Lars Olof Kallings, professor, FN-envoyé för aidsfrågor *(l.kallings@telia.com)*

Vaccination mot HIV skall väcka cellulär immunitet

SAMMANFATTAT

HIV-/aidsepidemin väntas accelerera. Hittills har 65 miljoner människor smittats med HIV; 23 miljoner har dött.

Vaccinforskningen bör påskyndas med alla medel. De vaccin som man nu särskilt satsar på är DNA-vaccin som ger upphov till cellulär immunitet.

Nya forskningslinjer lanseras, byggande bl a på dendritcellsbaserat vaccin.

Se även artikeln på sidan 2224 i detta nummer.

Hittills har över 65 miljoner människor smittats med HIV; 23 miljoner har redan hunnit dö. Världsepidemin har under en följd av år stadigt vuxit, med fem miljoner nya HIV-fall och över tre miljoner döda av aids per år. Det årliga antalet smittade och döda väntas accelerera när den snabbaste spridningen av HIV nu sker i världens folkrikaste områden i Asien och i det forna Sovjetunionen. Epidemin uppskattas att nå sin topp först omkring år 2050, då man räknar med sammantaget 250 miljoner dödsfall av aids. Vi är ännu bara i början av denna mänsklighetens kanske största, kända katastrof.

På längre sikt är vaccination den enda åtgärd som kan stoppa aidsepidemin. Bromsmediciner ger ingen definitiv bot.

Industriländerna hyser mindre än 5 procent av alla HIV-fall, personer som i vår del av världen ofta har tillgång till effektiv antiviral behandling. Ändock kan endast hälften av patienterna i västvärlden i praktiken långsiktigt tillgodogöra sig behandlingen på grund av allvarliga biverkningar och resistensutveckling. För närvarande har ca 300 000 av 40 miljoner HIV-smittade utanför industriländerna tillgång till behandling, i Afrika endast ca 20 000. Det pågår aktningsvärda ansträngningar att öka tillgången till effektiva läkemedel mot HIV-infektion i tredje världen, men det är en långsam och mödosam process. Det rör sig dessutom enbart om livslång bromsmedicinering, inte om någon definitiv bot.

Redan 1984, när HIV bekräftats som orsak till aids, talade man optimistiskt om den snara utvecklingen av förebyggande vaccin, men naturligen utvecklas ingen immunitet som förhindrar den dödliga utgången av en HIV-infektion. Det immunsvar som visserligen utvecklas bidrar till att försena förloppet till aids, som därför i genomsnitt dröjer åtta till tio år, men infektionen, som specifikt bryter ned immunsystemet, har ändå sitt obönhörliga förlopp. Vaccination mot HIV måste därför överträffa naturen.

Vaccinutvecklingen en törnbeströdd stig

Initialt satsade man på en traditionell typ av vaccin, som skulle producera neutraliserande antikroppar på samma sätt som t ex poliovaccin. Dessa försök har betraktats som misslyckade (se dock nedan). Genom att följa immunsvaret vid infektion hos människor, speciellt hos långtidsöverlevare, har man förstått att den cellulära immuniteten är av essentiell betydelse, och senare försöksvacciner är inriktade mot att också uppväcka cellulär immunitet.

Under tiden har den molekylärbiologiska kunskapen utvecklats, och de vacciner som man nu särskilt satsar på är DNA-vaccin som ger upphov till cellulär immunitet. DNA-vaccination innebär att man i våra egna celler injicerar DNA från smittämnet som gör att cellerna producerar de önskade antigenerna. Man prövar också att bygga in den eftersträvade genetiska informationen i mikrobiologiska bärare, vektorer som tillförs kroppen i form av t ex smittkoppsvaccin, adenovirus, BCG, salmonellabakterier eller »western equine encephalitis«-virus. Vektorn kan också vara fågelkoppsvirus som inte reproduceras i humana celler.

