HDBuzz

Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prostym językiem. Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

Przenoszenie leku do mózgu przy użyciu exosomów

Exosomy - małe pęcherzyki wytwarzane przez komórki - mogą być użyte do przenoszenia do mózgu leków wyciszających geny

Napisany przez Dr Ed Wild czerwiec 21, 2011
Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski
Po raz pierwszy opublikowany maj 19, 2011

Wiele nowych leków zawodzi dlatego, że nie może dostać się do mózgu - co stanowi główną przeszkodę w rozwoju nowych leków na chorobę Huntingtona.

Bariera krew-mózg

Mówi się, że ludzki mózg jest najbardziej złożonym obiektem we wszechświecie. Ta złożoność jest tym, co czyni z ludzi wyjątkowy gatunek, a każdego z nas indywidualnym. Ale ma to swoją cenę: aby pracować, mózg musi utrzymać bardzo ścisłą kontrolę własnego środowiska - drobne zmiany temperatury, przepływu krwi i substancji chemicznych mogą powodować duże zmiany w jego funkcjonowaniu.

Bariera krew-mózg jest jednym ze sposobów, w jaki mózg chroni się przed stale zmieniającym się światem zewnętrznym. Bariera jest wykonana ze specjalnie wzmocnionych ścian naczyń krwionośnych. Wiele substancji chemicznych może być wchłoniętych z żołądka do krwiobiegu, ale prawie

żadna z nich nie może przejść z krwi do mózgu - ze względu na barierę krew-mózg.

Exosomy sa jak małe pęcherzyki. Czy mogą dryfować przez barierę krew-mózg dostarczając leki?

Problem dostarczenia

Chociaż bariera krew-mózg generalnie jest dla nas dobra, to dla “tropicieli leków” jest koszmarem. Oznacza to, że leki które dobrze działają w laboratorium, podczas testów na ludziach często nie działają w ogóle - źródło frustracji znane każdemu, kto śledzi poszukiwania leku na chorobę Huntingtona.

Istnieje kilka trików dostarczania leków do mózgu, ale żaden z nich nie jest doskonały. Jedną z możliwości jest zmiana cząsteczki leku tak, aby mogła ona przejść przez barierę krew-mózg, ale taka zmiana może ograniczyć skuteczność leku, gdy ten będzie już w mózgu. Inną taktyką jest wstrzyknięcie leku bezpośrednio do mózgu lub otaczającego go płynu - ale wymaga to potencjalnie niebezpiecznych operacji mózgu i lek może nie rozprzestrzenić się po całym mózgu. W celu lepszego rozprowadzenia leku można również użyć wirusów, ale z nimi także związane są problemy, takie jak uaktywnienie układu odpornościowego.

Podsumowując, dostarczenie leku i bariera krew-mózg są dużymi problemami naukowców pracujących nad wszelkimi chorobami dotykającymi mózg.

Exosomy

Krok naprzód, **exosomy**. Exosomy to drobne cząstki, wytwarzane naturalnie przez niektóre komórki. Są używane do przesyłania substancji chemicznych do innych komórek. Aby wytworzyć exosomy, komórka “wyciska” trochę swojej błony, następnie odcina ją, podobnie jak mały pęcherzyk powstaje z większej bańki.

Komórki mogą obciążyć exosomy ładunkiem, a exosomy mogą go dostarczyć innej komórce. Kiedy mówimy, że exosomy są małe, w rzeczywistości mamy na myśli to, że są ponad tysiąc razy mniejsze niż szerokość ludzkiego włosa.

Więc w jaki sposób exosomy mogą pomóc lekom przekroczyć barierę krew-mózg? Te małe pęcherzyki mogą ją 'przepływać', więc dr Matthew Wood z Uniwersytetu Oxford wpadł na pomysł użycia exosomów do dostarczania leków do mózgu.

Leki wyciszające geny

Elementarz wyciszania genów, opracowany przez HDBuzz, dostarcza szczegółowych informacji na temat wyciszania genu w chorobie Huntingtona. Mówiąc w skrócie, wyciszanie genów wiąże się z lekiem składającym się ze specjalnie zaprojektowanej cząsteczki posłańca, który mówi komórkom, aby nie wytwarzały pewnego białka. W przypadku HD - białka huntingtyny. Jedna z metod wyciszania genów nazywa się **interferencją RNA** lub **RNAi**.

