

## Kan mesenkymale stamceller bruges til at levere genhæmningsmedicin?

Stamceller kan videregive HS-genhæmningsmedicin til celler i en petriskål. Har vi brug for ny leveringsteknologi?



Skrevet af Dr Jeff Carroll

8. februar 2012

Redigeret af Dr Ed Wild

Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindeligt offentliggjort 31. januar 2012

**M**ange mennesker anser genhæmning for at være den bedste mulighed for behandling af Huntingtons Sygdom. En gruppe ledet af Dr. Jan Nolte har beskrevet hvordan genhæmningsmedicin kan overføres til celler i en petriskål ved hjælp af stamceller fra knoglemarven. Giver denne fremgangsmåde nye fordele i forhold til eksisterende metoder?

### Genhæmning

Som de fleste HS-forskere mener vi at genhæmning, eller nedsættelse af HS-genets ekspressionsniveau, er den mest spændende behandlingsmulighed på kort sigt. For at nå dette mål, må lægemidler som blokerer ekspressionen af HS-genet leveres til hjernen på en eller anden måde.



*Mesenkymale stamceller høstes fra knoglemarven*

Problemet er dobbelt: Vi skal først udvikle lægemidler, som slukker for HS-genet, og derefter få det ind i hjernen. Heldigvis er den første del af dette problem efterhånden løst - der er blevet beskrevet et stort antal lægemidler, som reducerer ekspressionen af HS-genet. At få disse lægemidler leveret

til det rigtige sted har vist sig at være den svære del.

## Levering

Af gode grunde gør din krop sig store anstrengelser for at beskytte din hjerne. Kraniet er en stiv beholder, der beskytter din hjerne mod stød og slag.

Når vi zoomer ind og kigger efter, viser det sig, at hjernen er endnu bedre beskyttet, end det ser ud til udefra. Indeni kraniet adskiller en vandtæt barriere din hjerne fra blodbanen og resten af kroppen. Denne "blod-hjerne-barriere" er en næsten perfekt væg, som holder mikrober og gifte væk fra hjernen.

Det er normalt en god ting, men når vi ønsker at behandle hjernen med et lægemiddel, står væggen i vejen, og vi er nødt til at finde en måde at komme igennem den for at opnå en terapeutisk effekt - i dette tilfælde, ved at reducere udtrykket af HS-genet.

Hidtil har genhæmningsstudier brugt én af to metoder til at levere medicin til hjernen. Forskere har prøvet at injicere lægemidlerne direkte ind i hjernen, og på den måde fysisk omgå blod-hjerne-barrieren. Andre grupper har også brugt denne injektionstilgang, men brugte modificerede viruspartikler til at føre andre typer genhæmningsmidler ind i hele hjernen. Vores sidste artikel om to nye genhæmningsstudier indeholder et eksempel på hver af disse metoder.

Når lægemidlerne er i hjernen, har de stadig brug for en vej ind i hjernecellerne. Nogle genhæmningsstoffer, kaldet RNAi-lægemidler, bliver ikke optaget særlig nemt af celler. Disse stoffer har brug for hjælp til at komme ind i cellerne. Historisk set er det her, at virusemballagen er kommet ind i billedet.

## Mesenkymale stamceller

En gruppe forskere under ledelse af Dr. Jan Nolte fra University of California Davis har testet en unik metode til at føre RNAi-medicin ind i celler. Denne gruppe har igennem mange år interesseret sig for en speciel form for celle, der kaldes en 'mesenkymal stamcelle' eller MSC.

»MSC'er, der indeholdt HS-genhæmningsstoffer kunne nedsætte niveauet af mutant huntingtin i celler, som blev groet sammen med dem. «

MSC'er findes i forskellige dele af kroppen, herunder fedt og knoglemarv, og kan let isoleres fra voksne donorer. Disse celler har en række normale roller i kroppen, men hvad der interesserer Nolte er deres evne til at 'opsøge' steder med skader og frigive gavnlige kemikalier.

Det er for nylig blevet vist, at MSC'er rent faktisk kan binde til og fusionere med sårede celler, og på den måde direkte injicere 'reservedele' til at hjælpe den skadede celle med at heles. På grund af denne evne er Nolte interesseret i at ændre MSC'er, så de vil kunne frigive andre ting, inklusive HS-genhæmningsmidler.

Hendes vision er, at MSC'er isoleret fra en patient ville kunne modificeres til at bære genhæmnings-lægemidler. Disse modificerede celler ville derefter kunne injiceres tilbage ind i patientens hjerne, eller muligvis blodet, hvor det er håbet, at de vil finde vej frem til skadelidte hjerneceller. Disse syge celler ville derefter blive injiceret med genhæmningsmidler af MSC'er.

