



Din indre virus

- den gode, den onde og den helt ukendte

Forhistoriske rester af virus ligger skjult i menneskets arvemateriale.

De kan gøre os syge, men kroppen har overraskende nok også fundet anvendelse for dem, når nyt liv opstår. Ny forskning på Aarhus Universitet har udgravet flere velbevarede og hidtil ukendte levn af virus.



Af Lars Aagaard og Palle Villesen

■ Retrovirus adskiller sig fra andre typer af virus ved at gemme en kopi af sig selv inde i den genetiske kode hos det smittede individ (værten). På den måde minder retrovirus i slående grad om en snedig computervirus, der skjuler sig selv i computerens programkode.

Retrovirus er i stand til at klippe og klistre med genetisk kode, og mennesket bærer i dag rundt på tusindvis af virusrester, som blev indlejret i vores arvemateriale tidligt i udviklingshistorien. Virus bliver man ofte syg af, men forskning har nu vist, at mennesket har udnyttet viruskoden til et af kroppens mange gøremål – at smelte celler sammen.

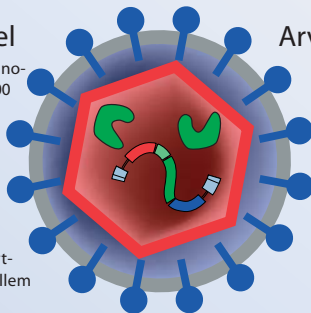
HIV er en retrovirus

Retrovirus udgør en stor gruppe af virus hos dyr, hvoraf flere resulterer i kræft og neurologiske defekter hos bl.a. mus, katte og høns. Det mest kendte medlem af retrovirusfamilien er HIV (Human Immundefekt Virus), som forårsager sygdommen AIDS (se også artikel side 7). Retrovirus er meget simpel i sin genetiske struktur (ca. 300.000 gange mindre end menneskets genom) og består oftest kun af tre gener (se figur 1).

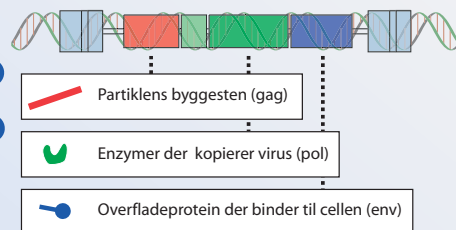
Retrovirus kendetegnes ved evnen til at oversætte deres RNA-baserede arvemateriale til DNA og dernæst indsætte denne DNA-kopi, en såkaldt provirus, i et kromosom i den inficerede celle. Denne proces er illustreret på figur 2. Evnen til at indlejre sig i værtens arvemateriale giver retrovirus gode muligheder for at gemme sig for immunforsvaret. Hvis den indlejrede retrovirus ikke er aktiv og derfor ikke begynder at producere viruspartikler eller byggesten dertil, har immunforsvaret nemlig ingen chance for at genkende og dermed fjerne en inficeret celle. Det er en af grundene til, at HIV er næsten umulig for kroppen at udrydde endda selv med hjælp fra anti-HIV medikamenter.

Retroviruspartikel

En viruspartikel er 100 nanometer i diameter (ca. 1:1000 af et hår). Partiklen består yderst af en fedtmembran med overfladeproteiner og inderst en protein-kapsel indeholdende enzymer og selve arvematerialet. Viruspartiklen fungerer som transportmiddel til spredning mellem celler eller individer.

