

Retrovirus

Virus er ikke levende organismer. De er i grenseland mellom det å være en samling gener og en organisme. Retrovirus er en gruppe virus som kan tilbringe en kortere eller lengre tid som en del av vårt arvemateriale. Denne virustypen kan gi alvorlige sykdommer som kreft eller AIDS, samtidig som retrovirus-DNA utgjør omtrent 8 % av vårt arvemateriale.

Sissel Rogne

Virus er ikke levende organismer i vanlig forstand og er avhengig av celler for å kunne formere seg. Enkelte virus er til og med avhengig av at andre virus (såkalte hjelpevirus) er til stede og bidrar med komponenter til virusproduksjonen. Det finnes tusenvis av forskjellige virustyper med varierende størrelse og utseende. De minste består av bare et DNA-molekyl på noen hundre basepar, mens de største er komplekse partikler med proteinkapsler eller membraner rundt et arvemateriale på flere hundre tusen basepar.

Forskjellige virus angriper vanligvis forskjellige celletyper. Mange virus er i

tillegg artsspesifikke, det vil si at de bare kan formere seg i bestemte celletyper i mennesket, dyr, planter eller bakterier. Dette kan skyldes at de er avhengig av helt spesielle reseptorer (proteiner på cellenes overflate) for å kunne komme inn i dem eller av spesielle prosesser i cellene for å formere seg der.

Alle levende celler på jorden har DNA som sitt arvemateriale. Men det finnes grupper av virus som benytter RNA (et enkelttrådet molekyl med byggestenene ACGU som er komplementært til DNA) som sitt arvemateriale. Ikke nok med det,

en rekke variasjoner eller kombinasjoner av RNA- og DNA-tråder er i bruk som arvemolekyler hos virus (se faktaboks). Det som gjør virus så fascinerende og utfordrende er at de er i grenseland mellom å være en samling av noen få gener og å være organismer. Det finnes relativt få virksomme medisiner mot virus. For å kunne bekjempe en virusinfeksjon nytter det for eksempel ikke med noen form for antibiotika. Antibiotika virker bare mot bakterier. Virus kan derfor bli svært farlige om ikke immunsystemet selv greier å bekjempe infeksjonen. Her skal vi se nærmere på en

