

# “去势”艾滋病病毒通过首次测试

本报讯 15年前,美国加利福尼亚大学旧金山分校生物物理学家 Leor Weinberger 提出了一个对抗艾滋病病毒(HIV)的大胆策略——给 HIV 感染者注射一种经过改造的 HIV。他设想,这种被剥夺了几乎所有基因且不会引发疾病的 HIV 变体,可能会击败并抑制自然状态下的 HIV。这种被称为“治疗性干扰颗粒”(TIP)的“去势”HIV,甚至具备在人与人之间传播的能力,有望降低全球艾滋病发病率。

如今,这一设想得到了初步验证。8月8日,Weinberger 和同事在《科学》发表论文称,他们向感染 HIV 的猴子体内注射了一次 TIP,可以使其体内的病毒水平在很长一段时间内降低至 1/10000。

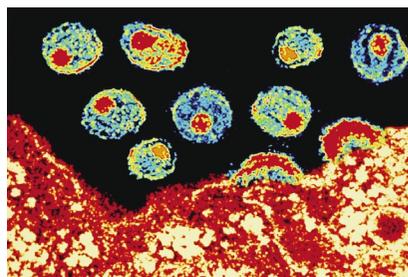
目前,科学家计划在人体内测试这种“以毒攻毒”的方法。如果这种方法被证明对人体安全有效,则有可能应用于所有 HIV 感染者。Weinberger 指出,许多感染者很难获得抗病毒药物,或者无法坚持每日服药,“因此我们有

必要尝试一些新的方法”。

Weinberger 读研究生时就对这种新型抗病毒策略产生了兴趣,当时他了解到培养的流感病毒会产生有缺陷的变体,从而阻止“野生型”病毒。于是,他从 2007 年开始用有缺陷的 HIV 进行实验,直到 2018 年才开发出具有理想特性的 HIV 变体。

Weinberger 剥离、破坏了 HIV 的基因,创建了 TIP 的 RNA 基因组,但保留了帮助其复制的序列。为了实现这一点,这种被“去势”的 HIV 基因组“寄生”在已经感染 HIV 的细胞产生的分子上,包括它的衣壳蛋白,后者在 TIP 的 RNA 周围形成一个外壳。由于 TIP 的基因组比 HIV 更简单,因此可以更快地自我复制。

由美国俄勒冈健康与科学大学的 Nancy Haigwood 领导的研究小组,将 Weinberger 开发的 TIP 注射到 6 只幼年猕猴体内,并在 24 小时后用 SHIV 感染它们。SHIV 是一种将猴猴免疫缺



一种无害的 HIV 变体可以减缓正常病毒在细胞中复制的速度。

图片来源:SCIENCE SOURCE

陷病毒与 HIV 表面蛋白基因结合在一起的实验室制造病毒。约 30 周后,接受 TIP 治疗的 6 只猴子中有 5 只很健康,SHIV 水平从每毫升血液约 1 亿个病毒拷贝下降到 1 万个病毒拷贝。相比之下,对照组中的 4 只猴子中有 3 只感染了 SHIV 且病情恶化。

美国塔夫茨大学逆转录病毒学家 John Coffin 指出,SHIV 猴模型“并不真正等同于艾滋病”,因为动物的发病速度比人快得多。他认为这种策略应该在人身上进行尝试。“这种方法

虽然无法做到完全治愈,但可以将病毒水平降低到不再促进疾病发展的水平。”Coffin 说。

“这是一项很有前途的工作,但将 TIP 注射到人体内的风险需要仔细研究。”美国国家癌症研究所逆转录病毒学家 Mary Carrington 说,TIP 可能会引发危险的炎症或免疫反应,甚至可能导致 HIV 复发或引发癌症,尽管这些问题在猴子实验中没有出现。

