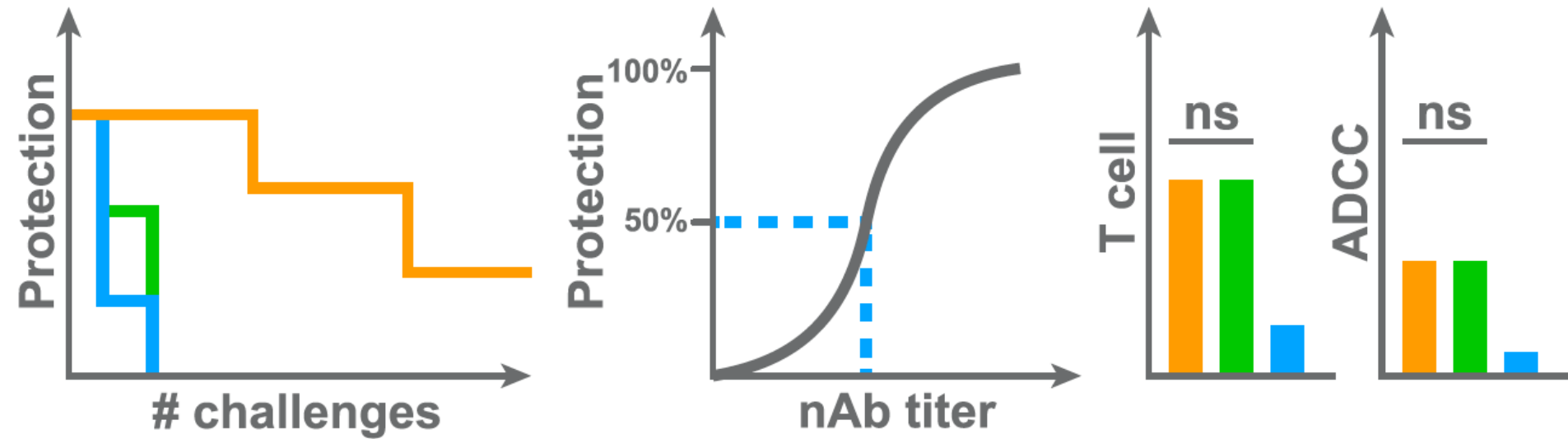
- 在人类 (HIV)
  - 2-4 years
- 在灵长类 (SHIV)
  - 5-6 years
- 广谱中和抗体均可在人类和灵长类诱导产生
- 需要太长的时间来诱导它们的产生