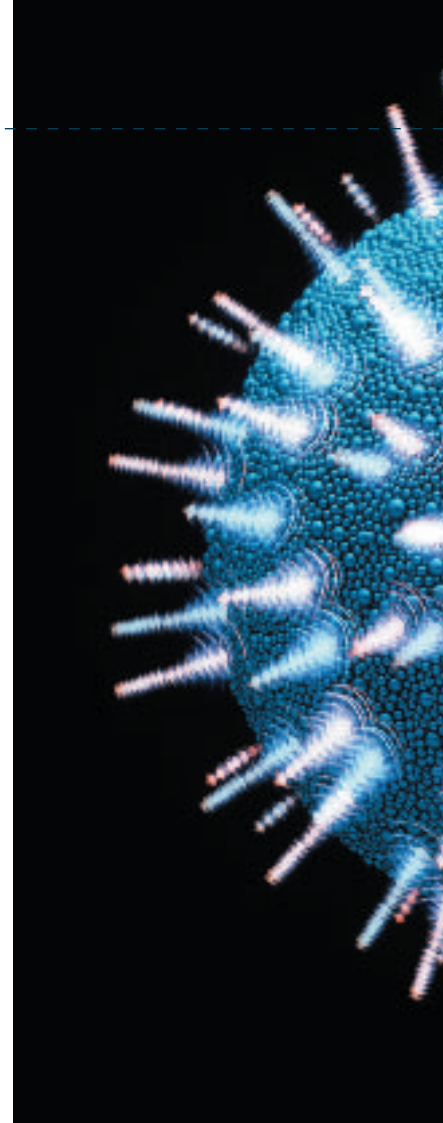


Foto: © Michael Freeman/CORBIS

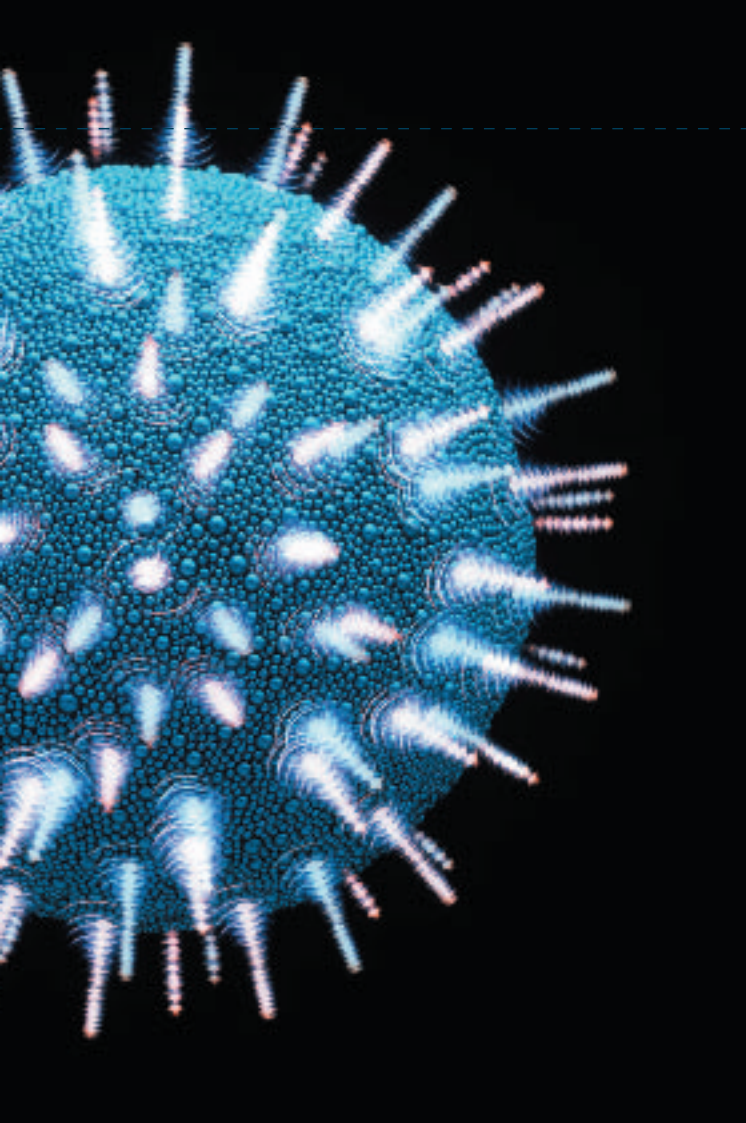
gruppe virus, retrovirus (se faktaboks), fordi virus i denne gruppen tilbringer kortere eller lengre tid i våre egne kromosomer, og fordi det er så lite kunnskap om hvorledes kroppen forsøker å bekjempe retrovirusinfeksjoner. Dette spørsmålet er spesielt aktuelt siden HIV (human immunodeficiency virus) er et retrovirus som gir AIDS. HIV angriper og formeres i spesielle celler i immunsystemet vårt, en gruppe hvite blodlegemer kalt T-celler (se faktaboks side 22).

Formering av retrovirus

Å vite hvordan virus formerer seg er nødvendig for å kunne utvikle medisiner som innvirker direkte på virusets formerings-

Klassifisering av virus på bakgrunn av type arvemateriale

- I: Dobbelt-trådet DNA (Adenovirus; Herpesvirus; Poxvirus, etc.)
- II: Enkelt-trådet (+)sense DNA (Parvovirus)
- III: Dobbelt-trådet RNA (Reovirus; Birnavirus)
- IV: Enkelt-trådet (+)sense RNA (Picornavirus; Togavirus, etc.)
- V: Enkelt-trådet (-)sense RNA (Orthomyxovirus, Rhabdovirus, etc.)
- VI: Enkelt-trådet(+)sense RNA med DNA mellomfase i livssyklus (Retrovirus)
- VII: Dobbelt-trådet DNA med RNA mellomfase (Hepadnavirus)



HIV-virus (human immunodeficiency virus) er et retrovirus som muterer raskt og dermed ofte unnslipper immunsystemet vårt.

prosesser, uten samtidig å ødelegge cellene våre. Siden det finnes så mange virus typer, kreves "skredersøm" av medisinene. Retrovirus har enkelttrådet RNA som sitt arvebærende molekyl. En del av RNAet fra viruset koder for det svært interessante enzymet revers transkriptase (se faktaboks side 22). Revers transkriptase er i stand til å lage en DNA-tråd med utgangspunkt i RNA slik at vi får et hybrid-molekyl med én RNA-tråd og én DNA-tråd. Ved deretter å fjerne den opprinnelige RNA-tråden og erstatte den med en DNA-tråd, blir det dannet et dobbeltrådet DNA-molekyl som kan gi opphav til nye virusproteiner og nye virus med

RNA som arvestoff. Revers transkriptase er et unøyaktig enzym slik at nye virus ofte blir noe forskjellige fra sitt opphav. Dette er en av årsakene til at det er så vanskelig å lage gode vaksiner som fungerer i flere år mot disse virusene.

