



基于 mRNA 平台的人类免疫缺陷病毒 1 疫苗策略*

刘 佩^{1,2)} 方中岳^{1,2)} 陈欣欣^{1,2)} 李少伟^{1,2)} 顾 颖^{1,2)**}⁽¹⁾ 厦门大学公共卫生学院, 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门 361102;⁽²⁾ 翔安创新实验室, 传染病疫苗研发全国重点实验室, 厦门 361102)

摘要 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 自 20 世纪 80 年代出现以来, 已在全球范围内广泛流行, 给人类生命健康和社会发展带来巨大威胁。尽管暴露前预防能有效遏制 HIV 传播, 抗逆转录病毒治疗显著延长了患者生存期, 但疫苗仍是阻断传播、终结流行的关键工具。HIV-1 的高度遗传变异性、包膜糖蛋白的聚糖屏蔽以及体内潜伏库的长期稳定存在, 使传统疫苗策略屡遭瓶颈。近年来, mRNA 技术凭借序列可编程、生产周期短、天然构象表达及自佐剂效应等优势, 为破解上述难题提供了全新思路。本文系统梳理 mRNA 技术在 HIV-1 疫苗开发中的最新研究进展, 重点剖析诱导广谱中和抗体及有效 T 细胞应答面临的独特免疫障碍, 阐述了基于 RV144 疫苗的 mRNA 革新、颗粒化 mRNA 疫苗设计、种系靶向 mRNA 疫苗研发和 HIV 治疗性疫苗 4 大核心研究方向的成果。同时对比 mRNA 与传统疫苗平台的关键免疫学差异, 揭示其在免疫原递送中的独特价值, 深入探讨 mRNA 疫苗诱导广谱中和抗体的核心机制创新, 分析其临床转化中面临的免疫应答持久性、特殊人群适配性、递送系统规模化等核心挑战并提出靶向突破策略。

关键词 人类免疫缺陷病毒, mRNA 疫苗, 广谱中和抗体, T 细胞应答

中图分类号 Q939, R392, R373

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0511

CSTR: 32369.14.pibb.20250511

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 根据基因型和血清型可分为 HIV-1 和 HIV-2^[1]。HIV-1 是获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 的主要流行血清型。自从 20 世纪 80 年代初首例 AIDS 病例出现, 全球科学家已经对 HIV-1 进行了 40 多年的研究, 但至今尚未控制 HIV-1 在全球范围内的流行^[2]。虽然抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 可将 HIV-1 感染从致命诊断转变为可管理的慢性病, 但多数学者认为有效的 HIV-1 疫苗对降低和结束 HIV-1 的流行至关重要^[3]。

HIV-1 疫苗的开发一直是全球公共卫生的重大挑战。近年来, 广谱中和抗体 (broadly neutralizing antibodies, bnAbs) 的发现为 HIV-1 疫苗研究带来了新的希望, bnAbs 能够识别包膜糖蛋白 (envelope, Env) 上的高度保守表位, 从而中和多种 HIV 毒株^[4]。然而, bnAbs 的产生面临多重障碍, 其一, bnAbs 极具稀有性, 需要高度体细胞超突变, 即需 B 细胞经历多轮抗原刺激与亲和力成

熟; 其二, bnAbs 具有超长重链互补决定区 3, 部分长度超过 30 个氨基酸, 难以通过常规短暂免疫的方式激发成熟进化; 其三, 约 60% 的 bnAbs 具有自身反应性或多反应性, 易在发育过程中被免疫耐受机制抑制或删除^[5-6]。然而, 自身/多反应性 B 细胞恰恰是产生 bnAbs 的潜在来源, 因此, 如何通过疫苗策略诱导和培养这些具有 bnAbs 潜力的自身/多反应性 B 细胞, 成为 HIV-1 疫苗研究的一个关键问题^[6-7]。

临床前和研究表明, 之前研发的多种疫苗诱导 bnAbs 的效果均有限。DNA 疫苗在恒河猴中经多表位质粒初次免疫、蛋白质免疫加强后, 对 A、B、C 亚型假病毒交叉中和率达 70%, 抗体滴度较单剂提升 20 倍, 然而临床试验显示, 64% 受试者产生 CD4⁺ T 细胞应答, 未检测到 bnAbs, 更无攻

* 国家自然科学基金 (82171821) 和中央高校基本科研业务费专项 (20720250004) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0592-2187880, E-mail: guying@xmu.edu.cn

收稿日期: 2025-11-17, 接受日期: 2026-03-04

毒保护证据^[8-9]。腺病毒载体疫苗的三价 Ad26. Mos.HIV 疫苗在猕猴中对人猴嵌合免疫缺陷病毒 (simian-human immunodeficiency virus, SHIV) 6 次暴露保护率达 67%, 单次暴露风险降低 94%, 但临床试验中, 该疫苗对非洲女性的保护效力仅 25.2%, 其诱导体抗体无法覆盖高变异毒株, 因未达预设终点终止^[10-11]。RV144 临床试验显示, 蛋白质亚单位疫苗可使 HIV 感染风险总体下降 31.2%, 尽管在早期随访阶段疫苗保护效力一度达到约 60%, 但在 3.5 年内显著下降。此外, 疫苗诱导的抗体反应以非中和抗体为主, 占比超过 65%。^[12-13]。表位肽疫苗在恒河猴中通过包膜糖蛋白 140 (envelope glycoprotein 140, Env gp140) 初次免疫、膜近端外部区域 (membrane-proximal external region, MPER) 肽-脂质体加强, MPER 特异性抗体滴度显著升高达 $1:10^5 \sim 1:10^6$, 对 HIV-1 假病毒无明显中和活性, 提示诱导的抗体虽表位正确、构象特异, 但缺乏广谱中和能力, 且临床试验中仅 22% 抗体克隆能中和 Tier 2 毒株, 应答率极低, 免疫耐受机制构成核心障碍^[14]。尽管这些疫苗在动物模型中显示出部分中和活性, 但均未达到临床保护标准, HIV-1 疫苗研发仍面临巨大挑战。

1 开发HIV-1疫苗的挑战

HIV-1 流行给中国带来了巨大的社会压力。截至 2024 年, 中国约 132.9 万人感染 HIV-1, 47.4 万人死亡, 仅 2024 年 ART 的支出约 63 亿元人民币^[15]。为了有效遏制 HIV-1 的传播并降低艾滋病的疾病负担, 开发一种安全、有效的疫苗是至关重要的, 但 HIV-1 基因组高度变异、病毒表面聚糖屏蔽、潜伏库形成等极大限制了 HIV-1 疫苗的开发。

1.1 HIV-1的高度变异性

HIV-1 的高度遗传多样性是开发有效疫苗的主要障碍之一。HIV-1 在复制过程中需要逆转录酶将病毒的 RNA 基因组逆转录为 DNA, 但逆转录酶仅有 RNA 依赖的 DNA 聚合酶活性和 RNase H 活性, 缺乏 3' 端到 5' 端外切酶活性区域, 即校正功能域, 这意味着在转录过程中, 病毒基因组的复制错误无法被纠正^[16-17]。在体外实验中, HIV-1 逆转录酶的错误率被估算为每个碱基每个复制周期约 5.9×10^{-4} 到 5.3×10^{-5} , 这种高错误率导致病毒基因组的突变频率很高^[18]。此外, 由于每个 HIV-1 病毒颗粒包含 2 个单链 RNA 基因组, 这种二倍体结构使得不同病毒株的 RNA 在同一病毒颗粒内被逆转录酶迁

移复制, 导致重组的发生快速产生大量遗传差异的病毒株, 不同毒株间的序列差异可达 20%~35%^[19-20]。这一机制在中国广西发现的独特重组毒株中得到印证, 该重组毒株以 CRF01_AE 为基因组骨架, 插入 CRF07_BC 片段形成 5 段镶嵌结构, 4 个重组断点清晰可见, 印证二倍体基因组介导的重组如何催生新变异^[21-22]。

1.2 HIV-1的聚糖屏蔽

HIV-1 的聚糖屏蔽 (glycan shield) 是指 Env 表面密集的 N-连接糖基化修饰 (N-linked glycosylation)^[23]。Env 三聚体约 50% 的质量由聚糖构成, 多达 90 个潜在的 N-聚糖化位点 (potential N-glycosylation sites, PNGS), 仅留下少数不连续的间隙如 CD4 结合位点 (CD4 binding sites, CD4bs), 可与抗体结合^[24]。因聚糖由宿主细胞糖基化机制合成, 它们被视为“自身”抗原, 导致免疫系统通过中枢耐受机制清除或抑制能识别这些结构的 B 细胞克隆^[25]。聚糖屏蔽并非静态结构, 由于糖基化位点的局部微环境动态变化, 其可表现出显著的位点特异性、异质性和亚型依赖性变化^[26]。如 N448 位点的聚糖在 gp120/gp41 异源二聚体上可能呈现不同的空间构象, 使得病毒能够通过调整单个位点的糖基化状态来维持免疫逃逸能力, 同时避免全局构象改变对病毒功能的破坏^[27]。

