
Genterapi ved monogent arvelige sykdommer

TEMA

KAREN HELENE ØRSTAVIK

Email: k.h.orstavik@ioks.uio.no
Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

JARAN APOLD

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Monogent arvelige sykdommer er forårsaket av mutasjoner i ett enkelt arveanlegg. Disse sykdommene er hver for seg sjeldne, men fordi det er så mange forskjellige slike sykdommer, representerer de samlet et betydelig helseproblem. De fleste sykdommene er alvorlige, og det finnes ingen helbredende behandling. Genterapi vil derfor ofte være eneste mulighet for behandling.

For å kunne utføre genterapi ved monogent arvelige sykdommer er det nødvendig å kjenne genet for den aktuelle sykdom. Foreløpig er genet kjent for bare et fåtall av de mer enn 5 000 sykdommer og egenskaper som nedarves ved monogen arv.

Til tross for at kliniske forsøk for enkelte sykdommer, f.eks. cystisk fibrose, har pågått i mange år, er det foreløpig ikke dokumentert at pasienter med en monogent arvelig sykdom er helbredet ved genterapi.

De monogent arvelige sykdommer er hver for seg sjeldne, men fordi det finnes så mange forskjellige slike, rammer de over 1 % av befolkningen. Felles for disse sykdommene er at de vanligvis er alvorlige og at det er begrensede muligheter for behandling. De monogent arvelige sykdommer utgjør derfor et betydelig helseproblem. Selv om symptomatisk behandling kan være livsforlengende, vil

genterapi ofte være eneste mulighet for helbredende behandling. De første kliniske forsøk på genterapi gjaldt nettopp pasienter med en monogen sykdom. Det nylig rapporterte dødsfall i forbindelse med genterapi, som har satt terapien i et nytt lys, gjaldt også en monogent arvelig sykdom: den X-bundne sykdommen ornitintranskarbamylasemangel (1).

En forutsetning for genterapi ved de monogent arvelige sykdommene er at sykdomsgenet er kjent. For mange av disse sykdommene er genet foreløpig ukjent, og forsøk på genterapi er derfor ikke mulig. Vi vil i denne artikkelen særlig omtale genterapi ved cystisk fibrose, som er en av de hyppigste monogent arvelige sykdommene og den sykdom der kliniske forsøk på genterapi har pågått lengst. Monogent arvelige sykdommer som innebærer en primær svikt i immunsystemet vil bli omtalt i en egen artikkel.

Cystisk fibrose

Cystisk fibrose er den hyppigste alvorlige autosomalt recessivt arvelige sykdom i vår del av verden, og rammer 1/2 000 – 1/4 500 individer av kaukasoid opprinnelse. Sykdommen skyldes en mutasjon i et gen som koder for et protein som regulerer kloridtransporten gjennom cellemembranen. Dette gir dehydrering av ekstracellulær væske og danning av et seigt slim, som igjen fører til malabsorpsjon på grunn av nedsatt funksjon av bukspyttkjertelen, til gjentatte bakterielle luftveisinfeksjoner og til sterilitet hos menn. De fleste pasientene dør av lungesvikt i ung voksen alder. Genet ble funnet allerede i 1989 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, CFTR), og mer enn 800 mutasjoner er kjent. Den hyppigste mutasjonen, D F508, finnes hos 60 – 70 % av pasientene, avhengig av etnisk bakgrunn. De fleste av de andre mutasjonene er meget sjeldne, men viser også stor variasjon mellom forskjellige befolkningsgrupper.

Symptomatisk behandling består i antibiotikabehandling, fysioterapi og medikamenter for å gjøre slimet mindre seigt. Slik behandling har ført til en forventet gjennomsnittlig levealder for pasienter med cystisk fibrose på ca. 40 år, noe som er en fordobling i løpet av de siste 20 år. Cystisk fibrose er imidlertid fortsatt en alvorlig sykdom som vanligvis fører til død i tidlig voksen alder. Det er derfor et stort behov for en helbredende behandling.

In vitro-forsøk har vist at kloridtransportdefekten kan korrigeres i epitelceller fra pasienter med cystisk fibrose ved innføring av normalt gen. Terapeutisk effekt kan forventes også ved begrenset ekspresjon, siden epitelet kan normaliseres selv når genekspresjon bare kan påvises i 6 – 10 % av cellene. Siden cystisk fibrose primært rammer luftveiene, det vil si vev som er tilgjengelig for in situ-behandling, er cystisk fibrose en sykdom som burde ligge godt til rette for genterapi (2, 3).

Ved overføring av genet for cystisk fibrose har man anvendt de vanligst brukte vektorene: adenovirus, adenoassosiert virus og liposomer. Målcellen for genoverføring har vært epitelceller i neseslimhinne, bihuler og bronkier. De fleste forsøk er gjort med neseepitel, som er lettest tilgjengelig. Epitel fra bihuler er tilgjengelig for genterapi hos pasienter som har gjennomgått en

antrostomi. Det diskuteres imidlertid om andre målceller kan være bedre, som for eksempel submukøse serosaceller, som antas å være de celler i lungene som har høyest ekspresjon av genet for cystisk fibrose. Effekten av genoverføringen kan måles på en rekke forskjellige måter, som for eksempel måling av mRNA eller protein, måling av genets funksjon eller måling av binding av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* til respiratorisk epitel.

