

---

# Genterapi ved HIV-infeksjon og andre virusinfeksjoner

---

TEMA

STIG S. FRØLAND

Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

---

Betydelige problemer gjenstår i behandlingen av HIV-infeksjon, også i vestlige land. Ikke alle pasienter svarer tilfredsstillende på dagens terapi med kostbare antiretrovirale medikamenter. Residiver sees hyppig, ofte relatert til resistensutvikling, og akutte og kroniske bivirkninger kan være alvorlige. Det er derfor stort behov for nye terapiformer.

Artikkelen er basert på protokoller for genterapi innhentet fra internasjonale databaser og fra publikasjoner vedrørende genterapi av HIV-infeksjon og andre virusinfeksjoner.

En rekke ulike strategier for genterapi av HIV-infeksjon er teoretisk mulige, og flere av dem er allerede i fase-I-utprøving, noen få også i fase-II. Mange genterapeutiske strategier angriper viktige aspekter ved virusets livssyklus, mens andre tar sikte på å potensere pasientens egen immunrespons overfor viruset. Ingen entydige kliniske behandlingsresultater er så langt publisert fra disse studiene. Også genterapi mot andre virus er under utvikling, blant annet mot flere herpesvirus og hepatitt B- og C-virus. Genterapi av cytomegalovirusretinitt med syntetiske oligonukleotider basert på antisensprinsippet anvendes allerede i klinisk medisin.

Verdifull informasjon er oppnådd fra disse studiene, som vil være verdifull ved videre utvikling av genterapi ved så vel HIV-infeksjon som infeksjon med andre virus.

---

I vestlige land er det skjedd store fremskritt i behandlingen av HIV-infeksjon siden 1996. Nye og mer potente medikamenter mot viruset er blitt tilgjengelige, i tillegg til nye molekylærbiologiske metoder til kvantitering av virusmengden i blod. Disse fremskrittene har ført til en reduksjon av dødelighet av AIDS (samlebetegnelsen for tilfeller av HIV-infeksjon med uttalt immunsvikt og derav følgende alvorlige immunsviktkomplikasjoner), og også betydelig redusert morbiditet. Imidlertid er en

rekke problemer knyttet til dagens HIV-behandling. Slett ikke alle HIV-pasienter svarer tilfredsstillende på medikamentell terapi, og tilbakefall sees ofte etter en initialt vellykket behandlingsperiode. Videre er den medikamentelle behandling kostbar, og en rekke av de aktuelle medikamentene har bivirkninger, til dels av alvorlig art. Pga. virusets mutasjonshyppighet er det stor fare for utvikling av resistens mot de anvendte medikamenter. Endelig synes det ikke mulig med dagens behandlingsopplegg å eliminere viruset hos pasientene, som derfor trolig må ha kostbar, livslang medikamentell behandling. En av grunnene til dette er at HIV-viruset kan overleve i latent infiserte celler og i "privilegerte" steder i kroppen, hvor medikamenter og immunapparat ikke når frem. Det er derfor behov for nye behandlingsformer i tillegg til konvensjonell medikamentell terapi, og det er blant annet stor interesse for utvikling av genterapeutiske strategier ved HIV-infeksjon.

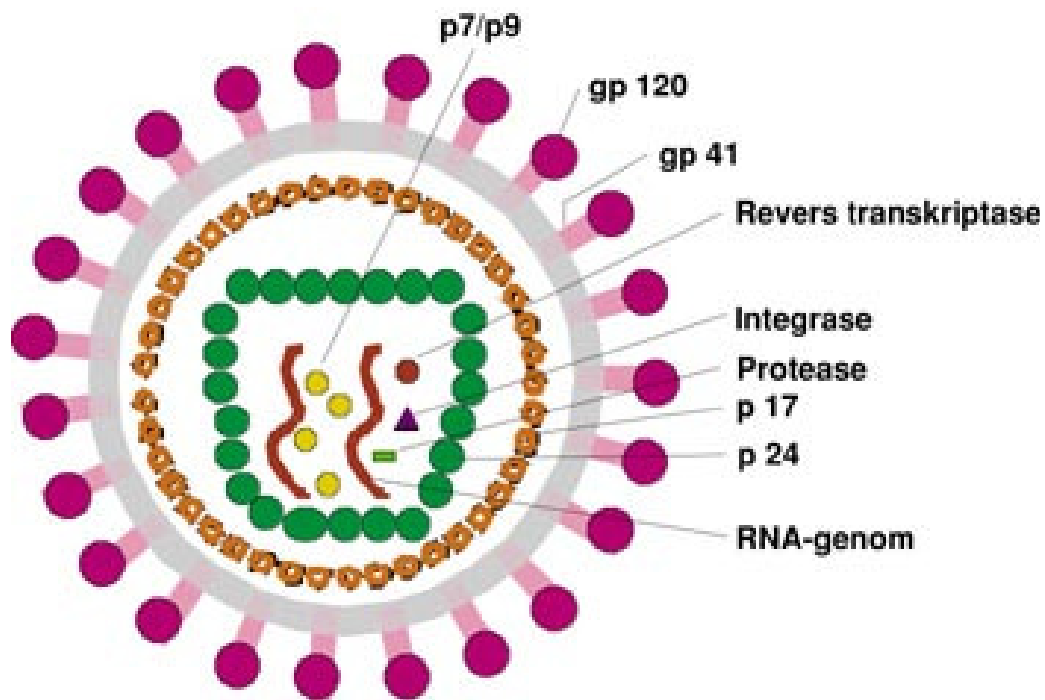
Også ved flere andre virusinfeksjoner arbeides det for å utvikle genterapi som supplement eller alternativ til de få tilgjengelige antivirale medikamenter, som ofte har manglende eller begrenset effekt.

I artikkelen presenteres en kortfattet oversikt over de viktigste genterapeutiske strategier som i øyeblikket er aktuelle ved HIV-infeksjon og ved enkelte andre viktige virusinfeksjoner.