1.3 HIV-1潜伏库的形成

HIV-1 感染宿主细胞后, 病毒基因组 RNA 逆转录为 DNA 整合到宿主基因组中, 进入潜伏状态, 以形成 HIV-1 潜伏库^[28]。潜伏库的稳定性源于克隆扩增机制, 如 CD161⁺ 或 CD98⁺ CD4 T 细胞通过抗原驱动或稳态增殖显著促进感染细胞的克隆扩增, 而此类扩增不依赖病毒复制, 导致潜伏库长期维持^[29]。此外, 效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, TEM) 向中央记忆 T 细胞 (central memory T cell, TCM) 的转化过程 (effector memory transition, EMT) 是潜伏感染建立的关键窗口期, 此时 T 细胞的低代谢状态和表观遗传修饰 (如 FOXO1 激活) 协同抑制病毒转录, 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制因子 (如 TSC1/DEPDC5) 通过调控代谢重编程和记忆相关基因表达, 进一步稳定潜伏库^[30]。这种由细胞内在机制维持的潜伏状态使病毒逃避免疫识别, 导致现有疫苗无法有效清除潜伏库, 成为治愈性疫苗开发的核心挑战。

HIV-1 基因组的高度变异性、复杂的聚糖屏蔽

机制以及潜伏库的形成,使得传统的疫苗研发方法难以奏效。近年来,mRNA疫苗技术的突破为应对这些难题提供了新的可能。mRNA疫苗因其快速开发、低成本生产以及能够诱导强烈的体液和细胞免疫反应等优势,成为HIV-1疫苗研究中最具前景的平台之一。

2 mRNA疫苗概述

mRNA疫苗将编码特定抗原的mRNA分子递送至机体内,翻译目标免疫原后激发机体针对病原体的免疫应答。mRNA疫苗在应用中仅需病原体基因序列即可启动设计,并可根据变异株快速设计并更新序列,且mRNA不含任何病毒成分。相较于传统疫苗,mRNA疫苗具有快速研发、灵活适

配以及安全性高等优势,为mRNA疫苗的发展提供巨大推力^[31-33]。

mRNA疫苗主要分为非复制mRNA(non-replicating mRNA, nrRNA)和自扩增mRNA(self-amplifying mRNA, saRNA)两类。nrRNA疫苗通过编码目标抗原蛋白直接诱导免疫反应,其结构包含5'帽结构、5'非翻译区(untranslated region, UTR)、开放阅读框(open reading frame, ORF)、3'UTR和多聚腺苷尾(polyadenylate tail, poly(A) tail)(图1),这类疫苗在预防新型冠状病毒感染(COVID-19)中已得到广泛应用^[34]。saRNA疫苗则在此基础上整合了RNA依赖的RNA聚合酶,可在宿主细胞内复制mRNA并持续表达抗原,从而增强免疫应答强度与持久性^[35]。

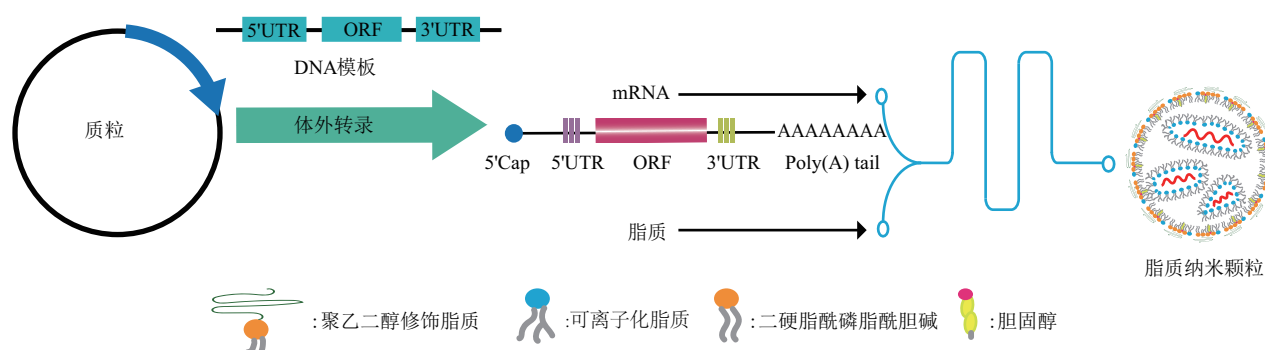


Fig. 1 *In vitro* production process of mRNA

图1 mRNA的体外生产过程

UTR: 非编码区; ORF: 开放阅读框; 5'Cap: 5'帽结构; Poly(A) tail: 多聚腺苷尾。

mRNA由于其易降解性和低细胞摄取性,需要纳米递送系统进行保护并促进细胞内传递。脂质纳米颗粒(lipid nano particles, LNPs)是临床最先进的载体,由离子化脂质、辅助脂质、胆固醇和PEG化脂质组成,能高效封装mRNA并在内体环境中通过离子化脂质促进mRNA释放,已在严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)疫苗中成功应用^[36]。此外,其他递送方式包括纳米颗粒工具包,涵盖有机或无机材料,用于控制组织靶向和mRNA释放,精确位点特异性递送可以通过给药途径(如肿瘤内注射)、被动靶向和主动靶向策略实现,而生物仿生系统如细胞膜衍生囊泡则提供独特平台,用于安全有效的mRNA治疗^[37-39]。然而,递送系统仍面临挑战,包括药物泄漏、溶解度和靶向特异性不足,未来研究方向涉

及优化下一代系统以提高疗效和精度,并平衡整体递送效率^[40]。

当LNP包裹的mRNA进入体内后,内体将mRNA-LNP转运至胞内,mRNA释放后与Toll样受体(Toll like receptor, TLR)结合,激活核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)信号通路,刺激I型干扰素(type I interferon, IFN-I)的产生,促进抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)成熟并提高其抗原呈递能力,从而进一步激活机体适应性免疫应答,这种机制被称为序列工程化mRNA的自佐剂效应^[41-42]。同时,LNP中的阳离子脂质在酸性环境中会与内体膜的阴离子磷脂相互作用,导致LNP的降解,形成孔隙,mRNA释放后被核糖体翻译成目标抗原蛋白,这些蛋白质通过以下两种途径激活免疫系

统: a. 翻译后的蛋白质在细胞内被蛋白酶体降解为小肽片段, 肽片段被内质网中的抗原加工相关转运蛋白 (transporter associated with antigen processing, TAP) 转运到内质网腔内, 与主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类分子结合呈递到细胞表面, 被 $CD8^+$ T 细胞识别, 激活细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocytes,

CTLs), 通过分泌穿孔素和颗粒酶 B 来杀死感染细胞; b. 部分翻译后的蛋白质分泌到细胞外, 被树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、巨噬细胞等 APCs 识别、吞噬, 随后, 将蛋白质降解为肽段, 并通过 MHC II 类分子呈递激活 $CD4^+$ Th 细胞, 分泌 IL-4、IL-5、IL-21 等细胞因子用于激活 B 细胞, 促进 B 细胞的增殖、分化和抗体的产生 (图 2) [43-45]。

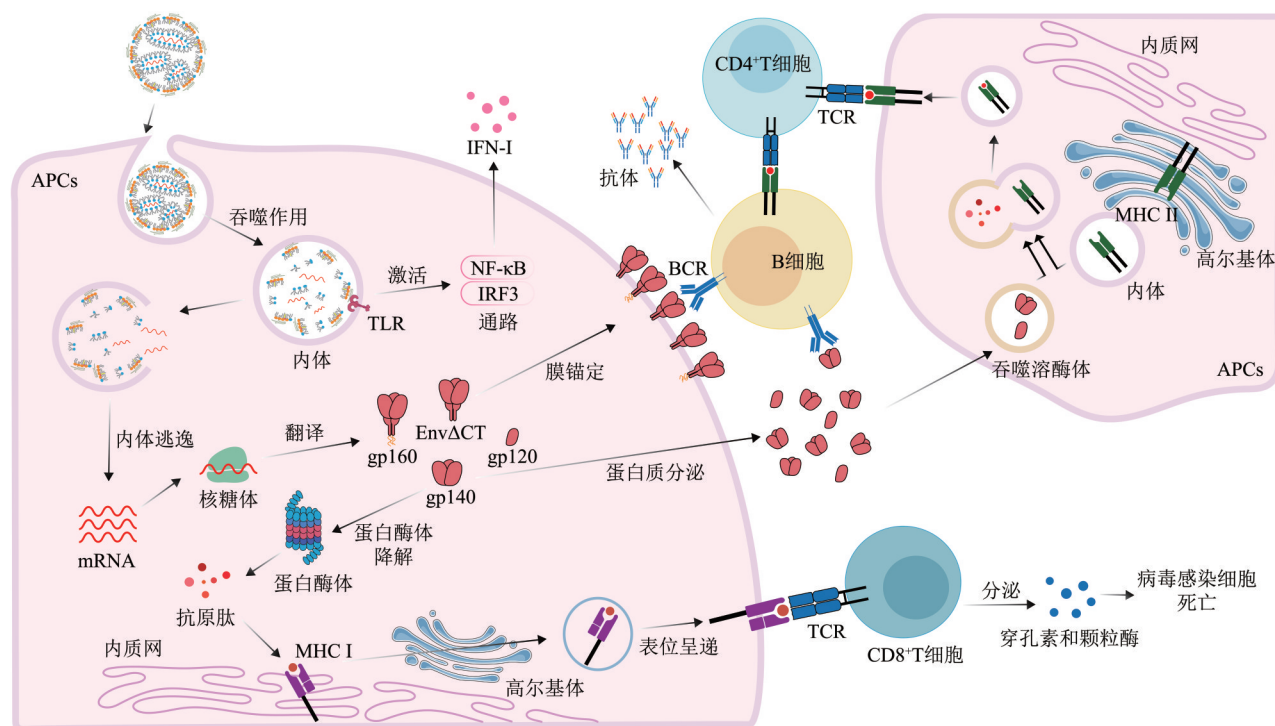


Fig. 2 Humoral and cellular immunity induced by mRNA-LNPs

图2 mRNA-LNP诱导的体液免疫和细胞免疫

APCs: 抗原呈递细胞; TLR: Toll样受体; NF-κB: 核因子-κB; IRF3: 干扰素调节因子3; mRNA: 信使核糖核酸; Env: 包膜蛋白; gp160/140/120/ΔCT: 糖蛋白160/140/120/胞质尾缺失型; MHC I/II: 主要组织相容性复合体I/II类; TCR: T细胞受体; $CD8/4^+$ T cell: $CD8/4$ 阳性T细胞。

