

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

Kunnen Mesenchymale stamcellen medicijnen afleveren voor het uitzetten van genen?



Stamcellen kunnen ZvH medicijnen afleveren aan cellen in schaalpjes. Hebben we een andere bezorg-techniek nodig?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 28 mei 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Jaco Wessels

Origineel gepubliceerd op 31 januari 2012

Volgens velen is het uitzetten van genen de beste kanshebber voor behandeling van de Ziekte van Huntington. En groep onder leiding van Dr. Jan Nolta beschreef een nieuwe methode om medicijnen in de gekweekte cellen te krijgen, met aangepaste beenmerg stamcellen. Heeft deze nieuwe methode voordelen ten opzichte van de bestaande technieken?

Uitzetten van genen (Gene silencing)

Net als de meeste ZvH onderzoekers verwachten wij veel van 'gene silencing', het uitzetten van het ZvH gen. Op de korte termijn lijkt dat de beste optie voor behandeling. Maar om het te laten werken moeten medicijnen die het ZvH gen uitzetten op de een of andere manier in de hersenen gebracht worden.

Het probleem is tweevoudig; Eerst moet een medicijn ontwikkeld worden dat het ZvH gen uit zet en vervolgens moeten we dat medicijn in de hersenen krijgen. Gelukkig is het eerste deel al redelijk goed gelukt - er zijn al veel stoffen beschreven die de werking van het ZvH gen verminderen. Deze stoffen op de juiste plek te krijgen blijkt de moeilijkste opgave.

Afleveren

Volkomen terecht zorgt je lichaam voor een goede bescherming van de hersenen. De schedel is een stevig omhulsel dat de hersenen goed beschermt tegen stoten.

Nader bekeken blijken de hersenen nog beter beschermd dan op het eerste gezicht. In de schedel zit een waterdichte versperring die de hersenen scheidt van de bloedbaan en de rest van het lichaam. Deze 'bloed - brein barrière' is een vrijwel ondoordringbare muur die de hersenen bijna volledig beschermt tegen virussen en giften in het bloed.



Mesenchymale stamcellen worden uit beenmerg gehaald.

Normaal is dat prachtig, maar als we de hersenen met een medicijn willen behandelen moeten we de barrière omzeilen om het beoogde resultaat te krijgen -het uitzetten van het ZvH gen.

Bij studies naar het uitzetten van het gen zijn dusver twee methoden gebruikt om het medicijn in het brein af te leveren. Men injecteerde het direct in de hersenen en prikte dus fysiek door de barrière. Een andere methode is ook injectie, maar dan met omgebouwde virussen die de stoffen door het gehele brein te verspreiden. Ons laatste artikel over twee recente onderzoeken naar het uitzetten van genen beschrijft voorbeelden van beide methoden.

Mesenchymale stamcellen

Een team onderzoekers van de Universiteit van Californië, onder leiding van Dr. Jan Nolta, heeft een unieke methode getest om RNAi medicijnen in de cel te krijgen. Deze groep interesseert zich al langer in een speciaal soort cel die 'Mesenchymale stamcellen' heten, of MSC's.

Deze cellen zijn op verschillende plaatsen in het lichaam aanwezig zoals in vet en beenmerg. Daardoor is het gemakkelijk verkrijgbaar via volwassen donoren. De cellen hebben een aantal functies, maar wat Nolta interesseert is hun vermogen om juist op plaatsen van verwondingen gunstige chemicaliën los te laten.

Recent is aangetoond dat MSC's als het ware fuseren met gewonde cellen en zo ter plaatse de 'reserve onderdelen' leveren die voor genezing van de cel nodig zijn. Deze eigenschap maakt dat Nolta MSC's wil gebruiken om ze andere ladingen te laten afleveren, zoals medicijnen om ZvH genen uit te zetten.

Haar visie is om MSC's van de patiënt aan te passen en ze medicijnen te laten dragen. De aangepaste cellen zouden dan in de hersenen geïnjecteerd moeten worden, of misschien wel in de bloedbaan, zodat ze hopelijk de beschadigde hersencellen kunnen vinden. Daar moeten de MSC's hun medicijnen vrijlaten die het ZvH gen uitzetten.

“

MSC's met medicijnen die het ZvH gen uitzetten bleken in staat het gemuteerde huntingtine gehalte in doelcellen te verlagen, als ze er boven op gekweekt waren.