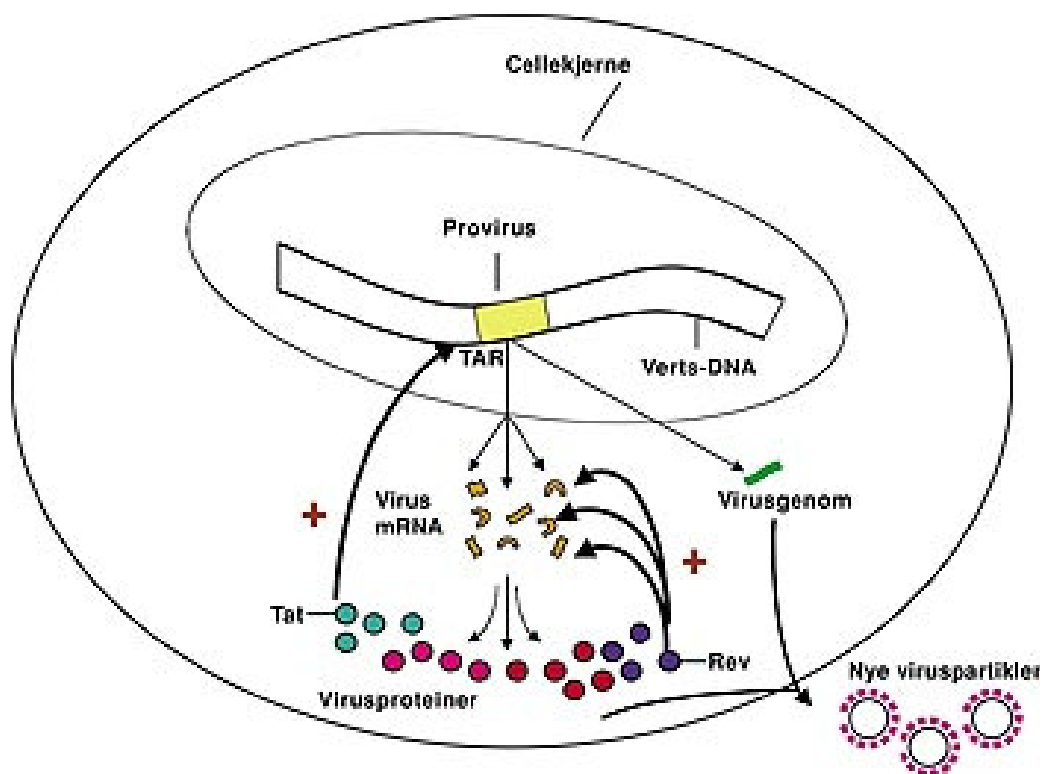
---

## HIV-infeksjon

Utformingen av genterapeutiske strategier er basert på de siste års store fremskritt i forståelsen av HIV-virusets genetik, molekylærbiologi og patogenesen ved HIV-infeksjon (1). HIV-viruset har et RNA-genom. Virusets oppbygning er vist i figur 1. Den viktigste målcelle som angripes av HIV og etter hvert destrueres i organismen, er CD4-positive T-lymfocytter som spiller en sentral rolle i immunforsvaret. Etter at virus er trengt inn i cellen, blir arvestoffet i RNA-form "oversatt" til DNA (ved hjelp av virusenzymet revers transkriptase) som så bygges inn i vertscellens DNA-genom (fig 2). Det integrerte virusgenomet styrer så syntesen av nye viruspartikler i cellen ved at det koder for tre sett av virusproteiner: strukturelle proteiner (Gag, Pol, og Env), regulatoriske proteiner (Tat, Rev, Nef) samt såkalte modningsproteiner (Vif, Vpu, Vpr). Tabell 1 viser HIV-1-virusets viktigste gener og genprodukter. Teoretisk kan man avbryte virusets livssyklus og replikasjon ved å blokkere eller hemme funksjonen for ett eller flere av de nevnte gener og deres korresponderende proteiner. Det finnes ikke noen god dyremodell for human HIV-infeksjon, og en vesentlig del av de prekliniske studier med genterapi er basert på in vitro-eksperimenter med cellekulturer. Basert først og fremst på slike eksperimenter, er flere av strategiene nevnt i tabell 2 allerede forsøkt i fase-I- og i noen få tilfeller også i fase-II-forsøk hos HIV-infiserte individer. I det følgende legges hovedvekten på de genterapistudier som allerede er eller har vært under klinisk prøving. De strategier som er under utprøving i dag ved genterapi av HIV-infeksjon, faller i to hovedgrupper:



**Figur 1** HIV-1-virionets oppbygning. Virusets genom bestående av to RNA-kjeder er innesluttet i en kjerne begrenset av en kappe bestående av proteinet p24. I kjernen finnes også virusenzymene revers transkriptase, samt proteinene p7/p9. Ytterst består virionet av en lipidmembran som er assosiert med proteinene gp 120 og gp 41, som begge er essensielle for virusets evne til å trengte inn i CD4-positive T-lymfocytter. Under overflatemembranen ligger så et lag av matriksprotein p17



**Figur 2** Viktige trekk i HIV-virusets livssyklus etter infeksjon av en CD4-positiv T-lymfocytt. Etter at viruset har trengt inn i cellen, "oversettes" virusets arvestoff fra RNA til DNA som deretter som provirus bygges inn i vertscellens DNA-genom i cellekjernen. Provirus styrer så syntesen av nye virusproteiner og virusgenom som danner nye viruspartikler som forlater cellen. Enkelte viktige regulatoriske proteiner som dannes, har en viktig "forsterkerfunksjon" ved at de øker effektiviteten og tempoet i nydanningen av nye viruspartikler. Det dreier seg blant annet om Tat-proteinet som øker virusreplikasjonen ved å reagere med sekvensen TAR på det første

dannede RNA-transkriptet, og Rev-proteinet som reagerer med RNA-sekvensen RRE som finnes på virusets mRNA-molekyler, og derved øker mRNA-aktiviteten. De nevnte funksjonene kan angripes genterapeutisk på flere punkter

**Tabell 1**

HIV-I-virusets gener og genprodukter

Gen	Protein(er)	Funksjon
gag	p1, p2, p6, p7, p17, p24	Nukleokapsid- og matriksproteiner
pol	Enzymer	Revers transkriptase, protease, integrase
env	gp120, gp41	Transmembran-glykoproteiner: gp120 binder CD4, gp41 nødvendig for virusopptak i celler
tat	Transaktivator	Viktigste positive transkripsjonsaktivator
rev	Regulator av virusekspresjon	Viktig for transport av funksjonelt mRNA fra kjerne til cytoplasma
vif	Virion infektivitetsprotein	Stimulerer virusreplikasjon
vpr	Virusprotein R	Viktig for transport av virus til cellekjernen. Stimulerer virusreplikasjon. Stanser celledyklus i G2
vpu	Virusprotein U	Øker frigjøring av virus fra cellen. Nedregulerer CD4
nef	Negativ regulatorisk faktor	Nedregulerer CD4 og MHC I ekspresjon. Øker virusreplikasjon