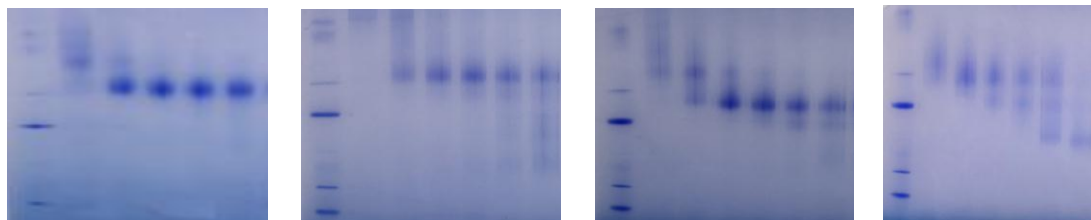
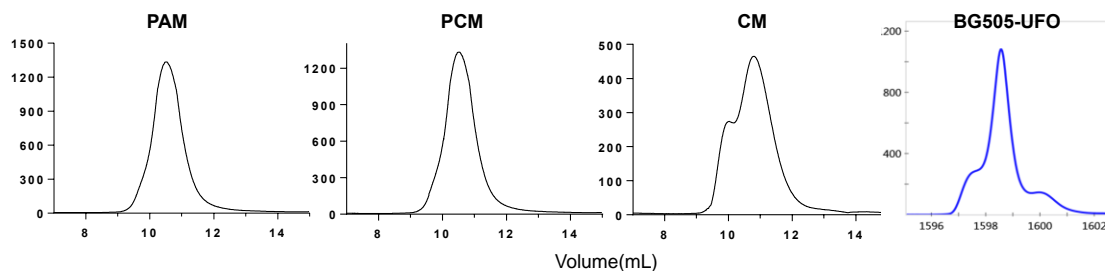
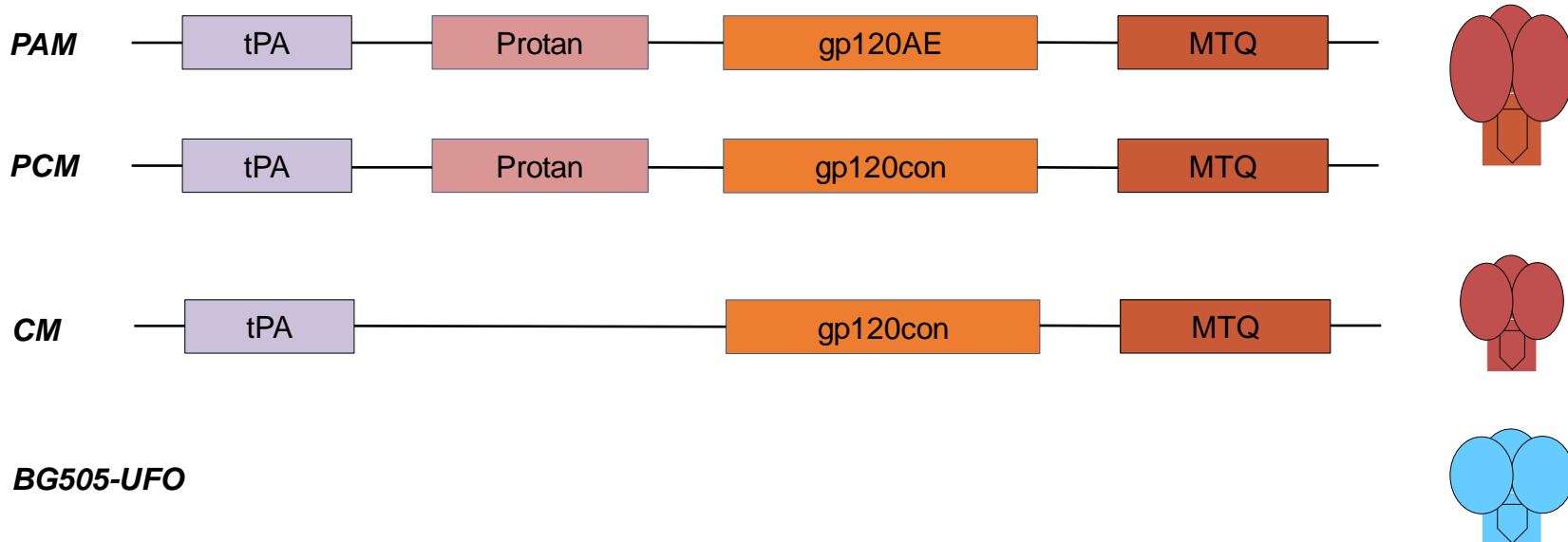
# 广谱中和抗体的成熟过程



