

HIV-infeksjon hemmer DNA-reparasjon

Virus har utviklet en rekke mekanismer for å fremme egen reproduksjon. Ved HIV-infeksjon hemmes de CD4-positive T-cellenes evne til å reparere DNA-skade.

I arvematerialet oppstår stadig feil i base-rekkefølgen, både i forbindelse med replikasjon og ved annen påvirkning. Skadene i DNA kan føre til endret celfunksjon eller at cellen dør. Det finnes en rekke enzymer som kan identifisere og rette opp disse skadene i en normal celle. Ved forskjellige sykdommer kan cellenes evne til DNA-reparasjon være redusert.

I en studie fra Rikshospitalet ble DNA-reparasjon i T-celler fra HIV-positive pasienter studert (1). Ved HIV-infeksjon fører økt oksidativt stress til økt DNA-skade. Slike skader repareres normalt av DNA-glykosylaser. Resultatene viste at CD4-positive T-celler fra HIV-positive pasienter hadde redusert uttrykk av disse reparasjonsenzymene og økt nivå av den oksiderte nukleinsyren 8-oksoguanin som tegn på økt DNA-skade. Man fant spesielt uttalte forandringer hos pasienter som hadde utviklet AIDS. Nivået av DNA-glykosylaser ble høyere og konsentrasjonen av 8-oksoguanin ble lavere ved potent antiviral behandling. I motsetning til i de CD4-positive T-cellene var DNA-glykosylasenivået økt i CD8-positive T-celler.

Den studien kan ha avdekket en ny mekanisme for immunsviktutvikling ved HIV-infeksjon. Kombinasjonen av økt intracellulært oksidativt stress og manglende evne til å reparere skadene av dette stresset, kan være medvirkende årsak til T-cellesvikt ved denne infeksjonen bl.a. via apoptotiske mekanismer, sier overlege Pål Aukrust ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet.



Vi har muligens identifisert en ny mekanisme for immunsviktutvikling ved HIV-infeksjon, sier førsteforfatter Pål Aukrust. Foto Janne Møller-Hansen/SCANPIX

– Manglende evne til DNA-reparasjon kan også ha betydning for den økte forekomsten av lymfomer og andre kreftformer ved HIV-infeksjon. Den økte tendensen til DNA-skade i de CD4-positive T-cellene kan ev. også påvirke mutasjonsfrekvensen til HIV-genomet i disse cellene, med bl.a. økt fare for resistensutvikling.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Aukrust P, Luna L, Ueland T et al. Impaired base excision repair and accumulation of oxidative base lesions in CD4+ T cells of HIV-infected patients. *Blood* 2005; 105: 4730–5.

Studerer inflammasjon ved ulike sykdomstilstander

Forskergruppen ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin ved Rikshospitalet, som står bak denne studien, har status som tematisk forskningsområde ved Universitetet i Oslo.

Sammenhengen mellom inflammatoriske cytokiner og oksidativt stress har lenge interessert denne gruppen. Slike mekanismer kan spille en sykdomsfremkallende rolle ved så forskjellige typer sykdommer som HIV-infeksjon, primær hypogammaglobulinemi og aterosklerotisk hjerte- og karsykdom.

Forskergruppen har lagt vekt på et tverrfaglig samarbeid på tvers av vanlige faggrenser. Et sentralt mål for forskning har vært å bygge bro mellom laboratoriet og sengeavdelingen ved å drive translasjonsforskning.

Professor Stig Frøland leder gruppen som består av ca. 15 personer. Den aktuelle studien ble utført i samarbeid med Magnar Bjørås' gruppe ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap, Rikshospitalet.

Gruppen ønsker nå å undersøke mekanismene for nedsatt evne til DNA-reparasjon ved HIV-infeksjon, andre sykdomstilstander som medfødt immunsvikt, Wegeners granulomatose og hjertesvikt.



www.tidsskriftet.no/norskforskning

Ordforklaring

Oksidativt stress: Frie radikaler og andre reaktive oksygen- og nitrogenforbindelser dannes under normal oksidativ metabolisme. Hvis slike reaktive molekyler ikke elimineres eller nøytraliseres av antioksidanter, kan viktige signalmekanismer, RNA og DNA skades. Hvis antioksidantforsvaret ikke er adekvat, vil oksidative skader akkumuleres, og tilstanden oksidativt stress inntreffer.

Cytokiner: Intercellulære kjemiske budbringere. Små proteiner som frigjøres fra en celle for å regulere funksjonen til en annen celle. Cytokinene påvirker en rekke forskjellige fysiologiske prosesser som immunforsvar, reproduksjon, vekst og utvikling.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no



Artikkelen ble e-publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *Blood* (www.bloodjournal.org) 10.2. 2005 og kom på trykk 15.6.