与其他疫苗平台相比, mRNA疫苗在研发速度与适应性方面显著优于传统平台, 灭活、减毒疫苗、蛋白质亚单位疫苗依赖病原体培养或重组蛋白表达, 制备周期长且难以快速应对变异 [46]。例如 COVID-19 疫情中, 美国莫德纳 (Moderna) 公司从获取 SARS-CoV-2 基因序列到启动 I 期临床试验仅用 66 d, 辉瑞公司 (Pfizer) /拜恩泰科 (BioNTech) 更是缩短至 63 d, 而传统鸡胚基流感疫苗仅生产周期就需 6~8 个月, 重组蛋白疫苗还需额外耗费时间构建高表达细胞系 [47]。与病毒载体疫苗相比, mRNA 疫苗不存在预存免疫干扰问题, 且可实现重复接种 [48]; 与 DNA 疫苗相比, mRNA 无需进入细胞核, 避免了基因组整合风险, 但其在

稳定性与递送效率方面仍面临更高要求 [49]。总体而言, mRNA 平台兼具快速开发、强免疫原性和较高安全性, 已成为新型疫苗研发的重要方向, 其“序列驱动”的模块化生产特性与平台化监管适配性, 更使其成为全球应对大流行的核心技术储备。

3 基于mRNA的HIV-1疫苗研发进展

RV144 作为首个证实具有部分保护效力的 HIV-1 疫苗, 虽能降低感染风险, 但存在抗体滴度短期衰减、细胞免疫应答薄弱的固有缺陷, 凸显传统疫苗技术的局限 [50]。有研究团队通过密码子优化、核苷修饰及 LNP 递送系统, 使靶向 RV144 关键抗原的 mRNA 在非人灵长类模型中诱导更强免

疫应答, 还进一步优化抗原覆盖范围以提升保护广谱度^[51]。此外, mRNA疫苗的创新持续深化, 颗粒化设计、种系靶向策略及免疫原与佐剂的协同应用, 均为HIV-1疫苗开发提供了重要方向, 接下来将从基础的抗原优化策略过渡到高难度的免疫机制引导策略, 并结合从实验室发现到临床验证的不同层级证据, 具体探讨mRNA技术在HIV-1防治领域的应用探索。

3.1 基于RV144疫苗的HIV-1 mRNA疫苗革新

RV144疫苗是首个被证明具有一定保护效力的HIV-1疫苗, 其采用ALVAC-HIV (vCP1521) 重组金丝雀痘病毒载体表达CRF01_AE亚型Gag-Pro-Env进行初次免疫并以重组gp120 MN-A244双价蛋白辅以铝佐剂加强的联合策略, 在泰国临床试验中感染风险降低31.2%, 但后续的重复试验HVTN702以失败告终^[12, 50, 52-53]。免疫分析提示, RV144诱导的抗体滴度和保护效果在6~12个月内显著下降, 且整体细胞免疫应答较弱, 暴露了重组蛋白疫苗的局限性, 促使研究者转向mRNA技术以实现更高效的抗原递呈和免疫原性优化^[54]。因此, 后续工作一方面尝试在不改变核心抗原线索的前提下用mRNA提升体内表达与呈递效率, 另一方面则利用mRNA平台的灵活性推进多价化、表位聚焦与B细胞谱系引导等理性设计。

Saunders等^[51]将RV144中A244 gp120核苷酸序列进行密码子优化和核苷修饰(N1-m Ψ), 以增强mRNA的稳定性和翻译效率, LNP递送后在恒河猴中诱导更强的抗体应答, 且能高效激活Th1偏向的CD4⁺T细胞应答, 该研究证明mRNA通过原位表达与内源性抗原呈递在非人灵长类动物体内诱导较强的HIV-1保护, 为后续结构与程序优化奠定平台。

进一步的迭代聚焦于覆盖广度与免疫路径的理性化。为缓解RV144双价设计(B/E亚型)在抗原覆盖上的局限, Moderna公司开发四价Env(A/B/C/CRF01_AE), 在恒河猴中诱导的抗体对非疫苗株交叉反应性优于RV144双价蛋白策略, 且记忆B细胞应答更持久^[55-56]。与此同时, mRNA-1644等候选疫苗在免疫程序上引入激活加强的谱系引导思路, 即先以eOD-GT8等免疫原激活bnAbs前体B细胞, 再用后续免疫原促进体细胞高频突变与亲和力成熟^[57]。

此外, 研究通过生物信息学分析RV144的免疫保护数据, 将V1/V2、C1、C2等表位串联为多

表位mRNA, 并在信号肽后引入TLR4激动剂(resuscitation-promoting factor E, RpfE), 诱导树突状细胞成熟, 虚拟免疫模拟结果显示, 该疫苗不仅高效诱导V1V2特异性抗体, 还激活Th1型细胞免疫反应^[58]。该策略规避了全长gp120中免疫显性但非保护性的表位, 同时保留了与RV144相关的Fc介导效应功能, 为下一代HIV-1疫苗提供了可拓展的设计思路。

3.2 颗粒化mRNA疫苗设计

HIV-1 Env构象高度动态且富含糖基屏蔽, 可溶性Env往往难以稳定呈现天然三聚体表面表位, 限制了高质量中和抗体的诱导。颗粒化呈递策略(病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)、纳米颗粒等)通过在空间上实现高密度重复排列, 增强BCR交联与生发中心反应, 并更接近病毒表面“膜结合三聚体Env”的免疫学刺激模式。mRNA平台能够在体内原位表达并驱动抗原自组装, 从而将“抗原表达”和“颗粒化呈递”整合于同一递送体系中。

可溶性Env在诱导中和抗体方面取得了一定进展, 但其构象与天然Env存在差异, 进而限制了其诱导高效bnAbs的能力。通过膜锚定修饰使Env三聚体更贴近天然病毒膜结合构象, 2025年HVTN 302 I期临床数据证实, mRNA编码的膜锚定Env三聚体在人类中诱导的Tier 2毒株中和抗体阳转率达80%, 显著优于可溶性三聚体形式^[59]; 而将膜锚定Env进一步整合为颗粒化呈递形式, 更精准地模拟HIV-1感染过程中天然Env构象, 更能通过高密度重复排列放大B细胞激活信号, 基于mRNA平台共表达HIV-1 Env和SIV Gag蛋白来生成VLP模拟HIV-1感染, 较Env mRNA诱导更强的中和抗体应答, 并伴随着显著的抗Env CD4⁺T细胞反应, 接种后使猕猴多次低剂量黏膜攻毒后的感染风险降低了79%^[60]。删除HIV-1 AD8 Env的胞质尾片段(cytoplasmic tail, CT)后, Env蛋白在细胞表面的表达水平显著提高, 这使得VLPs上的Env蛋白能够以更高的密度和更稳定的构象呈现, 且该VLPs在新西兰兔体内能够诱导出低效价的bnAbs, 为诱导bnAbs的HIV-1疫苗设计提供新思路^[61]。尽管效价仍有限, 但通过构象稳定化、表位屏蔽与序贯免疫组合, 颗粒化mRNA仍有继续提升bnAb诱导潜力的空间。

铁蛋白纳米颗粒(nanoparticles, NPs)具有高度的稳定性和可调控性, 可精准、规律地展示Env

三聚体, 从而通过高密度重复阵列有效激活B细胞受体。为提高Env三聚体在NP表面的稳定性, 研究者通常在序列设计层面引入BG505 SOSIP三聚体、二硫键锁定等稳定化突变, 或通过小分子配体BMS-626529复合物解耦CD4结合触发的构象变化, 稳定Env三聚体保持在脆弱但最具中和价值的预融合状态。Drew Weissman团队^[62]基于mRNA平台删除CH848株Env的V1环区域两个关键多糖(deletion of two glycans, DT), 以减少非中和表位的暴露, 并将其展示在铁蛋白支架上。在bnAbs前体VH+VL敲入小鼠体内诱导产生了自体Tier 2中和抗体, 并选择性地激活携带G57R和R98T等关键bnAbs突变的B细胞, 成功启动了bnAbs前体B细胞的扩增, 这在以往单纯蛋白质免疫中难以实现, 这也证明了mRNA在承载“复杂、高密度纳米结构免疫原”方面的有效性, 并为“种系靶向-序贯加强”这类极度依赖精准构象与选择压力的HIV-1疫苗方案提供了可行的技术基座。

