

LETTER

doi:10.1038/s41586-019-1027-4

HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation

Ravindra K Gupta, Sultan Abdul-jawad, Laura E McCoy, Hoi Ping Mok, Dimitra Peppas, Maria Salgado, Javier Martinez-Picado, Monique Nijhuis, Annemarie M.J. Wensing, Helen Lee, Paul Grant, Eleni Nastouli, Jonathan Lambert, Matthew Pace, Fanny Salasc, Christopher Monit, Andrew Innes, Luke Muir, Laura Waters, John Frater, Andrew ML Lever, SG Edwards, Ian H Gabriel & Eduardo Olavarria

Journal Club 25.03.2019

Sarah Dräger

Hintergrund

- 2007 „Berliner Patient“
- erster HIV-Patient, der geheilt wurde
- ED HIV 1995, Beginn ART
- 2007 ED AML
- 2 allo-HSZT
- Spender: homozygote Mutation im HIV Co-Rezeptor CCR5 (CCR5 Δ 32/ Δ 32)

Hintergrund CCR5

- CCR5=C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
- Wird in T-Zellen/CD4-/CD8-Zellen/Makrophagen exprimiert
- HIV benutzt CCR5 als Co-Rezeptor um sich an die Zelle anzuheften, v.a. in der Frühphase der HIV-Infektion
- 1 % der Europäer haben homozygote Deletion, dh. 32bp-langes Genstück fehlt → Stopcodon → verkürztes Protein → kein Transport des Rezeptors an Zelloberfläche
- 3 Patienten, die mit Wildtyp-CCR5-Zellen transplantiert wurden: Rebound nach 12, 32, 41 Wochen nach STOP ART

Britischer Patient

- 2003 ED HIV, CD4 Nadir 290 Zellen/mm³, max HIV-VL: 180.000 Kopien/ml
- 2012 Beginn ART: TDF/FTC und EFV

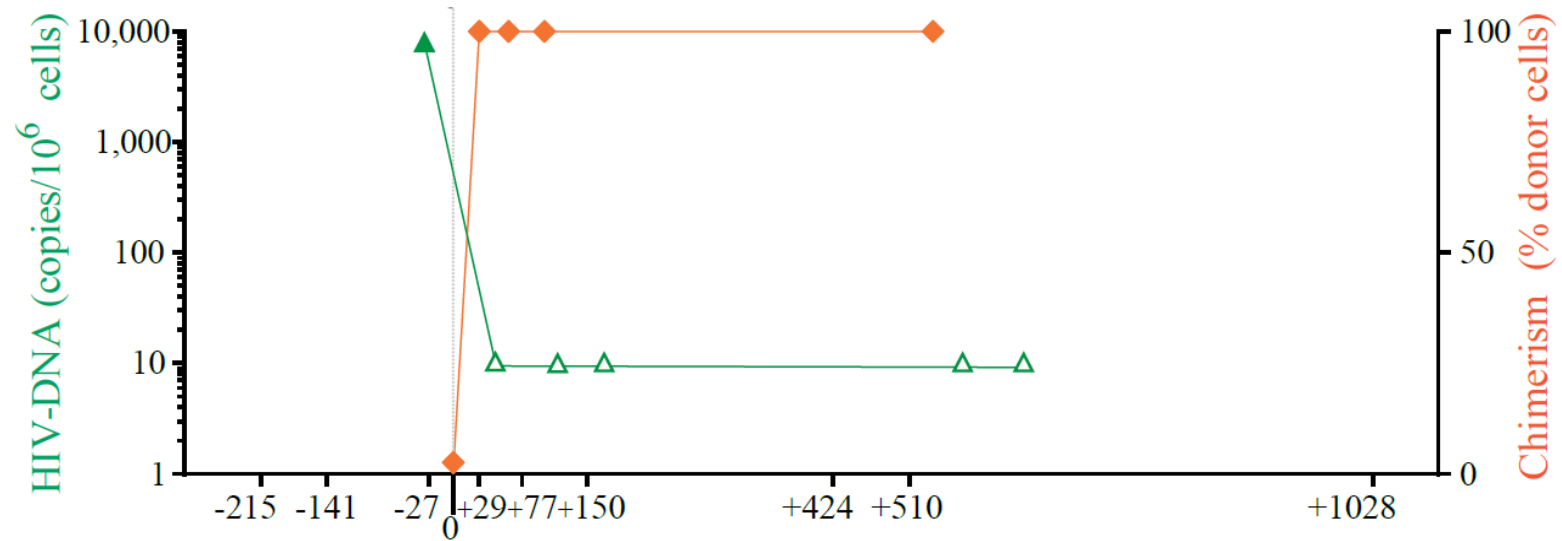
- 2012 ED Hodgkin Lymphom Stage IVB
- Verschiedene CT (u.a. ABVD, Brentuximab)
- Unter CT Wechsel der ART zu TDF/FTC/RAL (hohes Interaktionspotential von EFV)

- 2015 Pause ART über 5-Tage → Anstieg der VL auf 1500 Kopien/ml
- Änderung der ART zu Rilpivirin (NNRTI), 3TC (NRTI) und DTG (INSTI)
- (Resistenztestung: Mutationen K65R (TDF), M184V (3TC), E157Q (INSTI, schwach))

