

At tøjle virus-egenskaberne og udnytte dem til behandling af Huntingtons Sygdom



Forskere designer en virus, der mere effektivt leverer genhæmmende lægemidler til hjernen

Skrevet af Leora Fox den 7. februar 2016

Oversat af Cecilie Wennemoes Willert; Redigeret af Dr Ed Wild

Oprindelig offentliggjort 1. februar 2016

Nye behandlinger mod lidelser som Huntingtons Sygdom er på vej, men det kan være en stor udfordring at få medicinen ind til hjernecellerne. En gruppe forskere har omdannet og testet en harmløs virus, som effektivt kan levere en "genhæmmende" meddelelse i hjernen hos mus – i meget større dele af hjernen end naturligt forekommende vira kan nå. Herudover kan det gives ved en simpel indsprøjtning i blodet, hvilket giver den et stort potentiale indenfor genhæmmende forskning.

Levering af avancerede behandlinger til hjerneceller

Huntingtons Sygdom er forårsaget af en fejl i den genetiske kode – en DNA-fejl, som fører til dannelsen af det giftige protein "mutant huntingtin". Med tiden er dette giftige protein ødelæggende for hjerneceller.

En grundlæggende strategi i jagten på behandlinger for HS er at sende besked til hjernecellerne om at stoppe produktionen af det skadelige huntingtinprotein. Dette er grundlaget for **genhæmning** ved HS. Der er flere forskellige tilgange til denne form for behandling, herunder et igangværende klinisk forsøg, som blev omtalt i seneste Buzz nyheder.

Eftersom alle celler indeholder HS-fejlen i det genetiske fingeraftryk er en af de store udfordringer indenfor genhæmmende forskning netop, hvordan man får medicinen til at nå så mange områder i hjernen som muligt uden brug af invasive metoder såsom hjernekirurgi. Idet HS i stigende grad bliver opfattet som en sygdom, der rammer hele hjernen, vil den mest effektive behandling derfor ramme mange forskellige hjerneområder og fjerne mutant huntingtin i en stor procentdel af alle hjernens nerveceller.

Vi er begejstrede for en nylig teknologisk udvikling indenfor dette område; en modificeret virus som har potentiale til at levere en HS-hæmmende behandlingsform mere effektivt end det tidligere var muligt. Det er i en tidlig fase af udviklingen og er endnu ikke blevet testet i



mennesker, men ultimativt vil det kunne føre til, at genhæmmende medicin kan gives ikke-kirurgisk og desuden få medicinen til at rejse længere og mere effektivt gennem hjernen.

Udnyttelse af virus evner

Forskere har længe brugt virus til at undersøge hvordan genetisk materiale kan leveres til hjernen. Her taler vi ikke om sygdomsfremkaldende vira som influenza, men om naturligt forekommende og harmløse vira, som forskere har modificeret til brug i forskning. Målet indenfor forskning i Huntingtons Sygdoms er at udnytte virus naturlige evne til at trænge ind i celler og dermed overføre genetiske beskeder, som kan få hjernen til at stoppe med at producere mutant huntingtin.

En vigtig og ganske særlig egenskab for 'genhæmmende' medicin er, at de er fremstillet af kemikalier, der minder om DNA. Derfor kan de interagere med cellens maskineri, som er med til at forvandle den genetiske opskrift til et protein.

Vira er basalt set små pakker genetisk materiale; DNA eller et lignende stof kaldet RNA, som er omgivet af en ydre skal. Overfladen af en virus er beklædt med molekyler, der virker som nøgler, som kan snyde celler til at åbne låste døre og dermed lade virus komme ind. Når først virus er inde i cellen, brister den og frigiver sit genetiske materiale. Dette er en snedig strategi, idet cellen håndterer det nye genetiske materiale som om det er noget, der hele tiden har været der og derfor danner cellen viruspartikler sideløbende med dens egen naturlige produktion af proteiner.

I de fleste almindelige virus tilfælde, såsom almindelige forkølelser, vil den nye genetiske information kapre cellens maskineri og få det til at producere millioner af nye viruspartikler, indtil immunforsvaret bemærker 'den ubudne gæst' og smider den ud. Men med henblik på hjerneforskning kan forskerne ændre både den skal, der omgiver virus og indholdet af viruspartiklerne. De kan udstyre viruskallen med et nyt sæt molekulære nøgler og derefter fylde viruspartiklen med genetisk materiale, som kan udføre en terapeutisk funktion – som f.eks. at blokere HS-genet.

Forskerne har historisk set brugt en harmløs virus kaldet **adeno-associeret virus** eller **AAV**, når de skulle eksperimentere med at få leveret genhæmmende medicin. Selvom mange AAVer kan rejse fra blodbanen og ind i hjernen, formår de som regel aldrig at komme ind i neuronerne, som er de essentielle celler for hjernens funktion. I stedet er de mere tilbøjelige til at passere ind i hjernens "støtteceller". For at kurere neurodegenerative sygdomme, såsom HS, er det derfor vigtigt at få leveret så meget af indholdet i viruspartiklerne direkte ind i neuronerne og i så mange af dem som muligt.