3.3 种系靶向mRNA疫苗

HIV-1感染者体内能产生bnAbs, 但产生bnAbs的生殖系前体B细胞在人体中频率极低, 如PCT64前体B细胞在总B细胞中占比约0.002%, 且其表面的B细胞受体(B cell receptor, BCR)对HIV-1 Env亲和力极低, 甚至无结合能力, 导致天然抗原无法激活这些前体^[63]。种系靶向(germline-targeting, GT)免疫原设计成为诱导bnAbs的关键策略, 通过结构优化设计的免疫原能够特异性激活罕见的bnAbs前体B细胞并通过优化免疫策略促进抗体亲和力成熟^[64]。

在VRC01类谱系诱导中, eOD-GT8 60-mer是一种用于激活VRC01类bnAbs的罕见前体B细胞的种系靶向免疫原, 由60个含鲁米那合成酶(Lumazine synthase, LS)的亚基自组装形成NPs, 这种细菌来源的蛋白质可作为纳米支架, 用于展示HIV-1抗原并提供T细胞辅助表位^[63]。在IAVI G001临床试验中, eOD-GT8 60-mer与AS01佐剂联用后, 能诱导强烈的多功能CD4⁺T细胞反应, 其中84%和93%的接种者分别产生了针对eOD-GT8及其组分LS特异性T细胞应答, 97%的受试者产生了VRC01类bnAbs的前体B细胞^[65]。而mRNA的介入进一步放大了这一效果, 临床前研究显示, LNP封装的eOD-GT8 60-mer mRNA在小鼠模型中成功诱导了针对HIV-1包膜蛋白gp120的高滴度抗体反应, 且单次注射后即可诱导强烈的抗体

应答, 后续机制探索发现, LNP-mRNA诱导的抗原特异性生发中心B细胞(germinal center B cells, GC B cells)水平高于蛋白质疫苗组^[66]。2025年IAVI-G002人类I期临床试验进一步证实, 该种系靶向mRNA疫苗可激活65%受试者的VRC01类bnAb前体B细胞, 蛋白质免疫加强后, 体细胞超突变提升2.3倍, 促进抗体亲和力成熟^[67]。尽管eOD-GT8能有效地激活目标B细胞前体, 但部分诱导的抗体靶向非CD4结合表位, 因此需在非CD4结合表位引入N-连接聚糖来屏蔽这些无关表位, 从而促进机体产生强效的bnAbs^[68]。

在V2-Apex谱系诱导中, Melzi等^[69]利用mRNA平台展示了其在“低亲和力前体招募”方面的显著优势。通过改造Env的V2-Apex, 增强其与PCT64生殖系BCR的特异性结合能力, 同时保留N160聚糖位点、V2环正电荷区域等诱导bnAbs成熟的关键结构, 形成解离常数(k_d)为167 nmol/L的ApexGT2免疫原, 然而, 该免疫原对前体B细胞的激活率仅为约0.01%。随后敲除V2环2B区域N187聚糖并在W188位点引入大侧链氨基酸, 形成ApexGT5免疫原, 其在减少空间位阻的同时增强与BCR的疏水相互作用, 进而使其结合亲和力显著增强, 最终 k_d 达到66 nmol/L^[69]。在临床前研究层面, 相对于蛋白质免疫, mRNA编码的膜结合ApexGT免疫原显著增加了PCT64前体B细胞向生发中心的招募和活化, 且降低了它们的亲和力阈值, 原本亲和力只有6 μ mol/L的胚系前体B细胞在13 d即可被高效招募至GC, 高于蛋白质组10~15倍。衍生的ApexGT6是基于BG505 SOSIP骨架通过多轮突变筛选优化的V2-Apex靶向免疫原, mRNA-LNP递送后, 在恒河猴中诱导的重链互补决定区3(heavy chain complementarity-determining region 3, HCDR3)中位数长度达26个氨基酸, 更接近成熟bnAbs的特征, 且60%~80%的GC B细胞靶向Apex表位, 显著高于传统佐剂化蛋白疫苗, 加强免疫后对Tier 2假病毒的半数抑制剂量(50% inhibitory dose, ID_{50})平均提高15倍^[69]。这些结果有力地证明了mRNA平台在处理“极低亲和力前体启动”这一HIV-1疫苗难题时, 具有比传统蛋白疫苗更强的招募能力和更清晰的后续开发空间。

3.4 HIV治疗性疫苗

与侧重诱导中和抗体的预防性策略不同, 艾滋病疫苗研发联盟T细胞免疫原(HIVACAT T cell immunogen, HTI)旨在通过强化T细胞免疫实现

对病毒复制的长期控制,属于功能性治愈或治疗性疫苗范畴。HTI免疫原基于靶向HIV-1的CTL设计,优先参考长期不进展的“精英控制者”中更频繁地被T细胞识别的区域,由16个来自HIV-1 Gag、Pol、Vif和Nef等蛋白质中保守且与病毒控制相关的片段拼接而成,旨在模拟HIV-1控制者的免疫应答特征,从而诱导针对HIV-1保守表位的广谱、多功能CTL应答^[70]。mRNA平台在此路线中展现了可编程免疫调控的能力,TriMix佐剂是一种由CD40L、CD70、caTLR4 3种mRNA组分构成的复合佐剂系统,通过CD40-CD40L、TLR4、CD70-CD27多通路协同刺激显著提升DC的抗原呈递及T细胞活化能力,HTI疫苗在体内联合TriMix佐剂可显著提高IL-2/IL-4比值,促进Th1极化,抑制Th2反应以强化细胞免疫应答^[71]。此外,HTI疫苗与DNA和腺病毒等不同载体联合使用时,可扩大T细胞应答的广度和强度,并在HIV-1感染者中诱导了多功能的CD4/CD8 T细胞反应,但与病毒载量反弹动态无显著关联,在清除潜伏库方面尚未表现出优势^[72]。

mRNA平台在清除HIV潜伏库中展现出独特优势和创新潜力,其核心作用体现在通过精准激活潜伏病毒并协同免疫清除机制实现功能性治愈。基于mRNA-LNP技术可高效递送编码病毒激活因子Tat的mRNA,特异性唤醒潜伏病毒,这种“激活-清除”(shock-and-kill)策略克服了传统小分子潜伏逆转剂脱靶效应强的问题^[73]。更重要的是,mRNA平台可同步编码广谱HIV抗原或免疫调节因子,例如通过表达双特异性抗体引导CD8⁺T细胞识别被激活的潜伏感染CD4⁺T细胞,或设计携带抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)效应分子mRNA的纳米颗粒,促进抗体介导的潜伏感染细胞清除^[74-75]。这种“激活-清除”双功能设计突破了传统疗法仅抑制病毒复制的局限。此外,mRNA技术允许快速迭代优化靶向策略,如针对CD98等新发现的潜伏库维持标志物开发特异性mRNA疫苗,或结合CRISPR基因编辑组件精确清除整合的前病毒DNA^[76-77]。尽管目前mRNA平台尚处研究阶段,但其模块化设计、高效转染静息T细胞的能力以及对潜伏库动态特性的精准干预,为彻底清除HIV潜伏库提供了前所未有的技术路径。

4 mRNA与传统疫苗平台在HIV免疫原递送中的比较与启示

前述基于mRNA的HIV-1疫苗策略,无论是RV144的序列优化、颗粒化设计还是种系靶向免疫原,其核心抗原设计理念大多源于传统疫苗平台(如病毒载体、重组蛋白纳米颗粒)的长期积累。然而,将抗原编码从蛋白质或病毒基因组发展为mRNA序列,绝非简单的载体替换。这一平台转换从根本上重构了抗原产生、呈递和免疫识别的全过程,带来了独特的免疫学优势与挑战。本节将系统比较mRNA平台与其对应的传统平台在关键免疫学维度上的差异,阐释这种革新对HIV-1疫苗研发的深远意义(表1)。

4.1 病毒载体与LNP-mRNA:急性感染模拟与程序化慢性刺激

以金丝雀痘病毒为代表的病毒载体疫苗和以LNP递送的mRNA疫苗,均能实现抗原的内源性表达,但二者模拟的感染场景和激发的免疫环境截然不同。

复制缺陷型病毒载体通过感染细胞并利用细胞机制表达抗原,其表达峰值高但持续时间较短,通常在数天内衰减,这种急性表达能有效激活CD8⁺T细胞,但可能不足以维持长期的生发中心反应^[78]。

