

Formidlingstekst Ph.d. Cup 2020

Line Khalidan Vibholm, Læge, Ph.d., Aarhus Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afd.
linvib@rm.dk +45 27146486

En kur mod HIV infektion er et afgørende skridt mod at øge den globale sundhed. På verdensplan er omkring 40 millioner mennesker smittede med HIV og infektionen er den 5. hyppigste dødsårsag hos voksne og unge under 50 år. HIV infektion er stadig en tabubelagt sygdom omgærdet af uvidenhed og stigmatisering. Ubehandlet HIV infektion udvikles til AIDS, hvor den smittede dør af banale infektioner andre mennesker slet ikke ville mærke. Det er oftest unge mennesker, der bliver smittet og den eksisterende behandling er livslang. Den nuværende medicin kan sætte virus i en slags dvaletilstand, men hvis behandlingen afbrydes vender virus tilbage i løbet af få uger med samme kraft og spredning som før. Den eksisterende behandling er med andre ord en blokering af virus – ikke en kur. Kort sagt er HIV infektion en uhelbredelig sygdom med store menneskelige og samfundsmæssige omkostninger.

I min ph.d. har jeg været optaget af, at undersøge en sikker vej til at kunne kurere HIV infektion. I 2005 lykkedes det tyske læger at kurere en HIV smittet person, kaldet Timothy Brown. Timothy Brown havde, udover sin HIV infektion, udviklet blodkræft. Der findes få mennesker i verden som har medfødt immunitet overfor HIV. Timothy Brown modtog en knoglemarvs-transplantation med celler fra en HIV-immun donor. Nu 15 år efter er han stadig rask. Behandlingen er dog meget risikofyldt, idet cirka halvdelen af patienter som modtager knoglemarvstransplantation kan dø af det. Det er med andre ord ikke forsvarligt at behandle alle HIV smittede på denne måde. Men historien er vigtig, fordi den giver håb om, at HIV principielt kan helbredes.

HIV skjuler sig i en undergruppe af immunforsvarets celler som kaldes CD4 T celler. Disse udgør normalt en del af "frontlinjen" i immunforsvaret når en almindelig infektion skal bekæmpes. Det er kun ca. 1 ud af 1 million CD4 T celler som skjuler HIV indeni sig. Disse inficerede celler har ingen særlige kendetegn, der gør dem genkendelige for immunforsvaret, hvilket er en fordel for HIV.

I mit Ph.d. projekt har vi arbejdet ud fra en strategi som kaldes "shock og dræb." Idéen er, at HIV først lokkes ud på overfladen af cellerne ved at give dem "et shock". Herefter kan immunforsvarets dræberceller gå til angreb og udrydde de virusholdige CD4 T celler. I to forskellige forsøg afprøvede vi en nyere type medicin til behandling af HIV smittede – en såkaldt TLR9 agonist, der stimulerer immunforsvaret. Medicinen kan øge dræbercellernes angrebsstyrke mod de HIV inficerede celler. Resultaterne viste først og fremmest, at behandlingen var sikker for forsøgsparticipanterne.

Under behandlingen blev der produceret store mængder signalstoffer i kroppen, som fik immunforsvaret til at gå i en anti-virus-tilstand. Samtidig blev flere typer af kroppens egne dræberceller aktiverede, særligt de celler som kaldes "Natural Killer Cells". Vi så også, at små mængder af HIV blev presset ud i blodet, fra de celler, som normalt holder det skjult.

Studierne blev gennemført som 4 ugers behandling efterfulgt af et forsøg af 24 ugers varighed, der skulle teste om længere behandling gav større effekt. En enkelt forsøgsparticipant, som afbrød den faste HIV medicin efter forsøget, havde ikke virus i blodet i knap ½ år efter at behandlingen med TLR9 var afsluttet. Denne deltagers immunforsvar var blevet yderst effektivt mod HIV virus. Ligesom HIV medicin i dag består af en kombination af flere forskellige typer, skal TLR9 behandlingen nu testes i kombination med andre typer medicin, som tilsammen kan fremme immunforsvarets evne til at afsløre og nedkæmpe HIV i kroppen.

Hvorfor er det vigtigt at finde en kur mod HIV?

Som medicinstuderende var jeg på et 4 måneders tropemedicinsk ophold på et hospital i Uganda. Her fulgte jeg en HIV-klinik drevet af Læger Uden Grænser. Det var kun få HIV smittede, som havde modet til at møde op og modtage den gratis behandling. Sad man foran HIV klinikken blev man nemlig praktisk talt udstødt af samfundet og stemplet som "farlig" eller "forbandet". De få som alligevel havde modet til at komme, var så syge at de intet havde at miste. Imidlertid hørte vi en del fortællinger om hvordan de af pengenød videresolgte halvdelen af medicinen til andre. Denne praksis er temmelig risikofyldt – både for den enkelte og for samfundet. Hvis HIV infektion ikke dagligt behandles optimalt, vil det hurtigt kunne blive modtandsdygtigt overfor den medicinske behandling. Mange år senere i mit Ph.d. forløb blev jeg bekymret da jeg hørte en tale af en professor fra Roms Universitet. Hans

hovedbudskab var, at tiden hvor alle HIV smittede personer kan behandles snart kan være forbi, hvis der opstår for mange modstandsdygtige virus-stammer. Man har allerede angrebet virus fra alle tænkelige sider, så der kommer ikke en ny revolutionerende behandling. På samme måde, som vi en dag risikerer at miste vores antibiotika grundet multiresistente bakterier, kan vi også risikere at miste vores nuværende behandling mod HIV infektion.

HIV forandrer sig konstant og hvis det bliver modstandsdygtigt overfor den nuværende medicin, vil lægerne atter stå magtesløse overfor den meget alvorlige infektion. Derfor skal vi handle nu, så vi kan lykkes med at udvikle en kur mod HIV, mens vi stadig har god medicin som kan holde folk raske på trods af infektionen.

Referencer:

- 1) https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/
- 2) <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- 3) Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation, Hütter G et al, N Engl J Med 2009;360:692-8.
- 4) Short-course TLR9 Agonist Treatment Impacts Innate Immunity and Plasma Viremia in Individuals with HIV infection. Line Vibholm et al." Clin Infect Dis., 2017 Mar 9: PMID 28329286
- 5) Effects of 24-week Toll-like receptor 9 agonist treatment in HIV type 1+ individuals. Line K Vibholm, et al AIDS. 2019 Jul 1. PMID 30932955
- 6) "Shock and Kill" Deeks, Nature, July 2012, PMID 22836995