**Tabell 2**

Genterapi ved HIV-infeksjon. Hovedprinsipper

<i>Intracellulær hemning av HIV</i>
Basert på virale nukleinsyrer
Antisens, ribozymmer, "decoys" ("lokke- og demolekyler")
Syntetiske DNA-oligonukleotider
Basert på intracellulære proteiner med anti-HIV-effekt

Dominant negative proteiner
Cellulære proteiner
"Intrabodies" (antigenbindende enkeltkjedefragmenter avledet av ordinære antistoffmolekyler)
Selvmordsgener
<i>Immunterapi</i>
HIV-spesifikk
Cytotoksiske T-lymfocytter
DNA-vaksiner
Uspesifikk

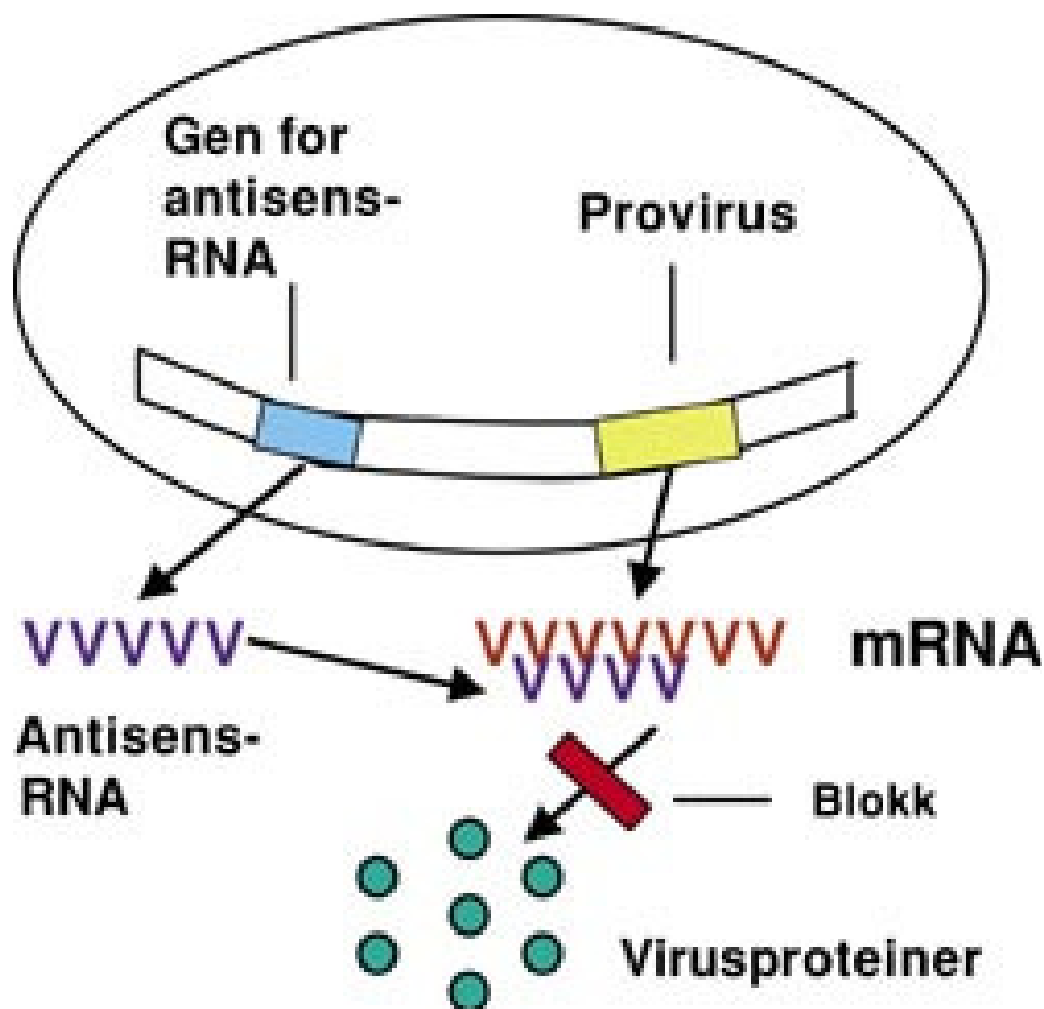
- – Innføring av nye gener i målceller for HIV-infeksjon for å gjøre dem resistente mot HIV-replikasjon
- – Genetisk modifikasjon av immunceller for å styrke individets immunforsvar mot HIV.
- I hver av disse hovedgruppene er det flere mulige strategier (tab 2) (2, 3).

### **Intracellulær hemning av HIV**

Genterapi som tar sikte på intracellulær hemning av HIV, kan enten være basert på interferens eller modulering av virale nukleinsyrer eller av virale eller cellulære proteiner (2, 3).

*Terapi basert på virale nukleinsyrer* . Disse terapiformene faller i to hovedgrupper:

- – RNA-baserte strategier basert på antisens, ribozym, eller "decoys" ("lukkede molekyler")
- – Eksogent tilførte, syntetiske DNA-oligonukleotider med antisenseegenskaper.
- – Antisens. Ved antisensterapi introduseres et gen i målcellene som fører til ekspresjon av RNA-molekyler, komplementære til det virus-RNA man ønsker å angripe (4). Dette fører til spesifikk binding av det terapeutiske RNA til det virale målmolekylet, noe som gir blokkering av funksjon og/eller nedbrytning av dette molekylet (fig 3). Fase-I-studier hos HIV-pasienter er i dag i gang med antisensterapi rettet mot følgende viktige virale målmolekyler: den såkalte TAR-sekvensen; budbringer-RNA for rev-genet; pol-genet; viralt genom RNA (5).