相比之下,经优化的非复制mRNA在体内的蛋白表达峰值通常出现在接种后24~48 h,并可持续检测到数天至1周;而saRNA平台通过编码甲病毒复制子,能在细胞内扩增mRNA,从而将抗原表达时间显著延长。在小鼠模型中,saRNA编码的报告蛋白或抗原可在体内持续表达1~2周甚至28 d^[79-80]。这种持续、缓释的抗原供应,更近似于HIV-1慢性感染或反复低剂量暴露的状态,为生发中心内B细胞的克隆竞争、体细胞高频突变和亲和力成熟提供了关键的时间窗口^[81]。

4.2 重组蛋白纳米颗粒与mRNA编码纳米颗粒:抗原来源与呈递路径的差异

体外表达、纯化并组装的蛋白质纳米颗粒,主要经由MHC II类途径呈递,因此能够强效激活CD4⁺T细胞和体液免疫,但诱导CD8⁺T细胞应答的能力通常有限^[82]。当同样的纳米颗粒设计由mRNA编码时,其产生路径变为内源性合成与组装,可利用宿主细胞的折叠与组装系统,在细胞内原位形成构象更正确的抗原,内源性抗原可通过蛋

白酶体途径降解, 从而具备激活 CD8⁺ T 细胞应答的潜力^[62]。体外重组的蛋白质纳米颗粒, 主要依靠被动靶向, 即通过淋巴引流富集于淋巴结, 而 mRNA-LNP 通过工程化 LNP 的组成与表面性质, 可将其主动引导至特定组织或细胞, 这使得后者在理论上能实现更精准、更多层次的免疫细胞操控^[83] (表1)。

Table 1 Comparison of key immunological characteristics of different HIV-1 vaccine platforms ^[62, 78-83]						
表1 不同 HIV-1 疫苗平台的关键免疫学特征对比 ^[62, 78-83]						
疫苗平台	抗原产生方式	抗原表达时长	抗原呈递路径	主要免疫应答类型	核心优势	潜在局限
nrRNA 疫苗	体内内源性合成	24-48 h达峰, 持续数天至1周	MHC I和II类呈递	体液免疫与CD4 ⁺ 辅助T细胞/CD8 ⁺ 细胞毒性T细胞双激活	序列可编程、无预存免疫干扰、可重复接种、临床应用成熟	依赖LNP递送稳定性、对淋巴结靶向效率不足
saRNA 疫苗	体内内源性合成+RNA复制	24-48 h达峰, 持续1-2周 (最长28 d)	同nrRNA, 抗原表达量更高、持续时间更长	强效体液免疫与长效细胞免疫	抗原表达持久、免疫应答强度高、无需反复接种	技术复杂度高、规模化生产难度大、可能引发更强固有免疫反应
病毒载体疫苗 (如金丝雀痘病毒)	体内内源性合成	峰值高, 数天内快速衰减	主要经MHC I类呈递, 少量经MHC II类呈递	以CD8 ⁺ 细胞毒性T细胞应答为主, 体液免疫较弱	急性感染模拟、快速激活细胞免疫、载体技术成熟	预存免疫干扰、表达持续时间短、无法重复接种
重组蛋白纳米颗粒疫苗	体外表达组装	一次性提供, 无持续表达	主要经MHC II类呈递, 难激活MHC I类途径	体液免疫为主, CD8 ⁺ T细胞应答极弱	构象较稳定、生产工艺成熟、安全性高	难诱导bnAbs、仅被动靶向、免疫应答短暂

5 挑战与展望

mRNA 疫苗为突破 HIV-1 疫苗研发中免疫应答短暂、难以激活 bnAbs 前体等长期瓶颈提供了全新策略, 其核心创新在于通过持续激活抗原表达、突破 B 细胞激活阈值以及主动调节免疫微环境, 系统性引导 bnAbs 的产生。

5.1 mRNA疫苗诱导bnAbs的核心机制创新

常规蛋白疫苗需使前体 BCR 与抗原的亲合力达到一定阈值 ($k_d < 10^{-7}$ mol/L) 才能激活 B 细胞前体, 而多数 bnAbs 前体 B 细胞的初始 BCR 亲合力较低 ($k_d > 10^{-6}$ mol/L), 难以被激活^[69]。mRNA 疫苗通过 3 种方式突破这一限制。

一方面, 与传统蛋白疫苗一次性提供抗原不同, mRNA-LNP 疫苗能够在体内通过类似渗透泵的方式持续产生免疫原, 延长 bnAbs 前体 B 细胞的识别和激活窗口, 提升了低亲合力前体 B 细胞的激活概率^[84]。恒河猴模型中, mRNA-LNP 疫苗诱导的淋巴结生发中心反应持续至少 42 周, 中和抗体滴度未衰减, 表明抗原持续表达促进 B 细胞长期突变和抗体亲合力成熟^[85]。

另一方面, mRNA 表达的抗原在细胞内折叠更接近天然构象, 且 mRNA 编码的 Env 三聚体比重组

蛋白更有效选择罕见突变, 可暴露更多保守表位, 与前体 BCR 的互补性显著提升^[86]。

此外, mRNA 疫苗可通过自佐剂效应调节 DCs 与滤泡辅助性 T 细胞 (T follicular helper, Tfh) 功能。DCs 摄取 mRNA 后, 不仅能呈递抗原肽, 还能通过共刺激分子 (如 CD80/CD86) 激活 CD4⁺ T 辅助细胞和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞, 同时促进 B 细胞介导的体液免疫, 可能减少对自身反应性 B 细胞的抑制信号^[87]。Tfh 细胞分泌的 IL-21 可促进 B 细胞的体细胞超突变, 同时抑制调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg cells) 的免疫抑制作用, 为自身反应性 bnAbs 前体 B 细胞提供保护信号, 避免其被克隆删除^[88]。

5.2 临床转化挑战与创新展望

当前 mRNA HIV-1 疫苗的临床转化仍面临免疫应答持久性、特殊人群适配性、递送系统规模化 3 大核心挑战, 未来需通过靶向性策略突破瓶颈。

在免疫应答持久性方面, mRNA 疫苗虽能通过持续抗原表达延长免疫激活窗口, 但其诱导的保护性抗体与记忆细胞应答的长期维持仍面临挑战。研究表明, mRNA-LNP 疫苗在非人灵长类动物中诱导的中和抗体滴度在接种后 24~36 周内出现显著衰减, 且记忆 B 细胞频率随时间下降, 难以形成持久

的免疫保护屏障^[89]。为突破这一瓶颈,研究聚焦于以下创新策略:一是优化 saRNA 平台,通过延长抗原表达时间至数月,模拟慢性感染状态,持续驱动生发中心反应与抗体亲和力成熟^[81];二是探索环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等新型 RNA 平台,其共价闭合的环状结构可抵抗外切酶降解,从而在体内实现更长效、稳定的抗原表达,为持久免疫提供新路径^[90];三是开发新型核苷修饰与序列工程化技术,在维持高翻译效率的同时降低固有免疫原性,避免反复接种可能引发的免疫耐受^[79];四是设计多价或嵌合抗原序列,通过靶向 HIV-1 Env 蛋白的多个保守区域,诱导更广泛且持久的交叉中和抗体应答^[91]。这些策略的整合应用,有望实现从“短期免疫激活”到“长期免疫记忆”的关键跨越。

在特殊人群适配性方面, mRNA 疫苗需克服免疫缺陷人群及老年人群应答不足的核心挑战。初步临床数据显示,在 CD4⁺ T 细胞 $\geq 500/\mu\text{l}$ 的 HIV-1 感染者 (people living with HIV, PLWH) 中, mRNA 疫苗可诱导与 HIV 阴性人群相当的体液免疫应答;然而,当 CD4⁺ T 细胞 $< 200/\mu\text{l}$ 时,其中和抗体滴度与记忆 B 细胞应答均显著减弱,表明基础免疫状态是疫苗有效性的关键限制因素^[92]。除 PLWH 外,老年人群因免疫衰老,对 mRNA 疫苗的初始 B 细胞激活与生发中心形成能力亦下降,导致抗体广度与持久性不及年轻个体^[93]。为实现全人群有效保护,未来研究需开发 TLR7/8 激动剂、干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 激动剂等新型佐剂并与 mRNA-LNP 共递送,可直接激活 APCs,弥补 CD4⁺ T 细胞辅助功能的不足^[94],探索在疫苗接种前对免疫缺陷人群进行短程抗逆转录病毒治疗或使用 IL-7、IL-15 等免疫重建细胞因子,以临时提升淋巴细胞数量与功能,改善疫苗应答基础^[95],在疫苗接种初期联合施用 bnAbs,可在提供即时保护的同时,通过抗原抗体复合物形式增强抗原提呈,协同激活内源性免疫应答^[96]。

在递送系统规模化方面,现 LNP 系统虽已在 SARS-CoV-2 疫苗中验证其大规模生产能力,但其在 HIV-1 疫苗应用中仍面临两大瓶颈:一是常规 LNP 倾向于在肝脏富集,对淋巴结等次级淋巴器官的靶向效率不足,限制了生发中心 B 细胞的充分激活;二是复杂配方与生产工艺导致成本高昂,不利于在资源有限地区普及^[97]。针对前者,研究正