En bestemt virus, kaldet AAV-AS, viste sig at være bedre end de andre til at komme ind i neuronerne. Protein nøglerne som var blevet fastgjort var meget effektive til at åbne molekulære døre på overfladen af neuronerne.

Design af virus til at komme ind i

neuroner

Et hold af forskere fra Massachusetts og Alabama modificerede for nylig AAV'er for at se, om de lettere kunne få dem ind i neuronerne og desuden få dem til at nå mange forskellige hjerneområder. Miguel Sena-Esteves, en forsker der arbejder på Gene Therapy Center på UMass Medical School, stod i spidsen for studiet. Forskerne lavede en genetisk modificering af AAV'ens ydre kappe ved at tilføje ekstra kæder af proteiner og testede derefter hvorvidt disse "nøgler" gjorde det lettere for virus at komme ind i forskellige typer af celler i hjernen.



De testede deres nydannede molekulære nøgler ved at sprøjte vira ind i mus gennem deres vener. Dette er et vigtigt aspekt, da det betyder, at AAV'en kan rejse gennem blodbanen og passere hjernen uden behov for kirurgiske indgreb.

Indbrud – og blokering af huntingtin

En bestemt virus, kaldet **AAV-AS**, viste sig at være bedre end de andre til at komme ind i neuronerne. Protein-nøglerne som var blevet fastgjort var meget effektive til at åbne molekulære døre på overfladen af neuronerne. Ved at fylde AAV-kapslen med genetisk materiale, som danner et lysende grønt protein, kunne forskerne nemt vise, at virus havde nået mange dele af musens hjerne og rygmarv.

Et mere effektivt og langsigtet leveringssystem som dette har et kæmpe potentiale ikke kun for udviklingen af nye lægemidler, men også for grundforskning i hvordan hjernen fungerer. Det næste skridt var at fylde den neuron-venlige viruskapsel med genhæmmende materiale og derefter se, om det havde en virkning i mus. I dette tilfælde brugte forskerne et genhæmmende molekyle kaldet mikroRNA. De valgte en mikroRNA som blokerer for fremstillingen af muse-huntingtin, som de pakkede ind i AAV-AS virus og testede i raske mus.

En enkelt behandling med virussen ind i musens halevene reducerede niveauet af muse-huntingtin i mange områder af hjernen – herunder op til 40-50% reduktion i striatum, en dyb hjerneregion som påvirkes tidligt i Huntingtons Sygdom. Dette er imponerende sammenlignet med studier hvor kirurgi var anvendt til at få den genhæmmende behandling ind i hjernen.

De næste skridt for AAV-teknologien

Dette er uden tvivl spændende og kan med tiden ende med at være enormt vigtigt for fremtidige genhæmmende lægemidler til behandling af Huntingtons Sygdom. Som altid er der dog et par vigtige pointer at fremhæve.

For det første brugte forskerne ikke en muse-model af HS til at teste deres virus. I stedet sænkede de niveauet af **normalt huntingtin** i raske mus for at bevise, at deres virus kunne komme ind i neuronerne og udføre deres genhæmmende job. Dette er selvfølgelig ikke det ultimative



Denne nye virus er effektiv til at bryde ind i neuronerne og leverer genhæmmende materiale.

mål, idet HS genhæmmende behandlinger gerne skulle have til formål at dæmpe for **mutant** huntingtin, som er den virkelige syndebuk. Men i og med at teknologien nu eksisterer, har disse forskere nu gjort det muligt at fylde AAV-AS kapsler med et genhæmmende lægemiddel rettet mod mutant huntingtin, og se om dette kunne have en gavnlige virkning på symptomerne hos mus. Dette vil være et naturligt næste skridt at foretage sig.

Virussen rejser ganske godt gennem hjernen, men dog ikke perfekt, og yderligere studier vil fortsætte med at tage fat på udfordringen med at levere medicin til neuronerne. Ligesom ved mange andre videnskabelige gennembrud var en del af denne opdagelse en tilfældighed og ingen ved helt præcist, hvorfor denne molekylære nøgle på AAV-AS'ens overflade virkede så effektivt til at få virus ind i neuronerne. Dette vil være et andet område for fremtidig forskning.

Indtil da kommer her et par seje ting omkring den nyudviklede virus:

1. Den kan blive sprøjtet ind i blodbanen og nå hjernen
2. Den kan mere effektivt komme ind i neuronerne end tidligere testede vira
3. Den spredes i hele hjernen
4. Den kan effektivt bære genhæmmende materiale

Denne teknologi er langtfra klar til at blive testet i mennesker – dette ville først kræve en omhyggelig afprøvning i flere forskellige arter, for at se om det ville være sikkert og effektivt. Ikke desto mindre er dette arbejde vigtigt for udviklingen af genhæmmende behandlinger for Huntingtons Sygdom og andre sygdomme. Mere effektive systemer for virale leveringssystemer åbner også op for mange nye muligheder for forskning i hjernens funktion.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Artiklens historik

7. februar 2016

Første gang offentliggjort

🕒 7. februar 2016

Mindre ændringer

Ordliste

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

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

© 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

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/211>