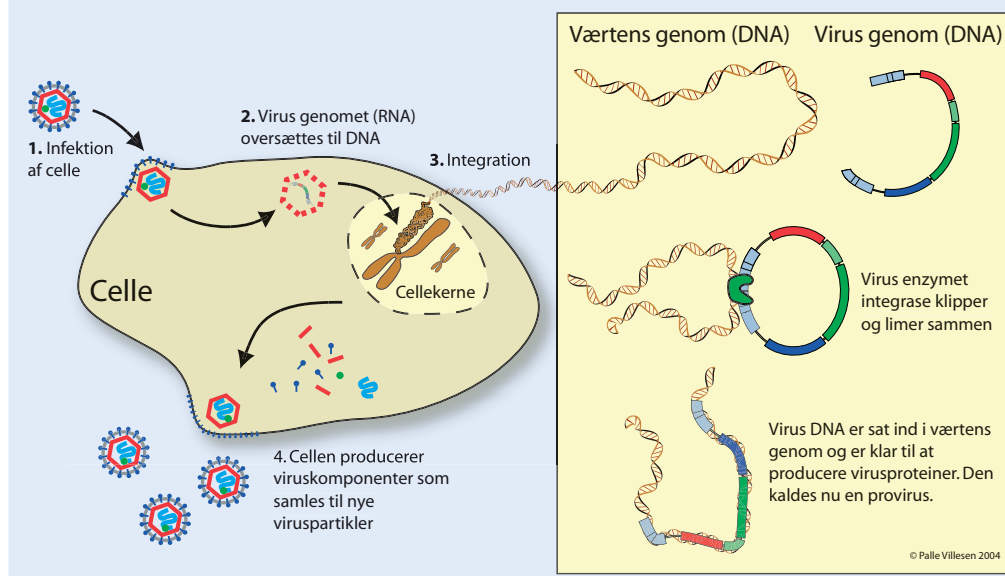


Arvematerialet indeholder typisk 3 gener



Figur 1. Retrovirus er små RNA virus med få gener

Retrovirus indlejres i værtens genom



Figur 2. Retrovirusens vej fra celle til celle

Fossile aflejringer af virus

HIV overføres som andre virusarter (f.eks. influenza) fra person til person via mikroskopiske partikler. Helt unikt for retrovirus er det ikke alle arter, som spredes og overlever på denne måde – mange nedarves faktisk fra forældre til afkom. Forklaringen herpå er netop indlejringen af viruset i kroppens kromosomale DNA. Hvis viruset tilfældigt smitter f.eks. ægcellen eller sædcellen, vil afkom herfra bære en kopi af viruset i alle kroppens celler. De efterfølgende generationer vil fortsat bære det skjulte virus i sig. Man kalder denne retrovirusform for *endogen*, hvilket altså vil sige, at det er en indre virus, der "bor i vores genom"

og passivt nedarves sammen med vores andre genetiske træk.

Tilsyneladende er dette sket mange gange i løbet af udviklingshistorien, og alle pattedyr bærer derfor adskillige sådanne endogene retrovirus i sig (se figur 3). Værten lader troligt viruset passere videre i tusinder og atter tusinder af generationer, og resterne, som findes i dag, er som velbevarede fossile aflejringer af forhistoriske virusinfektioner. De ældste endogene retrovirus er over 100 millioner år gamle og stammer således fra en periode, hvor dinosaurerne stadig herskede over jorden og pattedyrene endnu var små, jagede gnaverlignende dyr.

