



Benmargstransplantasjon – en kur mot hiv?

LEDER

MARIUS TRØSEID

E-post: marius.troseid@medisin.uio.no

Marius Trøseid er spesialist i infeksjonssykdommer ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og leder en forskningsgruppe som fokuserer på klinisk tarmfloramedisin, blant annet innenfor hiv og kardiovaskulær sykdom. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

To pasienter er tilsynelatende kurert for hiv etter benmargstransplantasjon. Har denne type behandling en plass som fremtidig kur mot hiv?

I 2009 ble det for første gang rapportert at en pasient hadde blitt kurert for hiv. Timothy Ray Brown, også kjent som Berlin-pasienten, ble behandlet for akutt myelogen leukemi med allogene benmargstransplantasjon. Etter det har han vært virusfri uten bruk av medikamenter (1). Det siste tiåret har flere hivpositive pasienter fått benmargstransplantasjon mot ulike hematologiske maligniteter, men ingen av disse er blitt kurert for hiv. Nå har Timothy Ray Brown fått selskap av en pasient fra London, inntil videre kalt London-pasienten (2).

Felles for begge pasientene er at de har fått benmarg fra en giver med homozygot mutasjon ($\Delta 32/\Delta 32$) i et gen som koder for kjemokinreseptoren CCR5 (1, 2). CCR5 fungerer som koreseptor for hivviruset og gjør sammen med CD4-molekylet viruset i stand til å binde seg til og infisere målcellen. Den homozygote mutasjonen $\Delta 32/\Delta 32$ koder for en CCR5-variant som gjør at CD4-cellene blir resistente for infeksjon av CCR5-avhengige virusstammer (1, 2). London-pasienten har foreløpig vært virusfri i 18 måneder etter at han sluttet å ta hivmedisiner, og hans leukocytter kan nå ikke infiseres av CCR5-avhengige virusstammer *ex vivo* (2).

Det diskuteres om flere faktorer enn muterte CCR5-varianter kan ha påvirket kurering av disse to pasientene. Flere pasienter som er blitt behandlet med benmargstransplantasjon, har fått redusert sine hivreservoarer etter induksjonsbehandling med ulike former for og doser av cellegift. Berlin-pasienten ble behandlet med helkroppsstråling i tillegg til betydelige doser cellegift som en del av behandlingsprotokollen for akutt myelogen leukemi (1). Også London-pasienten fikk cellegift, men i betydelig mindre doser, som del av behandlingen mot Hodgkins lymfom (2).

Et annet fellestrekk for de to pasientene er at begge fikk såkalt transplantat-mot-vert-sykdom etter benmargstransplantasjonen (1, 2), og man kan tenke seg at donors benmarg på denne måten kan ha angrepet vertens immunceller i en slik grad at det cellulære hivreservoaret er blitt utryddet, eller i hvert fall kraftig redusert. Muligens er det

kombinasjonen av benmargsgiver med CCR5-mutasjon, transplantat-mot-vert-sykdom og eventuelt induksjonsbehandling rettet mot T-celle-reservoaret som har gjort at disse pasientene tilsynelatende er blitt kurert for hiv (2).

Med antiretroviral behandling kan man nå leve et langt liv med hiv.

Benmargstransplantasjon vil derfor ikke være et alternativ for de fleste pasienter grunnet store bivirkninger og betydelig prosedyrerelatert mortalitet. Pasientene fra Berlin og London viser likevel at hiv potensielt kan kureres. Kasuistikkene har viktige fellestrekk som gjør at forskningen på en kur mot hiv kommer til å intensiveres, og CCR5-molekylet er et naturlig sted å starte. Et alternativ til benmargstransplantasjon kan være å manipulere pasientens egne immunceller slik at CCR5-molekylet endrer egenskaper og CCR5-avhengige virus ikke kan infisere cellene. En strategi hvor man endrer CCR5-molekylet med sinkfinger-nukleaser ble nylig presentert under hivkongressen CROI i Seattle (P. Tebas, abstrakt nr. 25), men det tok det ikke lang tid før samtlige deltakere i denne pilotstudien hadde målbar viremi. Sannsynligvis må en slik strategi kombineres med behandling rettet mot T-cellereservoaret for å kunne oppnå en kur.

CCR5-molekylet er et av flere aktuelle angrepspunkter i hivvirusets livssyklus, som sammen med immunforsvarets reaksjon på viruset forhåpentligvis kan utnyttes til å kontrollere, og i beste fall eliminere, viruset. Et viktig poeng er at selv om man skulle klare å helbrede flere pasienter ved å manipulere CCR5-molekylet, kan andre stammer av hivviruset bruke CXCR4 som koreseptor for å infisere CD4-positive celler. Illustrerende nok sier Timothy Brown at han nå bruker forebyggende hivmedisiner i form av såkalt preeksponeringsprofylakse (PrEP) (3), nettopp for å unngå infeksjon med CXCR4-varianter av hivviruset.

Mens vi venter på en kur, forskes det på andre tilnæringer som kan ha mer umiddelbar betydning for pasienters livskvalitet, blant annet depotvarianter av antivirale medikamenter som kan tas som månedlige injeksjoner i stedet for daglige tabletter (4). Benmargstransplantasjon vil inntil videre kun være aktuelt ved spesifikke indikasjoner, som lymfom og leukemi, ikke primært for å kurere hiv.

LITTERATUR:

1. Hütter G, Nowak D, Mossner M et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 692–8. [PubMed][CrossRef]
2. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE et al. HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 53.2019. <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1027-4> (19.3.2019).
3. Lederman MM, Pike E. Ten years HIV free: An interview with “The Berlin Patient,” Timothy Ray Brown. *Pathog Immun* 2017; 2: 422–30. [PubMed][CrossRef]
4. Cohen J. Monthly shots may replace daily anti-HIV pills. *Science* 2018; 361: 740. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. mars 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0199
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no