

### Konklusion

Karakteristik af FTD både klinisk og histopatologisk er i hastig udvikling. FTD udgør omkring 20% af demenstilfældene blandt yngre og adskiller sig markant fra andre demenssygdomme, idet symptombilledet er domineret af adfærds- og personlighedsmæssige ændringer frem for kognitive forstyrrelser. Nyere forskning har vist, at det er muligt at definere tre kliniske prototyper og mindst fem forskellige sygdomsentiteter. Der er ingen entydig sammenhæng mellem symptombillede og de underliggende histopatologiske forandringer. Behandling af FTD bør primært have karakter af psykosociale tiltag. Der findes ingen specifik farmakologisk behandling, og kolinerig behandling, som anvendes ved AD, er ikke indiceret. Udredning og behandling af FTD er en vanskelig opgave, som kræver tværfagligt samarbejde mellem forskellige specialer og specialister.

### Summary

#### Jette Stokholm & Gunhild Waldemar: Frontotemporal dementia – new understanding of Pick's disease.

Ugeskr Læger 2003;165:553-6.

Frontotemporal dementia is a relatively new term, which encompasses several degenerative diseases involving the frontal and anterior temporal lobes. The article gives a short overview of new knowledge in this field. Clinical criteria are in focus, but neuropathological aspects are also mentioned.

Reprints: *Jette Stokholm*, Hukommelseskliniken, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jette.neu@rh.dk

Antaget den 28. maj 2002.

H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Hukommelseskliniken, neurologisk afdeling.

Sygekassernes Helsefond og Apotekerfonden takkes for økonomisk støtte til Hukommelseskliniikkens forskning og udvikling.

### Litteratur

- Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch.Gerontol.Geriatr.* 1987;6:209-23.
- Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:1541-5.
- The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416-8.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- McKhann GM, Albert MS, Grossmann M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1803-9.
- Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1996;47:103-23.
- Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:2277-84.
- Snowden J. Semantic dementia. I: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. *Dementia*. 2 ed. London: Arnold, 2000:769-78.
- Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:511-24.
- Waldemar G, Høgh P, Paulson OB. Functional brain imaging with single-photon emission computed tomography in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9 (suppl 1):223-7.
- Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:102-12.
- Rubin P, Holm S, Madsen PL, Friberg L, Videbech P, Andersen HS et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1994;53:57-75.
- Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. 2001;7:31-5.
- Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.
- Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorensen S, Rossor M, Hardy J et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 1995;4:1625-8.
- Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA* 2000;284:1664-9.
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-6.

## Humane endogene retrovirus og sygdom?

### OVERSIGTSARTIKEL

*Lic.scient. Tove Christensen & Anné Møller-Larsen*

### Resumé

Endogene retrovirus er efterkommere af »gamle« retrovirusinfektioner, hvor retrovirus har integreret sig i værtens arvemateriale. Disse DNA-sekvenser medvirker i en række processer, såsom artsdannelse, ontogenese, regulering af vævsspecificitet og af genudtryk. Humane endogene retrovirus er i de senere år kommet i fokus i forbindelse med visse typer af cancer samt autoimmune sygdomme. Et ændret ud-

tryk af humane endogene retrovirus er påvist ved systemisk lupus erythematosus, Sjögrens sygdom, reumatoid artrit og muligvis ved insulinkrævende diabetes. Ved multipel sklerose findes produktion af endogene retrovirus, som ellers ikke er replikativt aktive. Det vides endnu ikke, om relationerne mellem humane endogene retrovirus og sygdom er kausale.

### Endogene og eksogene retrovirus

Menneskets arvemasse – genom – indeholder mange retrovirale elementer (provirussekvenser), som er rester af forhistoriske retrovirusinfektioner. Sekvenserne er overve-

