

GENTERAPI

Förväntningar och förverkligande

Genterapi i dess moderna form skisserades redan i början av 1970-talet [1], men det skulle dröja nästan 20 år innan de första behandlingsförsöken genomfördes på människa. Resultaten från dessa försök har nyligen publicerats och är inte entydiga [2]. Förväntningarna på genterapi är, och har varit, mycket stora. En kombination av en kanske ofta överdriven optimism hos vissa av företrädarna för disciplinen och en stark massmedial bevakning kan ha bidragit till detta. Samtidigt är det rimligt att i ett långsiktigt perspektiv vara optimistisk; vad kan vara mer tilltalande än att utnyttja naturens egna medel för att påverka sjukdom där arvsmassan har förändrats?

Genterapi kan i bred bemärkelse definieras som överföring av genetiskt material i ett kliniskt syfte omfattande diagnostik, prevention eller behandling. Genöverföring till människa omfattar enbart somatiska celler, inte könsceller [3], vilket betyder att anlaget inte kan föras vidare till nästa generation. Överföring till könsceller sker däremot i djurförsök när man framställer transgena djur. Dessa djur blir då bärare av ett nytt anlag som nedärvs.

De första behandlingsförsöken

År 1989 överfördes för första gången med genteknik främmande arvs massa till en människa [4]. Syftet var att märka patientens egna vita blodkroppar med en markör från bakterier, neomycinfotransferas, i samband med tumörbehandling. Studien genomfördes vid National Institutes of Health (NIH), i Bethesda, USA, och det var också här som den första genöverföringen i syfte att behandla en sjukdom

Författare

EDVARD SMITH

docent, överläkare, Centrum för bioteknik, institutionen för biovetenskaper vid Novum, Karolinska institutet, Huddinge; samt avdelningen för klinisk immunologi, Karolinska institutet, institutionen för immunologi, mikrobiologi, patologi och infektionssjukdomar, Huddinge sjukhus.

ägde rum året därpå. Sjukdomen adenosindeaminas(ADA)-brist är en extremt ovanlig autosomalt recessiv sjukdom som orsakar svår kombinerad immunbrist. Enzymbristen ger upphov till toxiska metaboliter som gör att patientens T-lymfocyter inte överlever. Tanken var att tillförsel av en normal ADA-gen skulle skydda de lymfocyter som blev bärare av den »friska» genen. Dessa lymfocyter skulle sedan öka i antal och försvara individen mot infektioner.

Tolkningen av de nyligen publicerade resultaten från den nämnda amerikanska studien [2], och en likartad italiensk [5], kompliceras dels av att patienterna också behandlats med ett slags löslig form av ADA, dels av att en kontrollgrupp saknas.

Det är inte min avsikt att här granska dessa artiklar i detalj, endast konstatera att man inte med säkerhet kan säga att dessa behandlingsförsök har varit effektiva.

Ärftlig sjukdom och tumörer målgrupper för genterapi

Trots att de flesta forskarna inom fältet tills för bara några år sedan såg ärftlig sjukdom som den främsta målgruppen för genterapi har utvecklingen även inom tumörområdet gått mycket fort. De flesta protokoll som godkänts för behandlingsförsök på människa omfattar idag tumörer [6]. Det finns här flera principiellt skilda angreppspunkter. Vissa protokoll syftar till att åstadkomma en immunreaktion (vaccin) mot tumören genom att exempelvis förse tumörcellerna med gener för cytokiner eller med ytreceptorer som kan aktivera tumörreaktiva lymfocyter. En annan möjlighet är att utnyttja toxiner som kan produceras av genmodifierade tumörceller utrustade med så kallade »pro-drug converting enzymes». Toxinerna kan överföras till närbelägna, icke genmodifierade tumörceller och skada dessa. Denna teknik har använts bl a vid behandling av patienter med hjärntumörer [6]. En annan möjlighet är att förse friska celler med arvs massa som skyddar mot höga doser av cytostatika.

