
Genterapi venter på gjennombruddet

AKTUELT

TOM SUNDAR

Email: tom.sundar@legeforeningen.no.

Tidsskriftet

Etter ti år med genterapi er det få solskinnshistorier å fortelle om. Fremdeles er resultatene mangelfulle, og forskere tror det vil gå minst fem år før man kan si noe sikkert om hvilken plass genterapi vil ha i fremtidens medisin.

Siden 1990 er 3 000–4 000 pasienter blitt behandlet i mer enn 400 kliniske studier, de fleste i USA. Studiene er i hovedsak tidlige utprøvinger, med få pasienter og med varierende resultater. Forskningssjef Erlend B. Smeland ved Det norske Radiumhospitalet mener det likevel er god grunn til optimisme.

Kreftforsøk i gang i Norge

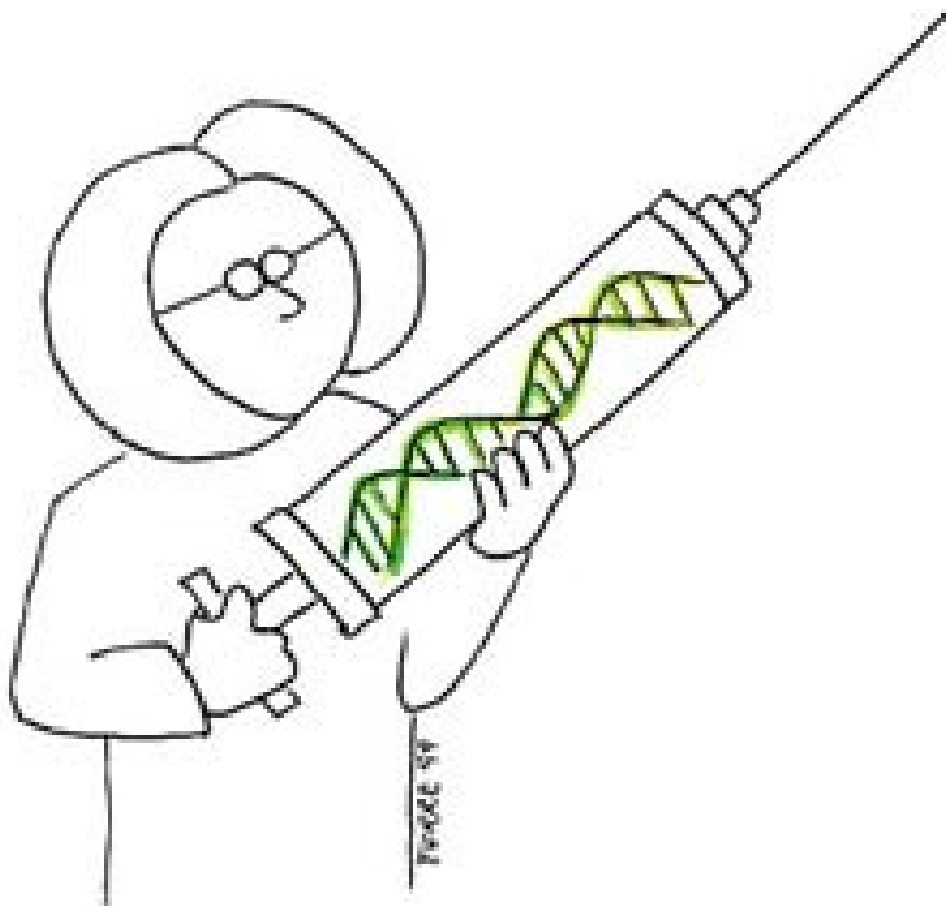
Utenlandske forsøk har kunnet demonstrere en tilbakegang av kreftsvulster ved bruk av direkte injeksjonsteknikk. I enkelte tilfeller har man observert komplette remisjoner. Innen hjerte- og karsykdommer er det gjort lovende forsøk med behandling av koronare restenoser. Med varierende resultat har genterapi vært utprøvd ved HIV og andre virusinfeksjoner, autoimmune sykdommer, nevrologiske lidelser og ved arvelige, monogene sykdommer.

– Pasientene med disse alvorlige sykdommene mangler i dag gode behandlingsmuligheter, sier Smeland. Han forteller at de første kliniske forsøkene med genterapi i Norge er kommet i gang ved Radiumhospitalet. Det er pasienter med føflekkreft som får tilbud om å være med i disse utprøvingene, som inngår i større, internasjonale multisenterstudier. Radiumhospitalet skal også i gang med en studie av genterapi ved eggstokkreft som nettopp er godkjent.

