

# Genterapi

## Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Professor Thomas G. Jensen & professor Karen Brøndum-Nielsen

De første kliniske genterapiforsøg fandt sted tilbage i 1990, og siden har mere end 3.000 patienter deltaget i over 1.000 kliniske forsøg. De høje forventninger, der var til feltet i starten af 1990'erne, har været svære at indfri, og de overdrevne forventninger blev afløst af skuffelse og skepsis. I hele perioden er publikationsfrekvensen og opstarten af nye kliniske genterapiprojekter dog fortsat (**Figur 1**).

Genterapi kan defineres som sygdomsbehandling ved overførsel af genetisk materiale til en patient. Overførsel kan ske enten direkte (f.eks. ved injektion) eller indirekte, hvor patientens celler genmodificeres i et laboratorium, hvorefter de føres tilbage til patienten (f.eks. ved transplantation). Ved genterapi benyttes genetisk materiale (DNA, RNA eller »kunstigt« arvemateriale) således som et lægemiddel. Den ønskede effekt heraf kan være at genoprette, modificere eller forstærke cellers funktion.

Selv om genterapi byggede på ideen om, at man ved overførsel kan kurere arvelige sygdomme, som skyldes fejl i et enkelt gen, har langt de fleste af de patienter, som har deltaget i genterapiforsøg, haft genetisk mere komplekse sygdomme såsom kræft, hjerte-kar-sygdomme og aids. Generelt har resultaterne været beskedne. Hertil kommer, at nogle af behandlingerne i enkelte tilfælde har haft alvorlige bivirkninger og har medført dødsfald, dels pga. kraftige immunreaktioner på de anvendte vektorer, dels pga. ukontrolleret indsættelse af generne i arvemassen.

Der er imidlertid også en række positive resultater inden for afprøvning af genterapi hos mennesker, hvilket giver anledning til en vis optimisme. Lovende resultater er således opnået ved behandling af nedsat blodforsyning både i benene og i hjertet, og der er opnået gode resultater ved hele tre forskellige typer af arvelige immundefekter. Inden for kræftbehandling, hvor der er rapporteret om mange negative resultater, er der i enkelte tilfælde opnået kliniske effekter og forlæn-

get overlevelse. Strategien i cancerbehandling består bl.a. i såkaldt *suicide*-genterapi, hvor der overføres gener til cancer-cellerne, hvilket resulterer i omdannelse af *prodrug* til et virksomt stof, der dræber cancercellen. Desuden forsøges stimulation af T-cellers evne til tumorcellegenkendelse ved overførsel af specifikke receptorgener til T-cellerne [2].

Der er lovende resultater ved behandling af neurodegenerative sygdomme. En strategi ved Parkinsons sygdom består af ekspression af enzymet glutamatdecarboxylase i nucleus subthalamicus [3]. Herved produceres neurotransmitteren gamma-amino-smørsyre (GABA), der modvirker den hyperaktivitet, der er karakteristisk ved denne sygdom. Ved Parkinsons sygdom forsøges det desuden at opnå lokal syntese af specifikke vækstfaktorer i dopaminerge neuroner for at opnå en neuroprotektiv effekt. Ved Alzheimers sygdom forsøger man at forhindre tab af kolinerge neuroner ligeledes ved lokal syntese af en specifik vækstfaktor (NGF).

Genterapimetoderne forbedres fortsat. En af de nye lovende metoder, *RNA interference*, hvis opdagelse netop har udløst en Nobelpris, består i specifik hæmning af et udvalgt gen. Metoden er allerede testet i de første forsøg med mennesker (ved behandling af aldersrelateret maculadegeneration, en form for aldersrelateret blindhed) [4]. En række metoder til reparation af sygdomsfremkaldende mutationer er under udvikling. En metode går ud på at designe kunstige DNA-bindende proteiner (såkaldte *zinc-finger*-proteiner), der specifikt og effektivt kan finde det relevante gen og der stimulere genreparationsprocessen. Den fortsatte teknologiske udvikling og den forbedrede indsigt i sygdommenes opståen giver grundlag for at genterapi kan blive en mulig fremtidig behandlingsmetode – sandsynligvis initialt af sygdomme, hvor man har en grundig forståelse af sygdomsprocessen.

Korrespondance: Thomas G. Jensen, Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup. E-mail: [tgj@kennedy.dk](mailto:tgj@kennedy.dk)

Interessekonflikter: Ingen angivet  
Øvrige referencer fås ved henvendelse til forfatterne.

### Litteratur

1. [www.wiley.co.uk/genmed/clinical/dec](http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/dec) 2006.
2. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006;314:126-9.
3. [www.neurologix.net](http://www.neurologix.net) /dec 2006.
4. [www.sirna.com](http://www.sirna.com) /dec 2006

**Figur 1.** Rød: Kumuleret antal artikler i PubMed om *gene therapy*. Blå: Kumulerede antal påbegyndte kliniske genterapiforsøg. Data fra [1].