## Nye data

I en artikel publiceret for nylig i tidsskriftet Molecular and Cellular Neuroscience beskriver Noltas laboratorium de første skridt i arbejdet med at teste denne plan. Hidtil har det beskrevne arbejde foregået i oprensede celler i en petriskål - ingen celler blev injiceret ind i hjerner i dette studie.

Først testede de RNAi-genhæmningsmidlet direkte i målcellerne. Stoffet var relativt effektivt, og reducerede mængden af huntingtin i de celler, som det nåede.

Derefter manipulerede de MSC'erne genetisk, således at de producerede RNAi-stoffet, og målte deres evne til at binde sig direkte til andre celler. Endelig dyrkede de disse genetisk modificerede MSC'er i den samme skål som andre celler, der udtrykte et kort stykke af genet for mutant huntingtin. Deres håb var, at MSC'erne ville levere nok genhæmningsmedicin til de muterede HS-celler ved at binde sig til direkte til dem.

Metoden lod til at virke. De genetisk modificerede MSC'er indeholdende HS-genhæmningsstof var i stand til at reducere niveauet af mutant huntingtin i målcellerne, når de blev dyrket sammen med dem. Genet blev ikke hæmmet fuldstændigt, eller permanent, men det er bevis på, at MSC'er faktisk kan levere HS-dæmpende medicin til andre celler.

## Begrænsninger i MSC-metoden



*Mesenkymale stamceller kan måske overføre genhæmningsmolekyler til neuroner, men metoden er meget ny, og der er mange ubesvarede spørgsmål.*

Studiet var positivt, men har nogle begrænsninger. For det første blev de modificerede MSC'er placeret direkte sammen med celler, der udtrykte det muterede HS-gen. Men ideen er jo, at disse celler skal kunne finde syge celler på egen hånd. Det vil måske også **kunne** ske, men dette studie demonstrerer ikke, at det vil ske.

Desuden var den genhæmning, der blev opnået med de MSC-leverede lægemidler, mindre effektiv end hvad vi ville forvente med de eksisterende metoder som virus-leveret RNAi. For at MSC'er skal være nyttige for patienterne, skal de give nogle fordele, ud over hvad der er muligt i dag med lægemidlerne alene. Dette kan komme via MSC'ernes evne til målrettet at opsøge syge celler, men det har vi som sagt ikke set endnu.

Kroppens immunsystem er tilpasset til at dræbe invaderende organismer. Det har avancerede måder at adskille ting der er "mig" fra ting der "ikke er mig" på. På grund af dette ville behandling med MSC'er kræve, at der skulle genereres nye celler for hver enkelt patient, for at undgå "afvisning" af de injicerede celler. Selvom det er muligt i teorien, kan det medføre alvorlige praktiske begrænsninger for alle planlagte forsøg med brug af MSC'er til HS-behandling.

Endelig brugte man i dette studie lige så mange MSC'er, som der var celler. Eftersom der er omkring 200 milliarder celler i hjernen, virker det usandsynligt, at vi ville være i stand til at bruge så mange MSC'er til behandling. Det ville være rart at vide hvad der er det mindste antal af celler, der er nødvendigt for at få en effekt, så vi kan afgøre, om det ville være muligt at overføre nok.

## Forudsigelser versus virkelighed

Dr. Noltas MSC-arbejde har tiltrukket sig en hel del opmærksomhed, ikke mindst fordi Nolta selv talte om det til HS-familier ved 'Huntington Study Group Clinical Research Symposium' i november 2009. Hun gav slående optimistiske prognoser for arbejdet, især om et klinisk forsøg med en "behandling" af HS baseret på dette inden for 12 måneder.

For at give dig en idé om hvor længe forskning tager, når det gælder behandlinger, blev det første papir, der beskriver mutant HS-genhæmning i en mus udgivet af Beverly Davidsons gruppe i 2005. I 2012 er vi kun nået til at se sikkerhedsundersøgelser med lignende molekyler i aber. Det har altså taget syv år at nå så langt, og Davidsons team er en hårdtarbejdende flok.

Denne første publikation fra Noltas gruppe beskriver det allertidligste arbejde i celler med deres leveringssystem, ikke dets anvendelse i mus eller aber. Selvom vi ser frem til, hvad det næste bliver, er klinisk anvendelse af denne metode sandsynligvis flere år ude i fremtiden.

Som vi har sagt før, **elsker** vi optimisme, men det skal ledsages af realisme, hvis skuffelse skal undgås. Vi opfordrer forskere til at overveje dette, når de formidler deres resultater til offentligheden.

---

*Artikelbillede anvendt med tilladelse fra PNAS (forsidebillede fra 11. august 2009) [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)*

---

### ORDLISTE

**Genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

**Stamceller** celler, der kan dele sig og blive til andre typer celler

**Effekt** et mål for om en behandling virker eller ej

---

© HDBuzz 2011-2018. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Dannet 19. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/070>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.