

## Wykorzystanie mocy wirusów w leczeniu choroby Huntingtona



Naukowcy zaprojektowali wirusa do skuteczniejszego dostarczania do mózgu leków wyciszających geny.

Napisany przez Leora Fox luty 15, 2016

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany luty 01, 2016

---

*Trwają prace nad nowymi terapiami na zaburzenia takie jak choroba Huntingtona, wprowadzenie leków do komórek mózgowych może jednak być poważnym wyzwaniem. Grupa naukowców przeprojektowała i przetestowała nieszkodliwego wirusa, który może skutecznie dostarczyć wiadomość 'wyciszającą gen' do mózgu myszy, znacznie dalej mogą sięgnąć niż naturalnie występujące wirusy. Co więcej, może być podawany poprzez zwyczajne wstrzyknięcie do krwi, oferując duży potencjał nie tylko w badaniach wyciszania genów.*

## Dostarczanie nowoczesnych terapii do komórek mózgu

Choroba Huntingtona jest spowodowana błędem w kodzie genetycznym - literówką w DNA, która prowadzi do budowy toksycznego białka zmutowanej huntingtyny. Z biegiem czasu, zmutowane białko działa destrukcyjnie na komórki mózgowe.

Jedną z podstawowych strategii leczenia HD jest wysłanie do komórek mózgu wiadomości nakazującej zatrzymanie produkcji szkodliwego białka huntingtyny. To podstawa **wyciszania genu** HD. Istnieje kilka różnych podejść do tego typu terapii.

Ponieważ każda komórka zawiera błąd HD w swoim genetycznym planie, kluczowym wyzwaniem w badaniach wyciszania genów jest kwestia tego, jak dostarczyć leki na jak największy obszar mózgu, najlepiej bez konieczności inwazyjnych zabiegów, takich jak chirurgia mózgu.

Ponieważ HD jest coraz częściej traktowane jako zaburzenie całego mózgu, najefektywniejsza terapia powinna mieć bardzo szeroki zasięg i eliminować zmutowaną huntingtynę w znacznym odsetku komórek nerwowych.

Jesteśmy podekscytowani niedawnym postępem technologicznym w tej dziedzinie, zmodyfikowanym wirusem, który ma potencjał dostarczania terapii przeciwko HD skuteczniej, niż kiedykolwiek wcześniej. To początkowa faza badań i nie ma jeszcze mowy o badaniach na



ludziach, ale rozprzestrzeniając się mocniej i efektywniej w mózgu może umożliwić nie chirurgiczne podawanie leków wyciszających geny.

## Wykorzystanie mocy wirusów

Naukowcy od dawna wykorzystywali wirusy w badaniach nad dostarczaniem materiału genetycznego do mózgu. Nie mówimy tu o czynnikach powodujących choroby typu grypa - to naturalnie występujące lecz nieszkodliwe wirusy, zmodyfikowane przez naukowców w celach badawczych. W zakresie choroby Huntingtona chodzi o wykorzystanie naturalnej zdolności wirusów do przedostawania się do komórek, a następnie wypełnienie ich genetycznymi wiadomościami, które powstrzymają mózg przed wytwarzaniem zmutowanej huntingtyny.

Co ważne, szczególną cechą 'wyciszających geny' leków jest to, że są one zbudowane z substancji chemicznych podobnych do DNA. Dzięki temu mogą wchodzić w interakcje z komórkową maszyną, która zamienia genetyczny przepis na białko.

Wirusy to zasadniczo małe opakowania materiału genetycznego - DNA lub substancji pokrewnych o nazwie RNA - otoczone powłoką zewnętrzną. Powierzchnia wirusa pokryta jest cząsteczkami, które działają jak klucze nakłaniające komórkę do odblokowywania drzwi i wpuszczenia wirusa do środka. Będąc już w środku, wirus pęka i uwalnia swój materiał genetyczny. To sprytne, ponieważ komórka obsługuje nowy plan genetyczny, zupełnie jakby był tam cały czas.

W przypadku większości wirusów, na przykład w przeziębieniu, nowa informacja genetyczna przejmuje kontrolę nad komórkową maszyną, zmuszając ją do generowania milionów nowych wirusów, aż układ odpornościowy dostrzeże intruza i zrobi z nim porządek. Dla celów związanych z badaniami mózgu, naukowcy mogą zaprojektować zarówno opakowanie wirusa jak i jego zawartość. Można wyposażyć powierzchnię w nowy zestaw molekularnych kluczy, a następnie wypełnić go materiałem genetycznym wykonującym funkcje terapeutyczne - takie jak blokowanie genu HD.

W laboratoryjnych eksperymentach dostarczania leków wyciszających gen, naukowcy już od dawna wykorzystywali rodzaj nieszkodliwego wirusa o nazwie **adenowirus** (lub **AAV**). Choć wiele AAV może przemieszczać się z krwiobiegu do mózgu, ich celem nie są zazwyczaj komórki neuronów, które są niezbędne dla funkcjonowania mózgu. Częściej dostają się do komórek 'pomocniczych' mózgu. W leczeniu chorób neurodegeneracyjnych (takich jak HD) trzeba dostarczyć ładunek bezpośrednio do neuronów - i to jak najwięcej.