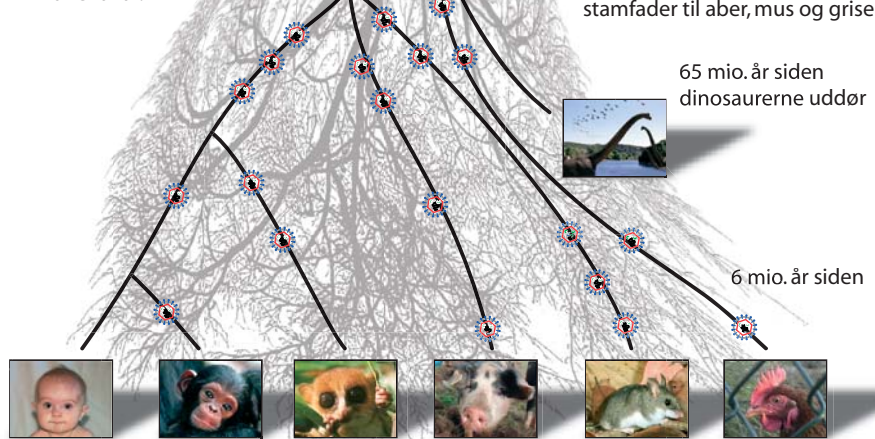
Retrovirus invaderede også

menneskets forfædre, og kigger man i menneskets arvemateriale, findes der tusindvis af endogene virus. Vi bærer alle disse "virus-fossiler" i os, men de er heldigvis ikke smitsomme længere. Det skyldes, at de blevet uskadeliggjort eller er blevet tilpasset livet som endogen virus. Som indre parasit afhænger den endogene virus udelukkende af sin værts velbefindende for selv at overleve, og må derfor ikke være sygdomsfremkaldende eller dødbringende som f.eks. HIV. Næsten alle humane endogene retrovirus (forkortet HERV) er meget gamle, og tidens tand har svækket og uskadeliggjort dem. Virusset var formentligt smitsomt, da det opstod for



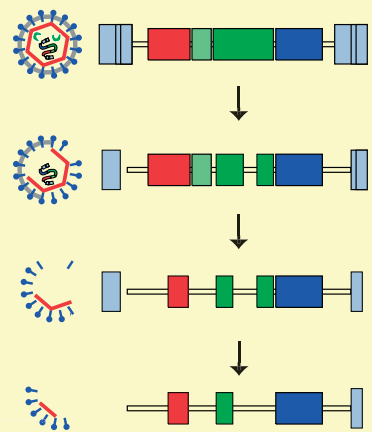
Virusinfektioner af forfædre

Hvis virus smitter kimbanen (f.eks. æg- eller sædcellen) vil afkommet herved bære virus i alle sine celler. Det er på den måde man forestiller sig at endogene retrovirus er opstået. De virusser som ikke fjernes fra værtsens genom (arvemateriale) kan nedarves til efterkommere gennem millioner af år.



Gamle virusser er ødelagte

Endogene virusser ødelægges af mutationer, der ophobes gennem millioner af år og så de ikke længere er smittsomme. Enkelte af generne er stadig intakte og kan lave virusproteiner – men sjældent hele viruspartikler.



© Palle Villesen 2004

Figur 3. Endogene retrovirus er levn efter forhistoriske infektioner.

20-40 millioner år siden, men undervejs er der opstået fejl og mangler i dets genetiske kode (se figur 3).

Kroppen udnytter virus

Når gamle virusrester har samlet sig i så store mængder i menneskets genom, har de utvivlsomt spillet en rolle for vores udviklingshistorie. Virussets gener ligger spredt rundt mellem menneskets ca. 25.000 "almindelige" gener. I enkelte tilfælde har viruset sat sig så tæt på et almindeligt gen, at det forstyrrer dette gens normale funktion.

Et eksempel er menneskets *amylase*-gen. Amylase er et fordøjelsesenzym, der nedbryder stivelse fra planter til letoptagelige sukkerstoffer. Andre dyr producerer kun dette fordøjelsesenzym i tarmen, hvorimod en virus kopi tæt ved *amylase*-genet i mennesker har betydet, at amylase hos mennesket også produceres i mundens spytkirtler, så nedbrydelsen af plantemateriale kan starte allerede her. Dette menes at have haft

stor betydning for mennesket og vore forfædres evne til at udnytte korn som føde.

Tilstedeværelsen af virussets byggesten er også blevet udnyttet til gavn for os. Overfladen af en viruspartikel består af en membran, hvori der findes et overfladeprotein, som hedder envelope (på dansk kappe). Envelope fungerer som en mekanisk anordning, der kan få virussets og cellens overflademembraner til at smelte sammen, således at virussets kerne bliver frigjort i cellens indre (se figur 2).

Ny forskning har nu vist, at mennesket har udnyttet eller lånt denne mekanisme til sit eget formål, nemlig til at få kroppens celler til at smelte sammen. Sammensmeltning eller fusion af celler finder bl.a. sted, når sædcellen befrugter ægcellen og senere i dannelsen af moderkagen. Det har vist sig, at envelope-proteinet fra en bestemt gruppe af endogene virus (kaldet HERV-W eller syncytin) i et tidligt fosterstadium bruges til at smelte såkaldte

trophoblast-celler sammen under dannelsen af moderkagen (se figur 4). Vi har altså adopteret et virus-gen til et vigtigt fysiologiske formål, og på den måde kan man sige, at viruset er blevet en nødvendig del af os selv.

