

Endogene retrovirus er associeret til autoimmune sygdomme

Bjørn A. Nexø¹, Sara B. Jensen¹, Bettina Hansen¹ & Magdalena J. Laska^{2,3}

STATUSARTIKEL

1) Biomedicin,
Aarhus Universitet
2) Klinisk Medicin,
Aarhus Universitet
3) Reumatologi,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V12150980

Det mest kendte retrovirus er humant immundefektvirus (hiv). Retrovirus er RNA-virus med et obligatorisk DNA-stadie, hvor virusgenerne er integrerede i værtscellens DNA. Det betyder, at disse virus kan transmitteres på to fundamentalt forskellige måder: 1) De kan videreføres som smitte – dette kendes fra f.eks. hiv, eller 2) de kan inficere kimbanten i et dyr, sætte sig ind i en kønscelles kromosomer og derefter gives videre til afkom og afkommets afkom som en del af artens DNA. Det sidste kaldes endogene retrovirus. Disse latente virus kan så på et senere tidspunkt – ofte mange generationer senere – bryde ud af kromosomet og initiere en smitteproces i værten.

Mennesket har mange endogene retrovirus. Vi kender ca. 100.000 retrovirale sekvenser fra sekventeringen af det humane genom [1]. De fleste af disse endogene virus er groft ødelagte, men ca. 50 har mulighed for at kode for et viralt protein [2]. Blandt disse er humant endogen retrovirus (HERV)-Fc1, et virus der også omtales senere. HERV-Fc1 trængte ind i kønscellen hos en forfader (eller -moder) til mennesket for 10-15 millioner år siden. Det ved vi, for præcis det samme virus findes i både mennesket, chimpansen og gorillaen, men ikke i orangutangen [3]. Det må derfor være kommet til, efter at orangutangen udskilte sig fra de andre menneskeaber, men før disse splittedes yderligere op.

De fleste humane endogene virus er som nævnt defekte, dvs. at de har fejl i et eller flere gener [2, 4]. Tiden og en decideret sjusket RNA til DNA-kopiering har sørget for det. Men retrovirus har en anden egenskab: De er gode til at dele. Dette kan finde sted på to forskellige niveauer: komplementation og rekombination. Komplementation betyder, at der bygges viruspartikler, som indeholder proteiner fra flere virus.

Rekombination betyder, at der dannes nyt virusafkom, som i deres gener kombinerer egenskaber fra flere forskellige retrovirus. Begge processer foregår, så snart to slags retrovirus gror i den samme celle. Man kan således let forestille sig, at to eller flere endogene virus tilsammen kan lave et smitsomt virus og starte en infektionsproces i værtsorganismen. Det er det, vi tror, er sket ved de autoimmune sygdomme.

DET BYGGER PÅ FØLGENDE

Først og fremmest findes der en række dyresygdomme, som ligner humane autoimmune sygdomme, og som er fremkaldt af retrovirus. Den klassiske er fårets »visna«. Ordet kommer fra islandsk og hentyder direkte til, at fårene »visner«. Denne sygdom er fremkaldt af et hivlignende virus kaldet visnavirus. Sygdommen fører til lammelser og en særlig slags lungebetændelse [5]. Et andet eksempel kommer fra undersøgelser af nogle californiske mus, som lever nær søen Lake Casitas. Disse mus er fyldt med et særligt retrovirus, og de fleste får bagbenslammelser [6]. Denne sygdom kan man overføre til laboratoriemus ved at smitte dem med Lake Casitas-virus. Det viser sig også, at den humane sygdom, som kaldes tropisk spatisk paraparese (TSP) og minder en del om primær progressiv multipel sklerose, forårsages af human T-celleleukæmivirus. Sygdommen forekommer især i Afrika, Caribien og Japan. De fleste smittede går fri af sygdommen, mens nogle får leukæmi eller TSP [7]. Endelig kan hiv give symptomer i centralnervesystemet [8]. Der er således ikke tvivl om, at retrovirus kan fremkalde animalske og humane sygdomme, som ligner de autoimmune. Vi forstår ikke mekanismen, men faktum er, at det sker.

