



近日，首例基因编辑婴儿的舆论报道引发了广泛的伦理讨论，但是对 CCR5 基因的生理免疫功能讨论甚少，本文简述一下 CCR5 基因的功能并探讨与艾滋病和肿瘤的关系。

人体中有一类白细胞趋化因子 (Chemokines) 及相应的细胞受体，它们参与白细胞和淋巴细胞的免疫调控。至今已经发现 45 个趋化因子和 20 个以上的受体，而受体又分类为 C, CC, CXC 和 CX3C 四类^[1]。CCR5 是趋化因子受体这一家族中的活跃者。这一系统不仅与免疫反应，炎症和病毒感染有关，也与肿瘤的发生与扩散有关。

CCR5 受体有三个配体，即 CCL3, CCL4, CCL5。此受体参与吸引白细胞趋于炎症部位，对招集巨噬细胞，单核细胞和 T 细胞进入炎症区域也起到重要作用。临床上可以见到 CCR5 变异型个体，即 CCR5 基因中有 32 对碱基缺失的纯合子和杂合子^[2]，前者减少了在细胞膜中的表达，后者 CCR5 蛋白沉积在内质网中从而失去功能。

早在 1996 年就发现 CCR5 是艾滋病病毒 (HIV-1) 进入细胞的两个受体之一，虽然 HIV 病毒利用 CCR5 受体进入细胞是其主要的侵袭方式，但是阻断 CCR5 是否可以完全阻止 HIV 感染呢？

90 年代末期，欧美一些生物药企研发了特异性 CCR5 抑制剂，比如 Vicriviroc (SCH 417690)，我也参与了先灵保雅公司的该药研发过程。虽然理论上认为，在 HIV 病毒进入细胞前进行干预，有利于其

他药物在细胞外将其灭杀，但是临床试验的结果未能验证其协同抗 HIV 作用，也即未能达到临床试验的预期终点。之后其他公司的 CCR5 抑制剂也逐一相继失利，说明仅仅阻断 CCR5 受体，疗效并不显著，HIV 病毒仍然可能利用另一个受体 CXCR4 进入细胞。CCR5 和 CXCR4 受体同属于跨膜 G 蛋白家族中的成员，依据受体可以分为 R5, X4 或 R5/X4 HIV 三种类型的病毒^[3]。所以人体即使去除 CCR5 基因，也不能完全阻止和预防艾滋病毒的感染，已有数例 CCR5d32 纯合子罹患艾滋病的报道^[4]。

在小鼠与人体的研究表明，CCR5 受体激活促进了血管生成，肿瘤的发生和转移；而使用 CCR5 受体抑制剂，可以限制肿瘤的生长，比如目前正在进行的 Keytruda 与 Vicriviroc 临床试验，用于治疗结直肠癌，而 Vicriviroc 就是 CCR5 特异性抑制剂 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631407>)。另一些研究表明 CCR5 激活可以导致抗原呈递细胞 APC 细胞膜中 CD80, CD86, MHC-II 水平的提高^[5]。某些 CD4+, CD8+T 细胞表达 CCR5，可以达到增强抗肿瘤作用，所以 CCR5 在肿瘤治疗中的意义尚无明确定论。

CCR5 在多种细胞中表达，包括巨噬细胞，树突状细胞，T 细胞，上皮和内皮细胞，血管平滑肌细胞，纤维母细胞，小胶质细胞，神经细胞以及星状细胞。在肿瘤组织中，CCR5 表达水平增高，是肾癌，乳腺癌，前列腺癌，宫颈癌，肺癌以及卵巢癌愈后

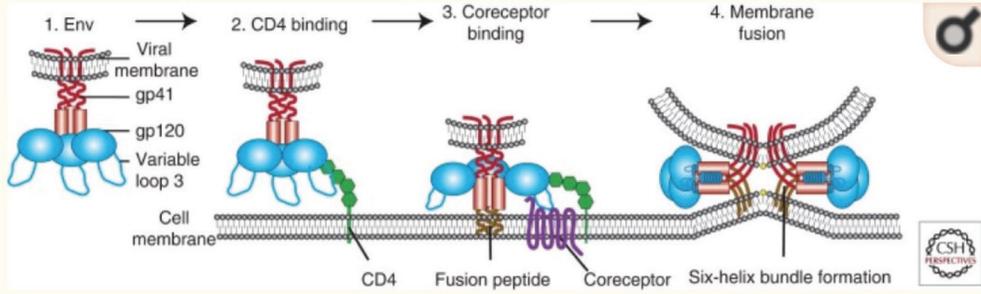


Figure 1.