## Projektowanie wirusa dostającego się do neuronów

” Jeden z wirusów, AAV-AS, okazał się być bardzo dobry w dostawaniu się do neuronów. Białkowe klucze dołączone do wirusa były bardzo skuteczne w otwieraniu molekularnych drzwi na powierzchni neuronów.

Zespół współpracowników z Massachusetts i Alabamy niedawno zmodyfikował AAV i weryfikował, czy AAV łatwiej dostają się do neuronów i rozprzestrzeniają po całym

”

Test polegał na wstrzyknięciu wirusa myszom, przez żyłę. To ważny punkt - AAV może wędrować z krwią i wejść do mózgu bez inwazyjnej operacji chirurgicznej.

## Włamanie i wtargnięcie - blokowanie huntingtyny

Jeden z wirusów, nazwie **AAV-AS**, okazał się być bardzo dobry w dostawaniu się do neuronów, lepszy niż wszystkie pozostałe. Białkowe klucze dołączone do wirusa były bardzo skuteczne w otwieraniu molekularnych drzwi na powierzchni neuronów. Dodanie do wirusa kodu genetycznego nakazującego produkcję świecącego na zielono białka pozwoliło w łatwy sposób pokazać, że wirus dotarł w bardzo wiele części mózgu i rdzenia kręgowego myszy.

Efektywniejszy i tak rozległy system dostarczania jak ten, ma ogromny potencjał, nie tylko dla rozwoju nowych leków ale również dla podstawowych badań na temat funkcjonowania mózgu.

Następnym krokiem było wyposażenie wirusa przyjaznego neuronom w materiał tłumiący gen i sprawdzenie, czy będzie skuteczny u myszy. W tym przypadku, wykorzystano cząsteczkę wyciszania genów o nazwie mikroRNA. Wybrano mikroRNA blokujące produkcję huntingtyny u myszy, zapakowano je do wirusa AAV-AS i sprawdzono na normalnej myszy.

Pojedyncze wstrzyknięcie wirusa do żyły w ogonie myszy zmniejszyło poziom huntingtyny myszy w wielu regionach mózgu - w tym do 40 - 50% zmniejszenia w prążkowie - bardzo głębokim obszarze mózgu, który cierpi na samym początku choroby Huntingtona. To imponujące, nawet w porównaniu z badaniami, w których substancje tłumiące gen dostarczano do mózgu operacyjnie.

## Kolejne etapy technologii AAV

To niewątpliwie ekscytująca rzecz, w przyszłości może być bardzo ważna dla nowych wyciszających geny substancji. Jak zawsze, istnieje kilka istotnych kwestii.

Co ważne, naukowcy nie używali mysiego modelu HD w testach swojego wirusa - wyciszali **normalną huntingtynę** u zdrowych myszy, chcieli udowodnić, że ich wirus może wchodzić do neuronów i działać na rzecz wyciszania genów. To, rzecz jasna, nie jest ostateczny cel - kuracje wyciszające gen HD mają na celu uciszenie **zmutowanej** huntingtyny, prawdziwego winowajcy. Ale teraz, kiedy technologia już istnieje, naukowcy mogą wypełnić nowego AAV-AS substancją tłumiącą gen HD skierowaną przeciwko zmutowanej huntingtynie i sprawdzić, czy będzie to miało korzystny wpływ na objawy u myszy. To prawdopodobny kolejny krok.

Wirus dość dobrze roznosi się po mózgu, ale wciąż nie jest idealnie, celem rozwiązania



Nowy wirus jest wysoce skuteczny w dostawaniu się do wnętrza neuronów i dostarczaniu substancji tłumiącej gen.

problemu dotyczącego dostarczania leków do komórek nerwowych toczyć się będą dalsze badania. Jak w wielu przełomach naukowych tak i tu, część odkrycia była dziełem przypadku - nikt nie ma pewności, dlaczego akurat ten molekularny klucz na powierzchni AAV-AS był tak skuteczny we wprowadzaniu wirusa do komórek nerwowych. To będzie temat kolejnych badań.

W międzyczasie, oto ciekawostki o nowo opracowanym wirusie: 1. może być wstrzykiwany do krwiobiegu i dociera do mózgu 2. może dostawać się do neuronów wydajniej niż inne testowane wcześniej wirusy 3. może rozprzestrzeniać się po całym mózgu 4. może przenosić efektywny materiał wyciszający gen

Technologia nie nadaje się jeszcze od stosowania u ludzi - na początek będzie wymagała starannego badania w wielu gatunkach, aby zobaczyć, czy jest bezpieczna i skuteczna. Niemniej jednak, niniejsze prace będą istotne dla rozwoju terapii wyciszania genu choroby Huntingtona i innych. Skuteczniejsze wirusowe systemy dostarczania otwierają również wiele nowych kierunków badań nad funkcjami mózgu.

---

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

---

## **Słownik**

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

---

© HDBuzz 2011-2017. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano wrzesień 04, 2017 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/211>