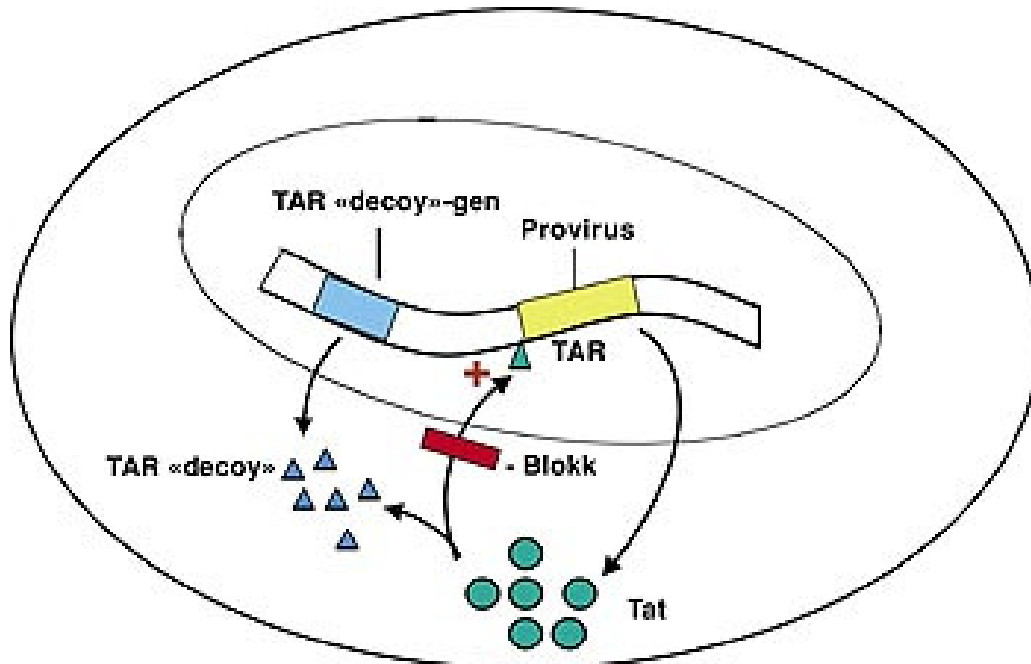
**Figur 3** Ved antisenssterapi søker man å blokkere spesifikt funksjonen for virusets mRNA for et spesielt virusprotein. Dette oppnås ved at man introduserer et gen i målcellene, f.eks. CD4-positive T-lymfocytter, som fører til ekspresjon av RNA-molekyler, som er komplementære til det virus RNA man ønsker å angripe, og ved spesifikk binding til dette gir blokkering av funksjon og/eller nedbrytning av molekylet. Ribozymmer har tilsvarende antisensfunksjon, men har i tillegg enzymatisk effekt slik at viralt mRNA destrueres raskt etter binding TAR-sekvensen er bindingsstedet for det sentrale regulatoriske virusproteinet Tat, som har stor betydning for tempoet i virusreplikasjonen i cellen (fig 2). Rev-proteinet binder en spesiell RNA-sekvens til RRE som er bredt representert på viralt budbringer-RNA og er vesentlig for danning av nye viruspartikler i cellen (1). Det foreligger ingen publiserte kliniske resultater så langt. Det er en rekke problemer med antisensstrategi (6). Det kreves relativt høye intracellulære konsentrasjoner av det uttrykte antisens-RNA for antiviral effekt. Dette problemet kan muligens løses ved bedret teknologi når det gjelder effektiviteten i genekspressjon. Et annet viktig problem som også er velkjent når det gjelder konvensjonell anti-HIV-terapi med medikamenter, er den store risiko for resistensutvikling i virusets arvestoff, noe som vil redusere eller oppheve effekten av det anvendte antisens-RNA. Antisensstrategi vil derfor etter all sannsynlighet ev. bli anvendt i kombinasjon med andre terapiformer, blant annet for å motvirke resistensutvikling.

– Ribozymmer. Ribozymmer er antisensmolekyler med enzymatisk effekt, slik at de etter binding til de virale RNA-molekyler som representerer målet, forårsaker ødeleggelse av disse. Ribozymmolekylene er så vidt små at flere ulike ribozymmer med forskjellig angrepspunkt kan bygges inn i samme vektorsystem, samtidig som det er mulig å konstruere ribozymmolekyler som angriper på ulike steder i det virale RNA samtidig. Ribozymmer kan angripe viralt RNA både før og etter at virusets arvestoff er bygd inn i vertscellens kromosomale DNA (2, 3). Videre er det lovende foreløpige resultater av forsøk på å manipulere ribozymmolekylene bygning slik at de kan styres mer direkte

til de områder i den HIV-infiserte celle hvor deres mål-RNA finnes.

Flere fase-I-studier er i dag i gang med ribozymterapi, men resultater er foreløpig ikke publisert (7, 8). Et vesentlig problem også her er risikoen for at viruset skal utvikle mutanter resistente mot det anvendte ribozym. Også denne terapiformen vil derfor etter all sannsynlighet måtte anvendes i kombinasjonsopplegg.

– ”Decoys” (”lokkeduemolekyler”). Områdene TAR og RRE på viralt RNA representerer viktige bindingssteder for de sentrale regulatoriske virusproteinene, Tat og Rev, og denne bindingen kan blokkeres genterapeutisk ved ”decoy”-strategi. Denne er basert på innføring av et gen i vertscellene som uttrykker korte RNA-molekyler, som er strukturlike med virusets TAR og RRE (1 – 3). ”Decoy”-molekylene vil så binde de regulatoriske virusproteinene Tat og Rev (fig 4), og slik ”lokke” dem vekk fra TAR og RRE. I cellekulturer har dette prinsippet betydelig antiviral effekt. Det er imidlertid en viss bekymring for at denne formen for genterapi kan medføre potensielt alvorlige bivirkninger, siden den ”naturlige” bindingen mellom Tat og Rev på den ene siden, og deres korresponderende RNA på den annen, også involverer binding av vertscelleproteiner som derved kan avledes fra normale cellefunksjoner (6). Det arbeides for å konstruere ”decoy”-molekyler som ikke lenger binder slike celleproteiner. De første fase I-studiene er nå i gang med ”decoy”-strategi som beskrevet, men kliniske resultater foreligger ikke.



