



# Genterapi ved sykdommer i det kardiovaskulære system

---

## TEMA

HÅVARD ATTRAMADAL

Rikshospitalet  
0027 Oslo

KÅRE BERG

Institutt for medisinsk genetikk  
Ullevål sykehus  
0407 Oslo

---

Kardiovaskulær sykdom er den hyppigste dødsårsak i den vestlige verden. Selv om ny farmakoterapeutisk intervensjon de siste 10 – 15 årene har bidratt til å redusere dødelighet ved hjerte- og karsykdommer, forventes likevel denne sykdomsgruppen å forbli den ledende dødsårsak i de industrialiserte land. Det vil derfor være en drivkraft i kardiovaskulær forskning for å utvikle nye behandlingsprinsipper som kan redusere sykkelighet og dødelighet i denne sykdomsgruppen. Genterapi er et slikt potensielt nytt behandlingsprinsipp som er spesielt besnærende i og med at endotelcellene ligger i direkte kontakt med blodbanen. Det er mange pågående kliniske utprøvinger på genterapi i det kardiovaskulære system. I de fleste protokollene undersøkes forskjellige vekstfaktorerens evne til å stimulere til revaskularisering av hypoksisk eller iskemisk myokardvev. Resultatene som er blitt publisert så langt, er kun fra tidligfasestudier, dvs. kliniske fase 1- og fase 2-studier. Selv om resultatene fra disse studiene er lovende, er det viktig å være klar over at fase 3-studier fremdeles ikke er blitt igangsatt for denne sykdomskategorien. Det er ikke bare slik at overføring av transgen må skje effektivt, man må også ”treffe et mål” som på en vesentlig måte griper inn i den patofysiologiske mekanismen og reduserer sykkelighet og dødelighet for denne pasientgruppen. Når det gjelder pågående genterapiprotokoller, må vi således avvente resultater fra større kliniske studier.

---

Kardiovaskulær sykdom er den hyppigste dødsårsak i den vestlige verden. De fleste tilfellene skyldes iskemisk hjerte- og karsykdom på grunn av aterosklerotiske forsnevninger eller okklusjoner av kar med nedsatt blodtilførsel til vevene. Nøyaktige tall for hyppighet og hyppighetsendringer når det gjelder iskemisk hjerte- og karsykdom

finnes ikke. Selv om nye medisiner som beta-blokkere, ACE-hemmere og kolesterolsenkende medikamenter (statiner) de siste 10 – 15 årene har bidratt til å redusere dødelighet ved hjerte- og karsykdommer, forventes likevel denne sykdomsgruppen å forbli den ledende dødsårsak i den vestlige verden. Dette skyldes først og fremst at eldre mennesker vil utgjøre en prosentvis stadig økende del av den demografiske befolkningsprofilen i årene fremover. Kardiovaskulær sykdom har således betydelige sosioøkonomiske implikasjoner. Det vil derfor i kardiovaskulær forskning være en drivkraft for å utvikle prinsipielt nye medisiner som kan redusere sykkelighet og dødelighet i denne sykdomsgruppen. Genterapi i det kardiovaskulære system er spesielt besnærende i og med at endotelcellene ligger i direkte kontakt med blodbanen og representerer en slik potensiell ny behandlingsmodalitet.

## Bakgrunn og patogenese

Sentralt blant de iskemiske hjerte- karsykdommer er koronar hjertesykdom som skyldes aterosklerose med forsnævring eller okklusjon av hjertets kransarterier og dermed hindret blodforsyning til hjertet med angina pectoris eller ev. hjerteinfarkt til følge. Ved hjerteinfarkt går en del av hjertemuskelen tapt, og hvis infarkt er tilstrekkelig stort, vil pasienten kunne utvikle hjertesvikt, dvs. hjertet klarer ikke lenger å forsyne kroppen med tilstrekkelig surstoff. Etter hjerteinfarkt og tap av en del av hjertemuskelen, vil det ofte skje endringer i den gjenværende friske del av hjertemuskelen. Disse endringene innbefatter dilatasjon av venstre ventrikel og patologisk hypertrofi med fibrose av myokard. Denne remodellering av myokard er i seg selv uheldig for myokardfunksjon og moderne postinfarktbehandling har som mål å begrense remodellering av myokard og dermed utsette utviklingen av hjertesvikt.

