Dubbla framgångar för nedtystning av huntingtin RNA

2 goda nyheter för nedtystning med RNAi vid HS: säkert i 6 månader och sätt att behandla större områden

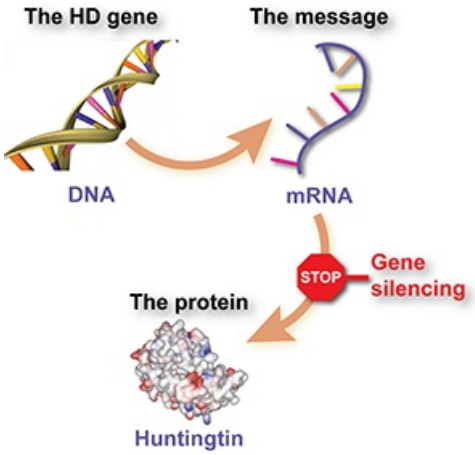
Av Professor Ed Wild | 10 augusti 2012 | Redigerad av Dr Jeff Carroll

Översatt av Dr Jimmy Sundblom | Först publicerad den 24 januari 2012

De flesta HS-forskare gillar tanken på att 'tysta ner' genen som orsakar Huntingtons sjukdom, för att på så vis minska nivåerna av det skadliga äggviteämnet. Två stora utmaningar - säkerheten och leveransen - närmar sig lösningar tack vare samarbeten mellan akademiska och industriella forskare.

Vi gillar verkligen nedtystning av gener. Precis som många andra Huntington-forskare så tror vi att det är angreppssättet som mest troligen kommer att leda till effektiva behandlingar mot Huntingtons sjukdom.

Nedtystning av gener handlar om att använda specialdesignade läkemedel för att fånga upp en "meddelarmolekyl", RNA, som tillverkas utifrån HS-genen och ger cellen instruktioner om att tillverka den skadliga varianten av äggviteämnet huntingtin. Effekten blir alltså att cellerna tillverklar mindre av äggviteämnet.



Nedtystning av gener minskar nivåerna av huntingtin genom att hindra dess RNA att avkodas av cellen

Nedtystning är helt enkelt en stoppsignal för muterat huntingtin.

Snabba framsteg

Hittills har nedtystning av gener som behandling för HS klarat varenda hinder på den långa vägen mot klinisk vardag. Det har nu testats i flera mus- och råttmodeller och inte bara minskat symptomens framfart, utan till och med lett till förbättring, både av symptom och av hjärnskadan. Det verkar alltså som om hjärnan kan återhämta sig - till viss del - om bara nivåerna av det skadliga äggviteämnet kan sänkas lite.

Återstående hinder

Flera forskarlag börjar närma sig studier på människor när det gäller nedtystning av gener i HS. Men det återstår några utmaningar innan det kan bli verklighet.

Först och främst kommer **säkerhet**. Oväntade biverkningar kan alltid uppstå, och dessa kan bli dramatiska, eftersom det här handlar om läkemedel som injiceras eller infunderas rakt in i hjärnan och som påverkar våra cellers genetiska maskineri.

En annan utmaning är **leveransen**. "Nedtystande" läkemedel kan inte ges som piller eller injektioner i blodet, eftersom de då inte skulle slippa in i hjärnan. De måste alltså levereras rakt in till centrala nervsystemet. Beroende på typen av läkemedel, handlar det om en operation för att sätta in nålar eller rör i antingen ryggraden eller skallen, Låter drastiskt, men om behandlingen är effektiv så är det helt klart värt det.

Leveransproblematiken är inte avklarad i och med det dock, utan läkemedlet måste fortfarande ta sig *in* i våra hjärnceller för att kunna utföra sina genetiska trollkonster.

Nedtystningens meny

Forskare som sysslar med nedtystning av gener måsta göra flera val innan de startar sina behandlingsförsök. Här kommer en lista föratt hjälpa dig förstå framtida nyheter om nedtystning.

Först av allt, så måste man bestämma sig för läkemedlets **struktur**. De två valmöjligheterna är **RNAi** läkemedel, vilka liknar på kroppens egna RNA-molekyler; och **ASO** läkemedel, vilka är lite annorlunda men kan tas upp bättre av cellerna.

Val nummer två gäller **målet**: ska man sikta på båda kopiorna av HS-genen eller bara den muterade? Att rikta in sig på båda - kallat **icke-specifik nedtystning** - är lättare, men att stänga av den normala genen kan vara farligt. Att sikta bara på den muterade genen - kallat **allel-specifik nedtystning** - kan vara säkrare, men är mycket svårare.

