

HIV-immunterapi:

Et viktig supplement til dagens HIV-medisiner

HIV- og AIDS-epidemien representerer en av de største katastrofer i menneskehetens historie. Offisielle tall fra FN sier at ca. 40 millioner mennesker er HIV-smittet i dag, og over 3 millioner døde i 2004 av AIDS. Antall HIV smittede og antall som dør av AIDS, er økende over hele verden. En helt ny behandlingsform til HIV-smittede er under utvikling. Behandlingsformen kalles HIV-immunterapi. Bionor Immuno AS har utviklet to kandidater for immunterapi som nå undersøkes i kliniske forsøk. To studier utført ved Ullevål universitetssykehus er svært lovende. Resultatene fra disse, samt detaljer om hvordan HIV-immunterapi kan brukes, hva som karakteriserer metoden og hvordan den kan danne grunnlaget for en vaksine, er blant temaene i denne artikkelen.

Jørgen Nyhus, Maja Sommerfelt og Birger Sørensen

HIV ("Human Immunodeficiency Virus") ble oppdaget på begynnelsen av 80-tallet. I 1983 døde de tre første pasienter av AIDS i Norge og siden den gang har tallet steget til nær 600. På verdensbasis har tallene passert svimlende 20 millioner. Av verdens rundt 40 millioner HIV-smittede bor

ca. 2600 i Norge.

Tradisjonell HIV-behandling

Standard HIV-behandling i Vesten i dag kalles CART (Combination Anti-Retroviral Therapy, tidligere kalt HAART). CART er en daglig og livslang behandling. CART har bidradd til en

betydelig nedgang i HIV-assosiert sykkelighet (morbiditet) og dødelighet (mortalitet). Bruk av CART-medisiner gjør at HIV-smittede holder seg forholdsvis friske og unngår utvikling av AIDS, dersom resistens mot legemidlene ikke utvikles. CART ble tatt i bruk på

verdensbasis i 1996, og på grunn av det store behovet for behandling, ble medisinene godkjent uten langtids toksisitetstesting.

CART er vanligvis en blanding av tre til fire ulike HIV-medisiner, vanligvis én protease-hemmer (som forhindrer modning av virus til virksomme viruspartikler) og to reverstranskriptase-hemmere (som forhindrer omskriving av virusets RNA-arvestoff til DNA). CART gjøres nå også tilgjengelig i utviklingsland gjennom ulike program, men dessverre representerer ikke CART noen varig løsning på HIV-pandemien. CART klarer ikke å fjerne virusinfeksjonen, behandlingen er svært dyr (medisinene koster ca. 100 000 kr til hver enkelt pasient hvert år) og den har mange uheldige bivirkninger (diare, kvalme, redistribusjon av kroppsfett, diabetes m.m.) som spesielt blir tydelig etter langtids bruk. Pasientene må dessuten stadig bytte behandlingskombinasjoner som følge av at legemidlene mister sin virkning, eller på grunn av bivirkninger. Dette krever ytterligere behandlingstiltak som også virker inn på pasientenes livskvalitet og samtidig øker belastningen på helsevesenet. Alle vanskelighetene med CART gjør at det er et stadig økende behov for alternative behandlingsstrategier. Til tross for mange forsøk de siste 20 årene har det ikke vært mulig å utvikle en HIV-vaksine. Mange strategier har vært prøvd. De senere årene har mest oppmerksomhet vært knyttet til såkalte DNA-vaksiner. Tanken er at DNA skal komme inn i cellene og bli brukt av cellens eget maskineri til å



Bionor Immuno AS

Legemiddelutviklingsselskapet Bionor Immuno AS (www.bionorimmuno.com) ble stiftet i år 2000. Selskapets hovedfokus er utvikling av antigen-spesifikke immunterapier mot kroniske infeksjonssykdommer. Bionor Immuno er del av Telemark Biomedical Centre (TBC) i Skien, sammen med bedriftene Telelab (www.telelab.no), Mericon (www.mericon.no) og Bionor (www.bionor.no). TBC ble etablert i 1985 og har i dag ca 70 ansatte.



Birger Sørensen er adm. dir. ved Bionor Immuno i Skien. Bedriften utvikler en ny behandling for HIV-smittede.

Foto: Sveinung W. Jensen/Aftenposten/Scanpix

lage peptidene som så skal stimulere immunforsvaret. DNA-vaksiner har så langt vist seg mindre effektive i mennesker enn for eksempel i aper.

HIV-immunterapi

Ulike forsøk på å utvikle HIV-immunterapi tidlig på 80- og 90-tallet gav heller ingen suksess. Det er sannsynligvis flere årsaker til dette, blant annet at pasientene hadde høy mengde med sirkulerende virus, noe som gav immunsystemet liten mulighet til å aktiveres av de injiserte stoffene (antigenene).