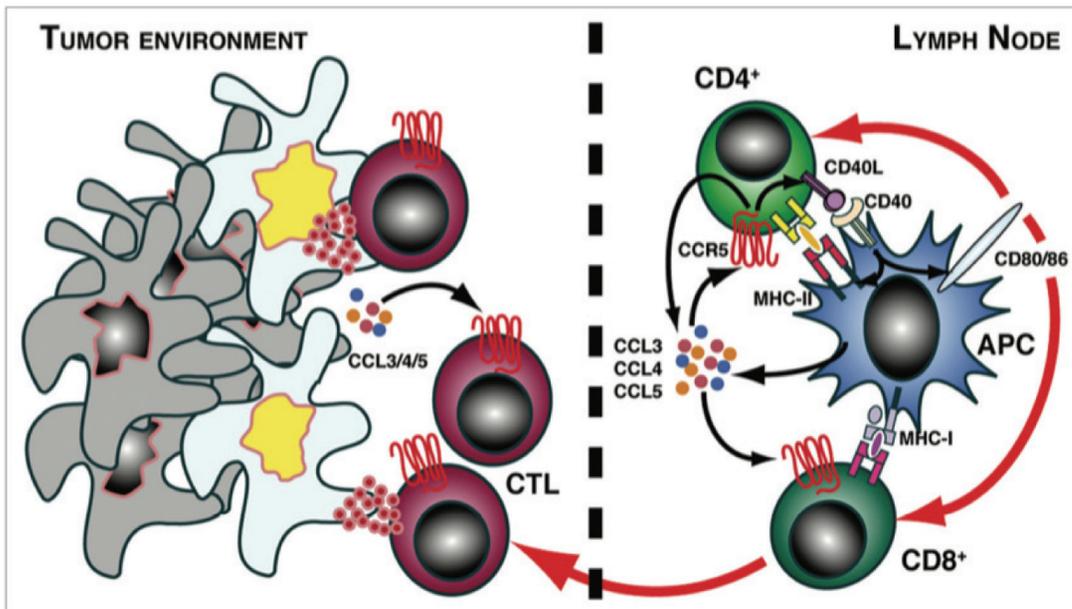
Overview of HIV entry. To deliver the viral payload into cells, HIV Env, comprised of gp120 and gp41 subunits (1), first attaches to the host cell, binding CD4 (2). This causes conformational changes in Env, allowing coreceptor binding, which is mediated in part by the V3 loop of Env (3). This initiates the membrane fusion process as the fusion peptide of gp41 inserts into the target membrane, followed by six-helix bundle formation and complete membrane fusion (4).

图片来源: Craig B. Et al.HIV: Cell Binding and Entry. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug; 2(8): a006866.

不良的生物指标。

如果去除了CCR5 基因，那么家族中其他趋化因子受体是否可以替代其在 T 细胞中的功能？这个

问题有点悬浮。体外实验表明趋化因子这一系统具有复杂的重叠性，CCL3 和 CCL5 也可以是 CCR1 的配体，而 CCR1 也表达在效应 T 细胞和辅助 T



图片来源: Alicia González-Martín, Emilia Mira and Santos Mañe: CCR5 in cancer immunotherapy: More than an “attractive” receptor for T cells, OncoImmunology 1:1, 106-108, 2012.

细胞膜上。虽然不能十分肯定地排除 CCR1 参与辅助 T 细胞依赖性 CD8⁺ 细胞的激活过程，但是通过抑制皮下肿瘤表达 CCL5 的实验，发现这一过程仅依赖 CCR5 而非 CCR1，意味着 CCR1 不能取代 CCR5，同时也表明体内趋化因子受体的功能是独特的^[6]。

鉴于 CCR5 参与 T 细胞的激活过程，是否可以追问一句 CCR5 可能参与了肿瘤的免疫监督过程？已经发现 CCR5 缺陷可以加速发生 3-甲基胆蒎 (3-methylcholantrene) 诱发的肉瘤，但是对小鼠乳腺癌的发生却没有明显的影响^[5]。研究表明 CCR5 可能参与了 T 细胞负性选择过程，当小鼠表达 CCR5 正常时，TLR9 激动剂可以抑制野生型小鼠乳腺癌的发生，同时可以加强 TLR3 激动剂与化疗的抗癌作用^[5]。新近的研究发现 CCR5 参与多种肿瘤的扩散，尤其是胰腺癌的转移与外周侵犯过程^[7]。免疫组化试验证实胰腺癌的胰腺上皮细胞中 CCR5/CCL5 含量增高，抑制 CCR5 可以抑制肿瘤的扩散。

这些研究说明 CCR5 和它的配体可能参与了 T 细胞的激活过程，也可能参与了上皮细胞的恶性病变的增生过程，其复杂性远远未能在人类掌控之下。所以去除 CCR5 基因既不可能预防艾滋病感染，又

可能影响正常的免疫细胞功能，是科学与技术尚未进入完善阶段的失理智行为。

参考文献

- [1] de Oliveira C.E., Oda J.M., Losi Guembarovski R., de Oliveira K.B., Ariza C.B., Neto J.S., *et al.* CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer. *Dis Markers* 2014;126954. doi:10.1155/2014/126954.
- [2] Chelli M., Alizon M. Determinants of the trans-dominant negative effect of truncated forms of the CCR5 chemokine receptor. *J Biol Chem*. 2001;276(50):46975–46982.
- [3] Idemyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) entry inhibitors (CCR5 specific blockers) in development: are they the next novel therapies? *HIV Clin Trials*. 2005;6(5):272–277.
- [4] Wilen C.B., Tilton J.C., Doms R.W. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):a006866. doi:10.1101/cshperspect.a006866.
- [5] González-Martín A., Mira E., Mañes S. CCR5 in cancer immunotherapy: More than an “attractive” receptor for T cells. *Oncoimmunology* 2012;1(1):106–108. doi:10.4161/onci.1.1.17995.
- [6] Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol Today*. 1999;20(6):254–257.
- [7] Singh S.K., Mishra M.K., Eltoun I.A., Bae S., Lillard J.W., Singh R. CCR5/CCL5 axis interaction promotes migratory and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):1323. doi:10.1038/s41598-018-19643-0.