与 HIV 一样,TIP 也可以通过性行为传播。对 Weinberger 来说,这是一项公共卫生福利,可能有助于遏制艾滋病的流行。

由于许多正在服用抗逆转录病毒药物的人可能会在 TIP 单次注射后停止服药,Weinberger 计划进行更多的猴子实验,以探索这一治疗方式转换的效果。

(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adn5866>

## 植入式装置可检测阿片类药物过量并自动给药

本报讯 纳洛酮是治疗阿片类药物过量的有效药,但通常需要旁观者介入并给药。最近,研究人员开发出一种植入式装置,可以独立检测阿片类药物过量并自动给药纳洛酮。这款名为 iSOS 的设备集成了多个传感器和药物泵,能够持续监测用户的心脏和呼吸系统。在检测到阿片类药物过量迹象时,该设备能迅速自动给药纳洛酮。在动物试验中,iSOS 成功地在 3.2 分钟内使 25 头过量服用阿片类药物的猪中的 24 头存活。相关研究发表于 *Device*。

“拥有一个能够感知并逆转过量阿片类药物的自动化系统,对于高危人群来说可能是一种变革。”该论文通讯作者、美国麻省理工学院 Giovanni Traverso 表示,服用过量药物的人再次出现服用过量的风险更高。“为了帮助这些人群和那些

有过量风险的人,我们想开发一种自动化的方法来提供早期检测,然后将信号与纳洛酮的快速释放结合起来。”

研究显示,阿片类药物过量可在 3 分钟内造成永久性脑损伤,并在 4 至 6 分钟内造成死亡,因此及时给予纳洛酮至关重要。然而,由于过量者往往意识丧失,旁观者的介入成为救治的关键,因此旁观者需要及时识别症状并迅速作出反应。

“开发这种工程解决方案的挑战在于确保患者的依从性、减少误报,并实现解毒剂的快速使用。”布里格姆妇女医院、哈佛医学院和麻省理工学院 Hen-Wei Huang 表示,通过开发一种小型机器人植入物,配备多传感模式、连续监测能力、机载决策和创新的微泵系统,可以应对这一挑战。

该团队设计的皮下植入设备能够监测呼吸频率、心率、体

温和血氧饱和度,并通过决策算法综合这些生命体征,判断是否发生药物过量。装置还包括一个可重新填充的药物储存库和主动泵,以便在必要时快速释放纳洛酮。

当检测到疑似过量事件时,该设备开始嗡嗡作响,同时向用户的智能手机发送警报,让用户在未过量服药的情况下,取消纳洛酮的释放。虽然该系统被设计成一个“闭环”,这意味着它既检测药物又输送药物,但也包含了一个警报系统,可以提醒亲人或医护人员及时回到使用者身边。

在初步的动物测试中,该设备被证明可以有效检测和逆转阿片类药物过量,希望在未来几年内能够开展人体测试。” Traverso 说。

(张思玮)

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1016/j.device.2024.100517>

本报讯 美国加州大学伯克利分校 Brian J. Staskawicz 等研究人员合作发现,辅助 NRC4 免疫受体的激活可形成六聚体抗病小体。相关论文近日在线发表于《细胞》。

研究人员表示,免疫系统对微生物病原体的固有免疫反应由细胞内受体(核苷酸结合富含亮氨酸重复受体,NLR)调节,这些受体存在于植物和动物界中。植物固有免疫系统中的“辅助”NLR (hNLR)与“传感器”NLR (sNLR)协同工作,以调节疾病抵抗信号通路。目前,基于结构的 hNLR 激活机制尚不清楚。

研究人员揭示了已知的 hNLR,即细胞死亡必需 NLR4(NRC4),在 sNLR Bs2 和致病效应子 AvrBs2 的激活下,组装成六聚体抗病小体。这一构象变化通过促进钙离子流入细胞质触发免疫反应。NRC2、NRC3 或 NRC4 的激活模拟等位基因不能单独诱导钙离子流入和细胞死亡,这表明植物特有的未知因素调节了 NRC 的激活。这些发现显著增进了人们对植物免疫反应调节机制的理解。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.013>

免疫受体激活可形成六聚体抗病小体

(柯讯)