Antigenspesifikk immunterapi har utviklet seg til å bli et veletablert forskningsfelt spesielt innen kreftforskningen. Flere store forskningsgrupper arbeider innen dette feltet. En metode med å isolere immunceller av typen monocytter fra blodet til pasientene har fått mye oppmerksomhet den siste tiden. Monocytene modnes til dendritiske celler i laboratoriet før de stimuleres med peptider. Deretter føres cellene tilbake til pasienten klare til å presentere peptidene for immunforsvaret.

Også Bionor Immuno har valgt å fokusere på dendritiske celler og peptider, men immuniserer intradermalt, dvs. i huden og lar dermed immunstimuleringen foregå i kroppen til pasienten. Det er flere fordeler med denne metoden sammenlignet med celleoverføringer, spesielt med tanke på masseimmunisering, mindre fare for utvikling av sterilitet og kostnad pr. behandling.

Bionor Immuno AS i Skien har utviklet to nye HIV-spesifikke kandidat-

produkter for immunterapi som i de siste to årene er utprøvd på pasienter i kliniske forsøk ved Ullevål universitetssykehus.

Målet med antigenspesifikk immunterapi er å gi pasientene lengre medisin-frie perioder avbrutt av korte immuniseringsperioder kombinert med CART. Et realistisk mål for slike behandlingsfrie perioder er per i dag 9 til 12 måneder.

Den HIV-immunterapi Bionor Immuno har utviklet, består typisk av 10 immuniseringer over et halvt år med korte HIV-liknende peptider (proteinbiter) mens pasienten bruker CART. Deretter kan pasienten gå uten noen form for medisiner for en lengre periode. Bruk av HIV-immunterapi virker omtrent som vaksiner. En viktig forskjell mellom vaksine og immunterapi er dog at immunterapi brukes på dem som allerede er smittet (behandling), mens vaksine gis til usmittede for å unngå sykdom. Immunologisk sett likner immunterapi på vaksine ved at det er immunceller som stimuleres for å gjenkjenne smittestoffet. HIV-immunterapi stimulerer hovedsaklig cellulær immunitet slik at drepeceller (cytotoksiske CD8+ T-celler) dreper HIV-infiserte hjelperceller (CD4+ T-celler).

CART reduserer kraftig mengden av virus i sirkulasjon. Immunisering i nærvær av CART gjør det dermed mulig for immunsystemet å fokusere på antigenene som injiseres. Når nye HIV-spesifikke immunresponser er etablert som følge av immuniseringene, kan pasientene så tas av CART i lengre perioder. Dette vil forhå-



Foto: Digital Art/Corbis/Scanpix

HIV

HIV tilhører familien Retroviridae og genus Lentivirus. HIV finnes i to hovedvarianter, HIV-1 og HIV-2, hvor HIV-1 er hovedsaklig assosiert med AIDS. HIV deles videre i gruppene M, N og O der M (major) er mest utbredt og deles videre i subgrupper (gruppe A, B, C, D, E, F, G, H, J, K) som har ulik utbredelse ulike steder på jorden. Subtype B er mest utbredt i Europa og Nord-Amerika.

HIV angriper immunsystemet (derav navnet Human Immunodeficiency Virus), og den viktigste gruppen av celler HIV angriper, er hvite blodceller kalt CD4+ T-celler (hjelperceller). HIV er et virus med svært høy mutasjonsevne. Hver pasient får en unik populasjon av virusvarianter utviklet i et seleksjonspress fra pasientens immunsystem (og eventuell behandling).

HIV forårsaker sykdommen AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) dvs. immunsvikt, som skyldes at pasientens CD4-cellepopulasjon blir for lav og gjør pasienten mottakelig for en rekke infeksjoner, autoimmune sykdommer og ulike former for kreft.

pentligvis redusere bivirkningene av CART, redusere resistensutviklingen, forlenge varigheten av CART-sammensetninger, øke pasientenes livskvalitet og redusere helsebudsjettene.

Lovende resultater

Gjennom kliniske forsøk ved Ullevål universitetssy-

kehus er Bionor Immunos to første HIV-immunterapier undersøkt. Forsøkene har vært henholdsvis fase I/II (sikkerhet) og fase IIa (immunogenisitet og dosebestemmelse). I fase IIa-studiet fikk 90 % av pasientene en immunrespons mot de injiserte peptidene. Videre sees en statistisk signifikant sammenheng mellom grad

av immunrespons og grad av viruskontroll. For pasientene som mottok Bionor Immunos immunterapi, er per dags dato fortsatt over halvparten av pasientene medisinfrie rundt halvannet år etter at behandlingen ble avsluttet. Et estimat basert på 100 000 kroner i årlig medisiner per pasient tilsier at dette forsøket har spart Helse Øst over fem millioner kroner så langt.