Virus i våre kromosomer
En av særegenhetene til retrovirus er at virus-DNA integreres i arvematerialet vårt. Her kan det bli liggende latent (uvirksomt), men kan aktiveres ved enkelte påvirkninger slik at ny infeksjon kan bryte ut. (Et velkjent virus som ikke må forveksles med retrovirus, men som også kan aktiveres av miljøpåvirkninger, som for eksempel sterkt sollys eller forkjø-

lelse, er en herpes simplex-type som gir munnsår. Herpes simplex er et dobbeltrådet DNA-virus som også kan integreres i vårt eget arvemateriale.)

Selve inkorporeringen av virus i arvematerialet vårt kan forstyrre base-rekkefølgen i et gen, eller føre til at de regulatoriske DNA-sekvensene ikke kommer i riktig rekkefølge. Dermed kan man i verste fall utvikle kreft eller annen sykdom som følge av at genene våre ikke virker slik de skal. Menneskets arveanlegg er i dag kartlagt. Det samme gjelder også mer enn 1100 virusgenomer. Ved å sammenligne virusgenomene med menneskets, finner man at omtrent 8 % av menneskets arvemateriale har sitt opphav fra nettopp retrovirus.

Retrovirus i genterapi

At retrovirus har den egenskapen at de kan bli en del av vårt arvemateriale, kan utnyttes til noe konstruktivt. Ved å sette inn nye gener i retrovirus kan disse brukes til å overføre gener til våre egne kromosomer. For pasienter med alvorlig sykdom som skyldes et ødelagt gen, kan slike genmodifiserte retrovirus bli benyttet i genterapi. Problemet med genterapi har nettopp vært å sikre stabil inkorporering av nye gener i cellene, samt å sørge for at disse reguleres på en korrekt måte. Selv om virus representerer en effektiv måte å få nytt DNA inn i cellene på, har denne metoden også noen av de ulemper som man ser ved virusinfeksjon; immunsystemet forsøker å fjerne celler med virus og dermed også mulighet for

genterapi. I tillegg er det også her risiko for kreft ved at det nye DNAet inkorporeres på et uegnet sted i arvematerialet vårt.

Den vanligst brukte retrovirusvektoren har sin opprinnelse i museleukemivirus, Moloney murine leukaemia virus (Mo-MLV). Fordi den genmodifiserte vektoren mangler de sekvensene som koder for både revers transkriptase og kappeproteinene, kan det her ikke dannes viruspartikler. I tillegg er sekvensen (kalt psi) som sørger for at virusets arvemateriale blir pakket i en proteinkappe, fjernet, slik at dersom det skulle være andre virus til stede som bidrar med disse komponentene, fås ikke nye infeksjon med det genmodifiserte viruset fordi arvematerialet ikke ville pakkes inn i kappen.

Lentivirus er en underklasse retrovirus som formerer seg i både delende og hvilende celler. Det er mange cellyper som deler seg svært sjelden, og som derfor ikke infiseres av virus som bare kan infisere celler som vokser og deler seg. Lentivirus har flere gener enn "vanlige" retrovirus og er betydelig mer kompliserte. Siden de modifiserte lentivirusene som benyttes til utprøvnig av genterapi, delvis har sin opprinnelse fra HIV, sier det seg selv at sikkerhetsaspektet er viktig. Mange viktige deler av virusets arvemateriale er derfor fjernet ved hjelp av genteknologi.

Retrovirus og immunsystemet vårt

Vårt meget komplekse immunsystem tar seg av de fleste virusinfeksjoner.

Dette gjøres vanligvis ved at spesialiserte celler, cytotoksiske T-lymfocytter, "patruljerer" kroppen for å se etter om det har dukket opp nye og fremmede proteiner på overflaten av kroppens egne celler. Dette er i så fall tegn på enten en virusinfeksjon eller at det har skjedd noe annet galt med cellen, som ved kreft. (Husk at kreft ikke er en ensartet sykdom. Det

finnes kreftformer som gir seg utslag i meget ulike sykdomsforløp. Daglig oppstår millioner av skader i arvestoffet vårt som potensielt kan gi kreftutvikling.) Dersom T-celle finner slike fremmede proteiner på overflaten av cellen, blir cellen ødelagt. Til tross for at mange faktisk får kreft, stopper immunsystemet vårt faktisk kreftutvikling eller

virusspredning i de aller fleste tilfeller.