HVAD MED DE KENDTE AUTOIMMUNE HUMANE SYGDOMME?

Ved de autoimmune sygdomme, som for eksempel multipel sklerose, type 1-diabetes og leddegigt, angriber immunsystemet kroppens egne celler. Der er ikke noget, der tyder på, at disse sygdomme er smitsomme. Kunne endogene virus så forårsage sygdommene? Sygdommene har helt tydeligt en genetisk komponent. Hvis én enægget tvilling får sklerose, er der 25% risiko for, at den anden også får det. Det er otte gange højere end risikoen hos toæggede tvillinger [9]. Men spørgsmålet er, om retrovirus indgår. Man har i mange år

FAKTABOKS

- ▶ Endogene virus er retrovirus, som er integreret i værtens kromosomer.
- ▶ Mennesket har mange endogene virus.
- ▶ Endogene virus er associeret med multipel sklerose, type 1-diabetes og leddegigt.
- ▶ Hiv-inficerede, der behandles med antiretrovirale stoffer, har nedsat risiko for at få multipel sklerose.
- ▶ Man bør foretage kliniske undersøgelser af, om antiretrovirale stoffer kan forhindre sklerose.

kunnet isolere retroviruspartikler fra patienter med sklerose [10], men det kan være, at de bare findes hos dem og ikke har noget med sygdommen at gøre; menneskets genom er fuldt af retrovirus. Det ultimative eksperiment, der kunne give et svar, ville være at smitte nogle raske personer og se, om de blev livsvarigt syge, men det kan man selvfølgelig ikke af etiske årsager.

Vi valgte at gå en anden vej: genetikken. Hvis bestemte genvarianter er af betydning for sygdomsudviklingen, skal disse varianter findes hyppigere blandt patienterne end blandt raske. Ikke nødvendigvis meget, men nok til, at man kan se det, når man studerer DNA fra hundredvis af patienter og kontrolpersoner. Det findes der teknikker til. For at gøre det hele overkommeligt traf vi yderligere to beslutninger: 1) Vi ville i første omgang koncentrere os fuldstændigt om retrovirusgener, altså de endogene virus, og 2) vi ville koncentrere os om de særlige endogene virus, som med lidt held kunne levere et protein, altså ca. 50. Dette var ud fra en forestilling om, at dannelsen af infektiøs virus var vigtig.

MULTIPEL SKLEROSE

Vi valgte fire markører for hver af de 50 endogene virus med proteinkodende potentiale og begyndte med sklerose. Det gav øjeblikkeligt positive resultater. En markør nær det endogene virus, som hedder HERV-Fc1 og er lokaliseret på X-kromosomet, var hyppigere hos patienterne end hos kontrolpersonerne [11]. Vi gentog forsøgene med yderligere tre patientkohorter og kunne genfinde resultatet hos to af dem. Siden har en anden gruppe fundet det samme i Spanien [12]. Når vi inddelte patienterne efter, hvilken slags sklerose de havde, var associationen stærk med *relapsing/remitting* sklerose, tålelig med sekundær progressiv sklerose og ikke-eksisterende med primær progressiv sklerose [13]. Den sidste sygdom var således også hos os noget andet.

Der var bare et problem: HERV-Fc1 har kun et funktionelt gen, kaldet *env*. De andre to, *gag* og *pol*, er ødelagte. Det kunne vi se på sekvensen. Så der måtte være en hjælper. Efter nogen søgen fandt vi den, HERV-K13 på kromosom 19. Denne har tilsyneladende funktionelle *gag*- og *pol*-gener. Dens markører er associerede med skleroserisikoen, om end ikke så kraftigt som HERV-Fc1, og i en statistisk test viste markørerne kraftig synergi med HERV-Fc1-markøren i forbindelse med sygdommen [2]. Det betyder, at de to virus på en eller anden måde hjælper hinanden (Figur 1).