Det er publisert en rekke kliniske forsøk med fase I/II-protokoller, og de fleste av disse er gamle. Det er vist at genoverføring finner sted, men med altfor lav effektivitet. Adenovirus gir mest effektiv genoverføring, men fører til immunologiske komplikasjoner, noe som er et betydelig problem siden behandlingen må gjentas med ukers mellomrom. Det største problem vedrørende genterapi ved cystisk fibrose er imidlertid at behandlingen ikke er effektiv nok.

Alle kliniske forsøk har vært utført på voksne personer. Genterapi burde ideelt sett trolig starte før lungeforandringer inntreffer, noe som skjer allerede ved fire ukers alder. Det diskuteres derfor om det ikke også bør startes kliniske forsøk på barn, med de etiske problemer dette innebærer.

Metabolske sykdommer

De metabolske sykdommene skyldes en defekt i stoffskiftet, vanligvis en enzymmangel, som fører til progredierende sykdom og ofte tidlig død. I noen få tilfeller kan diettbehandling hindre utvikling av sykdommen, som for eksempel ved fenylketonuri (Føllings sykdom). Andre mulige behandlingsformer kan være beinmargstransplantasjon og tilførsel av enzym. I de fleste tilfeller finnes det imidlertid bare symptomatisk behandling. For de fleste metabolske sykdommer vil genterapi være eneste mulighet for helbredende behandling. Et problem ved behandlingen av metabolske sykdommer er at varige skader oftest er oppstått innen sykdommen blir diagnostisert. En spesiell mulighet for tidlig diagnostikk av metabolske sykdommer foreligger ved søskenforekomst, der diagnosen ofte kan stilles prenatalt eller ved fødselen på grunn av tidligere affiserte søsken.

Det finnes kliniske protokoller for et fåtall metabolske sykdommer, og bare de viktigste vil bli omtalt her. Den hyppigste av de lysosomale sykdommene er Gauchers sykdom, som har en insidens på 1/55 000. Dette er en autosomalt recessivt arvelig sykdom som skyldes mangel på det lysosomale enzym glukocerebrosidase. Enzymmangelen fører til opphopning av glukosylceramid i retikuloendoteliale celler, med forstørret milt, lever- og skjelettaffeksjon og pancytopeni. Gauchers sykdom har vært ansett å være velegnet for genterapi med genoverføring til stamceller. Det har i en rekke forsøk lyktes å overføre et rekombinant retrovirus til primitive hematopoetiske celler *ex vivo*. Antall korrigerte celler har imidlertid vist seg å være for lavt til at noen klinisk effekt kunne oppnås (4).

Hunters sykdom (mukopolysakkaridose II) har en insidens på 1/130 000 gutter, og er en X-bundet recessivt arvelig sykdom som skyldes mangel på enzymet iduronat-2-sulfatase. Dette fører til opphopning av

glukosaminoglykaner, og gir skjelettdeformiteter, hjerte- og lungekomplikasjoner, mental retardasjon og død før fylte 15 år. Det har lyktes å overføre rekombinant retrovirus til perifere lymfocytter ex vivo, men ingen resultater av kliniske forsøk er publisert (5).

Andre monogent arvelige sykdommer

Familiær hyperkolesterolemi viser autosomal dominant arvegang og er i heterozygot form en av de hyppigste monogent arvelige sykdommer, som kanskje rammer så mange som én av 300 i Norge. Sykdommen skyldes en mutasjon i "low density lipoprotein receptor"-genet (LDL). Den langt sjeldnere homozygote form er svært vanskelig å behandle. Det har lyktes å overføre et rekombinant retrovirus til leverceller ex vivo, som ved tilbakeføring gav nedsatt kolesterolkonsentrasjon hos homozygote pasienter. Dette taler for at genterapi ved denne sykdommen kan bli en mulighet (6).

Hemofili B er en sjelden X-bundet arvelig blødersykdom med en insidens på 1/25 000 gutter. Sykdommen skyldes mangel på koagulasjonsfaktor IX og kan behandles med tilførsel av faktor IX-konsentrat fra blod. Denne behandlingen medfører komplikasjoner, med risiko både for virusinfeksjon og for utvikling av inhibitor mot den tilførte fremmede faktor IX. Siden en plasmakonsentrasjon på 10 % av det normale er tilstrekkelig til å gi helbredelse av sykdommen, skulle denne sykdommen være egnet for genterapi. Videre er genet for faktor IX lite, noe som også gjør genterapi enklere enn ved den hyppigere forekommende hemofili A, der genet er svært stort. Nylige forsøk på en hundemodell med hemofili B har gitt lovende resultater for genterapi ved bruk av rekombinant adenoassosiert virus som ble injisert i portvenen eller intramuskulært. Resultatet av kliniske forsøk på mennesker, der det rekombinante virus ble injisert i skjelettmuskulatur, er nylig publisert. Resultatene viste at det foreligger en mulighet for å gjøre alvorlig hemofili B om til en mildere form for sykdom (7).

