

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Gen-uitschakelende medicijnen zweven via exosomen het brein in



Exosomen - kunnen gebruikt worden om genuitschakelende medicijnen - via de bloedbaan - de hersenen binnen te krijgen

Geschreven door Dr Ed Wild op 7 maart 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 19 mei 2011

Veel nieuwe medicijnen falen omdat ze niet in de hersenen kunnen komen - een grote hindernis bij de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor de Ziekte van Huntington (ZvH). Nu hebben onderzoekers exosomen gebruikt - minuscule belletjes die van nature geproduceerd worden door sommige cellen, om gen-uitschakelings- medicijnen door de bloed-hersenbarrière heen te laten zweven.

De bloed-hersenbarrière

Men zegt dat het menselijk brein het meest complexe object in het universum is. Die complexiteit is wat mensen uniek maakt als soort en ieder van ons uniek als individu. Maar het komt tegen een prijs: om te blijven werken moeten de hersenen een zeer strenge controle van het eigen milieu handhaven - minuscule veranderingen in temperatuur, de doorbloeding en de chemicaliën die het in en uit laat, kunnen leiden tot grote veranderingen in het functioneren van de hersenen.

De **bloed-hersenbarrière** is een manier waarop de hersenen zichzelf beschermen tegen de constant veranderende buitenwereld. De barrière is gemaakt van speciale versterkingen van het weefsel van de wanden van de bloedvaten van hersenen. Veel chemicaliën kunnen worden geabsorbeerd vanuit de maag in de bloedstroom, maar vrijwel geen enkele komt de hersenen in vanuit het bloed - vanwege de bloed-hersenbarrière.

Het probleem van aflevering

Ondanks dat het goed is voor ons als soort, is de bloed-hersenbarrière een nachtmerrie voor 'medicijnjagers'. Het betekent dat medicijnen die goed werken in het laboratorium, vaak niet werken wanneer ze getest worden bij mensen - een bekende bron van frustratie voor iedereen die het ZvH geneesmiddelenonderzoek volgt.



Exosomen zijn als minuscule zeepbelletjes. Zouden zij door de bloed-hersenbarrière kunnen zweven om geneesmiddelen af te leveren?

Er zijn al verschillende trucjes die kunnen worden toegepast om een medicijn de hersenen binnen te brengen, maar geen een is nog perfect. Een mogelijkheid is om het geneesmiddel chemisch te veranderen zodat het de bloed-hersenbarrière kan passeren, maar het veranderen van medicijnen op deze manier kan hun werkzaamheid verminderen als zij eenmaal in de hersenen zijn gearriveerd. Een andere tactiek is om het geneesmiddel direct in de hersenen te injecteren of in de vloeistof eromheen - maar dat is potentieel gevaarlijke hersenchirurgie en het geneesmiddel verspreidt zich mogelijk nog steeds niet door de gehele hersenen. Virussen kunnen worden gebruikt om medicijnen bij verdere verspreiding te helpen, maar kunnen hun eigen problemen veroorzaken, zoals het activeren van het immuunsysteem.

Al met al zijn het afleveren van medicijnen en de bloed-hersenbarrière grote problemen voor wetenschappers die werken aan een ziekte die de hersenen beïnvloed.

Exosomen

Stap vooruit, **exosomen**. Exosomen zijn minuscule deeltjes, van nature geproduceerd door sommige cellen. Ze worden gebruikt om chemicaliën over te dragen aan andere cellen. Voor het produceren van exosomen 'knijpt' de cel zijn membraan een beetje af en knipt daar iets vanaf, een beetje zoals een kleine zeepel die wordt gegenereerd op basis van een grotere zeepbel.

Cellen kunnen exosomen voorzien van een lading, en de exosomen kunnen die lading afleveren in een cel die het later tegenkomt. Wanneer we zeggen dat exosomen klein zijn, menen we het echt - ze zijn meer dan duizend keer kleiner dan de dikte van een menselijke haar.

Dus hoe zouden exosomen ons kunnen helpen om medicijnen door de bloed-hersenbarrière te krijgen? Deze kleine belletjes kunnen dwars door de bloed-hersenbarrière heen 'zweven', daarom kreeg Dr Matthew Wood van de universiteit van Oxford het idee om op die manier exosomen te gebruiken om gen-uitschakelende medicijnen af te leveren in de hersenen.

Gen-uitschakelende medicijnen

Onze HDBuzz inleiding over gen-uitschakeling laat je het fijne weten van gen-uitschakeling bij de ZvH. Simpel gezegd, gen-uitschakeling betreft het maken van medicijnen die bestaan uit speciaal ontworpen boodschappers-moleculen, die cellen vertellen om een bepaald eiwit **niet** te maken. In het geval van de ZvH zou dit het huntingtine eiwit zijn. Een benadering voor gen-uitschakeling wordt **RNA-interferentie** of **RNAi** genoemd.

Gen-uitschakeling heeft een groot potentieel om te helpen de hersenen te beschermen tegen de gevolgen van de ZvH mutatie. Maar de bloed-hersenbarrière is een groot probleem voor RNAi medicijnen - als zij toegediend worden via een injectie in de bloedbaan, komen ze niet in de hersenen. Zelfs als ze rechtstreeks worden ingespoten in de hersenen, verspreiden ze zich niet erg ver.