Det tredje valet gäller **destination** - vart ska läkemedlet? RNAi-läkemedel sprider sig inte så långt på naturlig väg, så det måste levereras rakt in i hjärnsubstansen. Läkemedel som kan sprida sig över längre avstånd, som ASO:s, kan kanske infunderas in i vätskan omkring hjärnan eller, i bästa fall, in längst ner i ryggmärgskanalen.

För det fjärde, så måste vi bestämma oss för**leveransen**. Ska läkemedlet ges för sig själv, inpackat i ett virus eller inpumpat under tryck för att öka spridningen i hjärnan?

Det femte valet är **behandlingsregimen**. Ska vi ge en engångsbehandling, eller ska läkemedlet löpa in under veckor eller månader? För närvarande vet vi inte hur länge effekten håller i sig, så det måste redas ut genom att jämföra olika strategier.

När du läser om nedtystning av gener, kan det vara bra att först ta reda på vilka val man gjort i den aktuella studien.

Tre-i-ett

Från världskongressen för Huntingtons sjukdom i Melbourne rapporterade vi om flera spännande presentationer från olika forskargrupper som sysslar med nedtystning av gener. I november så kunde vi berätta om den första säkerhetsstudien gällande huntingtin-nedtystning med hjälp av RNAi i primater.

> **”RNAi-läkemedlet sprider sig längre än med vanliga injektioner. Mycket längre. ”**

Nu har ytterligare två vetenskapliga artiklar publicerats, båda resultat av samarbete mellan akademiska forskare och företag i bioteknikbranschen. I båda fallen deltog Dr Zheming Zhangs grupp vid University of Kentucky och Medtronic, ett företag från Minneapolis i USA.

Säkert i sex månader

Säkerhetsstudien av RNAi hos primater som kom i noveber var relativt kort, bara sex veckor. Den nya studien som utfördes av Medtronic och Zhangs forskargrupp och publicerades i tidskriften Brain, utfördes också i rhesusapor, men den varade hela sex månader.

En snabb titt på vad de studerade enligt vår lilla lista här ovan:

1. Struktur: försöken gällde en RNAi-baserad behandling
2. Mål: båda kopiorna av genen - icke-specifik nedtystning.
3. Destination: hjärnsubstansen - mer exakt striatum, som tidigt påverkas hos patienter med HS.
4. Leverans: läkemedlet packades i ett “tomt” virus, kallat AAV2.
5. Behandlingsregimen: en engångsinjektion till fem olika platser i varje hjärnhalva.

Man ska också tänka på att bara ‘normala’ apor användes, inge med expanderade kopior av genen. Försöken kunde bara mäta förändringar i äggviteämnen och säkerhet - de säger oss ingenting om eventuella positiva effekter av behandlingen.

Apåorna observerades i sex månader efter behandlingen, och man utvärderade deras hälsotillstånd och motoriska funktion. Aporna överstod de kirurgiska ingreppen väl, och man kunde inte se några problem relaterade till behandlingen hos aporna.

Precis som man kunde hoppas, så sjönk nivåerna av huntingtin i de behandlade områdena. På varje injektionsställe kunde man se en sänkning av nivåerna i ett område ungefär sex millimeter i diameter - i ren volym är det ungefär sex M&M-pastiller per hjärna. Det kanske inte verkar så imponerande, men i en mänsklig hjärna kan det göra en stor skillnad, och håll i minnet att mätningen gjordes sex månader efter en engångsbehandling.

Som tur är orsakade behandlingen inga skadliga förändringar såsom inflammation, infektion eller nervcellsskada.

Läkemedlet klarade biffen när det gällde att sänka nivåerna av äggviteämnet, och behandlingen verkade inte ha några skadliga biverkningar. Forskarna räknar med att sex ap-månader översätts till ungefär 18 människomånader. Låter fint - men de påpekar också att det innebär att det kan ta ännu längre tid för positiva eller negativa effekter att uppträda i människa.

Nytänkande kring leveransen

Den andra nya studien gäller ett samarbete mellan tre aktörer: forskarlaget vid University ocf Kentucky, Medtronic och ett företag som specialiserar sig på RNAi-läkemedel, Alnylam Pharmaceuticals. Den publicerades i tidskriften Experimental Neurology.

