

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Könnten mesenchymale Stammzellen Gen-Silencing Medikamente überbringen?



Stammzellen überbringen in Petrischale HK Gen-Silencing Arznei in Zellen. Weitere Beförderungs-Technologie noch nötig

Von Dr Jeff Carroll am 1. Februar 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 31. Januar 2012

Viele Menschen betrachten Gen-Silencing als den besten Kandidaten einer Therapie für die Huntington Krankheit. Eine Gruppe geführt von Dr. Jan Nolte hat eine neue Methode beschrieben, um in einer Petrischale mittels modifizierter Stammzellen des Knochenmarks die Silencing Medikamente in die Zellen zu bringen. Bietet dieser neue Ansatz Vorteile gegenüber bestehenden Technologien?

Gen-Silencing

Wir glauben wie die meisten Huntington Forscher, dass Gen-Silencing oder das Abschalten der Tätigkeit des Huntington Gens, die aufregendste Behandlungsmöglichkeit in nächster Zeit ist. Um dieses Ziel zu erreichen müssen Medikamente, die die Tätigkeit des Huntington Gens blockieren, in irgendeiner Weise zum Gehirn befördert werden.

Das Problem ist zweierlei: Wir müssen zuerst Medikamente entwickeln, die das Huntington Gen stilllegen und dann zum Gehirn gelangen. Zum Glück hat der erste Teil dieses Problems recht gut geklappt - es gibt eine große Anzahl beschriebener Medikamente, die die Tätigkeit des Huntington Gens reduzieren. Diese Medikamente an die richtige Stelle zu bringen, hat sich als der schwierige Teil herausgestellt.

Die Beförderung

Aus gutem Grund bemüht sich der Körper sehr, das Gehirn zu schützen. Der Schädel ist ein starrer Container, der das Gehirn vor Stößen und Erschütterungen schützt.

Wenn wir heranzoomen und genauer hinschauen, erkennen wir, dass das Gehirn noch besser geschützt ist, als es von außen erscheint. Im Schädel trennt eine wasserdichte Barriere das Gehirn vom Blutkreislauf



und vom Rest des Körpers. Diese "Blut-Hirn-Schranke" ist eine nahezu perfekte Mauer, die das Gehirn vor Bazillen und Giften schützt.

Das ist normalerweise großartig, aber wenn wir das Gehirn mit einem Medikament behandeln wollen, steht uns die Mauer im Weg und wir müssen einen Weg finden, sie zu umgehen, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen - in diesem Fall die Minderung der Tätigkeit des Huntington Gens.

Bisher haben Gen-Silencing-Studien eine von zwei Methoden angewandt, um Medikamente zum Gehirn zu befördern. Wissenschaftler haben die direkte Injektion der Medikamente in das Gehirn getestet, eine physikalische Umgehung der Mauer der Blut-Hirn-Schranke. Andere Ansätze haben ebenfalls diese Methode der Injektion verwendet, aber nutzten veränderte Virenpartikel, um andere Arten von Silencing Medikamenten zum Gehirn im verteilen. Unser letzter Artikel über zwei neue Gen-Silencing-Studien enthält ein Beispiel für jede dieser Methoden.

Sobald die Medikamente im Gehirn sind, brauchen sie noch immer einen Weg in die Gehirnzellen hinein. Einige Gen-Silencing Medikamente, genannt RNAi Medikamente, werden nicht einfach von den Zellen aufgenommen. Diese Medikamente benötigen etwas Hilfe, um in die Zellen zu gelangen. Historisch gesehen geschah dies, mit dem Aufkommen der Virenverpackung.

Mesenchymale Stammzellen

Eine Gruppe von Wissenschaftlern geführt von Dr. Jan Nolta der University of California Davis, hat eine einzigartige Methode getestet, um RNAi Medikamente in die Zellen einzuleiten. Diese Gruppe hat ein langjähriges Interesse an einer besonderen Art von Zellen namens "mesenchymale Stammzellen" oder MSZ.

In verschiedenen Teilen des Körpers - einschließlich Fett und Knochenmark - vorkommend, sind MSZs einfach bei erwachsenen Spendern zu isolieren. Diese Zellen haben eine Reihe von gewöhnlichen Aufgaben im Körper, aber was Nolta interessiert, ist ihre Fähigkeit verletztes Gewebe zu **erkennen** und nutzbringende Chemikalien freizusetzen.

In jüngerer Zeit hat sich gezeigt, dass MSZs tatsächlich mit verletzten Zellen verschmelzen können, die direkte Injektion mit "Ersatzteilen" hilft der Heilung. Angesichts dieser Fähigkeit ist Nolta daran interessiert, MSZs so zu verändern, dass sie neue Ladung befördern, darunter die Huntington Gen-Silencing Medikamente.

Ihre Vision ist, dass MSZs, die von einem Patienten isoliert wurden, verändert werden, um Silencing Medikamente zu befördern. Diese veränderten Zellen würden dann wieder in das Gehirn des Patienten injiziert werden oder möglicherweise ins Blut, wo sie hoffentlich ihren Weg

” Mesenchymale Stammzellen, die Huntington Silencing Medikamente befördern, waren in der Lage das Huntingtin Niveau in den Zielzellen zu reduzieren, wenn sie auf ihnen gezüchtet wurden.

“

zu den verletzten Gehirnzellen finden werden. Diesen kranken Zellen würden dann durch die MSZs das Huntington Silencing Medikament injiziert werden.

Neue Daten

In einem soeben in Molecular and Cellular Neuroscience veröffentlichten Artikel, beschreibt Nolta's Labor die ersten Schritte, diesen Plan zu testen. Bisher erfolgte die beschriebene Arbeit in gereinigten Zellen in einer Petrischale - in dieser veröffentlichten Studie wurden keine Zellen in Gehirne injiziert.