通过优化可离子化脂质结构等方式调整脂质组成及使用甘露糖、抗体偶联等方式进行表面修饰来增强其对淋巴结或特定免疫细胞的趋向性^[98]。微流控技术的标准化、连续化生产以及可生物降解脂质的开发,正成为降低生产成本、提升全球可及性的关键路径^[83]。

综上所述, HIV-1 研究长期面临疫苗诱导免疫应答持续时间短、难以应对病毒高频突变等核心挑战,而 mRNA 技术凭借其快速设计迭代、精准调控免疫细胞功能的独特优势,为突破这些瓶颈提供了关键解决方案。该技术不仅推动了 HIV-1 疫苗研发从“理论探索”向“临床转化”的跨越,更填补了 HIV-1 免疫防治领域中高效、安全、可及技术的空白。未来,随着相关研究的深入, mRNA 技术有望成为 HIV-1 防治的核心技术之一,为全球实现终结艾滋病流行的公共卫生目标提供重要支撑。

参 考 文 献

- [1] Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, *et al.* Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol*, 2013, **23**(4): 221-240
- [2] Barré-Sinoussi F, Chermann J C, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, **220**(4599): 868-871
- [3] Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother*, 2017, **23**(1): 12-16
- [4] Haynes B F, Wiehe K, Borrow P, *et al.* Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(3): 142-158
- [5] Yin Y, Quinlan B D, Ou T, *et al.* *In vitro* affinity maturation of broader and more-potent variants of the HIV-1-neutralizing antibody CAP256-VRC26.25. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(29): e2106203118
- [6] Finney J, Kelsoe G. Poly- and autoreactivity of HIV-1 bNAbs: implications for vaccine design. *Retrovirology*, 2018, **15**(1): 53
- [7] Haynes B F, Kelsoe G, Harrison S C, *et al.* B-cell-lineage immunogen design in vaccine development with HIV-1 as a case study. *Nat Biotechnol*, 2012, **30**(5): 423-433
- [8] Wise M C, Hutnick N A, Pollara J, *et al.* An enhanced synthetic multiclade DNA prime induces improved cross-clade-reactive functional antibodies when combined with an adjuvanted protein boost in nonhuman Primates. *J Virol*, 2015, **89**(18): 9154-9166
- [9] Kalams S A, Felber B K, Mullins J I, *et al.* Focusing HIV-1 Gag T cell responses to highly conserved regions by DNA vaccination in HVTN 119. *JCI Insight*, 2024, **9**(18): e180819
- [10] Barouch D H, Tomaka F L, Wegmann F, *et al.* Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet*, 2018, **392**(10143): 232-243

- [11] Gray G E, Mngadi K, Lavreys L, *et al.* Mosaic HIV-1 vaccine regimen in southern African women (Imbokodo/HVTN 705/HPX2008): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*, 2024, **24**(11): 1201-1212
- [12] Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*, 2009, **361**(23): 2209-2220
- [13] Haynes B F, Gilbert P B, McElrath M J, *et al.* Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*, 2012, **366**(14): 1275-1286
- [14] Dennison S M, Sutherland L L, Jaeger F H, *et al.* Induction of antibodies in rhesus macaques that recognize a fusion-intermediate conformation of HIV-1 gp41. *PLoS One*, 2011, **6**(11): e27824
- [15] Chen Z, Xu J, Jin X, *et al.* Grand challenges on HIV/AIDS in China – the 5th symposium, Yunnan 2024. *Emerg Microbes Infect*, 2025, **14**(1): 2492208
- [16] Marchand B, Götte M. Impact of the translocational equilibrium of HIV-1 reverse transcriptase on the efficiency of mismatch extensions and the excision of mispaired nucleotides. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, **36**(9): 1823-1835
- [17] Deshpande A, Shi J, Rotem-Dai N, *et al.* Reverse transcription progression and genome length regulate HIV-1 core elasticity and disassembly. *PLoS Pathog*, 2025, **21**(6): e1013269
- [18] Abram M E, Ferris A L, Shao W, *et al.* Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. *J Virol*, 2010, **84**(19): 9864-9878
- [19] Onafuwa-Nuga A, Telesnitsky A. The remarkable frequency of human immunodeficiency virus type 1 genetic recombination. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009, **73**(3): 451-480
- [20] Naveed M, Ali U, Aziz T, *et al.* A reverse vaccinology approach to design an mRNA-based vaccine to provoke a robust immune response against HIV-1. *Acta Biochim Pol*, 2023, **70**(2): 407-418
- [21] Kong D, Wang Y, Wang C, *et al.* Characterization of a new HIV-1 CRF01_AE/CRF07_BC recombinant virus in Guangxi, China. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, **33**(11): 1166-1170
- [22] Zhang F, Yang Y, Liang B, *et al.* Identification of two similar novel HIV-1 recombinant forms (CRF01_AE/CRF07_BC) among intravenous drug users in Guangxi, China. *Intervirology*, 2022, **65**(1): 58-66
- [23] Seabright G E, Doores K J, Burton D R, *et al.* Protein and glycan mimicry in HIV vaccine design. *J Mol Biol*, 2019, **431**(12): 2223-2247
- [24] Dubrovskaya V, Tran K, Ozorowski G, *et al.* Vaccination with glycan-modified HIV NFL envelope trimer-liposomes elicits broadly neutralizing antibodies to multiple sites of vulnerability. *Immunity*, 2019, **51**(5): 915-929.e7
- [25] Daniels C N, Saunders K O. Antibody responses to the HIV-1 envelope high mannose patch. *Adv Immunol*, 2019, **143**: 11-73
- [26] Sun L, Ishihara M, Middleton D R, *et al.* Metabolic labeling of HIV-1 envelope glycoprotein gp120 to elucidate the effect of gp120 glycosylation on antigen uptake. *J Biol Chem*, 2018, **293**(39): 15178-15194
- [27] Hargett A A, Wei Q, Knoppova B, *et al.* Defining HIV-1 envelope N-glycan microdomains through site-specific heterogeneity profiles. *J Virol*, 2019, **93**(1): e01177-e01118
- [28] Chvatal-Medina M, Lopez-Guzman C, Diaz F J, *et al.* Molecular mechanisms by which the HIV-1 latent reservoir is established and therapeutic strategies for its elimination. *Arch Virol*, 2023, **168**(8): 218
- [29] Li X, Liu Z, Li Q, *et al.* CD161⁺ CD4⁺ T cells harbor clonally expanded replication-competent HIV-1 in antiretroviral therapy-suppressed individuals. *mBio*, 2019, **10**(5): e02121-e02119
- [30] Jin S, Liao Q, Chen J, *et al.* TSC1 and DEPDC5 regulate HIV-1 latency through the mTOR signaling pathway. *Emerg Microbes Infect*, 2018, **7**(1): 138
- [31] Xue V W, Wong S C C, Li B, *et al.* The discovery and development of mRNA vaccines for the prevention of SARS-CoV-2 infection. *Expert Opin Drug Discov*, 2023, **18**(7): 769-780
- [32] Matarazzo L, Bettencourt P J G. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1172691
- [33] Migus A. Industrial property and basic research in the genesis of the mRNA vaccine against COVID-19. *Bull Acad Natl Med*, 2022, **206**(9): 1214-1222
- [34] Sun N, Su Z, Zheng X. Research progress of mosquito-borne virus mRNA vaccines. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2025, **33**(1): 101398
- [35] Deng S, Shao H, Shang H, *et al.* Development of a cationic polymeric micellar structure with endosomal escape capability enables enhanced intramuscular transfection of mRNA-LNPs. *Vaccines*, 2024, **13**(1): 25
- [36] Mukai H, Ogawa K, Kato N, *et al.* Recent advances in lipid nanoparticles for delivery of nucleic acid, mRNA, and gene editing-based therapeutics. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, **44**: 100450
- [37] Sun B, Wu W, Narasipura E A, *et al.* Engineering nanoparticle toolkits for mRNA delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **200**: 115042
- [38] Di J, Huang P, Chen X. Targeting strategies for site-specific mRNA delivery. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(4): 453-456
- [39] Xu X, Xu L, Wang J, *et al.* Bioinspired cellular membrane-derived vesicles for mRNA delivery. *Theranostics*, 2024, **14**(8): 3246-3266
- [40] Yun Y, An J, Kim H J, *et al.* Recent advances in functional lipid-based nanomedicines as drug carriers for organ-specific delivery. *Nanoscale*, 2025, **17**(13): 7617-7638
- [41] Williams W B, Zhang J, Jiang C, *et al.* Initiation of HIV neutralizing B cell lineages with sequential envelope immunizations. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1732
- [42] Jo H, Jeoung J, Kim W, *et al.* Regulating immune responses induced by PEGylated messenger RNA-lipid nanoparticle vaccine. *Vaccines*, 2024, **13**(1): 14
- [43] Forster Iii J, Nandi D, Kulkarni A. mRNA-carrying lipid nanoparticles that induce lysosomal rupture activate NLRP3

