Virala vs. Icke-virala Metoder i *in vivo* Genterapi

Svanhildur Olafsdottir

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2017

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Miljontals människor världen runt kämpar med olika typer av ärftliga samt förvärvade genetiska sjukdomar varje dag. I framtiden kan genterapi vara ett alternativ som botemedel mot dessa sjukdomar. Genterapi är en behandling som innebär introduktion av externt DNA till celler i syfte att bota sjukdomen. Vid introduceringen behövs ett hjälpverktyg för att överstiga cellens naturliga skydd, cellmembranet. Dessa verktyg är oftast i form av vektorer, som kan vara antingen virala eller icke-virala. Detta innebär att vi kan använda oss av virus som HIV och herpes samt av icke-virala partiklar som liposomer, fettlösliga partiklar, för att introducera terapeutiskt DNA i målceller hos patienter i syfte för att bota eller förbättra en sjukdom.

Genterapi – Introducering av främmande DNA till celler i kroppen

Människokroppen består av trilliontals celler. Varje cell innehåller genetiskt material i form av DNA, som kodar för produktion av olika proteiner beroende på cellens roll i kroppen. Vid vissa tillfällen kan det uppstå fel i DNAt, det kallas för mutationer, vilket kan leda till producering av icke-funktionella proteiner som kan orsaka sjukdomar. Dessa mutationer kan vara medfödda eller uppkomma senare i livet. Det kan vara väldigt svårt att hitta ett botemedel mot dessa. En av de lösningar som forskare kommit fram till är genterapi. Begreppet genterapi är ganska brett men principen är att ”sätta in” friskt DNA i cellen istället för det muterade DNAt, och på så sätt kunna behandla en sjukdom. Det kan vara väldigt knepigt att ”stoppa in” främmande DNA i celler eftersom cellmembranet, det yttersta lagret på cellen, inte släpper igenom vad som helst. Därför har forskare kommit fram till verktyg som kan användas vid introduceringen, oftast i form av vektorer. Dessa introduceringsvektorer kan vara virala eller icke-virala.

Virala vektorer är naturligt förekommande virus, såsom HIV och herpes, som har blivit konstruerade med en terapeutisk gen samt modifierade så att de inte har sin ursprungliga patogena funktion. Dessa används som ett slags fordon som transporterar det främmande DNAt in i cellen. Stort fokus i forskning har legat på att förstå den molekylära grunden för hur virus och virala vektorer interagerar med patienter. Olika biverkningar kan uppkomma vid användning av virala vektorer, såsom toxicitet. En av de största utmaningarna är att kringgå immunförsvaret, eftersom virus är en patogen som människokroppen har utvecklat skydd mot. Fördelen med att använda virala vektorer vid genterapi är att de ger effektiv behandling eftersom vektorerna kan inkorporera det främmande DNAt in i patientens celler naturligt.

För att undvika de oönskade biverkningarna och igångsättning av immunförsvaret har forskare utvecklat icke-virala vektorer, såsom fettlösliga partiklar, som kallas liposomer. Dessa kan vara lättare att framställa än virala vektorer samt att de ger möjligheten för introducering av större DNA till cellen. Dock ger icke-virala vektorer lägre introducerings

effektivitet än virala vektorer. Detta beror på kunskapsbrist om interaktionerna mellan ett icke-viralt komplex och patientens cellkomponenter.

Både virala och icke-virala metoder i genterapi har fördelar och nackdelar. Det är svårt att avgöra vilken metod som är den bästa, utan man måste utvärderas utifrån vilken sjukdom som ska behandlas och vilka genmodifieringstekniker som ska användas. Mer kännedom bakom sjukdomarna och behandlingsteknikerna ger oss fördel i kampen mot det som förr i tiden ansågs vara obotligt. Med ett förbättrat introduceringssystem, både viralt och icke-viralt, kan genterapi eventuellt bli lika vanligt alternativ som läkemedelsbehandling.

Mer information

Naldini, Blömer U, Gallay P, Ory D, Mulligan R, Gage FH, Verma IM, Trono D. 1996. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. Science (New York, NY) 272: 263–267.

Olafsdottir S. 2017. Virala vs. Icke-virala Metoder i *in vivo* Genterapi. Självständigt arbete, Biologi, Uppsala universitet.

Villate-Beitia, Puras G, Soto-Sanchez C, Agirre M, Ojeda E, Zarate J, Fernandez E, Luis Pedraz J. 2017. Non-viral vectors based on magnetoplexes, lipoplexes and polyplexes for VEGF gene delivery into central nervous system cells. International Journal of Pharmaceutics 521: 130–140.