Det här gällde också icke-specifik nedtystning, och återigen injicerades läkemedlet in i striatum hos apor.

Det speciella här handlar om leveranssättet. Man använde nämligen en teknik kallad **convection enhanced delivery** (**CED**) (ung. konvektionsförstärkt leverans). Man placerar rör in genom skallen och in i själva hjärnsubstansen. Toppen av röret kopplas till en liten pump som konstant sprutar in läkemedlet under tryck. Trycket är nyckeln - det gör att molekylerna sprider sig längre än vad de annars gjort.

Att mäta hjärnvolym är roligare med godis. Bara så ni vet, en M&M har en volym på 600 kubikmillimeter.

CED används redan för att få cellgifter att sprida sig längre i hjärntumörer. Kan det funka som leveranssätt för ett RNAi-läkemedel?

Till att börja med så pumpade man in läkemedlet i hjärnan under sju dagar. Bara ena hjärnhalvan behandlades, så den andra kunde användas som kontroll. Olika doser och infusionshastigheter prövades för att hitta den bästa kombinationen. Sedan prövades en infusion under 28 dagar. Dessutom hade gruppen märkt in läkemedlet med ofarlig radioaktivitet, så man kunde mäta exakt hur långt läkemedlet spred sig.

Läkemedlet fungerade - huntingtinnivåerna sänktes, samtidigt som rören och infusionerna inte gjorde någon nämnvärd skada på hjärnan.

Men - var allt extrajobb med rören och pumpar värt besväret - spred sig läkemedlet längre? Ja - det gjorde det.

Mätningarna visade att RNAi-molekylerna nådde mycket längre än vad man skulle vänta sig med vanliga injektioner. Om man hade behandlat båda sidor av hjärnan, så hade huntingtinnivåerna sänkts i ett område motsvarande ungefär elva M&M-pastiller.

I ett nötskal

Innan dessa artiklar publicerades, så visste vi redan att huntingtin kunde minskas i aphjärnor med hjälp av RNAi. Nu kan vi kryssa av två stora punkter på vår lista: ett, nedtystning funkar och är säker i långa perioder, och två, det finns sätt att få läkemedlet att sprida sig längre i hjärnan.

Kan det gå fel?

Försiktig optimism är nog den klokaste inställningen. Det finns absolut saker som kan gå fel innan vi kommer till försök på människor, eller under själva försöken.

Försöken på primater har visat att det är säkert att minska nivåerna av huntingtin hos friska apor. Det betyder inte att det är 100% säkert att göra det hos patienter. Mänskilga hjärnor är större och mer komplexa än aphjärnor. Behandlingen kan alltså antingen vara mindre effektiv eller farligare, beroende på dessa skillnader.

Det kan också vara så att den friska kopian av genen till viss del skyddar hjärnan från de skadliga effekterna av den sjuka kopian. Är det så, så kan nedtystning av båda två göra mer skada än nytta.

Hjärnorna hos personer med HS är förmodligen mer ömtåliga och svåra att operera i. Delarna som behöver behandling är mindre än normalt på grund av nedbrytningen som orsakas av HS. Operationerna kan alltså vara både svårare och mer riskabla.

Slutligen så kan eventuell effekt av behandlingen vara svårare att utvärdera eftersom sjukdomen progredierar långsamt och det inte går att undersöka patienternas hjärnor mikroskopiskt under behandlingen.

Men glöm inte - några av världens skarpaste vetenskapskvinnor och -män jobbar tillsammans på att lösa alla dessa problem, och se till att vi ska nå en verkligt effektiv

behandling så snart som möjligt.

2012 - nedtystningens år för HS?

Kan 2012 bli året då nedtystning av HS-genen blir verklighet? Kommer vi att få se studier på människor inom kort? Med tanke på hurdana framsteg man gjort hittills, så är det faktiskt en rimlig förhoppning, och många forskarlag jobbar på att det ska bli verklighet. De första försöken kommer att vara små, och genomföras långsamt och med stor försiktighet, eftersom säkerheten är det viktigaste av allt. Men, om allt går som det ska, så kommer större studier sedan att genomföras.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ

© HDBuzz 2011-2024. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela,under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig frånhdbuzz.net
Skapad 8 januari 2024 — Nedladdad från https://sv.hdbuzz.net/069

Några texter på denna sida har ännu inte översatts. Texten visas nedan på dess orginal språk. Vi arbetar med att översätta allt innehåll så snart som möjligt.