- inflammasome and reduce mRNA transfection efficiency. *Biomater Sci*, 2022, **10**(19): 5566-5582
- [44] Zeng Y, Escalona-Rayó O, Knol R, *et al.* Lipid nanoparticle-based mRNA candidates elicit potent T cell responses. *Biomater Sci*, 2023, **11**(3): 964-974
- [45] Wang Z, Yan Z, Yan S, *et al.* Ionizable sterol lipid-based three-component lipid nanoparticles for localized delivery of mRNA vaccine with stronger cellular immune responses. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, **17**(25): 36377-36386
- [46] Szabó G T, Mahiny A J, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: platforms and current developments. *Mol Ther*, 2022, **30**(5): 1850-1868
- [47] Rajaram S, Boikos C, Gelone D K, *et al.* Influenza vaccines: the potential benefits of cell-culture isolation and manufacturing. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 2020, **8**: 2515135520908121
- [48] Li Y, Tenchov R, Smoot J, *et al.* A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. *ACS Cent Sci*, 2021, **7**(4): 512-533
- [49] Kozak M, Hu J. The integrated consideration of vaccine platforms, adjuvants, and delivery routes for successful vaccine development. *Vaccines*, 2023, **11**(3): 695
- [50] Bradley T, Pollara J, Santra S, *et al.* Pentavalent HIV-1 vaccine protects against simian-human immunodeficiency virus challenge. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15711
- [51] Saunders K O, Pardi N, Parks R, *et al.* Lipid nanoparticle encapsulated nucleoside-modified mRNA vaccines elicit polyfunctional HIV-1 antibodies comparable to proteins in nonhuman Primates. *NPJ Vaccines*, 2021, **6**(1): 50
- [52] Checkley M A, Luttge B G, Freed E O. HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation. *J Mol Biol*, 2011, **410**(4): 582-608
- [53] Gray G E, Bekker L G, Laher F, *et al.* Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120-MF59 in adults. *N Engl J Med*, 2021, **384**(12): 1089-1100
- [54] Zhang J M, Wang Y, Mouton M, *et al.* Public discourse, user reactions, and conspiracy theories on the X platform about HIV vaccines: data mining and content analysis. *J Med Internet Res*, 2024, **26**: e53375
- [55] Moodie Z, Li S S, Giorgi E E, *et al.* A polyvalent DNA prime with matched polyvalent protein/GLA-SE boost regimen elicited the most robust and broad IgG and IgG3 V₁V₂ binding antibody and CD4⁺ T cell responses among 13 HIV vaccine trials. *Emerg Microbes Infect*, 2025, **14**(1): 2485317
- [56] Engstrand O, Joas G, Miranda M C, *et al.* Immunogenicity and innate immunity to high-dose and repeated vaccination of modified mRNA versus unmodified mRNA. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2025, **36**(3): 102588
- [57] Willis J R, Berndsen Z T, Ma K M, *et al.* Human immunoglobulin repertoire analysis guides design of vaccine priming immunogens targeting HIV V2-apex broadly neutralizing antibody precursors. *Immunity*, 2022, **55**(11): 2149-2167.e9
- [58] Ahmed M Z, Rao T, Mutahir Z, *et al.* Immunoinformatic-driven design and evaluation of multi-epitope mRNA vaccine targeting HIV-1 gp120. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1480025
- [59] Parks K R, Moodie Z, Allen M A, *et al.* Vaccination with mRNA-encoded membrane-anchored HIV envelope trimers elicited tier 2 neutralizing antibodies in a phase 1 clinical trial. *Sci Transl Med*, 2025, **17**(809): eady6831
- [60] Zhang P, Narayanan E, Liu Q, *et al.* A multiclade env-gag VLP mRNA vaccine elicits tier-2 HIV-1-neutralizing antibodies and reduces the risk of heterologous SHIV infection in macaques. *Nat Med*, 2021, **27**(12): 2234-2245
- [61] Ahmed S, Parthasarathy D, Newhall R, *et al.* Enhancing anti-viral neutralization response to immunization with HIV-1 envelope glycoprotein immunogens. *NPJ Vaccines*, 2023, **8**(1): 181
- [62] Mu Z, Wiehe K, Saunders K O, *et al.* mRNA-encoded HIV-1 Env trimer ferritin nanoparticles induce monoclonal antibodies that neutralize heterologous HIV-1 isolates in mice. *Cell Rep*, 2022, **38**(11): 110514
- [63] Sok D, Briney B, Jardine J G, *et al.* Priming HIV-1 broadly neutralizing antibody precursors in human Ig loci transgenic mice. *Science*, 2016, **353**(6307): 1557-1560
- [64] Caniels T G, Medina-Ramirez M, Zhang S, *et al.* Germline-targeting HIV vaccination induces neutralizing antibodies to the CD4 binding site. *Sci Immunol*, 2024, **9**(98): eadk9550
- [65] Cohen K W, de Rosa S C, Fulp W J, *et al.* A first-in-human germline-targeting HIV nanoparticle vaccine induced broad and publicly targeted helper T cell responses. *Sci Transl Med*, 2023, **15**(697): eadf3309
- [66] Melo M, Porter E, Zhang Y, *et al.* Immunogenicity of RNA replicons encoding HIV env immunogens designed for self-assembly into nanoparticles. *Mol Ther*, 2019, **27**(12): 2080-2090
- [67] Willis J R, Prabhakaran M, Muthui M, *et al.* Vaccination with mRNA-encoded nanoparticles drives early maturation of HIV bnAb precursors in humans. *Science*, 2025, **389**(6759): eadr8382
- [68] Duan H, Chen X, Boyington J C, *et al.* Glycan masking focuses immune responses to the HIV-1 CD4-binding site and enhances elicitation of VRC01-class precursor antibodies. *Immunity*, 2018, **49**(2): 301-311.e5
- [69] Melzi E, Willis J R, Ma K M, *et al.* Membrane-bound mRNA immunogens lower the threshold to activate HIV Env V2 apex-directed broadly neutralizing B cell precursors in humanized mice. *Immunity*, 2022, **55**(11): 2168-2186.e6
- [70] Bailón L, Llano A, Cedeño S, *et al.* Safety, immunogenicity and effect on viral rebound of HTI vaccines in early treated HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Nat Med*, 2022, **28**(12): 2611-2621
- [71] de Mey W, Locy H, de Ridder K, *et al.* An mRNA mix redirects dendritic cells towards an antiviral program, inducing anticancer cytotoxic stem cell and central memory CD8⁺ T cells. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1111523
- [72] Jong W, Leal L, Buyze J, *et al.* Therapeutic vaccine in chronically HIV-1-infected patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa trial with HTI-TriMix. *Vaccines*, 2019,

- 7(4): 209
- [73] Cevaál P M, Kan S, Fisher B M, *et al.* Efficient mRNA delivery to resting T cells to reverse HIV latency. *Nat Commun*, 2025, **16**: 4979
- [74] Sevilýa Z, Chorin E, Gal-Garber O, *et al.* Killing of latently HIV-infected CD4 T cells by autologous CD8 T cells is modulated by nef. *Front Immunol*, 2018, **9**: 2068
- [75] Bardhi A, Wu Y, Chen W, *et al.* Potent *in vivo* NK cell-mediated elimination of HIV-1-infected cells mobilized by a gp120-bispecific and hexavalent broadly neutralizing fusion protein. *J Virol*, 2017, **91**(20): e00937-e00917
- [76] Zhang W, Zhou M, Chen C, *et al.* Identification of CD98 as a novel biomarker for HIV-1 permissiveness and latent infection. *mBio*, 2022, **13**(6): e0249622
- [77] Busman-Sahay K, Starke C E, Nekorchuk M D, *et al.* Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. *Curr Opin HIV AIDS*, 2021, **16**(4): 200-208
- [78] Baden L R, El Sahly H M, Essink B, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021, **384**(5): 403-416
- [79] Pardi N, Hogan M J, Porter F W, *et al.* mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(4): 261-279
- [80] McKay P F, Hu K, Blakney A K, *et al.* Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3523
- [81] Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther*, 2021, **28**(3/4): 117-129
- [82] Bachmann M F, Jennings G T. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. *Nat Rev Immunol*, 2010, **10**(11): 787-796
- [83] Mehraji S, DeVoe D L. Microfluidic synthesis of lipid-based nanoparticles for drug delivery: recent advances and opportunities. *Lab Chip*, 2024, **24**(5): 1154-1174
- [84] Pardi N, Hogan M J, Naradikian M S, *et al.* Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Exp Med*, 2018, **215**(6): 1571-1588
- [85] Valentin A, Bergamaschi C, Rosati M, *et al.* Comparative immunogenicity of an mRNA/LNP and a DNA vaccine targeting HIV *gag* conserved elements in macaques. *Front Immunol*, 2022, **13**: 945706
- [86] Wiehe K, Saunders K O, Stalls V, *et al.* Mutation-guided vaccine design: a process for developing boosting immunogens for HIV broadly neutralizing antibody induction. *Cell Host Microbe*, 2024, **32**(5): 693-709.e7
- [87] Wu R, Li H, Li Z, *et al.* Harnessing dendritic cells as immunological bridges to potentiate mRNA cancer vaccines. *J Mater Chem B*, 2025, **13**(28): 8268-8285
- [88] Liu W, You W, Lan Z, *et al.* An immune cell map of human lung adenocarcinoma development reveals an anti-tumoral role of the Tfh-dependent tertiary lymphoid structure. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(3): 101448
- [89] Alameh M G, Tombácz I, Bettini E, *et al.* Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity*, 2021, **54**(12): 2877-2892.e7
- [90] Chen R, Wang S K, Belk J A, *et al.* Engineering circular RNA for enhanced protein production. *Nat Biotechnol*, 2023, **41**(2): 262-272
- [91] Cirelli K M, Carnathan D G, Nogal B, *et al.* Slow delivery immunization enhances HIV neutralizing antibody and germinal center responses *via* modulation of immunodominance. *Cell*, 2019, **177**(5): 1153-1171.e28
- [92] Malin J J, Suárez I, Biehl L M, *et al.* Immune response to mRNA-based COVID-19 booster vaccination in people living with HIV. *HIV Med*, 2023, **24**(7): 785-793
- [93] Collier D A, Ferreira I A T M, Kotagiri P, *et al.* Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*, 2021, **596**(7872): 417-422
- [94] Alameh M G, Weissman D, Pardi N. Messenger RNA-based vaccines against infectious diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, **440**: 111-145
- [95] Lévy Y, Thiébaud R, Montes M, *et al.* Dendritic cell-based therapeutic vaccine elicits polyfunctional HIV-specific T-cell immunity associated with control of viral load. *Eur J Immunol*, 2014, **44**(9): 2802-2810
- [96] Caskey M, Schoofs T, Gruell H, *et al.* Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nat Med*, 2017, **23**(2): 185-191
- [97] Cullis P R, Hope M J. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies. *Mol Ther*, 2017, **25**(7): 1467-1475
- [98] Chen J, Ye Z, Huang C, *et al.* Lipid nanoparticle-mediated lymph node-targeting delivery of mRNA cancer vaccine elicits robust CD8⁺ T cell response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(34): e2207841119