Det ser imidlertid ut til at immunsystemet vårt sjelden greier å stoppe en retrovirusinfeksjon, eller gi oss langvarig immunitet. Det er dette som gjør retrovirus så farlig. Forklaringen er at virusene replikeres raskt, har meget høye mutasjonsrater og dermed endres raskt slik at de kan unnsnippe kroppens

immunforsvar. At kroppen vår stort sett greier også disse utfordringene, skyldes at vi har flere forsvarsmekanismer enn bare immunsystemet, nemlig forsvarsverk også inne i selve cellene.

Celleforsvar

Forskningens veier går ofte på kryss og tvers gjennom biologien. Et meget interessant biologisk fenomen,

Revers transkriptase

Historien om AIDS-utviklingen

Revers transkriptase er et "unøyaktig" enzym. Det oversetter ikke alltid korrekt (U-A, G-C). Dermed oppstår det feil eller mutasjoner under kopieringsprosessen fra RNA til DNA, som kan gi seg utslag i en litt endret proteinstruktur. For utviklingen av HIV-vaksiner har dette vært et stort problem; viruset forandrer seg hele tiden og så raskt at man kan studere evolusjonen i løpet av en 100-års periode.

En teori som er basert på de store sekvenslikhetene mellom HIV og dette virusets nærmeste slektninger, går ut på at HIV har utviklet seg fra tilsvarende virus hos sjimpanser, SIV (simian immunodeficiency virus). SIV gir ikke sykdom i aper eller hos mennesker. Men viruset kan ha mutert og blitt overført til mennesker for eksempel gjennom bitt og dermed ført til sykdom og spredning av viruset i en ny form.

Man har nå gått igjennom lagret biologisk materiale fra mennesker fra forskjellige deler av verden og sett hvorledes AIDS-epidemien har utviklet seg. Ved å studere forskjellene hos HIV i prøver fra mennesker fra forskjellige deler av verden, kan man følge de forskjellige utviklingslinjene til viruset. Et gjennombrudd i dette arbeidet kom da man sekvenserte virusmateriale funnet hos en afrikansk mann i 1959. Ved å studere virus-DNA fra denne mannen, kunne man anta at AIDS-epidemien var under full oppseiling allerede i 1959. Ved videre innsamling og analyse av materiale fra forskjellige pasienter har man nå regnet ut at spredningen av HIV begynte mellom 1915 og 1941, med det beste estimatet på 1931 i Afrika. Dermed åpnes mulighetene for å forstå mer av de historiske og sosial faktorer som har ligget til grunn for AIDS-epidemien.

Nobelpriser

Oppdagelsen av enzymet revers transkriptase ga oss et av de viktige verktøyene for utviklingen av genteknologien. Med oppdagelsen av enzymet måtte en også omskrive en av biologienes fundamentale læresetninger, nemlig den at informasjonsveien i cellene alltid går fra DNA via RNA til protein. Det har derfor blitt utdelt flere nobelpriser i medisin for viktige oppdagelser knyttet til retrovirus. David Baltimore og Howard Temin fikk nobelprisen i medisin i 1975 for at de uavhengig av hverandre oppdaget enzymet revers transkriptase i 1970. De ga oss forklaringen på hvordan RNA-virus oppformerer. I sin presentasjonstale ved nobelprisutdelingen påpekte professor Peter Reichard hvorledes deres forskning ikke bare viste hvordan retrovirus virket, men også hvorledes grensene mellom virus og gener viskes ut. Spesifikk genetisk informasjon som i millioner av år har vært en integrert del av våre kromosomer, kan plutselig bli født på nytt som en viruspartikkel.

Renato Dulbecco var tredjemann til å dele prisen i 1975. Han fikk den for å vise hvorledes virus kunne omdanne en normal celle til å bli en kreftcelle. Tidligere (i 1966) hadde Peyton Rous fått nobelprisen i medisin for hans arbeide med å vise at virus kan gi kreft. Retroviruset Rous sarkomvirus, RSV, er oppkalt etter ham. I 1970-årene ble det vist at dette viruset hadde et ekstra gen, et gen som ikke var nødvendig for oppformeringen av viruset, men som var avgjørende for om viruset skulle gi kreft. I 1989 fikk Harold Varmus og Michael Bishop nobelprisen for å vise at retrovirusets arvemateriale inneholdt et kreftfremkallende gen ("onkogenet" *v-Src*). Dette genet var i sin tid plukket opp fra en celle (det opprinnelige eller "proto-onkogene" *c-Src*). Nå bar viruset genet med seg videre som en del av sitt eget arvemateriale. Det viser at i tillegg til at det finnes virusgener i mennesket, finnes det også menneskegener i virus. I tilfellet RSV er det et kreftgen (onkogen) som bringer celleveksten ut av kontroll.