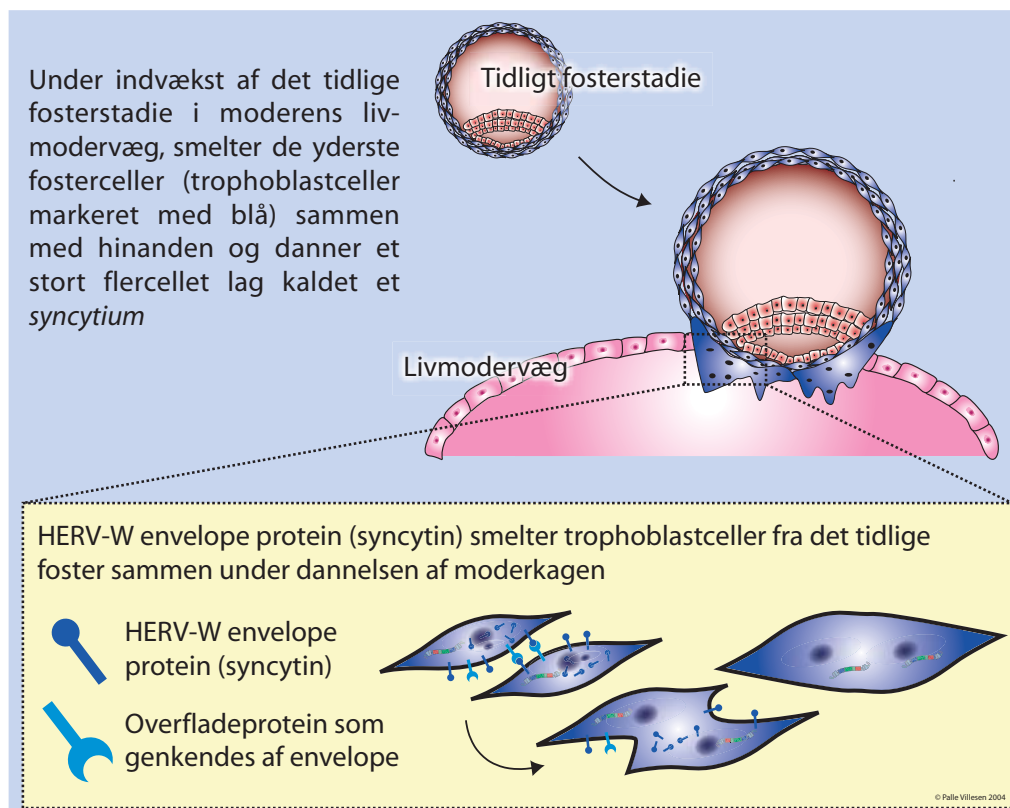
Virusbyggesten har også fundet anvendelse som beskyttelse mod andre virusinfektioner, og bl.a. beskytter både envelope og kapselproteiner (Gag) fra endogene virus i mus mod det smittsomme og ellers kræftfremkaldende *murine leukæmi-virus*.

Når virus vækkes til live

Selvom de fleste kopier af endogene retrovirus i mennesker er livløse og defekte, kan de undertiden aktiveres og danne delvise virusstrukturer. Hvilke faktorer, der præcist vækker virus til live, er endnu uklart, men det kan bl.a. involvere reguleringsfaktorer fra andre virus såsom herpesvirus. Konsekvensen af virusaktivitet kan være sygdom, bl.a. fordi viruset indeholder signaler, der kan påvirke immunforsvaret. Selvom for-

skere endnu ikke har kunnet påvise en direkte årsagssammenhæng, er det klart, at aktiviteten af endogene retrovirus er kraftigt forøget hos en række kræfttyper samt ved flere *autoimmune sygdomme*. Det drejer sig blandt andet om sukkersyge og sklerose. Senest er mistanken om endogene virus' rolle i sklerose blevet bestyrket, idet et protein fra et sådant virus tilsyneladende kan fremkalde stoffer, som er giftige for de nerveceller, der nedbrydes hos sklerosepatienter. Det skyldige protein er faktisk det samme protein (syncytin) som har fundet anvendelse til at fusionere celler ved moderkagen, og effekten på nerveceller er måske således en uheldig "bivirkning", hvis viruset ukontrolleret aktiveres i hjernen.