Man har i mange år vidst, at det genkompleks, som kaldes MHC og er af central betydning for immunforsvaret, spiller en vigtig rolle for sklerose. Vi kunne nu vise, at markører for de to virus og MHC forstærker hinanden i sklerose [2]. Vi har også kunnet vise, at markørerne vekselvirker med det gen, som hedder *TRIM5* [14]. Dette er et humant gen, som hæmmer virus' ind-

trængen i celler i forbindelse med infektion. Dette bekræfter indirekte, at virus gror i patienterne.

Vi har derudover undersøgt, om der var mere af disse virus i hvide blodceller og plasma fra patienter med sklerose end i tilsvarende fra kontrolpersoner. Det var der faktisk, om end det varierede en del hos patienterne. Vi kunne også associere HERV-Fc1-mængden med tiden siden sidste angreb. Værdierne var højest hos patienterne i det første halvår efter et angreb [15]. Desværre findes der ikke målinger, der er foretaget inden angrebene.

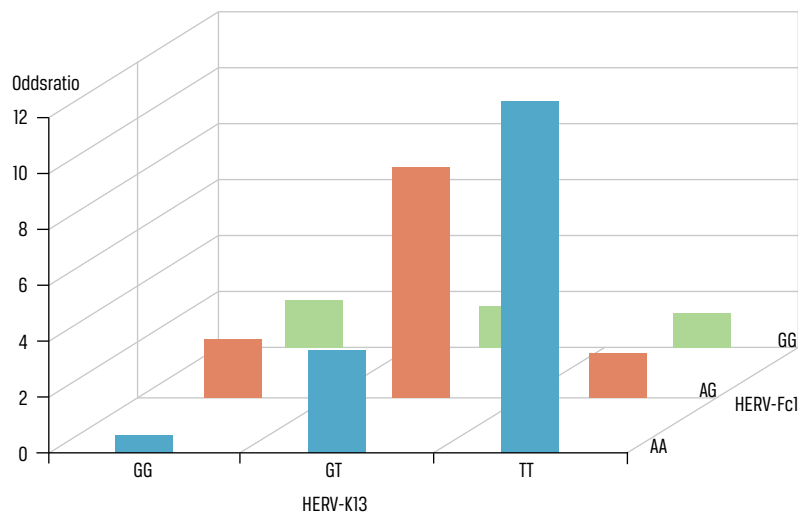
DIABETES OG LEDDEGIGT

Vi undersøgte også to andre autoimmune sygdomme: type 1-diabetes og leddegigt. Ved begge sygdomme kunne vi identificere sæt af endogene retrovirus, som var associerede med sygdommene, og inden for hvert sæt vekselvirkede de kraftigt. Ved type 1-diabetes var det to virus fra HERV-K-familien, ved leddegigt var det et andet medlem af HERV-K-familien, en fra HERV-H-familien og igen HERV-Fc1 [2]. Forskellige sæt af virus syntes således at spille en rolle i de forskellige sygdomme. I alle tre tilfælde fandt vi association med og synergi mellem forskellige virusrelaterede loci. Det er vanskeligt at forstå, medmindre virus bidrager til sygdommene.

Disse observationer blev foretaget hos fokuserede skandinaviske populationer, men associationen af HERV-Fc1 med sklerose er blevet gentaget hos to ud af tre spanske populationer [12]. Den population, som

FIGUR 1

Synergi af markører nær to endogene retrovirale loci.



HERV-Fc1 er et viralt locus på kromosom X. HERV-K13 er et viralt locus på kromosom 19. AA, AG og GG; GG, GT og TT angiver de enkelte genotyper for markørerne. Oddsrationen er den estimerede relative risiko for at få sygdommen, hvis man har de enkelte genotyperkombinationer.

ikke viste association, var fra den sydlige region af Spanien, hvor ikkeeuropæisk etnisk indflydelse er kraftigst. Der kan således meget vel være etniske forskelle i vores fund.