Ett flertal protokoll har nyligen utvecklats för behandling av HIV-infektion [7, 8]. Principen är här att tillföra syntetiska gener som tillverkar produk-

ter som på olika sätt försvårar virusets överlevnad. Ribozymteknologi syftar till att bryta ned nukleinsyra från virus, medan andra metoder resulterar i syntes av substanser som blockerar motsvarande virusprodukter. Tanken är att utrusta hematopoetiska stamceller med skyddsmekanismer som gör att senare utmognadsstadier, som är infektionskänsliga, får ett skydd mot HIV.

Virus som bärare

Vid behandling av ADA-brist, liksom vid de flesta genterapistudier, har terapigenen överförts med hjälp av virus som bärare. Virus överför ju normalt sin egen arvs massa på ett effektivt sätt. Med genteknik kan man modifiera arvs massan från virus. Denna arvs massa kan både göras i det närmaste helt ofarlig och samtidigt tillåta att man stoppar in extra DNA i form av en terapigen. De virustyper som har använts har främst varit retro- och adenovirus. Retrovirus har bl a utnyttjats som bärare av ADA-genen, adenovirus för att behandla cystisk fibros [9]. Vid behandling av familjär hyperkolesterolemi har också retrovirus använts för att överföra LDL-receptor-genen till patientens leverceller [10].

Dessa studier har visat att det är möjligt att överföra gener, medan terapin knappast har haft någon effekt på själva sjukdomen [9-11]. Vid cystisk fibros har den överförda genen endast givit upphov till ett kortvarigt uttryck av protein, och i vissa fall har uttalade biverkningar på grund av immunitet mot adenovirus observerats. Även andra tekniker, bl a liposommedierad överföring, har studerats.

Utän undantag har de genterapiförsök som hittills utförts syftat till att överföra nya anlag. Nuvarande teknologi tillåter inte en effektiv reparation av skadade gener. Omfattande forskning inom snart sagt alla områden som rör genterapi – såsom reglering av genuttryck, utveckling av nya vektorer och identifiering av relevanta målceller (stamceller) – kommer att vara avgörande för disciplinens utveckling.

USA dominerar

I ett globalt perspektiv dominerar USA genterapiområdet. Samtidigt pågår aktiv forskning inom ett flertal labo-



ratorier i Europa, och på senare tid även i Japan. I Sverige bedrivs genterapiforskning främst vid Karolinska institutet i Stockholm och vid Lunds universitet. Idag finns ett godkänt svenskt protokoll för genöverföring till människa [12]. Syftet är här att studera de celler som orsakar återfall av multipelt myelom.

USAs dominans inom företag som tillverkar genterapiprodukter har varit om möjligt än mer uttalad. Nyligen har dock ett flertal japanska företag bildat ett gemensamt genterapibolag. Ett par uppmärksammade företagsförvärv i USA i år visar också att de stora »traditionella» läkemedelsbolagen nu börjat satsa på denna marknad.

USAs inflytande gör det angeläget att lyssna till de signaler som kommer därifrån. Tidigare i år tillsatte Harold Varmus, direktör vid NIH, två kommittéer som skall granska genterapin [13]. En av dessa leds av Inder Verma från Salk Institute och skall ta ställning till hur NIH skall bedöma kliniska genterapiförsök i framtiden. Den andra kommittén skall komma med synpunkter på forskningsområden som bör stödjas (rapporten finns att läsa på Internet: <http://www.nih.gov/news/panelrep.html>). NIH har också utsett nationella genvektorlaboratorier vid tre amerikanska universitet. I såväl fackpress [13-15] som i andra tidskrifter [16] har avsaknaden av resultat, trots den relativt omfattande satsningen på genterapi i framför allt USA, uppmärksammats under senare tid. Det är rimligt att tro att kommittéerna inte främst kommer att strö rosor omkring sig utan förhoppningsvis ge konstruktiv kritik.

Ännu är verktygen primitiva

Vad kan man då förvänta sig av framtiden? Jag instämmer gärna med Jeff Leidens ledare [15]:

»Nevertheless it is important to remember that gene therapy is truly in its infancy and that the current tools are quite crude. Thus, it is essential that we continue generous funding of research initiatives designed to study issues of basic scientific importance to the field.»

Genterapi är en form av applicerad molekylärbiologi. Molekylärbiologin har förändrat biologin på ett sätt som saknar motstycke. För medicinen har den redan inneburit dramatiska förändringar av vår möjlighet att diagnostisera sjukdom. Det är rimligt att tro att dess inverkan på den terapeutiska arsenalen också kommer att få stor betydelse, men det måste få ta sin tid.