Den aterosklerotiske sykdomsprosess utvikles vanligvis over mange år og påvirkes av livsstilsfaktorer og en rekke polygene faktorer. Man kjenner mange risikofaktorer for aterosklerotisk sykdom herunder forhøyede nivåer av totalkolesterol, "low density" lipoprotein (LDL) og kolesterol, lavt nivå av "high density" lipoprotein (HDL), lavt nivå av Lp(a) lipoprotein, og dessuten hyperhomocysteinemi, sigarett røyking, hypertensjon og fysisk inaktivitet. I noen tilfeller der monogene faktorer spiller en avgjørende rolle, kan aterosklerosen utvikles mye raskere og gi manifest sykdom allerede i tidlig voksen alder. Det gjelder for eksempel familiær hyperkolesterolemi, Tangiers sykdom (patologisk lavt HDL-nivå) og sterkt forhøyet nivå av Lp(a) lipoprotein.

Aterosklerose med lipidakkumulering i arterieveggen involverer også inflammatoriske mekanismer med proliferasjon av glatte muskelceller og fortykkelse av intimadelen av arterieveggen og komplikasjoner som plakkruptur og trombose av arterien. Iskemisk hjerte- og karsykdom har således en meget kompleks patogenese som involverer aterogenese, trombogenese og inflammatoriske mekanismer. Effektiv behandling vil sannsynligvis innebære intervensjon som modulerer alle de tre ovennevnte mekanismene. Genterapi vil her teoretisk kunne være et effektivt angrepsmiddel.

PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastikk) er en minimal invasiv metode som i dag benyttes i økende grad for å blokke ut stenotiske koronarkar og til å revaskularisere myokard ved ustabil angina, truende hjerteinfarkt og akutt hjerteinfarkt. Behandlingen er imidlertid forbundet med reokklusjon av koronarkar hos 20 – 35 % av pasientene innen år etter behandlingen (1). Tidlig reokklusjon synes å involvere inflammatoriske mekanismer

med bl.a. intimahyperplasi. Når en slik komplikasjon inntreffer, kan koronar bypassoperasjon (ACB-operasjon) bli nødvendig. Ved ACB-operasjoner benyttes oftest vener fra underekstremitetene eller a. mammaria interna som bypass forbi det forsnævrede området. Selv disse operasjonene er forbundet med reokklusjon i en ikke ubetydelig prosent av tilfellene i løpet av en 5 – 10-årsperiode etter operasjonen. Forskning knyttet til reokklusjon etter PTCA eller ACB-operasjon er et aktivt forskningsfelt der målet er å finne intervensjon som kan hindre reokklusjon. Genterapi utprøves for øyeblikket med tanke på å modulere mekanismene som leder til tidlig reokklusjon etter forannevnte inngrep.

## Genterapi ved kardiovaskulær sykdom

De fleste publiserte arbeider knyttet til genterapi ved kardiovaskulær sykdom dreier seg om dyreeksperimentelle studier. Flere genterapeutiske protokoller på mennesker er nå under vurdering, og i noen tilfeller er fase 1- og fase 2-studier rapportert. Problemene knyttet til genterapi i det kardiovaskulære system er stort sett lik dem man kjenner fra andre forsøk på genterapi. Det gjelder ikke minst vanskeligheter med å få inkorporert og uttrykt det tilførte genet i et rimelig antall celler i mottakerorganismen. Genoverføring så vel in vivo som ex vivo er forsøkt, og en rekke forskjellige vektorer for genoverføring er blitt testet. Det er også problemer med stabil genekspresjon, men transient genekspresjon ved behandling av for eksempel restenose etter PTCA vil sannsynligvis være tilstrekkelig, og kanskje rett og slett ønskelig.

Følgende sykdomsprosesser i det kardiovaskulære system vurderes for tiden som aktuelle for genterapi:

- – Genterapi rettet mot monogene sykdommer som affiserer lipidmetabolismen, som for eksempel familiær hyperkolesterolemi (LDL-reseptordefekt) og Tangiers sykdom (ABC-1-defekt). Genterapi ved familiær hyperkolesterolemi omtales nærmere under kapitlet om monogene sykdommer.
- – Genterapi rettet mot å hindre reokklusjon av koronararterier etter PTCA.
- – Revaskularisering av hypoksisk eller iskemisk vev ved genterapi.
- – Genterapi rettet mot å hindre utvikling av hjertesvikt som følge av dilatert kardiomyopati.

I tillegg vil genterapi kunne være et aktuelt middel for å modulere de inflammatoriske og trombogene mekanismene ved iskemisk koronarsykdom. Dessuten kan man tenke seg å bruke genterapi for å modulere en rekke forstyrrelser i lipidmetabolismen i tillegg til de monogenetiske sykdommene nevnt ovenfor. De forskjellige strategier for bruk av genterapi vil bli utdypet nedenfor.