som senere viste seg å være en forsvarsmekanisme mot retrovirus, ble oppdaget da man forsøkte å lage mer fargerike petuniablomster. Ved å sette inn flere kopier av et gen som koder for ett av nøkkelenzymene i pigmentsyntesen (chalcon syntetase), forventet forskerne sterkt purpurfargede blomster. Isteden dukket det opp hvite eller hvitstripete blomster. Det virket som om fargegenene helt eller delvis var blitt skrudd av. Forklaringen viste seg å være at det ble dannet små dobbelttrådede RNA-fragmenter som forstyrret det naturlige mRNA i cellene og faktisk varig skrudde av de respektive genene. De fikk derfor navnet siRNA, short interfering RNA. Denne kunnskapen kunne benyttes på en kreativ måte innen genteknologien; siRNA ble raskt et hendig verktøy for systematisk å skru av eller inaktivere gener, "gene silencing". Dermed kunne man lettere forstå hva slags effekt et gen har på en organismes utvikling og funksjon.

Denne mekanismen for inaktivering av gener er trolig en av de viktige mekanismene i forsvaret mot nettopp retrovirus. Dette gjelder både i fasen hvor virusets arvemateriale er fritt inne i cellen, og i den fasen virusets eget arvemateriale sitter blant genene i kromosomene våre. Dersom virus-DNA ikke på en eller annen måte blir varig inaktivert, kan det som tidligere nevnt nå som helst starte virusproduksjonen. Heldigvis for oss ser det ut til at vårt arvemateriale 8 % retrovirussekvenser stort sett er varig inaktivert. Hos mus,

derimot, ser det ut til at det er over 3000 aktive elementer. Man antar at disse er ansvarlig for mellom 10 og 20 % av de naturlige mutasjonene i musenes arvemateriale og dermed er en viktig årsak til musens utvikling. Denne forskjellen mellom mus og menneske blir kanskje helt essensiell for oss som har høy levealder sammenlignet med musen.

Greier vi å finne måter å hindre retrovirusinfeksjoner på, vil det ikke bare være viktig for å hindre utvikling av plagsomme eller farlige infeksjonssykdommer, det kan faktisk også berøre oss på andre måter, ja kanskje kan det være med på å påvirke menneskets evolusjon gjennom endringer i samspillet mellom virus og vårt eget arvemateriale.

Kilder:

- Nature reviews/ Genetics* (2003) 3: 737-747
Nature Genetics (2003) 35: 205-207
Nature Medicine (2003) 11 november side 1404, doi:10.1038/nm945
Nature Medicine (2003) 11 november side 1398, doi: 10.1038/nm946
Genomes, (2 utgivelse) T.A. Brown. Side 103-106
<http://www.nobel.se/medicine/laureates/>
<http://www.stanford.edu/group/lipsick/chickens.htm>
<http://www.mcb.uct.ac.za/tutorial/virtut1.html#contents>
<http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Genomes.html>
<http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/peel/peel2.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/Taxonomy>
Nature (2001) 19 juli side 334-8.
Nature Immunology (2003) juni side 573 - 578
<http://www.uni-marburg.de/zv/news/archiv/muj-00-7/700-23.html>

Lær om genteknologi

Genteknologi er et nytt og spennende program fra VITEN (en tjeneste fra Naturfagsenteret) som Bioteknologinemnda har kommet med faglige innspill til sammen med Skolelaboratoriet i biologi ved Universitetet i Oslo. VITEN er en nettportal for digitale læringsressurser i realfag. Programmene er gratis og lett tilgjengelig for alle på www.viten.no

Programmet **Genteknologi** er tilpasset elever i 10. klasse på ungdomsskolen, samt naturfag grunnkurs og 3 Biologi i videregående skole.

Ved hjelp av interaktive animasjoner, simuleringer, varierte oppgaver og tradisjonelle nettsider får elevene en innføring i genetik og anvendelser av genteknologi. Programmet inneholder kjente tema fra media og samfunnsdebatten, som for eksempel genmodifisert mat og bruk av DNA-profil i kriminaletterforskning.

Programmet avsluttes med en muntlig debatt om genmodifisert mat. Debatten legges opp som et rollespill, der hver elev skal sette seg inn i en rolle, som bonde eller forbruker, og møte andre til debatt om etikk, samfunnsnytte og helserisiko knyttet til genmodifisert mat.

www.viten.no



TIPS
GENialt

bioteknologinemnda@bion.no



Redaktør
 Casper Linnestad