

# Dendritcellsbaserat vaccin ger hopp om alternativ behandling av HIV-infektion

**H**IV-infektion och aids är ett av de snabbast växande hälso-problemen idag. Enligt global statistik bär över 60 miljoner människor, ungefär 1 procent, på HIV-viruset; 5 procent av dessa är barn under 15 år. Trots stora satsningar på



Ulrika Kahl, fil dr, vetenskapsskribent

forskningen kring HIV och aids finns det ännu inget fungerande vaccin mot HIV tillgängligt på marknaden. De patienter som smittas av viruset behandlas idag med anti-retrovirala terapimetoder, vilka hämmar virus replikering och bromsar sjukdomsförloppet. De mediciner som används ger ofta biverkningar, och många virusstammar har utvecklat resistens, vilket förhindrar långtidsbehandling av många patienter.

**I en artikel i Nature Medicine** föreslås en alternativ metod för behandling av HIV-infektion, en metod som bygger på ett dendritcellsbaserat vaccin [1]. Författarna lät i studien injicera SIV-infekterade («simian immunodeficiency virus», en nära släkting till HIV) makaker med en kombination av potenta antigenpresenterande dendritceller och en på kemisk väg inaktiverad form av SIV. Man visar att det med hjälp av denna terapeutiska immunisering är möjligt att kontrollera virus replikering, då behandlingen ledde till såväl en dramatisk reduktion av halterna av virus i blodet som en ökning av antalet CD4<sup>+</sup>-celler.

Dendritceller finns normalt i en omogen form i olika typer av vävnad, t ex mukosavävnad, där de vid infektion med t ex HIV eller SIV fångar in de patogena organismerna. Därefter vandrar de virusfyllda dendritcellerna till lymfnoderna och differentieras till mogna dendritceller. I och med detta börjar dendritcellerna aktivera T-celler, vilket leder till en aktivering av immunförsvaret. Tidigare studier där djurmodeller använts har visat att

dendritceller som framställs ex vivo och sedan administreras in vivo på ett effektivt sätt kan framkalla en immunrespons som svar på såväl olika patogener som tumörtillväxt [2]. Det är också bevisat att det är fullt möjligt att isolera dendritceller från människor och odla dem in vitro.

I den aktuella studien isolerade man först dendritceller från apor som just infekterats med SIV [1]. Efter inkubering in vitro tillsammans med inaktiverat SIV återinjicerades dendritcellerna i djuren. Den kemiska inaktiveringen gjordes med aldritol-2 (AT-2), som modifierar cysteinenheter i vissa transkriptionsfaktorer hos viruset utan att påverka virusets hölje och ytproteiner [3]. På detta sätt kommer virus fortfarande att kunna binda till sina målceller, men därefter avbryts dess livscykel innan reversibel transkription hinner ske.

Fem injektioner gavs till var och en av aporna i studien, med två veckors mellanrum. Tio dagar efter den första injektionen kunde en signifikant minskning i blodnivåerna av cellulärt SIV-DNA och plasma-RNA observeras. Efter den tredje injektionen hade virusantalet sjunkit från över 100 000 till knappt 1 000 kopior per milliliter, samtidigt som immunresponsen nådde en topp som låg sex gånger över baslinjen. Samtliga immuniserade djur hade ett förhöjt CD4<sup>+</sup>/T-cellsantal och utvecklade neutraliserande antikroppar. Olika patologiska kännetecken som brukar ses hos HIV-infekterade individer uteblev också. Av de tio immuniserade djuren i studien svarade sju positivt på behandlingen.

**Det finns växande bevis** för att T-celler, och CD8<sup>+</sup> T-celler i synnerhet, är de främsta förmedlarna av viral kontroll vid infektion [4, 5]. Det är därför anmärkningsvärt att man i den aktuella studien med så pass stor framgång har lyckats med sin immunisering, med tanke på att försöken sker på apor som inte samtidigt behandlas med antiretrovirala mediciner och som borde lida av en brist på fungerande CD8<sup>+</sup> T-cellsrespons och potenta antigenpresenterande celler.

Andra studier på apor har visat att kontrollen över virusinfektionen efter

## Aktuell grundvetenskap

Se även medicinsk kommentar i detta nummer

ett tag riskerar att förloras och att detta sannolikt beror på att T-cellsresponsen avtar [6].

**Det är alltså ännu för tidigt** att säga om behandling med dendritceller är hållbar i längden. Studien visar dock på ett elegant sätt att det är möjligt att kontrollera infektion med aidsvirus hos apor. Skulle det visa sig att motsvarande är möjligt också när det gäller HIV hos människor öppnar det en möjlig väg för nya behandlingsstrategier mot HIV/aids.

Ulrika Kahl

## Referenser

1. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian aids. *Nature Medicine* 2003;9:27-32.
2. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:767-811.
3. Rossio JL, Esser MT, Suryanarayana K, Schneider DK, Bess JW Jr, Vasquez GM, et al. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity with preservation of conformational and functional integrity of virion surface proteins. *J Virol* 1998;18:7992-8001.
4. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8<sup>+</sup> lymphocytes. *Science* 1999;283:857-60.
5. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8<sup>+</sup> T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999;189:991-8.
6. Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, Schmitz JE, Santra S, Peyerl FW, et al. Eventual aids vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 2002;415:335-9.