# 膜蛋白三聚体在猴体内诱导的高滴度中和抗体可保护同源SHIV感染

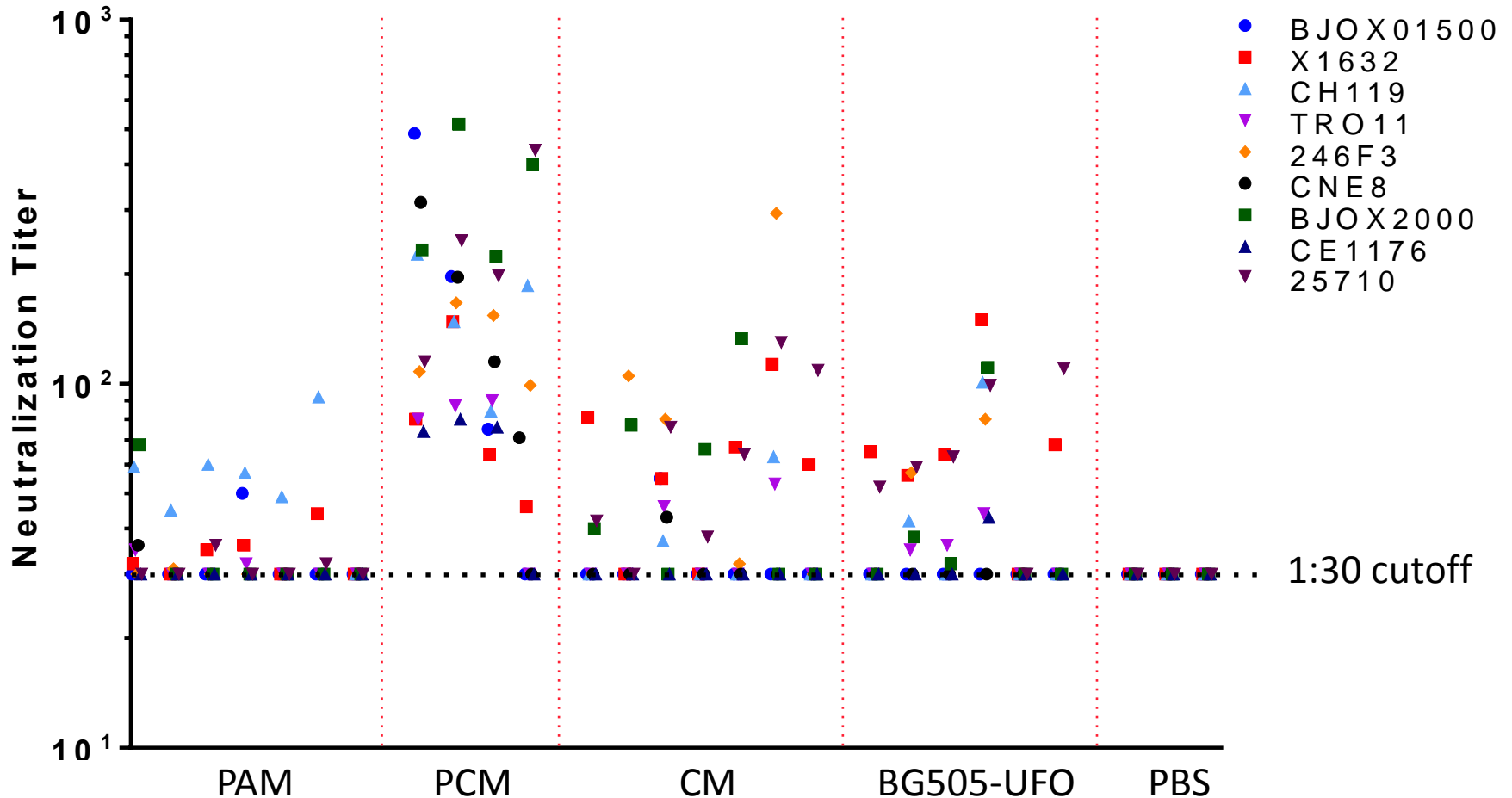


# 设计新一代Env三聚体诱导广谱中和反应



# 共性Env基因三聚体可诱导广谱中和反应

50 $\mu$ g蛋白+AS03  
肌肉、皮下注射  
第四次免疫后血清



# 总结

- 由于HIV-1的高度变异性，疫苗必须诱导广谱免疫反应
- 广谱中和抗体可在HIV-1感染个体分离到，但诱导它们的产生仍然异常困难
- 中国恒河猴在长期感染SHIV后可产生广谱中和抗体
  - 很好的研究广谱中和抗体成熟的模型
  - 缩短广谱中和抗体的成熟时间尤为重要
- 新一代稳定的Env三聚体疫苗可诱导广谱中和抗体并进一步开发为有效的艾滋病疫苗奠定基础

# Acknowledgment

## **Jilin University**

Nan Gao  
Chu Wang  
Jinpeng Bi  
Yanxin Cai  
Tiejun Gu  
Bin Yu  
Lina Meng  
Wei Kong  
Xianghui Yu

## **Chinese Academy of Medical Sciences**

Wei Wang  
Chuan Qin

## **Boston University**

Thomas B Kepler

## **Duke University**

Fangping Cai  
Amit Kumar  
Hongshuo Song  
Xiaojun Li  
Mattia Bonsignori  
Larry Liao  
Munir Alam  
Guido Ferrari  
Garnett Kelsoe  
David Montefiori  
Barton F. Haynes

## **University of Pennsylvania**

Hui Li  
George M. Shaw  
Beatrice H. Hahn

## **NIH-Vaccine Research Center**

Tongqing Zhou  
Rebecca Lynch  
Peter Kwong  
John Mascola

## **Los Alamos National laboratory**

Elena E. Giorgi  
Bette T Korber

## **University of Washington**

Samantha Townsleyg  
Shiu-Lok Hu

## **University of Hong Kong**

Zhiwei Chen