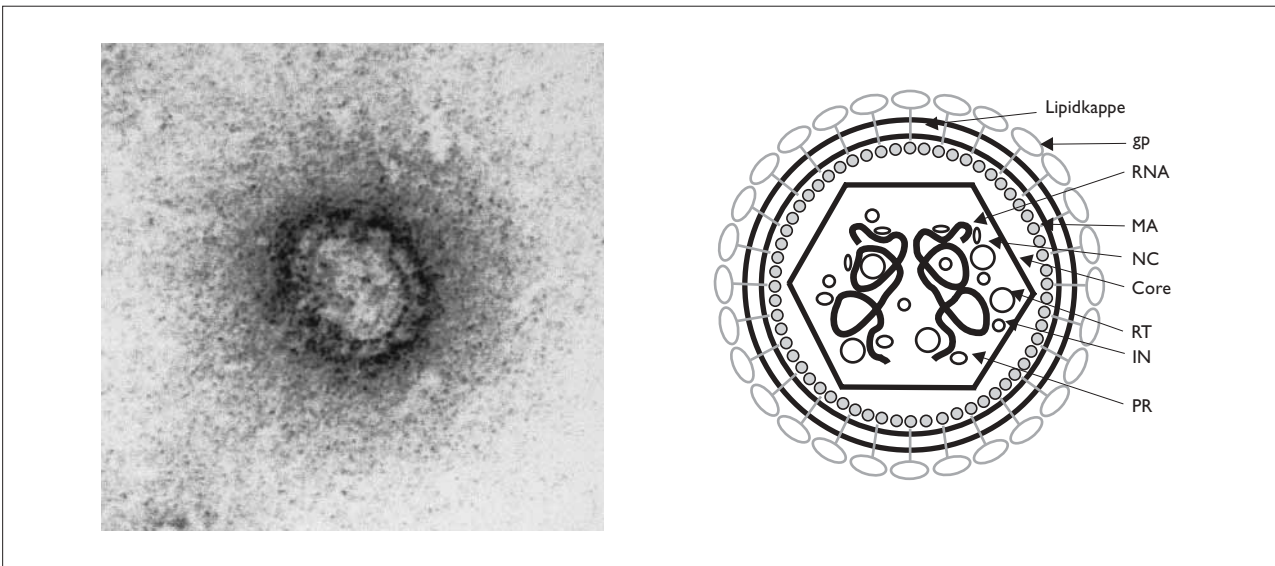


Fig. 1. Til venstre vises et oprenset virion fra langtidscellekulturen MS1844, etableret fra blodceller fra en patient med multipel sklerose. Partikelstørrelsen er omkring 100 nm. Bemærk de intakte glykoproteiner på overfladen. Virions oprenset fra disse cellekulturer er RT-positive, de indeholder HERV-H RNA, og rotter, der er immuniseret med oprensede virions, udvikler et antistof-respons mod syntetiske HERV-H Gag- og Env-peptider. Det er derfor sandsynliggjort, at der er tale om HERV-H-partikler (3). Til højre ses en skematisk oversigt over retrovirus' struktur med diploidt RNA-genom i et kapsid omgivet af en kappe med glykoproteiner (gp). Glykoproteinerne kodes af env, mens matrix (MA), core og nucleocapsid (NC) kodes af gag. Enzymerne revers transkriptase (RT), integrase (IN) og protease (PR) kodes af pol.

jende defekte, idet selektion mod et replikerende patogen har ført til akkumulering af mutationer og deletioner.

Retrovirus kan overføres horisontalt som infektiøse partikler og vertikalt som endogent retroviralt DNA, som opstår ved at retrovirus' DNA: LTR-gag-pol-env-LTR, integreres i DNA i en inficeret kønscelle. Adskillige procent af menneskets arvmasse består af humane endogene retrovirus (HERV)-sekvenser. HERV-sekvenser har eksisteret gennem det meste af primat-evolutionen, mens de eksogene virus hiv-1 og hiv-2 (*human immune deficiency virus*) i nyere tid smittede mennesket fra aber. De eksogene humane T-celle-leukæmivirus (HTLV 1 og 2) har en betydeligt længere værtshistorie hos mennesket end hiv.

Hvis en retrovirusinfektion stopper med integrationen af provirus-DNA, kan cellen leve videre med det ikke-udtrykte virusgenom som passager. Cellens overlevelse kan også fortsætte, selv om virus-genomet aktiveres til ekspresion. Begrebet ekspresion anvendes ofte både om udtryk af HERV-gener på mRNA-form (findes hyppigt) og om udtryk af HERV som partikler (findes meget sjældent).

Hvis retrovirusinfektionen er aktiv, kan værtscellen dø som ved hiv-infektion af CD4+ T-celler, eller infektionen kan fortsætte i et reservoir som ved hiv-infektion af monocytter.

Både endogene og eksogene retrovirus findes overalt i dyreriget. For omkring 100 år siden blev det første retrovirus beskrevet (hos fugle), og senere er retrovirus fundet hos så forskellige værter som hajer og kænguruer.

HERV blev fundet i 1970'erne (1, 2). **Fig. 1** viser en oprenset HERV-partikel. HTLV 1 er det først fundne humane eksogene retrovirus (1980) (4).