Prekliniske data

For mange monogent arvelige sykdommer er det gjort lovende forsøk på dyr, uten at kliniske forsøk på mennesker er kommet i gang. Noen få slike forsøk vil bli omtalt her.

Fenylketonuri har en insidens på 1/15 000 og skyldes mangel på leverenzymet fenylalaninhydroksylase, som fører til opphopning av fenylalanin i blod og utvikling av mental retardasjon. Sykdommen behandles i dag med diett som har lavt innhold av fenylalanin. Denne behandlingen har ført til en betydelig bedring i prognosen, men har likevel en begrenset effekt. Det er derfor behov for en helbredende behandling. Det har lyktes å overføre rekombinant adenovirus og retrovirus til leverceller i mus, men behandlingen har vist seg å

ha de samme begrensninger som ved cystisk fibrose, immunologiske komplikasjoner ved bruk av adenovirus og lav effektivitet ved bruk av retrovirus (8).

De fleste monogent arvelige sykdommer starter tidlig i livet, og det er viktig å komme i gang med behandling før varige skader har inntrådt. Noen viktige sykdommer viser seg imidlertid senere i livet, og her kan en behandling som utsetter utvikling av skader, være av stor betydning for pasienten. Ett eksempel er retinitis pigmentosa, som særlig rammer unge voksne og som er den hyppigste arvelige årsak til blindhet. Dersom genterapi kan utsette synstapet noen år, vil dette representere en stor gevinst for pasienten. Det er gjort en rekke lovende forsøk på genterapi i dyremodeller, og mye taler for at genterapi av retinitis pigmentosa kan bli mulig (9).

Konklusjon

Genterapi har et stort potensial i behandlingen av de monogent arvelige sykdommene der annen helbredende behandling ikke finnes. Selv om det har lyktes å gjøre genoverføring til mange forskjellige målceller, er den kliniske erfaring foreløpig begrenset. Genterapi ved cystisk fibrose reflekterer utviklingen i genterapi generelt. Mangelfull vektorteknologi og epitelcellenes evne til å forsvare seg mot fremmed materiale er viktige årsaker til at genterapi for denne alvorlige lungesykdommen ikke ser ut til å bli tilgjengelig i den nærmeste fremtid. Til tross for at kliniske forsøk har pågått i mer enn fem år, og at over 100 personer har fått overført genet for cystisk fibrose, gjenstår det å vise at behandlingen har klinisk effekt. Terapeutisk effekt er foreløpig heller ikke dokumentert for noen av de andre monogent arvelige sykdommer. Færre publikasjoner vedrørende genterapi ved cystisk fibrose i de senere år kan være uttrykk for at man har erkjent at det er nødvendig med bedre innsikt i de basale forhold vedrørende genterapi før man kan vente fremgang i de kliniske forsøk.

Mange av de monogent arvelige sykdommene er svært sjeldne, og etablering av genterapi for disse vil derfor ha betydning bare for et begrenset antall pasienter. Erfaring fra forsøk på genterapi av de monogent arvelige sykdommer har imidlertid hatt betydning for utvikling av genterapi for andre, langt hyppigere sykdommer der slik terapi er aktuelt.

LITTERATUR

1. Marshall E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Science 1999; 286: 2244 – 5.
2. Jaffe A, Bush A, Geddes DM, Alton EW. Prospects for gene therapy in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1999; 80: 286 – 9.
3. Boucher RC. Status of gene therapy for cystic fibrosis lung disease. J Clin Invest 1999; 103: 441 – 5.

4. Mistry PK. Gaucher's disease: a model for modern management of a genetic disease. *J Hepatol* 1999; 30 (suppl 1): 1 – 5.
 5. Braun SE, Pan D, Aronovich EL, Jonsson JJ, McIvor RS, Whitley CB. Preclinical studies of lymphocyte gene therapy for mild Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Hum Gene Ther* 1996; 7: 283 – 90.
 6. Raper SE, Grossman M, Rader DJ, Thoene JG, Clark BJ, Kolansky DM et al. Safety and feasibility of liver-directed ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1996; 223: 116 – 26.
 7. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nature Genet* 2000; 24: 257 – 61.
 8. Eisensmith RC, Woo SL. Somatic gene therapy for phenylketonuria and other hepatic deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 412 – 23.
 9. Lewin AS, Drenser KA, Hauswirth WW, Nishikawa S, Yasumura D, Flannery JG et al. Ribozyme rescue of photoreceptor cells in a transgenic rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature Med* 1998; 4: 967 – 71.
-

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. mars 2026.