Litteratur

1. Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet* 1992; 2: 93-8.
2. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-80.
3. Recommendations of European Medical Research Councils. Gene therapy in man. *Lancet* 1988; 1: 1271-2.
4. Rosenberg SA, Aebbershold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R et al. Gene transfer into humans – immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990; 323: 570-8.
5. Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, Ferrari G, Casorati G, Panina P et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 1995; 270: 470-4.
6. Culver KW, Blaese RM. Gene therapy for cancer. *Trends in Genetics* 1994; 10: 174-8.
7. Gilboa E, Smith C. Gene therapy for infectious diseases; the AIDS model. *Trends in Genetic* 1994; 10: 139-44.
8. Britton S, Larsson S, Åhrlund-Richter L. Ribozymbaserad genterapi mot HIV. *Läkartidningen* 1994; 91: 3491-4.
9. Knowles MR, Hohnaker KW, Zhou Z, Olsen JC, Noah TL, Hu PC et al. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 823-31.
10. Grossman M, Raper SE, Kozarsky K, Stein EA, Engelhardt JF, Muller D et al. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nat Genet* 1994; 6: 335-41.
11. Brown MS, Goldstein JL, Havel RJ, Steinberg D. Gene therapy for cholesterol. *Nat Genet* 1994; 7: 349-50.
12. Björkstrand B, Gahrton G, Dilber MS, Ljungman P, Smith CIE, Xanthopoulos KG. Retroviral-mediated gene transfer of CD34-enriched bone marrow and peripheral blood cells during autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1279-86.
13. Marshall E. Gene therapy's growing pains. *Science* 1995; 269: 1050-5.
14. Friedmann T. The promise and overpromise of human gene therapy. *Gene Therapy* 1994; 1: 217-8.
15. Leiden JM. Gene therapy – promise, pitfalls, and prognosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 871-3.
16. Begley S. Promises, promises. *Newsweek* 1995; October 16: 42-4.

HIV-stammars variation ny utmaning för forskare

Upptäckten att det finns stora skillnader mellan olika stammar av humant immunbristvirus (HIV) innebär nya utmaningar för forskarna. En del stammar är så genetiskt avvikande från subtyp B – den stam som är vanligast i Europa och USA – att det är osäkert om de fångas med de allmänt använda rutin-testen. En del av de nyare, mer specifika analysmetoderna som baseras på syntetiska peptider eller rekombinant-antigener har visat sig vara mindre känsliga för extremvarianter än äldre metoder. De nya fynden har givetvis också gjort det mer komplicerat att utveckla vacciner.

Hur spridda de olika HIV-subtyperna är har inte klarlagts. Det förefaller som om stamrikedomen är särskilt stor i Afrika. Nu behövs det noggrannare epidemiologisk övervakning, eftersom det förefaller som om stamvariationen också motsvaras av skillnader i fråga om det effektivaste sättet att överföra smitta och kanske också vad gäller hur snabbt sjukdomen fortskrider.

JAMA 1996; 275: 210-6.

Endotelskador av passiv rökning

Passiv rökning har ett samband med tidiga artärskador, och sambandet är dosberoende enligt en studie av 78 friska individer mellan 15 och 30 år.

Tre lika stora grupper studerades: rökare, en grupp som aldrig rökt men som utsatts för passiv rökning samt en kontrollgrupp som varken rökt aktivt eller passivt. Ultraljudsundersökning visade att det fanns ett signifikant samband mellan graden av exponering för passiv rökning och försämring i den endotelberoende kärldilatationen.

Detta skulle kunna förklara epidemiologiska fynd som tyder på att omkring 20 000 icke-rökare i USA varje år dör på grund av aterosklerotisk hjärtsjukdom som följd av passiv rökning.

N Engl J Med 1996; 334: 150-4.

Bruk av antipsykosmedel varningssignal vid astma

Astmatiker som använder eller som har använt neuroleptika löper ökad risk för livshotande eller dödliga astma-attacker. Det visar en fall-kontrollstudie i Kanada, där 131 fall jämfördes med 3 930 matchade kontroller.

BMJ 1996; 312: 83-8.