

Genotypisk undersøkelse av CCR5 co-reseptor tropisme

NOEN MEDIKAMENTER som benyttes i behandling av hiv-infeksjon hemmer virusets binding til co-reseptorer på celleoverflaten. Viruset kan imidlertid mutere slik at disse medikamentene ikke er virksomme. Nasjonalt referanselaboratorium for hiv har siden 2011 tilbudt analyse for genotypisk undersøkelse av co-reseptor tropisme for hiv-1. Denne artikkelen beskriver funn og erfaringer med analysen i en studie utført på seksjon for utvikling, Avdeling for Mikrobiologi, Oslo Universitetssykehus HF Ullevål.

Av **MARIE ELISABETH VAD**, fagbioingeniør, Seksjon for utvikling, **GUNILLA LØVGÅRDEN**, fagbioingeniør, Seksjon for utvikling, **MONA HOLBERG-PETERSEN**, Dr.scient., Seksjon for utvikling, **ANNE-MARTE BAKKEN KRAN**, førsteamanuensis, konst. overlege. Alle forfatterne jobber ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus (OUS) HF Ullevål.

E-post: marie.elisabeth.vad@ous-hf.no

For at hiv skal formere seg, må viruset først trenge inn i målcellen. Dette krever binding av hiv membranprotein gp 120 til CD4 på målcellens overflate, og i tillegg binding til en co-reseptor. Hiv kan benytte to ulike co-reseptorer, nemlig chemokinreseptorene CCR5 og CXCR4, som begge kan uttrykkes på

■ Artikkelen baserer seg på en muntlig presentasjon holdt av Marie Elisabeth Vad på NML-kongressen i Trondheim 2013.

ulike typer celler. Enkelte mutasjoner i V3-loop-regionen i hiv gp 120 kan føre til forandring i virusets co-reseptorbruk (1).

CCR5-antagonister er medikamenter som blokkerer virusets binding til CCR5 co-reseptor. Før oppstart med disse medikamentene, må man undersøke om pasientens virus kan benytte CXCR4 som co-reseptor. Dersom dette er tilfelle, vil nemlig ikke medikamentet være effektivt. Dette kan vi undersøke ved å sekvensere området som koder for bindingssetet for co-reseptoren. Det er utarbeidet ulike algoritmer for å estimere sannsynligheten for at et virus med en gitt gensekvens i dette området kan benytte CXCR4 som co-reseptor.

Materiale og metode

Hiv-1 RNA ble ekstrahert fra plasmaprøver fra 22 hiv-pasienter med behandlingssvikt. Ingen av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med CCR5-antagonist. Et genområde på 537

basepar som omfattet V3-loop-området ble amplifisert med konvensjonell RT-PCR og deretter sekvensert (2).

Sekvensene ble analysert i programmet Geno2pheno. En web-basert Geno2pheno algoritme ble benyttet for å beregne sannsynligheten for at pasientens virus kunne bruke CXCR4 som co-reseptor.

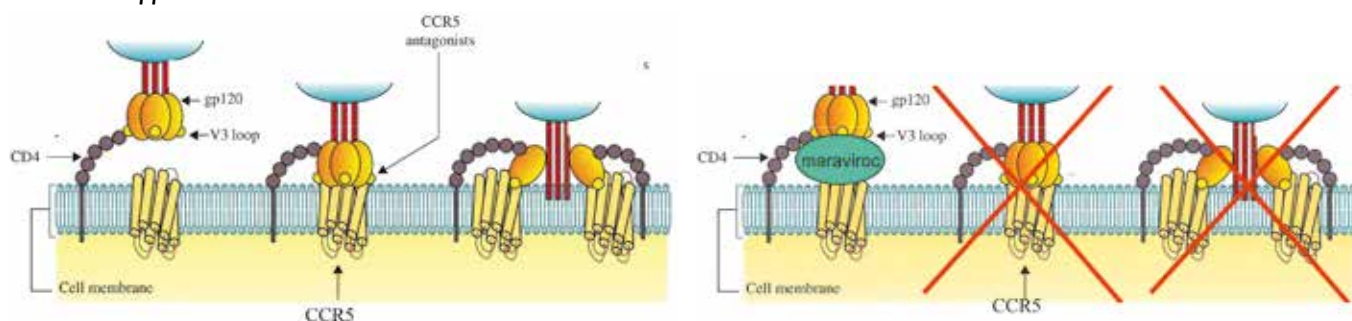
Resultater og konklusjon

16 av de 22 pasientene hadde virus som sannsynligvis bare kunne bruke CCR5 som co-reseptor. Til disse pasientene kunne man dermed anbefale å starte behandling med CCR5-antagonist (maraviroc). Hos seks pasienter fant man at viruset kunne benytte CXCR4 som co-reseptor, og behandling med maraviroc kunne ikke anbefales. Disse pasientene ville hatt risiko for behandlingssvikt dersom ikke virusets bruk av co-reseptorer ble undersøkt før eventuell behandling. Dette understreker viktigheten av at co-reseptor tropisme undersøkes før behandlingsstart med CCR5-antagonist. ■

Referanser

1. Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1087-1096
2. Paar C and Berg J. EurCliChem General Hospital Linz, Austria (personlig meddelelse).

FIGUR 1: Opptak av hiv i målceller



a) Hiv må binde seg til reseptor (CD4) og co-reseptor (CCR5 eller CXCR4) for å infisere en målcelle.

b) CCR5 kan blokkeres medikamentelt ved hjelp av CCR5-antagonisten maraviroc, og virus som benytter CCR5 som co-reseptor vil dermed forhindres fra å infisere cellen. Figuren er hentet fra (1) og modifisert.