De tre andre velbeskrevne humane eksogene retrovirus, HTLV 2 (5), hiv 1 (6) og hiv 2 (7) blev alle fundet i 1980'erne. For få år siden er et femte eksogent retrovirus, HRV 5 (hu-

mant retrovirus 5), kommet til; det er endnu ikke påvist som partikler (8). Det drejer sig tilsyneladende egentlig om et endogent kanin-retrovirus (9). HRV-5 har en påfaldende lighed med klasse II-HERV, mens egentlige endogene former af de eksogene retrovirus HTLV og hiv ikke kendes (se **Boks 1**). HTLV har dog en del fælles træk med klasse I HERV, dels er visse gag-sekvenser homologe, dels har nogle klasse I-HERV også specielle RNA-splejningsmønstre, som svarer til RNA-splejningsmønstrene hos de komplicerede eksogene retrovirus.

### Retrovirus og sygdom

Forbindelserne mellem retrovirus og sygdom er vanskelige at udrede: blandt andet fordi der for eksogene humane retrovirus kan være meget lang inkubationstid, før sygdommen bryder ud.

Langt de fleste HTLV 1-smittede er raske bærere, men omkring 1% af de smittede får efter mange års forløb enten adult T-celle-leukæmi eller tropisk spastisk paraparese, en kronisk progredierende neurologisk sygdom. HTLV 2 er ikke beskrevet som sikker sygdomsårsag (se **Boks 1**). Hiv forårsager aids hos stort set alle smittede, hos voksne er latenstiden op til ti år. Sekvenser af det nye HRV 5 er foreløbig fundet hos nogle patienter med autoimmune sygdomme (10) eller non-Hodgkins lymfomer (11).

For HERV er det endnu sværere at klarlægge eventuelle sygdomsrelationer. HERV repræsenterer potentielt aktive patogene faktorer både som virus, som proteiner og som gener. Langt de fleste HERV må være uskadelige, eftersom de findes hos alle og i alle celler, og eventuel patologi vil være betinget af mange faktorer i både arv og miljø (se **Boks 2** for HERV's egenskaber). En oversigt over interessante HERV-grupper er vist i **Tabel 1**.

**Eksogene retrovirus**

Hiv-1 og hiv-2: ingen endogene sekvenser  
 HTLV-1 og HTLV-2: visse ligheder med klasse I HERV  
 HRV-5: ligheder med klasse II HERV

**HERV**

Klasse I HERV: ligner endogent bavian virus (BaEV) og murint leukæmi virus (MLV)  
 Klasse II HERV: ligner *mouse mammary tumor virus* (MMTV)  
 Andre HERV

**Sygdomsrelationer, sikre**

Hiv: aids hos alle smittede  
 HTLV1: adult T-celle-leukæmi eller tropisk spastisk paraparese hos ~1% af de smittede

**Sygdomsassociationer**

HTLV-2: enkelte patienter: hårcelleleukæmi, T-celle-lymfomer, neurologiske symptomer  
 HRV-5: enkelte patienter: arthritis, SLE, non-Hodgkins lymfomer.  
 HERV: seminomer, autoimmune sygdomme: MS, RA, diabetes, Sjögrens sygdom, SLE

**HERV-egenskaber****DNA-niveau**

Promoter/enhancer-aktivitet i LTR  
 Aktive RNA *splice-sites*  
 Åbne læserammer for proteiner  
 Retrotransposition via revers transkriptase → insertionsmutagenese

**Celleniveau**

mRNA i hvide blodlegemer hos alle mennesker  
 HERV-kodede proteiner findes udtrykt i forskellige normale væv  
 HERV-partikler i sjældne tilfælde: i placenta og ved visse sygdomme

**HERV og genomstabilitet**

De mange HERV-sekvenser i genomet udgør en pool af sekvenser, der kan danne grundlag for rekombination, både med eksogene virus og »internt« i genomet. Desuden har de forskellige HERV-familier – i varierende omfang og på trods af de overvejende defekte sekvenser – stadig bevaret mange egenskaber fra replikerende retrovirus.

**HERV og cancer**

HTLV1 kan forårsage en aggressiv T-celle-leukæmi, og

HTLV2 er fundet i hårcelleleukæmier. De to virus koder ikke for onkogene, men koder for særlige regulatoriske proteiner, som virker neoplastisk transformerende (12).

