



Af Mette Bertelsen og Hanne Jensen

# Genterapi til behandling af patienter med arvelige nethindesygdomme

*De arvelige nethindesygdomme er en kompleks og sammensat gruppe af sygdomme, og den hyppigste årsag til svagsynethed og blindhed hos børn og unge.*

Disse børn og unge har tidligere ikke kunnet behandles for deres synshandicap, som de har måttet leve med, men flere af disse tilstande er i dag genstand for aktive behandlingsforsøg, hvor genterapi er et af de førende og mest lovende tiltag. Øjet har unikke egenskaber, der gør det særligt egnet til genterapi, hvorfor det er blevet frontlinjeområde med hensyn til humane behandlingsforsøg med genterapi.

## Det diagnostiske og genetiske spektrum af retinale dystrofier

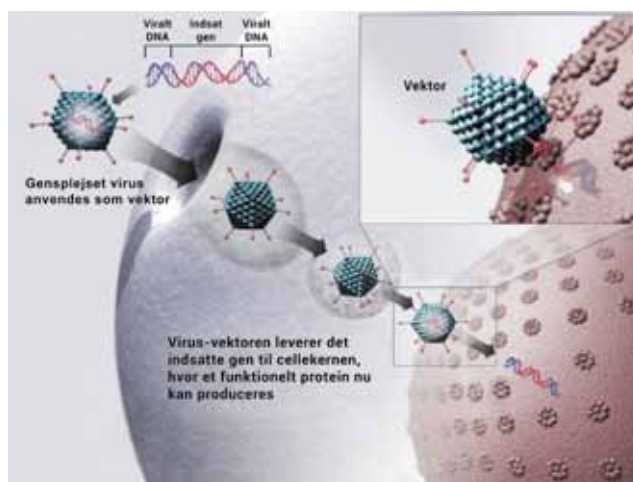
Retinale dystrofier er betegnelsen for en bred gruppe af arvelige degenerative nethindesygdomme, der har overlappende fæno- og genotyper og varierer med hensyn til debut og sygdomsforløb, men er overvejende karakteriseret ved et langsomt tab af fotoreceptorer. Den mest udbredte form, retinitis pigmentosa (RP), kendetegnes ved en debut med tab

af stave og påvirket nattesyn, der senere udvikler sig til et gradvist tab af tappe og en koncentrisk synsfeltsindskrænkning (Figur 1). Sygdommene er ofte isoleret til øjet, men for en del patienter rammes også andre organer og på nuværende tidspunkt kendes over 30 syndromer. Dertil kommer en stor gruppe af patienter med fortsat ukendte sygdomsårsager. Der findes i øjeblikket over 165 kendte gener, hvori mutationer kan føre til retinal dystrofi, (1) hvilket dog stadig kun forklarer omkring halvdelen af de tilfælde, der gennemgår genetisk udredning. Mange gener kan være involveret i flere af de forskellige kliniske undertyper, og omvendt kan samme kliniske diagnose skyldes mutationer i flere forskellige gener. For den enkelte patient vil det dog ofte kun være en defekt i et enkelt gen, der forklarer sygdommen, og derfor betegnes langt størstedelen som monogene sygdomme. Inden for spektret af retinale dystrofier forekommer alle typer af arvegange, det vil sige autosomal recessiv, autosomal dominant, x-bunden og mitokondriel. For størstedelen af patienterne kendes kun ét familiemedlem, og hvis ikke man kender den genetiske årsag, kan man ofte ikke sige med sikkerhed hvilken arvegang, der er gældende.