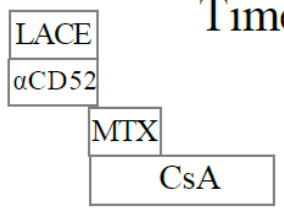
- Darunter → vollständige virale Suppression

Britischer Patient

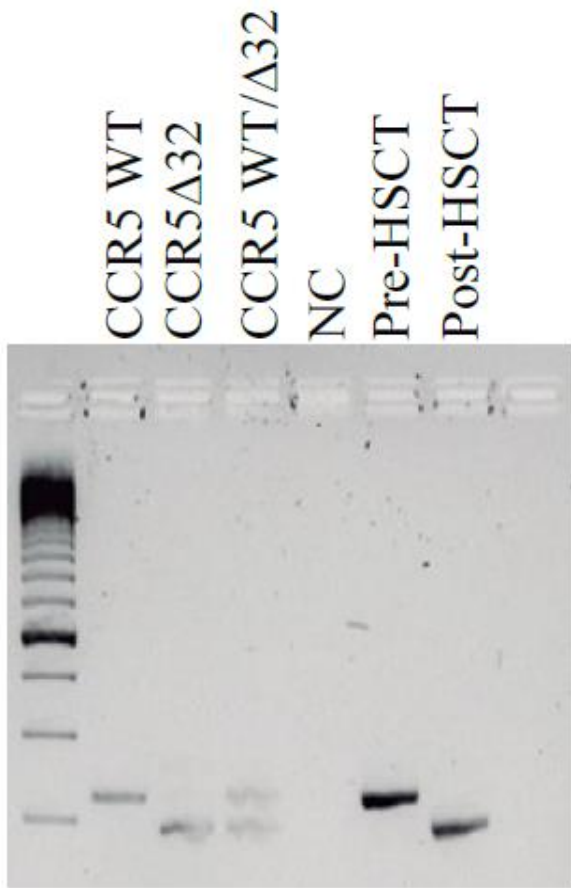
- CT (IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin)): CR
- Vorbereitung allo-HSZT:
- 9/10 HLA identischer Fremdspender CCR5 Δ 32/ Δ 32
- Konditionierung mit Lomustin, Cyclophosphamid, Ara-C, Etoposid
- Gabe von 3.6×10^6 CD34+ Zellen/kg
- T-Zell-Depletion mit Alemtuzumab (=MabCampath)
- GvHD Prophylaxe mit Cyclosporin-A und MTX
- Unkomplizierter Verlauf, Austritt des Patienten an D+31.
- D+85 EBV- und CMV- Reaktivierung: Therapie mit RTX und Ganciclovir