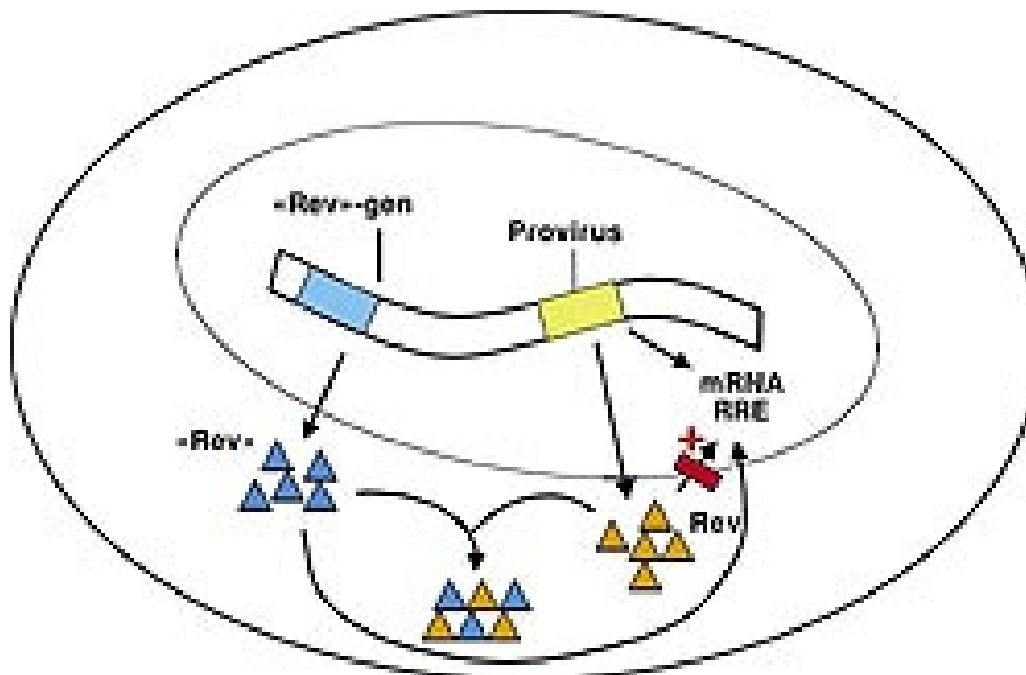
**Figur 4** Prinsippet for genterapi basert på ”decoys” eller ”lokkeduemolekyler” hvor man søker å nøytralisere funksjonen av det viktige regulatoriske virusproteinet Tat som er vesentlig for effektiviteten i HIV-replikasjonen ved at Tat binder seg til TAR på virusets RNA. Denne bindingen blokkeres genterapeutisk ved innføring av et gen i målcellen som fører til uttrykk av korte RNA-molekyler, på figuren kalt TAR ”decoy”, som er strukturlike med virusets TAR. TAR ”decoy”-molekylene vil binde Tat og slik ”lokke” dem vekk fra TAR

– DNA-oligonukleotider. Også her dreier det seg om et antisensprinsipp idet utenfra tilførte oligonukleotider designes slik at de gir spesifikk binding til det virale budbringer-RNA som er mål-molekylene (6). Dette blokkerer budbringer-RNA slik at det korresponderende virusprotein ikke syntetiseres i cellen. Disse terapiformene har et meget stort potensial. De er effektive i cellekultureksperimenter, og har også vist seg å forsterke virkningen av konvensjonelle anti-HIV-medikamenter in vitro. Innledende

fase I-eksperimenter med et slikt oligonukleotid (GEM 91) rettet mot budbringer-RNA for gag-genet i virusgenomet, er allerede publisert (9), og en forbedring av dette molekylet (GEM 92) vil trolig snart bli satt i klinisk prøving.

*Terapi basert på intracellulære proteiner med anti-HIV-effekt*. Som vist i tabell 2, er flere strategier aktuelle med sikte på å hemme funksjonen av virale eller cellulære proteiner i den infiserte celle (2, 3).

– Dominant negative proteiner. Man tar her sikte på å innføre gener eller genfragmenter som leder til syntese av proteiner nær beslektet med viktige virusproteiner, men uten visse essensielle egenskaper ved "naturlig" virusprotein (5, 6, 10). Slike modifiserte proteiner vil ha antiviral virkning dels ved at de konkurrerer med det "naturlige" virusprotein om bindingssteder på virus-RNA, dels ved at de beslaglegger cellulære faktorer som inngår i den "naturlige" binding mellom virusprotein og virus-RNA, og endelig ved at de danner komplekser med det normalt forekommende virusprotein og derved nøytraliserer dette (fig 5). En rekke virale proteiner er angrepet med denne strategien i cellekulturforsøk. Lengst i klinisk utnyttelse er man kommet med innføring av et gen som koder for et modifisert Rev-protein (Rev M10) og i hvert fall to kliniske fase-I-studier er i gang (10, 11). Kliniske resultater av denne strategien er ennå ikke publisert. Av betydelig interesse er det at man har klart å fremstille et protein som representerer en kombinasjon av endrede Tat- og Rev-proteiner. Innføring av genskvensen for dette proteinet i dyrkede celler har en betydelig anti-HIV-effekt, og genet har derfor et klart potensial for genterapi (3, 6).