POTENTIEL KONFLIKT

Der er to nutidige syn på genetiske effekter ved multipel sklerose: Sygdommen kan være resultatet af mange små variationer i et stort antal gener [16], eller den kan være et resultat af få drastiske ændringer. Vi hælder til den sidste model. Der er en hel del spændstighed i biologiske systemer, og generelt er systemerne i stand til med held at absorbere mindre variationer. Selvfølgelig kan man påkalde sig kaosteorier, imidlertid er biologiske systemer generelt ikke kaotiske, men stærkt strukturerede. Vi tror, at en fundamental ændring af systemet er nødvendig, f.eks. ved mutationer eller virale effekter. Dette leder naturligt til teorien om nogle få vigtige gener.

På et teknisk niveau er der ingen uenighed. Vi har med vilje koncentreret os om retrovirus. *Sawcer et al* [16] anvendte Illuminachips. Især de tidlige generationer af disse chips har relativt dårlig repræsentation af multikopisekvenser, såsom retrovirus. De kunne med lethed have overset en retroviral effekt. Ydermere undersøgte *Sawcer et al* ikke X-kromosomet og udelod derved HERV-Fc1.

Vi observerede 10-40 fold højere oddsratioer end *Sawcer et al*, men de undersøgte betragteligt flere tilfælde og opnåede lavere p-værdier. Begge sæt resultater kunne være rigtige.

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Hvis man antager, at virus gror i patienterne, og at det medvirker til sklerose og de andre sygdomme, burde man kunne hæmme sygdommene med antiretrovirale stoffer. Der er blevet udviklet mange sådanne stoffer mod hiv. Der er for nylig publiceret en rapport om en patient, som havde både hiv og sklerose. De to sygdomme sameksisterede i patienten, og han havde af og til attackes. Så valgte hans læger at give ham intens anti-hiv-behandling (antiretrovirale stoffer); derpå forsvandt attackerne og har ikke vist sig i 12 år [17].

Det fik os til at spørge, om patienter med hiv, som jo næsten alle behandles med antiretrovirale stoffer, sjældnere har sklerose end andre. En dansk registerundersøgelse bekræftede nærmest, at dette var tilfældet. Der skulle have været 3,5 nye tilfælde af sklerose blandt patienter med hiv i Danmark i perioden 1994-2011. Der var kun et [18]. Problemet var, at tallene var så små, men i en større engelsk undersøgelse har man siden bekræftet, at risikoen for sklerose var signifikant nedsat blandt patienter med hiv [19]. Det kan man så udlægge på to måder: Enten forhindrer hiv selv sklerose, f.eks. ved at virke immunsuppressivt, eller også

gør medicinen det. På grund af vores mange resultater med virus tror vi på den sidste mulighed.

HVOR SKAL VI HEN HERFRA?

For at undersøge sammenhængen nærmere vil afprøvelse af antivirale stoffer til behandling af sklerose i kontrollerede kliniske undersøgelser være essentiel. Dernæst vil vi meget gerne forstå, hvordan retrovirus indgår i autoimmunitet. Vi har den hypotese, at der i mange mennesker findes autoimmune lymfocytter, men at de er lukket effektivt ned, så de ikke formerer sig. På en eller anden måde får virus dem lokket til at blive mange og angribe *target*-vævet, i tilfældet sklerose hjernecellerne, ved type 1-diabetes insulincellerne i bugspytkirtlen og ved leddegigt ledvævet. Holder hypotesen? Det kan kun tiden vise.

HERV i forbindelse med sklerose er for nylig blevet beskrevet i et par review [20, 21]. Denne artikel er baseret på tidligere arbejder [22].