Zuerst testeten sie das RNAi Gen-Silencing Medikament direkt in den Zielzellen. Das Silencing Medikament bewirkte, dass die Menge an Huntingtin in den Zellen, die es erreicht hat, reduziert wurde.

Als nächstes haben sie genetisch MSZs konstruiert, die das RNAi Medikament herstellen, und haben deren Fähigkeit gemessen, sich direkt mit anderen Zellen zu verbinden. Sie züchteten diese genetisch veränderten MSZs in der gleichen Petrischale wie die anderen Zellen, die ein kurzes Stück des mutierten Huntingtin Gen besaßen. Ihre Hoffnung war, dass MSZs durch eine direkte Verbindung ausreichend Silencing Medikamente zu den mutierten Huntington Zellen liefern würden.

Dies schien zu funktionieren. Die genetisch veränderten MSZs, welche die Huntington Silencing Medikamente beförderten, waren in der Lage das Huntingtin Niveau in den Zielzellen zu reduzieren, wenn sie auf ihnen gezüchtet wurden. Der Rückgang war nicht vollständig oder dauerhaft, aber es dient als Beweis dafür, dass MSZs in der Tat Huntington Silencing Medikamente zu anderen Zellen liefern können.

Einschränkungen des MSZ-Ansatzes

Die Studie verlief positiv, hat aber einige Einschränkungen aufgezeigt. Zunächst wurden veränderte MSZs direkt auf den Zellen abgelegt, die das mutierte Huntington Gen trugen. Zur Erinnerung: die Idee ist, dass diese Zellen die kranken Zellen unabhängig finden können. Das **kann** passieren, aber dieser Artikel zeigt nicht, dass dies möglich ist.

Darüber hinaus war das Silencing, das durch die von MSZs beförderten Medikamente erreicht wurde, weniger wirksam als wir mit den bestehenden Ansätzen - wie durch Viren ausgelieferte RNAi - erwartet hätten. Damit MSZs für Patienten einen Nutzen erbringen, müssen sie einen Nutzen über das hinaus bereitstellen, was zurzeit mit diesen Medikamenten möglich ist. Dies könnte von der Fähigkeit des MSZs herrühren, kranke Zellen gezielt anzugehen, aber auch hierfür gibt es noch keine Beweise.



Mesenchymale Stammzellen könnten die Gen-Silencing-Moleküle zu den Neuronen bringen, aber dieser Ansatz befindet sich noch in den Kinderschuhen und es gibt viele unbeantwortete Fragen.

Das körpereigene Immunsystem ist darauf vorbereitet, eindringende Organismen zu töten. Es verfügt über ausgereifte Lösungen für die Unterscheidung des 'ich' vom 'nicht ich'. Aus diesem Grund wäre ein Ansatz der MSZs für die Therapie auf die Generierung von neuen Zelltypen für jeden Patienten angewiesen, um die "Ablehnung" der injizierten Zellen zu verhindern. Das ist zwar theoretisch möglich, aber dies kann schwerwiegende praktische Einschränkungen darstellen, für jede geplante Studie mit MSZs bei der Huntington Krankheit.

Schließlich wird in dieser Studie die gleiche Anzahl an MSZs und an Zielzellen verwendet. Angesichts der Tatsache, dass es etwa 200 Milliarden Gehirnzellen gibt, scheint es unwahrscheinlich, dass wir in der Lage sein werden, so viele MSZs für die Behandlung zu injizieren. Es wäre schön, die kleinste Anzahl der benötigten Zellen zu kennen, um einen Effekt zu erzielen, dann könnten man abschätzen, ob es möglich sein wird, diese Menge zu injizieren.

Vorhersage versus Wirklichkeit

Dr. Nolta's MSZ Arbeit hat einiges an Aufmerksamkeit auf sich gezogen, nicht zuletzt weil Nolta selbst auf dem Huntington Study Group Clinical Research Symposium im November 2009 vor Huntington Familien gesprochen hat. Sie gab auffallend optimistische Prognosen für die Arbeit, vor allem von einer klinischen Studie und von einer "Behandlung" für die Huntington Krankheit aus dieser Arbeit innerhalb von 12 Monaten.

Um Ihnen eine Vorstellung davon zu geben, wie lange Therapie Forschung dauert: der erste Artikel, der Huntington Gen-Silencing in einer Maus beschreibt, wurde von Beverly Davidson's Gruppe im Jahr 2005 veröffentlicht. Im Jahr 2012 sehen wir nur Studien zur Sicherheit mit ähnlichen Molekülen in Affen. Das ist eine Lücke von 7 Jahre und Davidson's Team ist eine hart arbeitende Truppe.

Diese erste Veröffentlichung von Nolta's Gruppe beschreibt die frühe zelluläre Arbeit mit ihrem Trägersysteme, nicht dessen Anwendung bei Mäusen oder Affen. Obwohl wir uns auf das freuen, was als nächstes kommt, ist eine klinische Anwendung dieser Arbeit vermutlich noch Jahre entfernt.

Wie zuvor gesagt wurde, **lieben** wir Optimismus, aber er muss von Realismus begleitet werden, um Enttäuschung zu vermeiden. Wir fordern von den Wissenschaftlern dies zu berücksichtigen bei dem Schritt an die Öffentlichkeit.

Hauptbild mit freundlicher Genehmigung von PNAS (Titelbild vom 11. August 2009) Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

Knochenmark Das weiche Zeug im Innern der Knochen, das Blutzellen erzeugt. Bei

Verzehr gibt es Hunden ein glänzendes Fell und Vitalität.

Therapie Behandlungen

© HDBuzz 2011-2017. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

hdbuzz.net

Erstellt am 17. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/070>