Hos mus er der beskrevet mange endogene retrovirus. *Mouse mammary tumour virus* (MMTV) forårsager adenokarcinomer i mammakirtlerne hos modtagelige mus. MMTV skaber mutationer ved at integrere sig forskellige steder i genomet, og MMTV koder også et »superantigen«, et antigen, som uafhængigt af den sædvanlige præsentation sammen med MHC, kan stimulere visse T-celle-populationer. MMTV kan forekomme i infektiøs partikelform, både som eksogent og som endogent retrovirus, der kan overføres horisontalt gennem mælk (partikler fra både eksogent modtagne og visse endogene MMTV udtrykkes i lakterende mammakirtler), eller vertikalt gennem arv (endogene provirus). Hvis både endogene og eksogene MMTV aktiveres samtidig, kan de eventuelt forskellige komponenter i retroviruspartiklen komplementere og rekombinere med hinanden (13, 14). Det vides ikke, om MMTV spiller en rolle ved mammacancer hos mennesker.

Undersøgelserne af MMTV har vist, at ikkekomplette endogene retrovirus kan kompletteres gennem andre retrovirale sekvenser. Dette kan også blive af betydning for genterapi med retrovirale vektorer og i xenotransplantation med for eksempel grise- eller abeorganer, fordi disse metoder indebærer introduktion af nye retrovirussekvenser, der på uforudsigelig vis potentielt kan interagere med HERV.

Klasse II-HERV (HERV-K-elementerne) er tæt beslægtede med MMTV. Visse HERV-K er beskrevet som partikler, men HERV-K-partiklerne er ikke infektiøse. HERV-K er associeret med tumorigenese hos mennesker, idet HERV-K/HTDV kan findes som partikler i cellelinjer fra seminomer, og seminompatienter har et immunrespons mod dette HERV. Det vides dog ikke, om HERV-K er årsag til sygdommen eller forekommer som epifænomen (15). De tidligere omtalte eksogene HRV 5-sekvenser er også associeret med cancer, idet de er fundet i non-Hodgkins lymfomer (11).

**HERV og autoimmune sygdomme**

Proteiner fra endogene retrovirus udtrykkes i kimceller og embryovæv og kan her medvirke til induktion af tolerance under immunsystemets udvikling; mens aktivering af HERV til proteinudtryk eller ligefrem partikelproduktion senere i livet kan have patologisk betydning. Når man forsøger at vurdere, om HERV spiller en rolle som markører for eller medvirkende årsag til sygdom, er det derfor væsentligt at sammenholde sygdomsfund med situationen hos passende kontrolindivider (16). En oversigt over fund af HERV i autoimmune sygdomme findes i **Tablet 2**.

*Type 1-diabetes:* I 1997 udkom en artikel, der postulerede en sammenhæng mellem produktion af et HERV-K-lignende endogent retrovirus og udviklingen af insulinkrævende diabetes (17). Artiklen har dog siden været stærkt omdiskuteret (18). *Der er imidlertid nu klare indikationer for, at HERV-K koder for et IFN- $\alpha$  inducerbart superantigen (19).*

*Reumatoid artrit (RA):* Denne sygdom er associeret med bestemte HLA-DR/DQ-hapl typer, og en forskergruppe har vist, at et bestemt HERV-K-LTR-element, lokaliseret i HLA-

Tabel 1. En oversigt over nogle interessante HERV. Der er megen diskussion om HERV-nomenklatur. Suffixet -X refererer til den tRNA, som anvendes som primer ved PBS; altså fx histidin for HERV-H. Klasse I er gammaretrovirus, klasse II er betaretrovirus. En stor del af de endogene retrovirus i klasse II (bl.a. HERV-K) inddeles ofte i ti sekvensgrupper HML 1-10 (human MMTV-like).

HERV	Kopier/ haploidt genom	Str, kb	PBS	Struktur	Udtryk af			Association til sygdom
					RNA?	protein?	partikler?	
<b>Klasse I</b>								
HRES-1	1	?	His	LTR-gag-pol	Ja	Ja	Nej	SLE, MS
4-1	50-100	8,8	Glu	LTR-gag-pol-env-LTR	Ja	Ja	Nej	SLE, Sjögrens sygdom
ERV-9	40	9,6	Arg	LTR-gag-pol-env-LTR	Ja	Nej	Nej	MS, RA
HERV-W	100?	7,6	Trp	LTR-gag-pol-env-LTR	Ja	Ja	Ja	MS, skizofreni
HERV-H: RTVL-H	900	5,8	His	LTR-gag-pol-LTR	Ja	Nej	Nej	
HERV-H/RGH	50-100	8,7	His	LTR-gag-pol-env-LTR	Ja	Ja	Ja	MS
<b>Klasse II</b>								
HERV-K	50	9,2	Lys	LTR-gag-pol-env/rev-LTR	Ja	Ja	Ja	IDDM, RA, seminomer
HERV-L	200	6,5	Leu	LTR-?gag-pol?env-LTR	Ja	Nej	Nej	RA
HIAP	?	?	?	LTR-gag-pol?-LTR	Ja	Ja	Ja	SLE, Sjögrens sygdom

