
HIV-infeksjon og terapi

DOKTORAVHANDLINGER

ANNE MA DYRHOL-RIISE

Email: annema.riise@mail.tele.dk

Skejby sygehus

DK-8200 Århus

Afdeling for Klinisk immunologi

Infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV-1) er en aktivt pågående prosess i lymfevev også i den asymptomatiske sykdomsfase. Frem til 1996 har antiretroviral behandling vært begrenset til pasienter med tegn på progredierende sykdom. De senere års forskningsresultater har vist at behandling med nye antiretrovirale kombinasjonsregimer som inkluderer en proteasehemmer (highly active antiretroviral therapy, HAART) forsinket utviklingen av AIDS og forlenger overlevelsestiden hos HIV-infiserte personer. Dette har endret indikasjonen for behandling av asymptomatiske HIV-1-positive.

Doktorgradsarbeidet omfatter studier av lymfocytsubpopulasjoner og virus i blod og lymfoid vev hos HIV-1-infiserte personer som ble behandlet med HAART i tidlig kronisk fase av sykdommen. Ved hjelp av semikvantitativ RT-PCR og stimulering av pasientenes CD4-celler i kultur ble nivået av respektivt HIV-1-RNA og infeksjøs provirus DNA målt i totalt tre tonsillebiopsier fra hver pasient før og under behandling. Begge parametere falt dramatisk i løpet av de første 12 ukene av behandlingen. Etter 48 uker med HAART kunne likevel HIV-1-RNA måles i lymfevev hos alle pasienter til tross for at plasma HIV-1-RNA ikke kunne detekteres. Beregninger viser at dette tilsvarer totalt bare $10^3 - 10^4$ CD4-celler med aktivt pågående virusreplikasjon i kroppen. Derimot ble det hos 50 % av pasientene funnet et virusreservoar bestående av 10^6 hvilende CD4-celler med latente virus. Genotypiske mutasjonsanalyser av virusisolat kunne ikke påvise mutasjoner forenlig med resistens mot noen av de anvendte medikamentene.

Gradvis reduksjon av CD4-tallet i blod og ekspansjon av CD8-celler i både blod og lymfevev kjennetegner en HIV-1-infeksjon. Avhandlingen viser at med behandling normaliseres det totale antall og fordelingen mellom naive og "memory" CD4-celler i blod. Til tross for normale totalnivåer, viste

immunohistokjemiske analyser at proliferasjon (målt ved uttrykk av kjerneantigenet Ki-67) og apoptose (TUNEL metode) var noe økt hos CD4-celler i lymfevev. Disse CD4-cellene korrelerte med virusload. Fenotypisk bestemmelse med væskestrømscytometri tydet på at de representerer uinfiserte HIV-1-spesifikke effektorceller. Nivået av disse cellene ble normalisert ved terapi. Proliferasjon og apoptose var spesielt forhøyet blant CD8-cellene tydende på en høy omsetning i HIV-infeksjon, noe som ble dramatisk redusert under terapi. Fraksjonen av CD8-celler som uttrykker aktiveringsmarkører (CD38, CD69, HLA-DR) korrelerte med virusmengde i lymfevev. Disse analyser kan således brukes for å følge sykdomsforløp og behandlingseffekt. En normalisering av tonsillemorfologi ble også funnet hos pasienter som svarte på behandling.

Doktorgradsarbeidet viser at HAART kan redusere virusmengdene til svært lave nivåer. Til tross for restinfeksjon har immunforsvaret kapasitet til å regenerere hos pasienter i tidlige sykdomsstadier. Dette har betydning for muligheten for den enkelte pasient til å oppnå immunologisk kontroll over infeksjonen og en langvarig sykdomsfri periode. De homøostatiske mekanismene som er beskrevet i avhandlingen, vil kunne ligge til grunn for kriterier for utvelgelsen av pasienter for immunstimulerende behandling.

- *Avhandlingens tittel*
 - Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and highly active antiretroviral therapy. Virus dynamics and immune reconstitution in blood and tonsillar tissue
 - *Utgår fra*
 - Avdeling for mikrobiologi og immunologi
 - Gades Institutt
 - *Disputas* 10.11. 2000
 - Universitetet i Bergen
-

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. februar 2026.