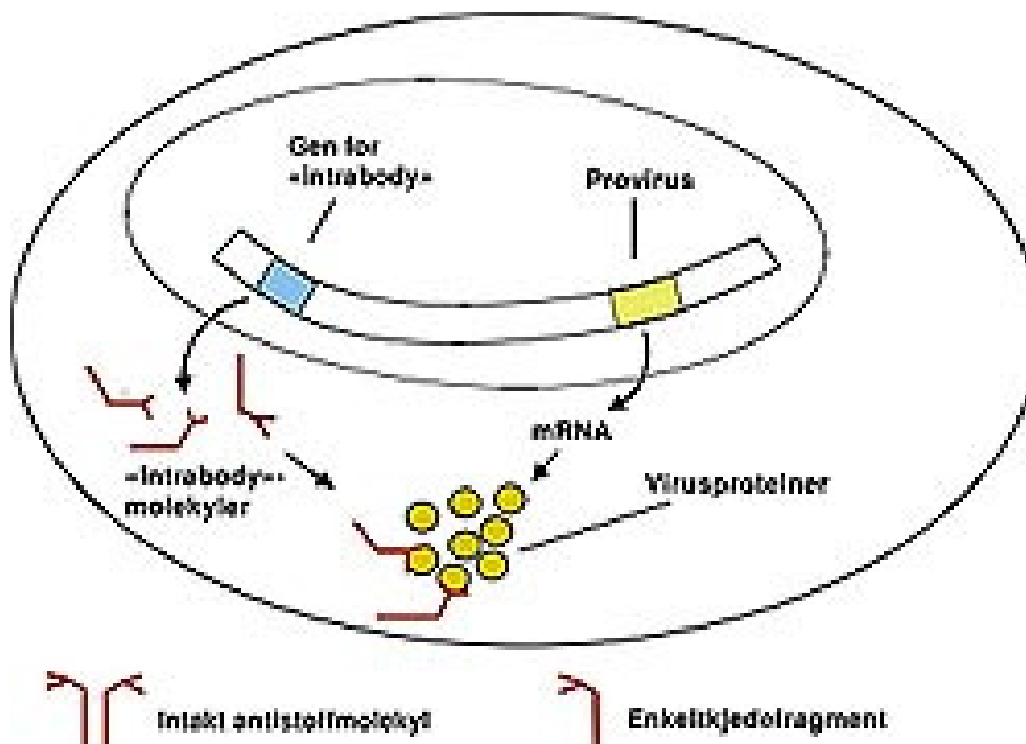


**Figur 5** Prinsippet for genterapi basert på introduksjon i målcellen av et gen som genererer såkalt dominant negative proteiner, dvs. proteiner beslektet med viktige "naturlige" virusproteiner. Figuren viser slik terapi rettet mot det viktige virusprotein Rev. Innføring av gen for modifisert Rev, på figuren kalt "Rev" fører til at funksjonen av virusets eget Rev nøytraliseres ved flere mekanismer, først og fremst ved kompleksdanning mellom "Rev" og Rev og ved at de to molekyltypene konkurrerer om binding til RRE på virusets mRNA

Et mulig problem ved genterapi basert på dominante negative proteiner er at disse vertsfremmede proteinene kan tenkes å utløse et immunsvare når de uttrykkes i modifiserte vertsceller, som derved kan bli destruert, slik at den terapeutiske effekt oppheves.

– Cellulære proteiner. Innføring av gener som koder for cellulære proteiner, dvs. proteiner av vertsopprinnelse som har anti-HIV-effekt, kan også tenkes benyttet ved genterapi av HIV-infeksjon (6). CD4-molekylet uttrykkes på overflaten av CD4-positive lymfocytter og har evnen til å binde HIV. I cellekulturer er det vist at celler hvor man har introdusert genet for et modifisert CD4-molekyl som holdes tilbake i cellens cytoplasma, har en viss anti-HIV-effekt, men dette er foreløpig ikke forsøkt in vivo. Heller ikke introduksjonen av genet for humant alfa-2-interferon som i cellekulturer har en klar anti-HIV-effekt, har vært brakt videre i kliniske forsøk, delvis fordi muligheten av bivirkninger med denne strategien er til stede. Også introduksjon av genet for betainterferon har gitt interessante resultater i kulturer av celler både fra HIV-pasienter og fra normale individer. Man kan på denne måten oppnå en vedvarende lav produksjon av betainterferon som har en klar HIV-effekt og i tillegg bedrer cellenes immunologiske funksjon. Kliniske forsøk er ennå ikke publisert med denne strategien.

– ”Intrabodies”. Det lar seg gjøre å innføre et gen i vertsceller, blant annet CD4-lymfocytter, som gir syntese av såkalte ”intrabodies”, dvs. antigenbindende enkeltkjedefragmenter avledet av ordinære antistoffmolekyler (fig 6). Slike ”intrabodies” som kan konstrueres slik at de reagerer selektivt med essensielle HIV-proteiner, kan hemme virusreplikasjon i cellekulturer (3, 6). De første fase-I-forsøk hos HIV-pasienter er allerede i gang med genterapi basert på ”intrabodies” mot Rev-proteinet og mot HIV-1 gp 120 (Env). Ingen kliniske resultater er kjent ennå.



**Figur 6** Prinsippet for genterapi basert på introduksjon i målcellen av et gen som gir syntese av ”intrabodies”, dvs. antigenbindende enkeltkjedefragmenter avledet av ordinære antistoffmolekyler. Slike ”intrabodies” kan konstrueres slik at de reagerer spesifikt med essensielle HIV-proteiner og hemmer deres funksjon og dermed virusreplikasjonen

– Selvmordsgener. I cellekulturer har det latt seg gjøre å innføre flere forskjellige selvmordsgener som direkte eller indirekte fører til cellens død, hvis den blir infisert med HIV. Dette kan gjøres for eksempel ved innføring av gen for difteritoksin, og ved innføring av tymidinkinasegenet fra herpes simplex-virus, som medfører celledød hvis cellene utsettes for virusmedikamentet ganciklovir (3, 6). Kliniske forsøk med denne strategien er ennå ikke utført.

## Immunterapi

I tillegg til de mange muligheter for hemning av virusets intracellulære livssyklus og replikasjon kan genterapi også benyttes for å øke individets eget immunforsvar mot HIV. Dette kan skje ved strategier som enten øker immunreaksjonene spesifikt mot HIV, eller gir en generell økning av det cellemedierte immunforsvar.

*HIV-spesifikk immunterapi* inndeles slik:

- – *Cytotoksiske T-lymfocytter*. Selv om det fortsatt ikke er endelig klarlagt hvilke deler av immunforsvaret som er avgjørende i bekjempelsen av HIV, tyder en rekke observasjoner på at cytotoksiske CD8-lymfocytter spesifikke for HIV-antigener spiller en betydelig rolle. Relativt tidlig forsøkte man å hente ut slike CD8-lymfocytter fra pasienter, øke antallet av cellene ved dyrking utenfor organismen i nærvær av forskjellige HIV-antigener og så tilbakeføre cellene til pasientene (3). Dette hadde ingen påviselig klinisk effekt. En ny tilnærming til terapeutisk utnyttelse av CD8-lymfocytter baserer seg på genterapeutisk modifikasjon av uthentede cytotoksiske CD8-lymfocytter, slik at de får innført et gen som fører til uttrykk av en overflatereseptor som binder seg selektivt til HIV-infiserte CD4-lymfocytter (3, 6). Bindingen etterfølges av drap av de infiserte cellene. Et problem med denne terapiformen er at CD8-lymfocytter kun har begrenset levetid i organismen. I hvert fall tre forskjellige fase-I-studier basert på dette prinsippet er i dag i gang, men resultater er ikke publisert.
- – DNA-vaksiner. Flere terapiprotokoller er operative med terapeutiske DNA-vaksiner ved HIV-infeksjon (2, 5).