Tabel 2. En oversigt over autoimmune sygdomme med HERV-fund. IDDM er inkluderet, selv om der fra mange sider er rejst tvivl om disse resultater. Overhyppigheden af HERV-K DQ-LTR-3 hos RA-patienter er også omdiskuteret. Det er ikke helt klart, om MSRV, som oftest betegnes som et eksogent retrovirus egentlig er et medlem af HERV-W-familien, eller om de er stærkt beslægtede, men distinkte.

Sygdom	HERV-impliceret	Hvad er der fundet?
IDDM	HERV-K (IDDMK <sub>1,222</sub> )	RT aktivitet i supernatanter fra pancreas' $\beta$ -celler fra IDDM-patienter Fuld-længde genomisk IDDMK <sub>1,222</sub> RNA isoleret fra supernatanter fra pancreas' $\beta$ -celler fra to IDDM-patienter Superantigeneffekt af N-terminal del af ENV
RA	HERV-K HERV-K HERV-L HERV-H	Forøget hyppighed af LTR3 i HLA-DQB1 regionen hos RA-patienter. RNA hyppigere i synovialvæske hos RA-patienter end hos kontrolpersoner RNA hyppigere i synovialvæske hos RA-patienter end hos kontrolpersoner RNA hyppigere i synovialvæske hos RA-patienter end hos kontrolpersoner RNA fraværende i synovialvæske hos RA-patienter
SLE	4-1 ERV-9 HERV-H HRES-1	RNA hyppigere i PBMC hos SLE-patienter end hos kontrolpersoner Anti-Gag-antistoffer hyppigere hos SLE patienter end hos kontroller Anti-Env-peptidantistoffer hyppigere hos SLE-patienter end hos kontrolpersoner Anti-Env-peptidantistoffer hyppigere hos SLE-patienter end hos kontrolpersoner Anti-Gag-peptidantistoffer hyppigere hos SLE-patienter end hos kontrolpersoner Anti-Gag-antistoffer hyppigere hos Sjögren-patienter end hos kontrolpersoner
Sjögrens sygdom	4-1 HIAP	HIAP-partikler produceres ved cokultivering af læbebiopsier fra Sjögren-patienter
MS	HRES-1 MSRV? HERV-W HERV-H	Forøget hyppighed af haplotype 1 hos MS-patienter MSRV-partikler produceres af dyrkede leptomeningsceller fra MS-patienter RNA i serum fra 50% af MS-patienter, 7% af kontrolpersonerne HERV-H-partikler produceres af langtidsdyrkede PBMC fra MS-patienter RNA i partikulær fraktion af plasma fra ca. 70% af MS-patienterne, ikke hos kontrolpersonerne

DQB1, er signifikant hyppigere hos RA-patienter end hos kontrolpersoner (20). RA er karakteristisk ved progredierende destruktion af led forårsaget af invaderende synoviale fibroblaster. I synovialvæske er udtrykket af RNA for en række HERV markant anderledes hos RA-patienter end hos kontrolpersoner (21).

*Systemisk lupus erythematosus (SLE):* Lupuspatienter kan have en lang række forskellige kliniske symptomer. I mononukleære celler fra perifert blod (PBMC) fra SLE-patienter er der påvist signifikant forøgede mængder af RNA

fra det humane endogene retrovirus 4-1 (22). SLE-patienter har hyppigt antinukleære autoantistoffer mod et nukleært protein, som kodes af det endogene retrovirus HRES 1 (23). Det er også vist, at SLE-patienter har et forøget antistofrespons mod flere klasse I HERV-kodede peptider (24).

*Sjögrens sygdom:* en systemisk lidelse, der bl.a. er karakteriseret ved nedsat sekretproduktion ledsaget af lymfocytinfiltration af spyt- og tårekirtler. Hos patienter med Sjögrens sygdom findes en forøget hyppighed af antistoffer mod et rekombinant 4-1-kodet protein (25). Partikler fra et

humant endogent intracisternielt retrovirus (HIAP) er påvist efter dyrkning af celler fra læbebiopsier fra patienter med Sjögrens sygdom (26).