Vaccinutvecklingen under nu snart 20 år har följt en törnbeströdd stig: ett steg framåt och två tillbaka. Ett trettiotal produkter har prövats på människa i ca 80 fas-1 kliniska prövningar, varav 20 i u-länder. Vissa har gått vidare till fas 2- prövningar. En produkt har nyligen testats i fas 3, dvs i omfattande effektivitetsstudier. Ett problem är dock att sådana studier tar många år att genomföra. Under tiden ökar den basala kunskapen. Därför genomförs studien med vac-

cinkandidater som redan är gammalmodiga när resultat föreligger.

En nyligen genomförd stor fas 3-studie i USA med vaccin som syftar till att producera cirkulerande, neutraliserande antikroppar visade ingen effekt för att förebygga HIV-infektion hos vita homosexuella män, men däremot en signifikant skyddande effekt hos afroamerikaner. Detta begränsade fynd är av stor principiell betydelse såsom ett första bevis på hypotesen att neutraliserande antikroppar ändock kan ha en viss effekt i försök utförda på människa.

Nu planeras en stor effektivitetsstudie i Thailand med vaccin av modernare sammansättning. Detta vaccin uppväcker såväl humoral som cellbunden immunitet och är baserat på de undertyper av virus som uppträder i den delen av världen. När resultatet blir känt omkring år 2007–2008 kommer emellertid många nya vetenskapliga framsteg att ha gjorts.

Forskning längs flera linjer

Utvecklingen drivs längs flera linjer, varav en ny linje bygger på dendritcellsbaserat vaccin, som refereras i detta nummer av Läkartidningen. Dendritceller är involverade i första linjens infektionsprocess när det gäller HIV. De är rikligt representerade såväl i preputiet som i vagina och bär HIV till de lokala lymfkörtlarna. Vid de flesta infektioner är denna antigenpresentation till fördel för vårt immunförsvar, men när det gäller HIV tjänstgör dendritcellerna samtidigt som trojanska hästar, eftersom våra viktiga immunceller, $CD4^+$ T-cellerna, har ligander som passar ihop med motsvarande receptorer på HIVs yta, vilket gör att dessa T-celler infekteras ledande till att immunsystemet så småningom helt ödeläggs. Ett dendritcellsbaserat vaccin är därför i linje med att slå fienden med dess egna vapen.

Ändå är vägen lång; forskningen syftar dessutom inte till ett förebyggande utan till ett terapeutiskt vaccin hos redan HIV-smittade. Hittillsvarande försök har utförts på apa med ap-aidsvirus (SIV). Ehuru mycket besläktat med förhållanden hos människa kan vi inte veta hur motsvarande försök skulle utfalla med HIV och hos Homo sapiens. Pluraliteten är dock viktig. Situationen fordrar att olika vägar prövas. Referatet i detta nummer nämner också de frågetecken som finns beträffande bristen på fungerande T-cellssvar, i synnerhet av cytolytiska $CD8^+$ T-celler, som är av stor betydelse för att kontrollera virusinfektioner.

Vaccinforskningen bör påskyndas

Dessvärre kommer vi inte att få resultatet av eventuella effektivitetsprövningar på människa förrän om tio år, då ytterligare minst 50 miljoner människor har smittats med HIV. Om försöket är lyckat följer därefter flera år av storskalig produktion, distribution och vaccinationskampanjer. Därför är det viktigt att inse att vi arbetar för våra barnbarn, vilket ju knappast minskar drivkraften men skänker en realistisk bakgrund åt behovet av mer helhjärtat genomförda förebyggande åtgärder och behandling idag, i väntan på det HIV-vaccin som kommer att vara av avgörande betydelse i det långa loppet.

Dröjsmål som kommer att skörda 50–100 miljoner nya offer av unga människor upplever vi som oacceptabelt, men vi kan tvingas finna oss i de långa perspektiv som karakteriserar människans utvecklingshistoria: Så stor är aidsepidemin! Vaccinforskningen är därför av central betydelse och bör påskyndas med alla medel. Kanske kommer också nya vetenskapliga genombrott av annat slag som ändrar på förutsättningarna. Sådana genombrott är per definition överraskande och kan komma från oväntat håll från andra områden av basal forskning. •

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.