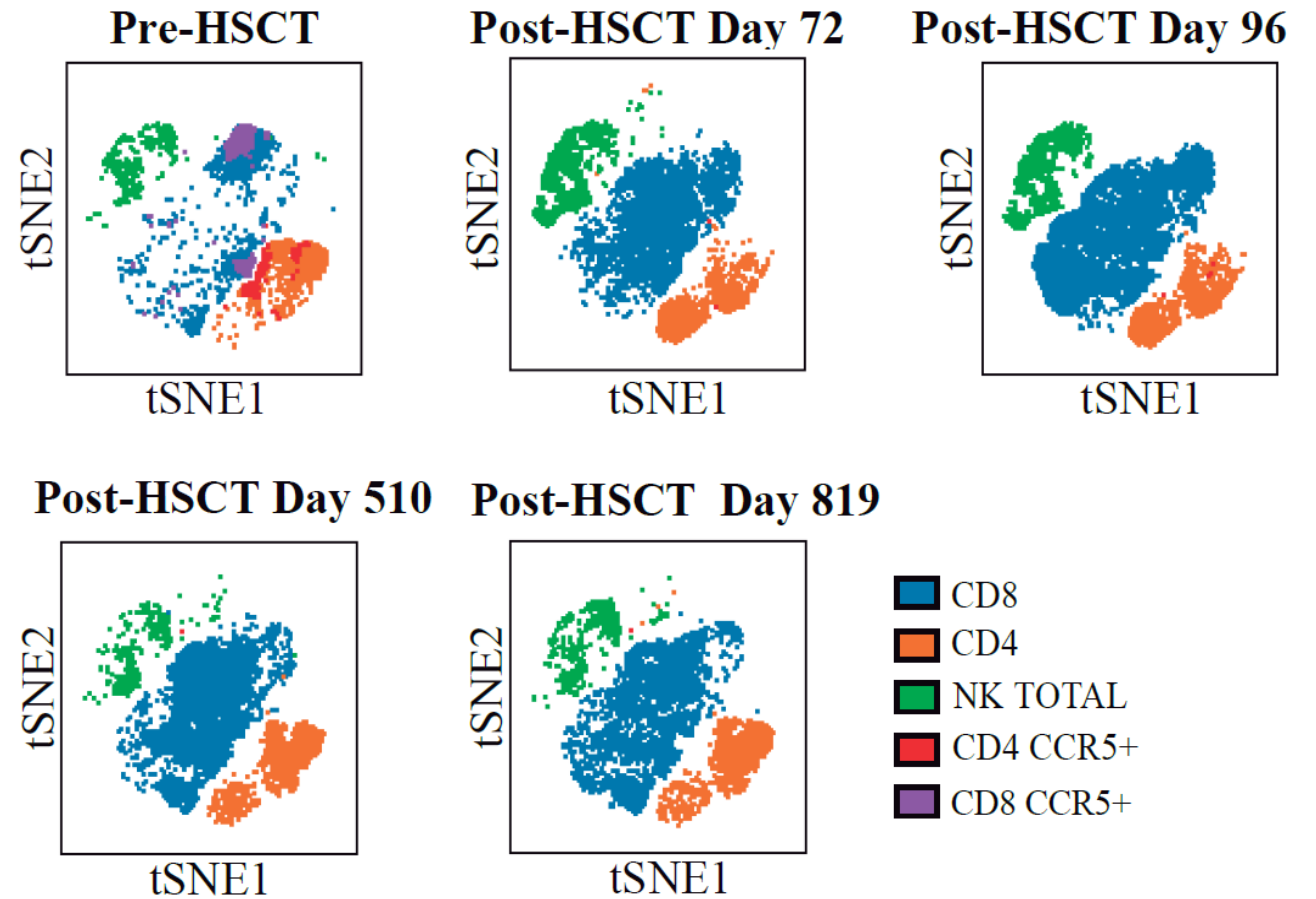
Hematological treatment



Time after allo-HSCT (Days)

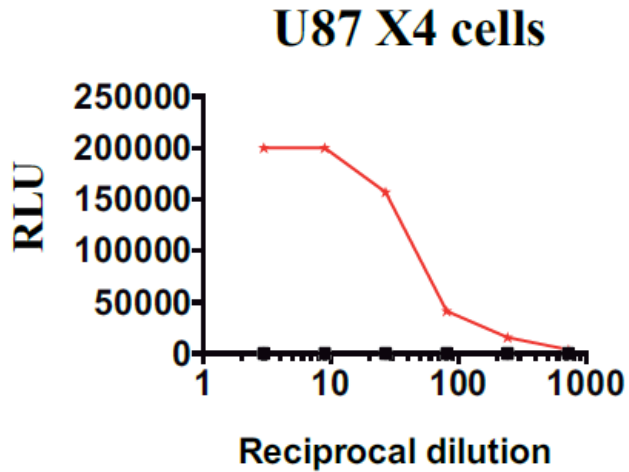
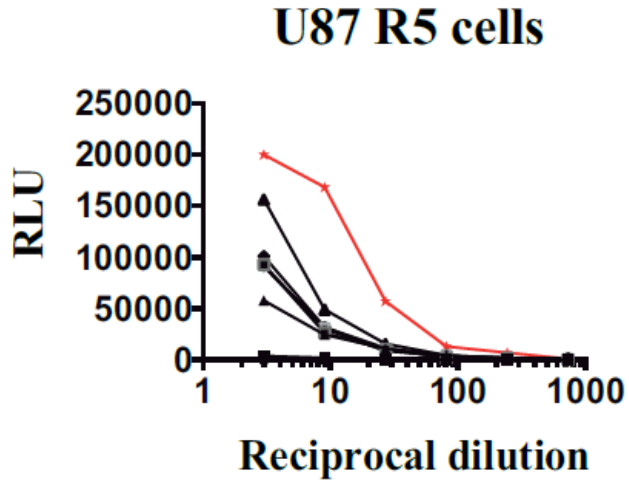


Host genotyp CCR5wt/wt vor allo-HSCT, und CCR5 Δ 32/ Δ 32 nach allo-HSCT. Chimärismus: 100%



Verlust der Oberflächenexpression von CCR5 auf CD4 und CD8 T Zellen

CCR5 oder CXCR4?



- Patient viruses
- Dual tropic control virus

HIV-Virus des Patienten:
- CCR5-Tropismus
(Expression von CCR5,
nicht jedoch von CXCR4)

Verlauf

- 6 und 12 Monate nach allo-HSZT: komplette Remission
- STOP der ART +510 Tage nach allo-HSZT (09/17)
- Wöchentliche HIV-VL Messungen in den ersten 3 Monaten, dann monatlich
- HIV-VL nicht-detektierbar

Vergleich der beiden Patienten

- **Berliner Patient:**

- CCR5WT/ Δ 32
- ATG
- 2 allo-HSZT und TBI

- **Britischer Patient:**

- homozygot CCR5 Wildtyp
- Schwächere Konditionierung, keine TBI
- Anti-CD52 Campath
- Rituximab
- 1 allo-HSZT

Konklusion/Ausblick

- Berliner Patient war keine Ausnahme
- Remission einer HIV Infektion kann mit weniger intensiven Therapie erreicht werden (1 allo HSZT, keine TBI)
- Target: CCR5-Rezeptor
 - z.B. Gentherapie (Eingriff in Regulation der CCR5 Expression)