**Multipel sklerose (MS):** en hyppigt forekommende, neurodegenerativ sygdom. To HERV klasse I-familier, HERV-H og HERV-W, er specielt associeret med MS. En fransk forskergruppe har beskæftiget sig med de endogene retrovirus MSR/V/HERV-W, mens vi har arbejdet med HERV-H.

RT-PCR-undersøgelser af MS-patienters serum påviste MSR/V/HERV-W-homologe *pol*-sekvenser hos halvdelen af M-patienterne og hos få kontrolpersoner (27). HERV-W er også transkriptionelt aktivt i placenta og har potentielt åbne læserammer (28, 29).

Vi har udført RT-PCR-undersøgelser af cellefrit plasma (som potentielt indeholder frie viruspartikler) fra MS-patienter og kontrolpersoner samt af oprensede virions fra supernatanter fra langtidsblodcellekulturer fra MS-patienter. Vi påviste HERV-H/RGH-2-homologe *gag*- og *env*-sekvenser udelukkende hos MS-patienterne (hos 70%). Vi fandt også HERV-H/RGH-2-homologe sekvenser i oprensede, revers transkriptasepositive virions fra MS-cellekulturerne (30-32). Med en optimeret oprensingsmetode (33) oprensede vi intakte virions (Fig. 1), som blandt andet er brugt til immunisering af rotter. De immuniserede rotter udviklede antistoffer, som reagerede med syntetiske HERV-H Gag- og Env-peptider (3), så eksistensen af egentlige HERV-H-virions er velunderbygget, selv om de enkelte HERV-H-kopier i den fuldt sekventerede del af det humane genom hver især har forskellige defekter.

En nyere undersøgelse har vist, at mRNA for HERV-W og HERV-K, og for HERV-H, er forhøjet i MS-hjerner (34). Udtryk af aktiverede HERV-H og MSR/V/HERV-W er karakteristisk for MS, men det vides endnu ikke, om dette er årsagsrelateret, eller om det er et epifenomen.

En bestemt haplotype af HRES 1 (klasse I) forekommer desuden hyppigere hos MS-patienter end hos kontrolpersoner (35).

### **HERV som medvirkende årsag til autoimmune sygdomme – hvordan?**

Autoimmune sygdomme er udtryk for immunologisk dysfunktion, og ved mange autoimmune sygdomme optræder autoantistoffer, der reagerer med selvepitoper. Årsagerne til autoimmune sygdomme anses for at være kombinationer af arvelige faktorer og miljøfaktorer, og denne pleiotrope natur i sammenhæng med de mange genomiske kopier (med forskellige egenskaber) af medlemmerne af HERV-familierne er medvirkende faktorer til, at det er overordentlig vanskeligt at klarlægge provirus' individuelle bidrag til disse degenerative sygdomme. HERV, aktiveret af endogene eller udefrakommende faktorer, kan tænkes at inducere autoimmunitet både indirekte og direkte (36). Vi har tidligere præsenteret mulige årsagssammenhænge for HERV i MS i (3).

Aktivering af HERV kunne tænkes at føre til syntese og immunologisk præsentation af retrovirale proteiner med aminosyreligheder med cellulære proteiner (molekylær *micry*). For eksempel krydsreagerer sera fra ikke-hiv-inficerede patienter med SLE med hiv p24 Gag-protein (37). Re-

trovirale proteiner kunne også fungere som superantigener – antigener, som fører til MHC klasse II-antigenspecificitets-uafhængig aktivering med deraf følgende cytokinproduktion og celledød. MMTV vides at kode for et superantigen, og fænomenet blev foreslået for den omdiskuterede HERV-K-diabetesrelation (19). Aktiverede HERV kunne også inducere lokale, virusspecifikke, inflammatoriske processer, som så kan aktivere antigenpræsenterende celler. Hvis de præsenterede antigener kan fungere som selvepitoper, opstår autoimmunitet (epitop spredning (38)).

Eksogene komplekse retrovirus som HTLV og hiv koder for en række forskellige regulatoriske proteiner. Flere komplekse HERV har også åbne læserammer for potentielle regulatoriske proteiner, der kunne interagere med cellulære gener (fx gener for cytokiner som IL 2).

Immunologisk dysfunktion kunne også bero på andre egenskaber hos HERV-kodede proteiner; man har for eksempel længe vidst, at en bestemt del af Env-proteinet hos en række eksogene retrovirus er immunosupprimerende, og det er netop blevet vist, at HERV-H Env også virker sådan (in vivo), idet HERV-H Env udtrykt på overfladen af tumorceller, der uden dette Env-protein afstødes af transplanterede mus, undslipper immunsystemet og fortsætter med at dele sig (39).