Bionor Immuno har flere nye immunterapi-kandidater under utvikling. Flere alternativer er nødvendig for å kunne tilby flest mulig pasienter en så god og effektiv behandling som mulig. For de nye kandidatproduktene må fase I/II-forsøk gjennomføres først. For de allerede eksis-

terende immunterapiene er utvidede fase II-forsøk, samt påfølgende fase III, under planlegging i Europa, USA og Afrika. HIV-spesifikk immunterapi er en ny lovende behandlingsform, men fortsatt under klinisk utprøving. Et hovedmål er å utvikle en behandling som er sikker og samtidig effektivt opprettholder kroppens immunitet mot HIV. Målet er i første omgang at pasientene skal kunne gå medisinfrie i lengre perioder (9-12 mnd). Dette vil bidra til at pasientene utsettes for færre bivirkninger og får en bedre livskvalitet.

Jørgen Nyhus, Maja Sommerfelt og Birger Sørensen arbeider i Bionor Immuno AS.

Immunsystemet

Kroppens immunsystem er et komplekst "nettverk" av celler som samarbeider med hverandre på forskjellig vis for å bekjempe de mikrobiologiske farene kroppen utsettes for. Man deler immunforsvaret i to deler: medfødt og ervervet. En viktig del av det medfødte immunsystemet er fagocytter. Fagocytter er celler som angriper og fjerner mikroorganismer. De mest dominerende fagocytterne er monocytter, makrofager, dendritiske celler og nøytrofile granulocytter.

To viktige grupper celler i det ervervede immunforsvaret er T-celler og B-celler. Det ervervede immunsystemet karakteriseres gjennom spesifisitet og hukommelse. Koblingen med det medfødte immunsystemet er antigenpresenterende celler som makrofager og dendritiske celler. Det ervervede immunsystemet deles videre inn i cellulær og humoral immunitet. Den viktigste delen i humoral immunitet er antigenstimulerte B-celler som utvikler seg til plasmaceller. Plasmacellene utskiller fritt løselige antistoffer. Det cellulære immunsystemet har dendritiske celler, CD8+ og CD4+ T-celler som sine viktigste aktører. CD4-cellene (hjelpecellene) styrer det ervervede immunsystemet og er med å avgjøre hvorvidt B-celler skal utvikle seg til plasmaceller og hvorvidt CD8+ celler skal utvikle seg til cytotoxiske T-celler (drepeceller), som gjenkjenner smittede celler.

Pris til Viten-programmet "Genteknologi"



Alex Strømme og Wenche Erlien fra Viten.no mottok e-læringsprisen. Foto: Ingrid Yrvin

Dataforeningens e-læringspris for 2005 gikk til programmet "Genteknologi" fra Viten.no. Prisen ble utdelt av Moderniseringsminister Morten Meyer under Norsk Konferanse for Utdanning og Læring (NKUL) 2005 i Trondheim. Det var 12 innmeldte kandidater til prisen.

Juryens begrunnelse er:

"Programmet Genteknologi fra Viten.no er en læringsressurs i naturfag for elever på ungdomstrinnet og i videregående skole. Ved hjelp av animasjoner og interaktive oppgaver får elevene en innføring i temaet cellebiologi, genetikk og anvendelser av genteknologi. Programmet inneholder kjente tema fra media og samfunnsdebatten, som for eksempel bruk av DNA-profil i kriminaletterforskning og genmodifiserte tomater. Som avslutning i læringsfor-

løpet kan elever og lærere delta i en muntlig debatt om genmodifisert mat.

Programmet har meget høy faglig kvalitet og dekker læreplanens mål. Den lave brukerskelen sammen med universell utforming gjør den lett tilgjengelig for alle i målgruppen. Det brede spekteret av aktiviteter stimulerer til økt og differensiert læring. I sin form og sitt innhold inspirerer programmet til utvikling av nye digitale læringsressurser."

Programmet Genteknologi (se blant annet GeniALT 4/2004) er utviklet av Wenche Erlien ved Naturfagsenteret med støtte fra utdanningsmyndighetene. Doris Jorde ved Universitetet i Oslo (UiO) og Alex Strømme ved NTNU er prosjektledere for Viten.no. Bioteknologinemnda og Skolelaboratoriet i biologi ved UiO har vært med på den faglige kvalitetssikringen av programmet.