*Figur 1: Fundus-billede af en 48-årig mand med klassisk autosomal recessiv retinitis pigmentosa med retinal degeneration, benlegeme pigmenteringer og afsmalnede blodkar.*

Figur 2: Illustrativ fremstilling af princippet for genterapi ved anvendelse af virus som vektor (ref: National Institutes of Health, USA)



### Praktisk udførelse af genterapi rettet mod nethinden

For størstedelen af familier med kendt arvegang foregår nedarvingen recessivt, hvor det muterede gen ofte resulterer i enten et defekt protein eller en manglende produktion af et protein (loss-of-function) med afgørende betydning for nethindens funktion (e.g. ion-kanaler, fototransduktion, celle-struktur, vækst-faktorer, transskription, metabolisme, cellulær transport og peroxosomal funktion). (1) Fælles for alle genterapi-forsøg rettet mod de recessive lidelser er, at funktionen af det mutationsramte gen erstattes via et gensplejset virus. I laboratoriet fremstilles det svækkede gensplejede virus, så det kommer til at indeholde en rask kopi af det defekte gen. Herefter kan virus injiceres subretinalt typisk uden for macula i et lokaliseret område, hvorefter et nyt og funktionelt protein produceres og kan genoprette den manglende funktion (Figur 2). Øjet er som sagt særdeles velegnet til genterapi blandt andet på grund af dets lille og aflukkede størrelse, der gør det muligt at få relative små mængder gensplejset virus til at forblive længe i høj koncentration, og sammen med blod-retina barrieren minimerer det risikoen for systemisk påvirkning og aktivering af et immunrespons. På grund af øjets

lette tilgængelighed til at injicere og opdeling i strukturelle funktionelle enheder kan virus leveres målrettet og selektivt. Endvidere er de fleste celletyper stabile uden celledelinger, hvilket mindsker risikoen for malign transformation. (2)

For de familier med autosomal dominant arvegang vil det muterede gen ofte resultere i dannelsen af et defekt protein med en toksisk cellulær virkning (gain-of-function). Dette gør genterapien mere kompliceret, da det ikke er nok at erstatte funktionen, men også vil være nødvendigt at blokere den toxiske effekt.

### Aktive behandlingsforsøg

Det gen, hvor man er kommet længst med genterapiforsøg, kaldes RPE65, hvori mutationer kan medføre Lebers kongenitte amaurose, en medfødt retinal degeneration typisk kombineret med nystagmus og hypermetropi. Det er flere år siden, man første gang påviste en effekt ved dyreforsøg, hvor man behandlede hunde med retinitis pigmentosa og fandt, at de efterfølgende kunne navigere rundt ved synets hjælp. De seneste år har flere humane fase I og II forsøg fundet sted primært i England og USA, hvor forsøgspersonerne har opnået en bedring af især synsfelt og orienteringsevne. (3) Efterfølgende er andre gener blevet genstand for ak-

tive genterapi-forsøg. Heriblandt kan nævnes CHM-genet, hvor mutationer medfører Chorioideremia, en X-bundet degeneration af choriocapillaris, fotoreceptorer og pigmentepithel, MYO7A-genet, der medfører Usher syndrom, hvor RP er kombineret med hørenedsættelse og ABCA4 genet, der blandt andet medfører Stargardt sygdom med degeneration af primært macularegionen. En yderligere række humane forsøg med andre gener er under opstart, hvor effektive genterapi-modeller allerede er etableret i dyremodeller. (3,4)

Der er stadig store udfordringer med at justere teknikken samt at dokumentere at det er en sikker behandling, før genterapi rettet mod retinale dystrofier kan blive en tilgængelig og godkendt behandling. De kliniske forsøg er for øjeblikket fortsat primært rettet mod enkelte gener og dermed afgrænset til mindre grupper af patienter. Men med lovende resultater fra humane fase I og II behandlingsforsøg er store skridt taget i retningen mod et nyt behandlings-princip for en gruppe af hidtil ubehandlelige sygdomme, der udgør en betydelig årsag til synshandicap hos børn og unge.

[www.oftalmolog.com](http://www.oftalmolog.com)

## Litteratur

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Sep;29(5):335-75.
2. Sahel JA, Roska B. Gene therapy for blindness. *Annu Rev Neurosci.* 2013 Jul 8;36:467-88.
3. Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2009 Nov 7;374(9701):1597-605.
3. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358:2231-9.
4. Sundaram V, Moore AT, Ali RR et al. Retinal dystrophies and gene therapy. *Eur J Pediatr* 2012;171:757-65.