

Op weg naar genezing van hiv

Drs. C. Oldenburg

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(3):87-8)

In maart was het uitgebreid in het nieuws: 12 jaar nadat bij de 'Berlin patient' hiv-remissie was bereikt, is nu ook bij 2 andere hiv-patiënten remissie geconstateerd. Dr. Anne Wensing (UMC Utrecht) is 1 van de 2 hoofdonderzoekers die leiding geven aan dit succesvolle onderzoek. Voor het TvI gaat ze in op een mogelijke genezing van een hiv-infectie in de toekomst.

PRINCIPE

Wensing legt het principe uit: "Hiv vormt in het menselijk lichaam een reservoir in rustende CD4+ T-lymfocyten. De vermenigvuldiging van het virus in het lichaam kunnen we inmiddels goed onderdrukken, maar het reservoir in het lichaam kunnen we met de huidige antiretrovirale therapie niet ledigen. Door middel van een stamceltransplantatie kan dit echter wel." Dit werd per toeval ontdekt toen de 'Berlin patient' met bestralingen en 2 stamceltransplantaties werd behandeld voor leukemie. Vervolgens werd bij deze hiv-patiënt remissie geconstateerd. Naar aanleiding van deze casus is een internationaal team van honderden artsen en onderzoekers hier gericht onderzoek naar gaan doen.

Bij de remissie van de 'Berlin patient' speelde een mutatie in de CCR5-receptor mogelijk een rol. Hiv maakt onder andere van deze receptor gebruik om lichaamscellen binnen te dringen. De 'Berlin patient' was heterozygoot voor deze afwijking en de stamcel donor homozygoot. Doordat de donorstamcellen toegediend aan de 'Berlin patient' een mutatie in de CCR5-receptor bevatten, kon hiv deze cellen niet meer binnen dringen en geen reservoir meer vormen. Van dit principe is gebruikgemaakt bij de behandeling van de 2 patiënten bij wie nu ook remissie is geconstateerd. "Beiden werden behandeld voor een hematologische aandoening: een patiënt had lymfoom en de andere had leukemie," vertelt Wensing. "Omdat conventionele behandeling niet succesvol was, werd besloten tot een stamceltransplantatie, waarvoor beide patiënten in aanmerking kwamen. We hebben een register opgezet van potentiële donoren met de mutatie in de CCR5-receptor. Hoewel deze afwijking slechts



Anne Wensing (Foto Martijn Gijsbertsen)

voorkomt bij 1-2% van de Kaukasische bevolking, kom je na een screening van 2 miljoen mensen toch uit op een behoorlijke hoeveelheid potentiële stamcel donoren. We vonden uiteindelijk 2 geschikte donoren met een homozygote mutatie in de CCR5-receptor en beide patiënten ondergingen 1 stamceltransplantatie. Een van de patiënten, de 'London patient' kreeg daarnaast ook nog een milde chemotherapie."

GENEZING?

Wensing zegt tevreden: "Beide patiënten zijn in goede conditie en zijn inmiddels allebei gestopt met hiv-medicatie." Daar ging een nauwgezet proces aan vooraf. Met diverse testen hebben de onderzoekers gekeken of hiv-RNA nog kon worden aangetroffen in de cellen van deze patiënten. "Met een zeer gevoelige techniek die we 3 jaar geleden nog niet eens hadden, hebben we alleen nog 2 kopieën RNA en 1 kopie DNA gevonden. Het is dus goed om te beseffen dat je met stamceltransplantatie nooit alle immuuncellen van de patiënt kunt vervangen. De vraag die dan nog rest is: is het

Trefwoorden: hiv, remissie, stamceltransplantatie.

Keywords: HIV, remission, stem cell transplantation.

restje hiv dat nog werd aangetroffen in staat om andere cellen te infecteren?”

“Om deze vraag te kunnen beantwoorden, wordt de functionaliteit van hiv getest,” gaat Wensing verder. “Dat hebben we gedaan met een ‘outgrowth assay’, waarbij cellen van de patiënt in het laboratorium werden opgekweekt met donorcellen. Vervolgens onderzochten we of die donorcellen in staat waren zelf nieuwe virusdeeltjes te produceren. Als dat gebeurt, dan betekent het dat het hiv dat aanwezig is in de cellen van de patiënt, in staat is om te rebounden en dus intact is. Deze test bleek echter negatief bij deze 2 patiënten: we hebben bij hen dus wel hiv aangetoond, maar we hebben niet kunnen aantonen dat het replicatiecompetent is.”

Wensing geeft aan dat het goed is om nu een pas op de plaats te maken. “We weten niet goed wanneer we mogen spreken van genezing van hiv. De 2 patiënten die nu in het nieuws zijn geweest, zijn mensen die een bewezen hiv-infectie hebben gehad, ze hadden viremie en nu, zonder hiv-medicatie, hebben ze geen ‘rebound’. Hoe lang moet dit echter aanhouden om van genezing te durven spreken? Dat is een internationale discussie die nu moet gaan volgen.”

VERVOLGSTAPPEN

Stamceltransplantatie blijkt tot op heden de enige behandeling om het hiv-reservoir te ledigen, waarbij het uitschakelen van de CCR5-receptor een valide manier is om remissie te bereiken. Na het succes bij deze 2 patiënten is het tijd voor stappen om dit te vertalen naar een concept wat bij een grotere groep patiënten in te zetten is. Dat heeft tijd nodig. “We gaan nu 2 kanten op,” vertelt Wensing. “Wat betreft CCR5 gaan we onderzoeken hoe gentherapie ingezet zou kunnen worden. Daarnaast gaan we na wat we kunnen doen om het hiv-reservoir in het menselijk lichaam te ledigen. Is er een

combinatie te maken tussen stamcel-, chemo- of een andere therapie die tot remissie kan leiden? We onderzoeken bijvoorbeeld ook of we het hiv-reservoir kunnen ledigen met behulp van stamcellen die geen genetische afwijking voor CCR5 hebben. We kijken of we dit bijvoorbeeld kunnen combineren met immuuntherapie.”

SAMENWERKING

“Om een doorbraak te krijgen, is samenwerking cruciaal,” meent Wensing. “Iedereen wil zijn patiënt genezen van hiv, maar als iedereen dat op zijn eigen houtje gaat proberen, dan heb je nooit alle kennis in huis. Er is te veel expertise nodig en te veel ingewikkelde en tijdrovende processen om alles alleen te doen. Je hebt een team nodig van internationale experts om de resultaten te duiden.”

Wensing roept haar collega's op om hun steentje bij te dragen. “In ons onderzoeksprogramma zijn op dit moment 45 patiënten opgenomen. Het zou heel fijn zijn als anderen ook hun patiënten bij ons programma registreren. Patiënten kunnen ook retrospectief deelnemen aan de studie, ook na stamceltransplantatie. Door meerdere patiënten te volgen, kunnen we deze genezingsstrategie verder ontwikkelen. De patiënt goed voorzien van informatie is daarbij erg belangrijk, want we kunnen in de eerste stappen niet beloven dat we iemand kunnen genezen.”

“De oplossingen komen in dit geval niet alleen via medicijnen vanuit de farmaceutische industrie. Hier moeten de oplossingen echt uit samenwerking met de academische wereld komen,” vervolgt Wensing. “Het is tevens ontzettend belangrijk dat goede samenwerking wordt gezocht met de Hiv Vereniging. Gezamenlijk moeten we de vertaalslag maken van de berichten in de media naar de mensen met hiv in de wachtkamer.”