*Uspesifikk immunterapi*. Mange HIV-pasienter som ut fra vanlige kriterier svarer tilfredsstillende på moderne HIV-medikamenter, får likevel ikke gjenopprettet et immunologisk fullverdig immunsystem. Dette vil kunne svekke bekjempelsen av både HIV og andre mikrober som pasientene kan få problemer med. Det kan derfor være av interesse å utvikle genterapeutiske strategier som kan styrke immunforsvaret generelt hos HIV-pasienter, men slike behandlingsformer er kun i sin prekliniske fase.

## Problemer ved genterapi av HIV-infeksjon

I tillegg til de angrepspunkter man hittil har fokusert på, kan genterapi også rettes mot andre viktige prosesser i HIV-infeksjonens livssyklus og immunpatogenese. Imidlertid er det en rekke problemer som må løses før genterapi vil være et aktuelt behandlingstilbud ved HIV-infeksjon (3, 6). Mange av disse problemene er generelle for genterapi i dag, mens andre er knyttet til HIV-infeksjonens kompleksitet i seg selv. De målceller som hittil har vært aktuelle ved både cellekulturstudier og i kliniske forsøk, er CD4-T-lymfocytter og CD8-T-lymfocytter; de første fordi de representerer virusets viktigste angrepspunkt, de siste fordi de ansees viktige i immunforsvaret mot HIV. Imidlertid er dette neppe ideelle målceller, siden både CD4- og CD8-lymfocytters levetid i organismen er begrenset, og genetisk modifikasjon av disse cellene neppe vil føre til en økning ved celledeling av tilsvarende genmodifiserte celler i organismen. Videre er de genoverføringssystemer som hittil har vært anvendt, lite effektive overfor disse celletypene. Endelig finnes den alt overveiende mengde CD4-lymfocytter ikke i perifere blodbaner, men i lymfoid vev hvor det også er store mengder virus, og bare en liten proporsjon av pasientens CD4-lymfocytter kan derfor modifiseres genetisk på denne måten.

Ved HIV-infeksjon vil det være langt mer attraktivt å benytte hematopoetiske stamceller som målceller i stedet for T-lymfocytter. Eventuelt genetisk modifiserte stamceller ville i prinsippet gi opphav til et stort antall datterceller med samme gen, slik at en betydelig del av pasientens immunsystem vil bli repopulert med modifiserte celler. Forsøk har allerede vist at det lar seg gjøre å utvinne et betydelig antall CD34-positive stamceller fra perifert blod og navlestrengsblod hos HIV-pasienter (12). De overføringssystemer som hittil har vært benyttet ved genterapi, er lite effektive overfor CD34-positive stamceller, men nye resultater tyder på at lentivirusvektorer kan gi tilfredsstillende resultater. Sikkerhet ved bruk av lentivirus ved genoverføring er imidlertid ufullstendig klarlagt.

Helt vesentlige problemer er knyttet til HIV-virusets store heterogenitet, idet et stort antall virusvarianter allerede er til stede hos den enkelte HIV-pasient, og disse kan teoretisk reagere ulikt på den enkelte genterapeutiske strategi. Enda mer problematisk er virusets store evne til mutasjoner som kan føre til utvikling av resistens mot den i det enkelte tilfelle anvendte genterapeutiske strategi. Også "privilegerte" lokalisasjoner av viruset i organismen, for eksempel i sentralnervesystemet, hvor den aktuelle terapi ikke når frem, er et betydelig problem ved så vel genterapi som ved konvensjonell medikamentell behandling. Alle disse forhold gjør at genterapi i fremtiden sannsynligvis vil bli kombinert med andre behandlingsformer inkludert medikamentell terapi.

---

## Andre virusinfeksjoner

Det arbeides aktivt med utvikling av genterapeutiske strategier ved flere andre viktige virusinfeksjoner. De aktuelle prinsippene er i store trekk de samme som omtalt under HIV-infeksjon.

### Cytomegalovirusinfeksjon

Cytomegalovirus (CMV) er et meget hyppig forekommende virus, som vanligvis bare gir mild eller subklinisk infeksjon hos individer med normalt immunforsvar, men ofte alvorlig, ev. dødelig forløpende infeksjon hos pasienter med immunsvikt.

Transplantasjonspasienter og pasienter med ukontrollert HIV-infeksjon er viktige grupper i denne sammenheng. Flere medikamenter er i de senere år blitt tilgjengelige for behandling av CMV-infeksjon, men bivirkninger og resistensutvikling er knyttet til disse medikamentene som heller ikke alltid har terapeutisk effekt. Det er derfor et klart behov for nye behandlingsformer ved CMV-infeksjon. Det har i flere år vært arbeidet for å utvikle genterapeutiske strategier ved CMV-infeksjon, og dette arbeidet har nylig gitt resultater. CMV-infeksjon er i dag den første og hittil eneste infeksjon hos menneske hvor effektiv genterapi er tilgjengelig. Det dreier seg om syntetiske DNA-oligonukleotider med antisenseegenskaper rettet mot IE2-regionen i humant CMV-mRNA (6). In vitro er effekten av slik terapi ca. 30 ganger mer potent enn det hyppigst anvendte CMV-medikamentet ganciklovir. Et slikt antisensoligonukleotid (fomivirsen) er kommersielt tilgjengelig, og beregnet på injeksjon i øyet ved CMV-infeksjon i netthinnen, en alvorlig komplikasjon ved AIDS (13). In vitro-forsøk har også vist at andre former for oligonukleotidterapi kan være mulige (6), men kliniske data mangler.

Liksom ved HIV-infeksjon regner man med at cytotoksiske CD8-lymfocytter spiller en rolle ved immunsystemets bekjempelse av CMV. Flere aktuelle strategier for CMV-terapi baserer seg på genetisk modifikasjon av uthentede CMV-spesifikke CD8-lymfocytter og reinfusjon av cellene (6). Kliniske data foreligger ikke.