Undersøgelserne og forståelsen af HERV's patogene virologiske og genetiske potentiale er i sin spæde begyndelse; men de dage, da den gængse holdning var, at endogene retrovirus blot er »junk-DNA«, er et overstået kapitel.

### *Summary*

#### **Tove Christensen & Anné Møller-Larsen: Endogenous retroviruses in multiple sclerosis.**

Ugeskr Læger 2003;165:556-61.

Endogenous retroviruses represent sequences descended from ancient virus infections integrated in the host genome. They participate in processes, such as speciation, recombination, ontogenesis, and regulation of tissue specificity and gene expression. It has been suggested in recent years that human endogenous retroviruses may play a role in certain types of cancer and autoimmune diseases. Human endogenous retroviruses represent both putative susceptibility genes and putative pathogenic viruses in diseases like systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, rheumatoid arthritis, and possibly type 1 diabetes. Multiple sclerosis is specifically associated with expression of human endogenous retroviruses as virions. It is not yet known if the human endogenous retroviruses also represent causal factors, but several pathogenic mechanisms are possible.

Reprints: Tove Christensen, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: tc@microbiology.au.dk

Antaget den 23. juli 2002.

Aarhus Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi.

Vore undersøgelser støttes af Scleroseforeningen, Direktør Jacob Madsen og hustru Olga Madsens Fond, Direktør Ib Henriksens Fond, Mimi og Victor Larsens Fond, Mogens S. Mogensens Fond, Fonden til Lægevidenskabens Fremme og Vækstfonden. Vi takker laboranterne Margit Schjerven, Margit Aagaard, Ruth Nielsen, og Berit T. Sørensen for deres store arbejde.