SUMMARY

Bjørn A. Nexø, Sara B. Jensen, Bettina Hansen & Magdalena J. Laska:

Endogenous retroviruses are associated with autoimmune diseases

Ugeskr Læger 2016;178:V12150980

Retroviruses can be transmitted in two fundamentally different ways: 1) They can be horizontally transmitted as infectious virus, or 2) they can integrate in the germ line and be transmitted to offspring and the offspring's offspring as DNA. The latter is called endogenous viruses. The mode of transmission is called vertical. Viral variants of importance for development of disease must be more frequent among diseased persons than among healthy individuals. Multiple sclerosis, diabetes and rheumatoid arthritis are all associated with sets of endogenous retroviruses but not the same sets. If a virus grows and this contributes to disease, one should be able to alleviate disease with antiretroviral drugs. We call for clinical trials to elucidate this issue.

KORRESPONDANCE: *Bjørn A. Nexø*. E-mail: nexo@biomed.au.dk

ANTAGET: 12. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. juni 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Dette arbejde blev støttet af Lundbeckfonden, Scleroseforeningen og Jaschafonden.

LITTERATUR

1. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/index.shtml (15. apr 2016).
2. Nexø BA, Villesen P, Nissen KK et al. Are human endogenous retroviruses triggers of autoimmune diseases? *Immunol Res* 2016;64:55-63.
3. Benit L, Calteau A, Heidmann T. Characterization of the low-copy HERV-Fc family: evidence for recent integrations in primates of elements with coding envelope genes. *Virology* 2003;312:159-68.
4. de Parseval N, Lazar V, Casella JF et al. Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of the genes with coding capacity for complete envelope proteins. *J Virol* 2003;77:10414-22.

5. Thormar H, Siguradottir B. Growth of visna virus in primary tissue cultures from various animal species. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1962;55:180-6.
6. Gardner MB. Genetic control of retroviral disease in aging wild mice. *Genetica* 1993;91:199-209.
7. Gessain A, Barin F, Vernant JC et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407-10.
8. Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* 2015;45:1-12.
9. Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1623-34.
10. Haahr S, Sommerlund M, Møller-Larsen A et al. Just another dubious virus in cells from a patient with multiple sclerosis? *Lancet* 1991;337:863-4.
11. Nexø BA, Christensen T, Frederiksen J et al. The etiology of multiple sclerosis: genetic evidence for the involvement of the human endogenous retrovirus HERV-Fc1. *PLoS One* 2011;6:e16652.
12. de la Hera B, Varadé J, García-Montojo M et al. Human endogenous retrovirus HERV-Fc1 association with multiple sclerosis susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90182.
13. Hansen B, Oturai AB, Harbo HF et al. Genetic association of multiple sclerosis with the endogenous retrovirus HERV-Fc1: analysis of disease subtypes. *PLoS One* 2011;6:e26438.
14. Nexø BA, Hansen B, Nissen KK et al. Restriction genes for retroviruses influence the risk of multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e74063.
15. Laska MJ, Brudek T, Nissen KK et al. Expression of HERV-Fc1, a human endogenous retrovirus, is increased in patients with active multiple sclerosis. *J Virol* 2012;86:3713-22.
16. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-9.
17. Maruszak H, Brew BJ, Giovannoni G et al. Could antiretroviral drugs be effective in multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2011;18:e110-e111.
18. Nexø BA, Pedersen L, Sørensen HT et al. Treatment of HIV and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2013;24:331-2.
19. Gold J, Goldacre R, Maruszak H et al. HIV and lower risk of multiple sclerosis: beginning to unravel a mystery using a record-linked database study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:9-12.
20. Christensen T. HERVs in neurologic disease. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2016;124:116-26.
21. Nissen KK, Laska MJ, Hansen B et al. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis-new pieces to the puzzle. *BMC Neurol* 2013;13:111.
22. Nexø BA, Jensen SB, Hansen B et al. Er endogene virus medvirkende til autoimmune sygdomme? *Best Practice* 2015;31:34-8.