### **Epstein-Barr-virusinfeksjon**

Dette herpesviruset (EBV) er et viktig patogen hos menneske, både som årsak til akutt mononukleose og til forskjellige former for alvorlig sykdom inkludert malignitet både hos immunsviktpasienter og pasienter med tilsynelatende normalt immunsystem. Selv om enkelte nyere medikamenter har en viss effekt ved Epstein-Barr-virusinfeksjon, er det klart behov for nye terapiformer, bl.a. ved infeksjon hos immunsviktpasienter. In vitro er det vist at DNA-oligonukleotider med antisenseegenskaper overfor viktige regioner i EMB-mRNA meget potent kan hemme virusreplikasjon og derfor er mulige kandidater for kliniske terapiforsøk (6). Også reinfusjon av genetisk modifiserte CD8-lymfocytter med Epstein-Barr-virusspesifisitet er en aktuell strategi (6).

### **Hepatitt B-virusinfeksjon**

Hepatitt B-viruset (HBV) er en hyppig årsak til akutt hepatitt. De fleste tilfeller helbredes uten varig men, men hos enkelte blir infeksjonen kronisk og er da en mulig årsak til alvorlig kronisk hepatitt, som kan utvikle seg til cirrhose og ev. til leversvikt. Kronisk HBV-infeksjon kan også føre til leverkreft og til kroniske, immunologisk medierte betennelsesykdommer i andre organer. Enkelte medikamenter kan ha en viss effekt ved HBV-infeksjon, men behovet for nye og mer effektive terapiformer er klart til stede. In vitro-forsøk har vist at visse syntetiske DNA-oligonukleotider med antisenseffekt overfor genet som koder for pre-S-antigenet, hemmer virusreplikasjonen meget effektivt, og derfor kan være kandidater for videreutvikling (6). Arbeid gjennom flere år med utvikling av anti-HBV DNA-vaksiner har ført til kliniske forsøk, men resultater foreligger ennå ikke. Det er grunn til å tro at en effektiv DNA-vaksine både vil få profylaktisk og terapeutisk anvendelse ved HBV-infeksjon.

### **Hepatitt C-virusinfeksjon**

Hepatitt C-virus (HCV) gir som HBV både akutt og kronisk hepatitt, disponerer for leverkreft, og kan gi immunbetinget sykdom i andre organer. De aktuelle medikamenter, alfainterferon og ribavirin, har ofte begrenset eller manglende effekt og medfører ikke sjelden plagsomme, ev. alvorlige bivirkninger. Behovet for ny og bedre terapi er derfor stort. Studier in vitro med syntetiske oligonukleotider har hittil ikke gitt avgjørende resultater (6). Derimot er arbeidet med en DNA-vaksine basert på den såkalte HCV-”core”-regionen godt i gang, selv om kliniske resultater mangler. En effektiv DNA-vaksine mot HCV vil trolig få både profylaktisk og terapeutisk anvendelse.

### **Humant papillomavirus**

Dette viruset gir plagsomme infeksjoner i hud og slimhinner og er assosiert med malign sykdom, bl.a. karsinomer i munnhule og cervix uteri. Effektive medikamenter foreligger ikke. Prekliniske forsøk tyder på at forskjellige former for antisensstrategi kan være aktuelt å utvikle videre (6). Kliniske forsøk er nå i gang med et syntetisk DNA-oligonukleotid (afovirsen) som injiseres direkte i kutane lesjoner.

## Herpes simplex-virus

Dette viruset er assosiert med et vidt spektrum av infeksjoner, fra ganske banale til alvorlige, ev. dødelige, som særlig sees hos immunsviktpasienter. Effektive medikamenter foreligger, men resistensutvikling mot disse er et økende problem. Genterapi er derfor aktuelt. Både in vitro og i dyreforsøk er det vist god effekt av DNA-oligonukleotider med antisenseegenskaper. Også in vitro-forsøk med transdominant negative virusproteiner har gitt lovende resultater (6). En DNA-basert vaksine mot herpes simplex-viruset er nå under klinisk utprøving. En slik vaksine vil også kunne være aktuell som terapi ved alvorlige infeksjoner.

---

Jeg takker konsulent Ellen Finsberg for hjelp ved utarbeiding av figurene.

---

---

## LITTERATUR

1. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183 – 289.
2. Pomerantz RJ, Trono D. Genetic therapies for HIV-infections: promise for the future. *AIDS* 1995; 9: 985 – 93.
3. Bridges SH, Sarver N. Gene therapy and immune restoration for HIV-disease. *Lancet* 1995; 345: 427 – 32.
4. Buchsacher GL jr. Molecular targets of gene transfer therapy for HIV-infection. *JAMA* 1993; 269: 2880 – 6.
5. Morgan RA, Walker R. Gene therapy for AIDS using retroviral mediated gene transfer to deliver HIV-1 antisense TAR and transdominant Rev protein genes to syngeneic lymphocytes in HIV-1 infected identical twins. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1281 – 306.
6. Bunnell BA, Morgan RA. Gene therapy for infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 42 – 56.
7. Leavitt MC, Yu M, Yomada O, Kraus G, Looney D, Poechla E, et al. Transfer of an anti-HIV-1 ribozyme gene into primary human lymphocytes. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1115 – 20.
8. Wong-Staal F, Poechla EM, Looney DJ. A controlled, phase1 clinical trial to evaluate the safety and effects in HIV-1 infected humans of autologous lymphocytes transduced with a ribozyme that cleaves HIV-1 RNA. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 2407 – 25.
9. Zhang R, Yan J, Shahinian H, Amin G, Lu Z, Liu T et al. Pharmacokinetics of an anti-human immunodeficiency virus antisense oligodeoxynucleotide phosphorothioate (GEM 91) in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 44 – 53.

10. Nabel GJ, Fox GA, Post L, Thompson CB, Woffendin C. A molecular genetic intervention for AIDS – effects of a transdominant negative form of Rev. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 79 – 92.
  11. Ranga U, Woffendin C, Verma S, Xy L, June CH, Bishop DK et al. Enhanced T cell engraftment after retroviral delivery of an antiviral gene in HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1201 – 6.
  12. Law P, Lane TA, Gervaix A, Looney D, Schwarz L, Young D et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells for human immunodeficiency virus-infected individuals. *Exp Hematol* 1999; 27: 147 – 54.
  13. Perry CM, Balfour AB. Fomivirsen. *Drugs* 1999; 57: 375 – 80.
- 

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.