Wyciszanie genów ma ogromny potencjał ochrony mózgu przed skutkami mutacji choroby Huntingtona. Ale bariera krew-mózg to dla leków RNAi duży problem - jeśli są wstrzykiwane do krwiobiegu - nie dostają się do mózgu. Nawet jeśli są wtryskiwane bezpośrednio do mózgu - nie rozprzestrzeniają się zbyt daleko.

Wykorzystanie exosomów do dostarczania leków RNAi

Dostarczenie leku, podobnie jak każdej paczki, wymaga trzech rzeczy: kontenera (przewoźnika), adresu docelowego i ładunku.

> Exosomy przekroczyły barierę krew-mózg i wyłączyły właściwy gen we właściwym miejscu

Zespół Wood`a zaczął od kontenera - exosomów. Założyli linię produkcyjną exosomów, wykorzystującą komórki oczyszczone ze szpiku kostnego myszy, zwane komórkami

Następnie naukowcy musieli oznakować exosomy “adresem docelowym”, aby mieć pewność, że zostaną dostarczone tam, gdzie są potrzebne. Aby skierować exosomy do tkanki mózgowej, zmodyfikowali genetycznie komórki dendrytyczne tak, że produkowały białko wirusa wścieklizny. Ponieważ wścieklizna jest ukierunkowana na mózg, exosomy produkowane przez zmienio0ne komórki, powinny dobrze przyczepiać się do komórek mózgu.

Na koniec badacze musieli załadować exosomy ładunkiem. Zrobili to przez zmieszanie exosomów z cząsteczkami RNAi i spoili mieszaninę za pomocą odpowiedniej ilości energii elektrycznej. To sprawiło, że exosomy zaabsorbowały cząsteczki leku.

Mając kontener, adres dostawy i ładunek, zespół Wood`a testował w laboratorium exosomy dostarczające lek RNAi do mózgu i stwierdził, że z powodzeniem dostarczają lek do właściwych komórek i wyłączają prawidłowy gen. Ale czy będą działać u żywych zwierząt?

Krótko mówiąc - tak. Po wstrzyknięciu do krwiobiegu myszy, exosomy okazały się być dość bezpieczne, jak się spodziewano, nie powodowały reakcji immunologicznej. Exosomy skierowane do mózgu przeszły przez barierę krew-mózg i wyłączyły właściwy gen we właściwym miejscu, unikając innych organów (nawet kiedy ładunek RNAi mógł wyłączyć gen w innych miejscach).

Prawdziwy test nastąpił, gdy exosomy wykorzystano do dostarczenia leku mającego na celu wyłączenie genu powodującego chorobę. Nie był to gen huntingtyny, ale gen odpowiedzialny za rozwój choroby Alzheimera, zwany

BACE1. Wybrano BACE1 ponieważ zmniejszenie jego aktywności może chronić przed chorobą Alzheimera, ale jak dotąd żaden z leków działających na BACE1 nie przekroczył bariery krew-mózg.

Kolejny raz exosomy spisały się dobrze. Po wstrzyknięciu do krwiobiegu dotarły do mózgu, wyłączyły gen, a nawet spowodowały obniżenie poziomu białka amyloidu, który gromadzi się w mózgach osób dotkniętych chorobą Alzheimera.

Podsumowanie

Badania dodają do układanki wyciszania genów nowy, ważny element. Jak dotąd, dostarczanie leku przez exosomy nie było testowane w chorobie Huntingtona, zanim będzie można podjąć próby na ludziach będzie musiało być dokładnie sprawdzone, aby upewnić się, że jest bezpieczne.

Ale idea wstrzyknięcia do krwiobiegu leku wyciszającego gen oraz wiedza, że przekroczy on barierę krew-mózg i rozpowszechni się w mózgu, jest bardzo ekscytująca. Naukowcy HD bez wątpienia będą spoglądali na exosomy jako jeden z możliwych sposobów uczynienia terapii opartej na wyciszaniu genów rzeczywistością, dostępną dla wszystkich pacjentów z chorobą Huntingtona.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

Słownik

wyciszanie genów podejście do leczenia HD, wykorzystujące molekuły do zabraniania komórkom produkcji szkodliwego białka huntingtyny

RNA substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

© HDBuzz 2011-2015. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólna Licencja Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .
HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net
Wygenerowano październik 11, 2015 — Pobrany z http://pl.hdbuzz.net/030