

Speaker: 周家洋

Time: 13:10-14:00, Mar 22, 2023

Commentator: 謝奇璋醫師

Place: Lecture room 601

Title: HIV-1 Vpu restricts Fc-mediated effector functions *in vivo*

Authors: Jérémie Prévost, Sai Priya Anand, et al.

Journal: *Cell Rep.* 2022 Nov 8;41(6):111624.

背景：

人類免疫缺乏病毒利用輔助蛋白質 Vpu 下調細胞表面的 CD4 分子。外套膜醣蛋白是由 gp120 和 gp41 所構成的，這個醣蛋白是唯一抗體所辨識的目標。廣泛性中和抗體主要辨識關閉結構的醣蛋白上的抗原表位，而非中和性抗體主要結合在打開的醣蛋白結構上的抗原表位。這篇研究分析 Vpu 如何使 HIV-1 逃脫體液免疫，並強調對於非中和抗體的 Fc 位點功能需要考慮到抗原表位的呈現，且使用功能健全的病毒研究。

方法：

作者利用去除 vpu 基因的感染性選殖株 HIV-1_{NL4/3}YU2 和其恢復 vpu 開放閱讀框的選殖株感染 CD4 T 細胞並利用螢光染色流式細胞分析病毒蛋白和細胞表面蛋白的數量。研究人員也量測非中和性和廣泛性中和抗體在細胞上的結合，FcγRIIIa 參與，以及 ADCC 反應。此外，免疫缺陷擬人化小鼠也被用來當動物模式，藉由給予小鼠人類周邊血液淋巴球並感染帶有或是沒有 Vpu 的病毒選殖株以及給予非中和抗體 246D 和其 Fc 區域的突變株研究在動物體內的 Vpu 功能。

結果：

這個研究顯示被 HIV-1_{NL4/3}YU2 感染的細胞易受到非中和抗體所介導之 ADCC 影響。Vpu 的表達會下調細胞表面 CD4 和 BST-2，並減少抗體辨識外套膜醣蛋白以及誘導後續 Fc 效應功能。恢復 Vpu 表達會大大地降低非中和抗體辨識被感染細胞且抵禦 ADCC 反應。給予感染不表達 Vpu 蛋白的病毒的擬人小鼠非中和抗體會減少小鼠病毒量。若是小鼠被感染會表達 Vpu 病毒，則需要類似 CD4 分子才能明顯增加非中和抗體抗病毒效果。

結論：

人類免疫缺乏病毒的輔助蛋白質 Vpu 會限制非中和抗體結合在被感染細胞表面，這是透過減少 CD4 並進一步改變 Fc 效應功能。給予 CD4 類分子會「打開」外套膜醣蛋白，暴露非中和抗體所結合之抗原表位，提供病毒對於非中和抗體的易感受性。

引文出處：

1. Pauthner MG, et al., *Immunity*. 50(1):241-252.e6, 2019
2. Madani N, et al., *Nat Commun*. 9(1):2363, 2018