## Genterapi rettet mot å hindre reokklusjon av koronararterier etter PTCA

Flertallet av forsøkene på genterapi i relasjon til hjerte- og karsykdom har vært rettet mot å forhindre den hyppige reokklusjonen i løpet av de første seks måneder etter PTCA. Farmakoterapeutisk intervensjon med antikoagulantia og acetylsalisylsyre har vist minimal effekt. Det er imidlertid rapportert at nye platehemmere som kompetitivt hemmer gp2b/3a-reseptoren til en viss grad kan redusere restenoseproblemet. Fra prekliniske forsøk kan man tenke seg flere forskjellige mål (targets) for genterapi. Når det gjelder mennesker har det vært forsøkt genoverføring av vaskulær endotelial vekstfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) – for å stimulere til reendotelialisering av skadet karvegg etter PTCA. I disse studiene er det blitt benyttet nakent plasmid-DNA som koder for overføring av 165 aminosyre-isoformen av VEGF (2). Slik genoverføring har vist lovende resultater i fase I-

studier. I denne settingen synes transient genuttrykk å være en fordel, snarere enn en ulempe. Tidligfasestudier med overføring av VEGF er lovende, men det er for tidlig å ytre noen klar oppfatning av hvorvidt dette kan bli aktuell behandling for å hindre restenose. Større studier pågår og vi må avvente resultatet av disse.

## Forsøk på revaskularisering av hypoksisk/iskemisk skadede vev

Iskemisk kardiovaskulær sykdom kan medføre dysfunksjon av vev pga. mangelfull oksygenering av vevet. Gener hvis produkt kan bidra til dannning av ny blodforsyning til hypoksisk vev ved kollateralutvikling vil være interessante kandidater for genterapi. Flere vekstfaktorer har i denne sammenheng vært aktuelle, bl.a. FGF (fibroblast growth factor) og VEGF. I tillegg til å bli forsøkt som middel til å hindre restenose av koronararterier etter PTCA, er overføring av genet for VEGF blitt forsøkt for å stimulere til kollateral dannning, da VEGF stimulerer endotelceller både til proliferasjon og migrasjon. Det er blitt rapportert lovende resultater med økt kollateraldanning etter direkte intramyokardial injeksjon av nakent plasmid-DNA eller rekombinant adenovirus som koder for VEGF hos mennesker (3, 4). Disse injeksjonene er blitt utført som adjunktiv behandling til koronar bypasskirurgi eller som eneste behandling ved miniinvasive inngrep. Rapportene representerer kliniske fase 1-forsøk der hovedformålet riktignok er å undersøke tolerabilitet og sikkerhet. I begge rapportene fikk de fleste pasientene bedret sin angina pectoris funksjonsklasse. Dessuten ble det påvist bedret myokardfunksjon i det området der genvektor ble injisert. Det ble ikke rapportert alvorlige bivirkninger av behandlingene. Resultatene fra disse behandlingene er meget lovende og gir grunnlag for å fortsette med kliniske fase 2-studier for å undersøke om denne genterapeutiske intervensjon kan oppnå gunstige effekter utover eksisterende behandling.

Multiple intramuskulære injeksjoner av nakent DNA som koder for VEGF i underekstremitetene hos pasienter med okkluderende claudicatio intermittens og iskemiske leggsår har også gitt svært lovende resultater (5–7). Isner og medarbeidere kunne vise at VEGF stimulerte til økt kollateraldanning og tilheling av iskemiske leggsår hos de fleste pasientene som fikk denne behandlingen. Disse rapportene av tidligfaseforsøk er meget oppløftende. Det er i fase 1-forsøk ikke funnet holdepunkter for signifikante problemer med henblikk på toleranse av tilført genmateriale. Vi vil sannsynligvis i nær fremtid få resultater fra større studier og fra flere sentre som vil kunne gi svar på om slik intervensjon bør kunne bli etablert behandling.

## Genterapi rettet mot å hindre utvikling av hjertesvikt som følge av dilatert kardiomyopati

Det knytter seg stor interesse til prinsipielt ny behandling som kan hindre utvikling av dilatert kardiomyopati etter for eksempel hjerteinfarkt. De mest lovende prekliniske resultater per i dag er knyttet til myokardspesifikk overføring av det karboksyterminale fragmentet av G-proteinkoblet proteinkinase-2 ( $\beta$ ARK-CT). Den karboksyterminale regionen av  $\beta$ ARK-CT inneholder et plekstrinhomologidomene (bindingsdomene for G  $\beta\gamma$ ). Overekspresjon av dette domenet hemmer kompetitivt aktiviteten til G-proteinkoblede reseptorkinaser og dermed desensitivisering av G-proteinkoblede reseptorer, bl.a.  $\beta$ -adrenerge reseptorer. Hjertesvikt er bl.a. assosiert med nedsatt respons via  $\beta$ -adrenerge reseptorer. Det er imidlertid uklart om det er interaksjon med reseptordesensitivisering som er årsaken til den gunstige effekten av overekspresjon av  $\beta$ ARK-CT ved hjertesvikt. Uansett, administrasjon av rekombinant adenovirus som koder for  $\beta$ ARK-CT direkte i koronararteriekretsløpet har vist meget gunstig effekt på utvikling av dilatert kardiomyopati i flere eksperimentelle modeller på hjertesvikt. Det er sannsynlig at denne intervensjonen vil kunne bli prøvd på pasienter med terminal hjertesvikt.