”

Nieuwe gegevens

Het blad 'Molecular and Cellular Neuroscience' publiceerde pas geleden een artikel van Nolta's laboratorium, waarin de eerste stappen van hun plan beschreven zijn. Er werd alleen onderzoek beschreven dat plaatsvond in gezuiverde cellen in een schaalpje - er werden geen cellen daadwerkelijk in de hersenen geïnjecteerd in deze studie.

Eerst testten ze het RNAi medicijn direct in de doelcellen. Het medicijn had enig effect en verminderde de hoeveelheid huntingtine in de cellen die werden bereikt.

Vervolgens werden MSC's genetisch aangepast zodat ze het RNAi medicijn afleverde en er werd gemeten of ze zich verbonden met andere cellen. Ze kweekten deze gemodificeerde MSC's in hetzelfde schaalpje waar ook cellen met het gemuteerde huntingtine gen gekweekt

werden. De hoop was dat de MSC's voldoende medicijn konden afleveren via een directe connectie met de cellen.

Dat leek te weken. De genetisch gemodificeerde MSC's die boven op het gemuteerde huntingtine gen groeiden waren in staat om het gehalte gemuteerd huntingtine in de doelcellen te verminderen. Het was niet 100% en ook niet permanent, maar voldoende om te bewijzen dat MSC's inderdaad medicijnen kunnen afleveren voor het uitzetten van het ZvH gen.

Beperkingen van de MSC benadering

Het was een positief resultaat, maar het onderzoek heeft wel tekortkomingen. Om te beginnen waren de MSC's direct op cellen met het gemuteerde ZvH gen gebracht. Zoals eerder gezegd, is het eigenlijk de bedoeling dat MSC's zelfstandig zieke cellen kunnen vinden. Misschien doen ze dat wel, maar dit onderzoek toont dat niet aan.

Verder bleek het medicijn ingebracht via MSC minder effectief dan verwacht in vergelijking met bestaande technieken, zoals viraal toegediende RNAi. MSC's zijn alleen nuttig voor patiënten als ze toegevoegde waarde hebben ten opzichte van de huidige technieken. Die toegevoegde waarde is misschien de eigenschap om zich specifiek op zieke cellen te richten, maar dat hebben we dus nog niet gezien.

Tenslotte moet opgemerkt worden dat in dit onderzoek het aantal MSC's gelijk was aan het aantal doelcellen. Aangezien er zo'n 2 miljard cellen in de hersenen zijn is het onwaarschijnlijk dat we net zoveel MSC's kunnen injecteren.

Het zou mooi zijn als we wisten hoeveel MSC's we minimaal moeten injecteren om effect te hebben. Dan zouden we kunnen zeggen of het haalbaar is om voldoende over te brengen.

Voorspellingen versus realiteit

Het werk aan MSC's van Dr. Nolta heeft veel aandacht getrokken. Niet in de laatste plaats omdat zij zelf ZvH families heeft toegesproken tijdens het Huntington Study Group Clinical Research Symposium in November 2009. Ze deed opvallend optimistische voorspellingen omtrent haar werk. Met name over een klinisch test voor een ZvH "behandeling" binnen 12 maanden.

Om je een idee te geven hoe lang onderzoek naar behandelingen duurt; het eerste artikel over het uitzetten van het ZvH gen in een muis is in 2005 gepubliceerd door Beverly Davidson's groep. Pas in 2012 zien we de eerste onderzoeken naar de veiligheid met vergelijkbare moleculen bij apen. Dat is dus een periode van 7 jaar; en we weten dat Davidson's team hard werkt.



Mesenchymale stamcellen zouden in staat zijn om gene silencing stoffen naar neuronen te brengen, maar het onderzoek is in een vroeg stadium en er zijn nog veel onbeantwoorde vragen.

Deze eerste publicatie van Nolta's groep beschrijft de eerste cellulaire testen met hun afleversysteem. Er staat niets over toepassingen in muizen of apen. We zijn erg benieuwd naar vervolgstudies, maar een klinische toepassing lijkt nog ver weg.

Zoals vaker gezegd; we zijn **graag** optimistisch, maar dat moet samengaan met enig realisme om teleurstellingen te voorkomen. Wij roepen wetenschappers op om dit in gedachten te houden als ze het grote publiek benaderen.

Voorpagina afbeelding PNAS (11 Augustus 2009). Dit artikel werd op 10 Februari 2012 aangepast; de opmerking dat MSC-RNAi therapie mogelijk een onafhankelijke cellijn van elke patiënt vereist, werd geschrapt Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

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

© HDBuzz 2011-2018. 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

Gegenereerd op 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/070>