I modsætning til de meget gamle endogene virus i mennesket findes der i andre arter som f.eks. mus, grise og bavianer, friske kopier af endogene virus, som er udviklingshistorisk unge (mindre end 1 million år) og derfor stadig er smittsomme. Sammenholdt med retrovirus'



Figur 4. Endogene retrovirus udnyttes af kroppen under dannelse af moderkagen.

sygdomsfremkaldende egenskaber giver dette anledning til stor bekymring i forbindelse med den mulige anvendelse af organer fra grise eller bavianer som erstatning for menneskeligt væv ved organtransplantation, idet man på denne måde kunstigt bryder artsbarrieren og risikerer at smitte patienten med aktivt retrovirus.

Computeren som virus-finder

Siden offentliggørelsen af det humane genom i 2001 har forskere studeret den genetiske kode indgående, og det har vist sig, at op mod 8% udgøres af endogene retrovirus eller beslægtede virus-lignende elementer. På Center for Bioinformatik (BiRC) ved Aarhus Universitet har vi på basis af kendte retrovirus kortlagt gener for endogene retrovirus i mennesker. Som forventet er de fleste gener ødelagt og derfor ufarlige. Et fåtal er dog intakte til trods for deres høje alder, og vores "udgravninger" har afsløret hidtil ukendte endogene virus.

Hos en af disse nyopdagede virus er genet for overfladeproteinet (envelope) overraskende velbevaret. Vore analyser viser nemlig, at sydamerikanske aberarter (som havde en fælles stamfader med mennesket for ca. 35 millioner år siden) også bærer en intakt kopi af dette gen. Når mennesket har bevaret disse gener gennem millioner af år spiller de sandsynligvis en gavnlig rolle for kroppen, selvom man naturligvis ikke kan udelukke "uheldige bivirkninger"

som set ved syncytin.

I samarbejde med forskere fra Molekylærbiologisk Institut og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi ved Aarhus Universitet samt forskere fra Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole forsøger vi nu at klarlægge endogene retrovirus' betydning for syge og raske mennesker. Der arbejdes bl.a. med disse geners aktivering og betydning for flere sygdomme heriblandt sukkersyge, sklerose og brystkræft.



Om forfatterne

Lars Aagaard er ph.d. i molekylær biologi og ansat ved Center for Bioinformatik (BiRC), Aarhus Universitet. E-post: laa@birc.au.dk



Palle Villesen er ph.d. i biologi og ansat ved Center for Bioinformatik (BiRC), Aarhus Universitet. E-post: palle@birc.au.dk

Bioinformatics Research Center (BiRC)

Artiklens forfattere arbejder begge på BiRC, Aarhus Universitet, der bl.a. udvikler computerbaserede værktøjer til analyse og håndtering af de stadigt større datamængder inden for biologisk og medicinsk forskning. Forskningen kræver fagkundskaber i biologi, molekylærbiologi, statistik og datalogi, og ligger hovedsageligt inden for områderne evolution, populationsgenetik og funktional genomanalyse.

BiRC er et tværvidenskabeligt center opstået som et samarbejde mellem Det Naturvidenskabelige og Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet. Centret huser 22 forskere og er ansvarlig for Aarhus Universitets 2-årige kandidatuddannelse i bioinformatik. For yderligere info: www.birc.au.dk



Videre læsning

Christensen T, Møller-Larsen A. "Humane endogene retrovirus og sygdom?" Ugeskrift for Læger. 2003 165:556-61. Nelson PN et al. "Demystified. Human endogenous retroviruses". Mol Pathol. 2003 56:11-8.

Database over retrovirus gener i menneskets genom: www.retrosearch.dk

Villesen P, Aagaard L, Wiuf C, Pedersen FS. "Identification of endogenous retroviral reading frames in the human genome". Retrovirology. 2004. 1:32