## Litteratur

1. Wilkinson DA, Mager DL, Leong J-AC. Endogenous human retroviruses. I: Levy JA, ed. New York: Retroviridae Plenum Press, 1994;vol. 3:465-535.
2. Hansen JES. Endogene retrovirus i det humane genom. Ugeskr Læger 1998;160:3695-8.
3. Christensen T, Sørensen PD, Riemann H, Hansen HJ, Møller-Larsen A. Retroviruses in MS. I: Hommes OR, Wekerle H, Clanet M, eds. Genes and viruses in multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier Science, 2001:195-207.
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Cazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77:7415-9.
5. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guriff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T cell variant of hairy cell leukemia. Science 1982;218: 571-3.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-71.
7. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreire MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986;233:343-6.
8. Griffiths DJ, Venables PJ, Weiss RA, Boyd MT. A novel exogenous retrovirus sequence identified in humans. J Virol 1997;71:2866-72.
9. Griffiths DJ, Voisset C, Venables PJ, Weiss RA. Novel endogenous retrovirus in rabbits previously reported as human retrovirus 5. J Virol 2002; 76: 7094-7102.
10. Griffiths DJ, Cooke SP, Herve C, Rigby SP, Mallon E, Hajeer A et al. Detection of human retrovirus 5 in patients with arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:448-54.
11. Kozireva S, Lejniece S, Blomberg J, Murovska M. Human retrovirus type 5 sequences in non-Hodgkin's lymphoma of T cell origin. AIDS Res Hum Retroviruses 2001;17:953-6.
12. Kaplan MH. Human retroviruses and neoplastic disease. Clin Infect Dis 1993;17:S400-6.
13. Buggiano V, Goldman A, Nepomnaschy I, Bekinschtein P, Berguer P, Lombardi G et al. Characterization of two infectious mouse mammary tumour viruses: superantigenicity and tumorigenicity. Scand J Immunol 1999;49:269-77.
14. Golovkina TV, Jaffe AB, Ross SR. Coexpression of exogenous and endogenous mouse mammary tumor virus RNA in vivo results in viral recombination and broadens the virus host range. J Virol 1994;68:5019-26.
15. Tönjes RR, Löwer R, Boller K, Denner J, Hasenmaier B, Kirsch H et al. HERV-K: the biologically most active human endogenous retrovirus family. J Acq Imm Def Syndr Hum Retrovirol 1996;13:(suppl) 261-7.
16. Löwer R. The pathogenic potential of endogenous retroviruses: facts and fantasies. Trends Microbiol 1999;7:350-6.
17. Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type 1 diabetes. Cell 1997;90:303-13.
18. Lower R, Tonjes RR, Boller K, Denner J, Kaiser B, Phelps RC et al. Development of insulin-dependent diabetes mellitus does not depend on specific expression of the human endogenous retrovirus HERV-K. Cell 1998;95:11-4, 16.
19. Staffer Y, Marguerat S, Meylan F et al. Interferon-alpha-induced endogenous superantigen: a model linking environment and autoimmunity. Immunity 2001; 15: 591-601.
20. Seidl C, Donner H, Petershofen E, Usadel KH, Seifried E, Kaltwasser JP et al. An endogenous retroviral long terminal repeat at the HLA-DQB1 gene locus confers susceptibility to rheumatoid arthritis. Hum Immunol 1999;60:63-8.
21. Nakagawa K, Brusica V, McColl G, Harrison LC. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:627-38.
22. Ogasawara H, Naito T, Kaneko H, Hishikawa T, Sekigawa I, Hashimoto H et al. Quantitative analyses of messenger RNA of human endogenous retrovirus in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:533-8.
23. Lefranc D, Dubucquoi S, Almeras L, De Seze J, Tourvieille B, Dussart P et al. Molecular analysis of endogenous retrovirus HRES-1: identification of frameshift mutations in region encoding putative 28-kDa autoantigen. Biochem Biophys Res Commun 2001;283:437-44.
24. Bengtsson A, Blomberg J, Nived O, Pipkorn R, Toth L, Stuhlfeldt G. Selective antibody reactivity with peptides from human endogenous retroviruses and nonviral poly (amino acids) in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996;39:1654-63.
25. Hishikawa T, Ogasawara H, Kaneko H, Shirasawa T, Matsuura Y, Sekigawa I et al. Detection of antibodies to a recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. Viral Immunol 1997;10:137-47.
26. Deas JE, Thompson JJ, Fermin CD, Liu LL, Martin D, Garry RF et al. Viral induction, transmission and apoptosis among cells infected by a human intracisternal A-type retrovirus. Virus Res 1999;61:19-27.
27. Garson JA, Tuke PW, Giraud P, Paranhos-Baccala G, Perron H. Detection of virion-associated MSRV-RNA in serum of patients with multiple sclerosis. The Lancet 1998;351:33.
28. An DS, Xie Ym, Chen IS. Envelope gene of the human endogenous retrovirus HERV-W encodes a functional retrovirus envelope. J Virol 2001;75: 3488-9.
29. Blond JL, Beseme F, Duret L, Bouton O, Bedin F, Perron H et al. Molecular characterization and placental expression of HERV-W, a new human endogenous retrovirus family. J Virol 1999;73:1175-85.
30. Christensen T, Sørensen PD, Riemann H, Hansen HJ, Møller-Larsen A. Expression of the endogenous retrovirus RGH in particle form in multiple sclerosis. The Lancet 1998;352:1033.
31. Christensen T, Tönjes RR, zur Megede J, Boller K, Møller-Larsen A. RT activity and particle production in B-lymphoblastoid cell lines from lymphocytes from multiple sclerosis patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999;15:285-91.
32. Christensen T, Sørensen PD, Riemann H, Hansen HJ, Munch M, Haahr S et al. Molecular characterization of HERV-H variants associated with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2000;101:229-38.
33. Møller-Larsen A, Christensen T. Isolation of a retrovirus from multiple sclerosis patients in self-generated iodixanol gradients. J Virol Methods 1998;73:151-61.
34. Johnston JB, Silva C, Holden J, Warren KG, Clark AW, Power C. Monocyte activation and differentiation augment human endogenous retrovirus expression: implications for inflammatory brain diseases. Ann Neurol 2001;50:434-42.
35. Rasmussen HB, Kelly MA, Francis DA, Clausen J. Association between the endogenous retrovirus HRES-1 and multiple sclerosis in the United Kingdom - evidence of genetically different disease subsets? Dis Markers 2000;16:101-4.
36. Nakagawa K, Harrison LC. The potential roles of endogenous retroviruses in autoimmunity. Immunol Rev 1996;152:193-236.
37. Talal N, Garry RF, Schur PH, Alexander S, Dauphinee MJ, Livas IH et al. A conserved idiotype and antibodies to retroviral proteins in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 1990;85:1866-71.
38. Olson JK, Croxford JL, Miller SD. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. Viral Immunol 2001;14:227-50.
39. Mangeney M, de Parseval N, Thomas G, Heidmann T. The full-length envelope of an HERV-H human endogenous retrovirus has immunosuppressive properties. J Gen Virol 2001;82:2515-8