En annen strategi som er i sentrum for stor forskningsinteresse, tar sikte på å hindre

utvikling av hjertesvikt ved autolog transplantasjon av myoblaster fra skjelettmuskulatur (dvs. fra samme pasient). Myoblaster er stamceller som har evne til å utvikle seg i forskjellige retninger, bl.a. til hjertemuskelceller (kardiomyocytter) avhengig av sine omgivelser. Myoblastene sås ut ved direkte injeksjon i det skadede vevet etter hjerteinfarkt. Forskningsrapportene etter slike forsøk viser at det, i hvert fall på forsøksdyr, kan være mulig å få myoblaster fra skjelettmuskulatur til å etablere seg og utvikle seg til voksne, funksjonelle kardiomyocytter i det skadede vevet (8). De prekliniske data som foreligger indikerer også at slik myoblasttransplantasjon bidrar til bedret funksjon av venstre ventrikkel (8). Dermed er det grunn til forvente at forskning for å utvikle strategien med transplantasjon av stamceller vil bli intensivert i nærmeste fremtid.

## Andre muligheter for genterapi ved kardiovaskulær sykdom

Intervensjon knyttet til modulering av den inflammatoriske komponenten ved iskemisk koronarsykdom vil trolig bli forsøkt ved bruk av genterapi rettet mot adhesjonsmolekyler. Eksempelvis er fase I-studier allerede undersøkt når det gjelder antisens-oligonukleotider for å hemme ekspresjon av ICAM-1 (9).

Kardiovaskulær sykdom har oftest en kompleks multifaktoriell årsakssammenheng. En av de største utfordringene knyttet til utvikling av nye farmakoterapeutiske prinsipper mot kardiovaskulær sykdom er å identifisere mål som har avgjørende betydning i sykdommens patogenese. Dette gjelder like mye for genterapi som annen farmakoterapi. Utvikling av genterapi er således ikke bare snakk om å finne effektive vektorer for overføring av gener. Etter hvert som vår kunnskap om de molekylære mekanismer i patogenesen ved koronar hjertesykdom blir mer detaljert, er det sannsynlig at genterapi vil kunne nyttes til å modulere ekspresjon til gener som i vesentlig grad vil kunne influere på utvikling av koronar hjertesykdom og remodelering av myokard etter hjerteinfarkt. Det er liten tvil om at det er store forventninger til genterapi og modulering av genekspresjon i relasjon til iskemisk hjerte- og karsykdom. Det er betydelig forventning om klinisk suksess i dette arbeidet. Det er snakk om relativt store pasientgrupper, der mindre effekter på mortalitet kan innebære store gevinster i antall liv reddet. De preliminare resultater på genterapi hos pasienter med kardiovaskulær sykdom er lovende, og det er gjort betydelige fremskritt i løpet av noen ganske få år. Det er derfor ikke usannsynlig at genterapi i relasjon til kardiovaskulær sykdom vil kunne gi klinisk viktige resultater av betydelig omfang langt tidligere enn genterapi med henblikk på andre sykdommer.

---

### LITTERATUR:

1. Faxon DP, Currier JW. Prevention of post-PTCA restenosis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 419 – 27.
2. Laitinen M, Hartikainen J, Hiltunen MO, Eranen J, Kiviniemi M, Narvanen O et al. Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 263 – 70.
3. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 830 – 6.
4. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 468 – 74.
5. Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J et al. Arterial gene transfer for therapeutic arteriogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 959 – 88.
6. Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28: 964 – 73.
7. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K et al. Constitutive expression of

phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114 – 23.

8. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nature Medicine* 1998; 4: 929 – 33.

9. Glover JM, Leeds JM, Mant TGK, Amin D, Kisner DL, Zuckerman et al. Phase 1 safety and pharmacokinetic profile of an intercellular adhesion molecule-1 antisense oligodeoxynucleotide. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1173 – 80.

---

Publisert: 7. september 2016. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no