Fungerende gener

Genterapi ble første gang anvendt klinisk i 1990 på en amerikansk fireåring som led av adenosin-deaminase (ADA)-mangel (1). Denne arvelige monogene sykdom gir immunsvikt og fører til infeksjoner, veksthemming og mental retardasjon. De fleste dør av sykdommen i spedbarnsalderen. T-celler fra pikens blod ble dyrket i kultur og tilført ADA-genet ved hjelp av et retrovirus som vektor. Etter ti dager ble T-cellene reinfundert. Senere kunne legene måle en tredobling av antall hvite blodceller og en økning av ADA-konsentrasjonen til en firedel av normalverdien. Pasienten fikk en generell bedring av immunresponsen med normal produksjon av antistoffer ved vaksinasjon. Hun lever fortsatt i beste velgående, men de lærde strides om hvorvidt det er genterapien eller den vedvarende enzymsubstitusjonen som har reddet henne.

–Senere forsøk på barn med ADA-mangel har vist at overførte gener kan fungere over tid. Pasientene kan likevel ikke klare seg uten enzymtilførsel. Ved andre arvelige sykdommer som cystisk fibrose, hemofili og Gauchers sykdom har det imidlertid ikke vært påvisbar effekt av genterapi, forteller Erlend Smeland.



Stort potensial

Hovedutfordringen innen genterapi er å overføre genene effektivt til cellekjernene hvor de skal virke. Som vektorer kan man bruke inaktiverede virus, men problemet er at de i visse tilfeller kan forårsake uheldige inflammasjoner og immunresponser (2, 3). Enkelte dødsfall har også vært meldt etter genterapi på pasienter.

– Sikkerheten ved metodene har fått økende oppmerksomhet de siste årene. Det forskes på å lage bedre og tryggere vektorer, blant annet ved å benytte modifiserte adenovirus og lentivirus. En annen stor utfordring er å oppnå en finstemt regulering av genuttrykket i målcellene, sier Smeland.

Han nevner flere nye teknikker som vil bringe genterapien videre i årene som kommer. Et eksempel er kunstige kromosomer, dvs. modellkromosomer hvor man kan putte inn og overføre store genbiter. Et annet eksempel er løselige antisensmolekyler og ribozymmer, som gir mulighet til henholdsvis å blokkere eller kutte ønskede mRNA-segmenter, slik at proteinsyntesen blir hemmet. Nye DNA-vaksiner prøves nå ut på profylaktisk indikasjon ved kreft og ved infeksjonssykdommer som HIV, hepatitt, influensa, herpes og malaria. På lengre sikt har genmodifiserte stamceller et stort potensial innen sykdomsbehandling og transplantasjonsmedisin.

Vil genterapi være et reelt behandlingsalternativ i 2020? Erlend Smeland tror bestemt at det vil bli klare nisjer for genterapi, først og fremst innen behandlingen av kreft og hjerte- og karsykdommer. Han ser heller ikke bort fra at genterapi i fremtiden vil bli brukt på fostre, så fremt man ikke endrer kimbanen og kan garantere at terapeutiske gener ikke blir nedarvet til nye generasjoner. Hvis ikke, kan metodene komme ut av kontroll og forskningen vil havne i et etisk uføre.

– Molekylærmedisin, inkludert genterapi, vil prege helsevesenet i det neste årtusen. I løpet av kort tid vil HUGO-prosjektet sørge for at hele det humane genom blir sekvensert. Vi går mot en eksplosjonsartet økning i kunnskapen om gener og genfunksjon. Den teknologiske utviklingen vil gi enorme muligheter innen genmanipulering. Bare etikken og kostnadene vil sette grensene, sier Erlend B. Smeland.

LITTERATUR

1. Marshal E. Gene therapy's growing pains. *Science* 1995; 269: 1050–5.
2. Kiellan T, Hickey WF. Inflammatory thoughts about glioma gene therapy. *Nature Med* 1999; 5: 1237–8.
3. Dewey RA, Morrissey G, Cowsill CM, Stone D, Bolognani F, Dodd NJF et al. Chronic brain inflammation and persistent herpes simplex virus 1 thymidine kinase expression in survivors of syngeneic glioma treated by adenovirus-mediated gene therapy: Implications for clinical trials. *Nature Med* 1999; 5: 1256–63.

Publisert: 20. januar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