Exosomen gebruiken om RNAi medicijnen te kunnen bezorgen

Zoals bij elke pakket, zijn voor het afleveren van een medicijn drie dingen nodig: een verpakking, een bestemmingsadres en een lading.

Wood's team begon met de verpakking - de exosomen. Zij zette een exosomen productielijn op met behulp van cellen, gezuiverd van het beenmerg van de muis, dendritische cellen genaamd. Dendritische cellen produceren van nature veel exosomen en zijn in staat om onder de radar te blijven van het immuunsysteem, hopelijk betekent dit dat hun exosomen net zo stiekem zullen zijn. Het team liet de dendritische cellen groeien in het lab, waarna ze werden verzameld en de exosomen werden gezuiverd.

Vervolgens hadden de onderzoekers een label nodig met een 'afleveradres' dat ervoor zou zorgen dat de exosomen zouden komen waar ze nodig waren. Om op het hersenweefsel te richten, veranderden ze de dendritische cellen op genetische wijze, zodat ze een eiwit produceerden van het virus dat hondsdolheid veroorzaakt. Omdat hondsdolheid fantastisch is in het richten op de hersenen, zouden de exosomen die door die veranderde cellen geproduceerd worden, goed zijn in het plakken aan hersencellen.

Tenslotte moesten de onderzoekers de exosomen laden met vracht. Zij deden dit door de exosomen te mengen met een RNAi molecuul en daar exact de juiste hoeveelheid elektriciteit doorheen te sturen. Dit zorgde ervoor dat de exosomen de medicijnmoleculen absorbeerden.

Met de verpakking, het adres en de lading op zijn plek, testte Wood's team de aflevering van hun RNAi door exosomen in hersencellen in het lab en vond dat het geneesmiddel aan de juiste cellen was toegevoegd en dat het juiste gen werd uitgeschakeld. Maar zouden deze technieken ook werken in levende dieren?

In het kort - ja. Bij injectie in de bloedbaan van muizen bleken de exosomen heel veilig en, zoals gehoopt werd, niet tot een slechte immuunreactie te leiden. Het doelgerichte systeem werkte ook goed. Exosomen gericht op de hersenen schoten door de bloed-hersenbarrière heen en schakelde het juiste gen op de juiste plaats uit. Zij vermeden andere organen, ondanks dat hun RNAi lading ook op andere plaatsen genen uitgeschakeld zouden kunnen hebben.

De echte test kwam toen de exosomen werden gebruikt om een RNAi geneesmiddel gericht op het uitschakelen van een ziekte-veroorzakend gen af te leveren. Het was niet het huntingtine-gen dat zij kozen, maar een gen betrokken bij de ontwikkeling van de Ziekte van Alzheimer, BACE1 genaamd. Ze kozen BACE1 omdat het verminderen van de activiteit van dat gen wordt verondersteld beschermend te zijn tegen de Ziekte van Alzheimer, maar tot nu toe geen van de op BACE1 gerichte medicijnen de bloed-hersenbarrière passeren.

En weer presteerden de exosomen goed. Bij injectie in de bloedbaan bereikten ze de hersenen, schakelden ze het gen uit, en verlaagden ze zelfs de niveaus van het amyloïde eiwit dat zich opstapelt in hersenen bij de Ziekte van Alzheimer.

“

De exosomen schoten door de bloed-hersenbarrière en schakelden het juiste gen op de goede plek uit

”

Samenvatting

Al met al voegt dit onderzoek een belangrijk nieuw hoofdstuk toe aan de gen-uitschakelingspuzzel. Tot nu toe is aflevering via exosomen nog niet getest in ZvH-modellen. Het zal eerst grondig moeten worden getest op veiligheid, voordat het kan worden getest bij mensen.

Maar het idee van het injecteren van een gen-uitschakelings medicijn in de bloedbaan, en weten dat het de bloed-hersenbarrière passeert en zich ook nog eens zal verspreiden door het gehele brein, is erg aantrekkelijk. ZvH onderzoekers zullen ongetwijfeld al hun aandacht aan exosomen gaan besteden als een mogelijke manier om van gen-uitschaling een realiteit te maken voor ZvH patiënten.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Geschiedenis van het artikel

7 maart 2013

Eerst gepubliceerd

7 maart 2013

Kleine veranderingen

🕒 7 maart 2013

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

Bloed-hersenbarrière Een natuurlijke barrière, gemaakt van versterkingen in bloedvaten, die verhindert dat vele chemicaliën vanuit de bloedsomloop de hersenen kunnen bereiken.

gen-uitschakeling benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

hondsdolheid Een virus dat de hersenen infecteert

beenmerg De kleverige materie in het midden van de botten en dat bloedcellen produceert.

BACE1 Het gen voor een eiwit dat 'beta secretase 1' wordt genoemd, waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer

RNA chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschapper' moleculen worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

© HDBuzz 2011-2017. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegeneerd op 4 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/030>