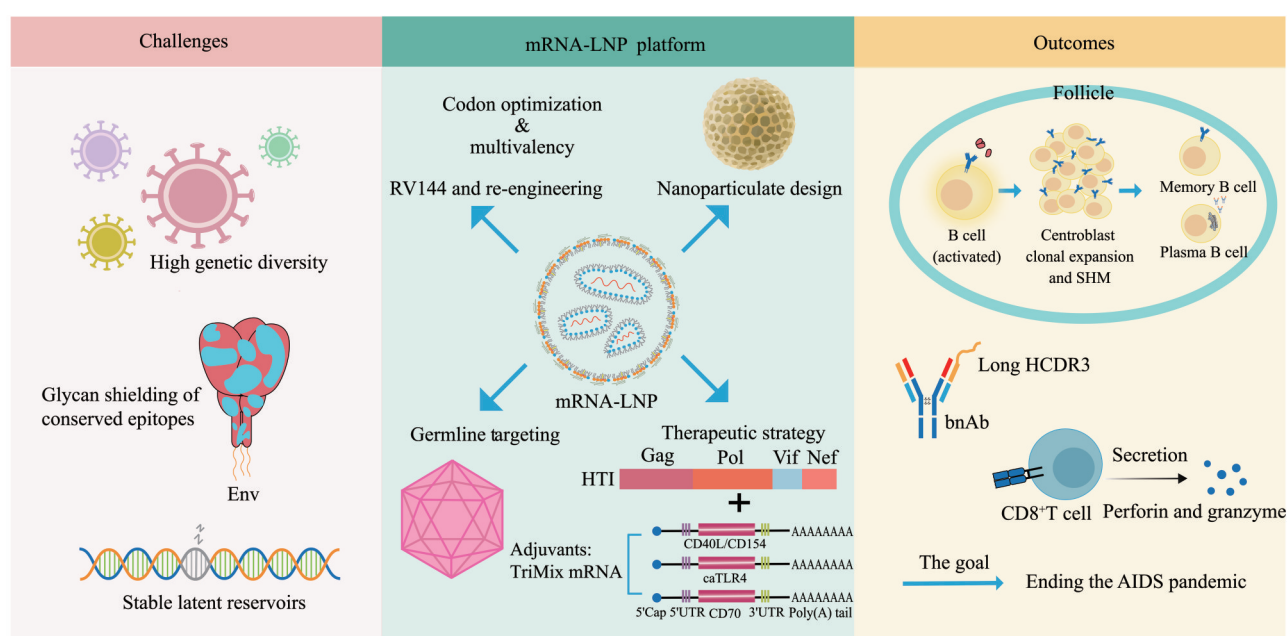
Strategies of HIV-1 Vaccines Based on mRNA Platforms*

LIU Pei^{1,2)}, FANG Zhong-Yue^{1,2)}, CHEN Xin-Xin^{1,2)}, LI Shao-Wei^{1,2)}, GU Ying^{1,2)**}

(¹⁾National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China;

(²⁾National Key Laboratory for Vaccine Development against Infectious Diseases, Xiang'an Innovation Laboratory, Xiamen 361102, China)

Graphical abstract



Abstract Since its emergence in the 1980s, the human immunodeficiency virus (HIV) has caused a global pandemic, posing a severe threat to human life and health as well as social development. Although pre-exposure prophylaxis (PrEP) effectively curbs HIV transmission and antiretroviral therapy (ART) significantly extends the lifespan of patients, vaccines remain a pivotal tool for blocking transmission and ending the pandemic. The high genetic variability of HIV-1, the glycan shield of its envelope glycoproteins, and the long-term persistence of latent reservoirs have repeatedly led to bottlenecks in traditional vaccine strategies. In recent years, mRNA technology has offered a novel approach to addressing these challenges, leveraging advantages such as sequence programmability, short production cycles, native conformational expression of antigens, and self-adjuvant effects. In recent years, mRNA vaccine technology has emerged as a transformative solution to longstanding vaccinology challenges, characterized by its sequence programmability, rapid production cycles, native conformational antigen

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82171821) and Special Fund for Basic Scientific Research of Central Universities (20720250004).

** Corresponding author.

Tel: 86-592-2187880, E-mail: guying@xmu.edu.cn

Received: November 17, 2025 Accepted: March 4, 2026

expression, and intrinsic self-adjuvanting properties. Unlike traditional platforms reliant on pathogen culture or recombinant proteins, mRNA vaccines can be expeditiously designed and updated based solely on viral genomic sequences. Lipid nanoparticle (LNP) -encapsulated mRNA facilitates endogenous antigen expression and presentation, simultaneously eliciting potent humoral and cellular immune responses. Within this landscape, self-amplifying mRNA (saRNA) further extends *in vivo* antigen expression to enhance the persistence of immune responses. Moreover, the LNP delivery system not only protects mRNA from degradation and mediates endosomal escape but also synergizes with mRNA to optimize immune activation *via* self-adjuvant effects. Importantly, mRNA platforms circumvent the pre-existing immunity associated with viral vectors and the genomic integration risks of DNA vaccines, positioning them as a cornerstone for global pandemic preparedness. This review systematically delineates recent advances in mRNA technology for HIV-1 vaccine development, focusing on four pivotal research frontiers. First, mRNA innovations building upon the RV144 trial optimize antigens through codon modification and multivalent designs to induce more durable and broad-spectrum immunity. Second, particulate mRNA vaccine strategies, utilizing virus-like particles (VLPs) and ferritin nanoparticles, achieve *in situ* antigen self-assembly, significantly enhancing B cell activation and reducing infection risks in non-human primate models. Third, germline-targeting mRNA vaccines address the low-affinity barrier of broadly neutralizing antibody (bNAbs) precursors, efficiently activating rare precursor B cells and promoting affinity maturation. Fourth, therapeutic mRNA vaccines offer unique advantages for an HIV functional cure; combining immunogens with mRNA-encoded adjuvants potentiates cellular immunity, while LNP-mediated “shock-and-kill” strategies specifically activate latent reservoirs to guide immune clearance. Comparative analyses with traditional platforms reveal that mRNA technology redefines antigen production and presentation, simulating chronic infection through sustained expression and enabling dual-pathway presentation *via* endogenous synthesis. Furthermore, we explore the mechanistic innovations of mRNA vaccines in inducing bNAbs: sustained *in vivo* production prolongs the activation window for precursor B cells and maintains germinal center (GC) reactions; endogenously expressed antigens adopt native conformations to expose conserved epitopes; and self-adjuvanting effects modulate the functions of antigen-presenting cells (APCs) and follicular helper T cells (Tfh), driving somatic hypermutation and affinity maturation. We also address critical clinical translation challenges, including immune durability, adaptability to special populations, and large-scale LNP manufacturing, while proposing targeted optimization strategies. In conclusion, this review establishes a theoretical framework for utilizing mRNA technology to overcome HIV-1 immune escape, transitioning from a descriptive paradigm to a problem-solving-based synthesis of evidence. By integrating preclinical and early clinical data, we bridge the gap between basic design and translational verification. mRNA technology is poised to become a central pillar in HIV-1 prevention and therapy, providing a robust toolset to achieve the global goal of ending the AIDS pandemic and offering a blueprint for vaccine development against other recalcitrant infectious diseases.

Key words HIV, mRNA vaccine, broadly neutralizing antibody (bNAbs), T-cell response

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0511

CSTR: 32369.14.pibb.20250511