

Могут ли мезенхимальные стволовые клетки служить переносчиками препаратов, подавляющих гены?

Стволовые клетки могут доставлять препараты, подавляющие ген БГ, *in vitro*. Так нужна ли другая технология доставки?



Публикация [Dr Jeff Carroll](#)

9 февраля 2012

Под редакцией [Dr Ed Wild](#)

Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)

Первоначально опубликовано 31 января 2012

По мнению многих людей, подавление гена является лучшей концепцией лечения болезни Гентингтона. Группа под руководством доктора Джен Нолты (Dr. Jan Nolte) сообщила о новом методе доставки подавляющих ген препаратов в клетки-мишени с использованием модифицированных стволовых клеток костного мозга. Может ли данная новая методика предложить какие-либо преимущества по сравнению с уже существующими технологиями?

Подавление гена

Как и многие исследователи БГ, мы считаем подавление гена, или выключение экспрессии гена БГ, наиболее привлекательным терапевтическим подходом в ближайшей перспективе. Для достижения этой цели необходимо, чтобы препараты, блокирующие экспрессию гена БГ, доставлялись каким-либо образом непосредственно в головной мозг.



Забор мезенхимальных стволовых клеток производится из костного мозга

Это двойная проблема: сперва мы должны разработать препараты, способные подавлять ген БГ, а затем доставить их в головной мозг. К счастью, первая часть данной проблемы уже неплохо решена - описано большое количество препаратов, уменьшающих экспрессию гена БГ. Однако доставка этих препаратов к необходимой мишени оказалась трудной задачей.

Доставка

Наше тело устроено так, чтобы как можно лучше защитить головной мозг. Твёрдый череп предохраняет его от сильных ударов и ушибов.

При более детальном изучении мы обнаружим, что головной мозг защищён даже лучше, чем кажется на первый взгляд. Внутри черепа имеется водонепроницаемый барьер, который ограничивает головной мозг от кровотока. Этот “гематоэнцефалический” барьер является практически совершенной преградой, охраняющий головной мозг от инфекционных возбудителей и токсинов.

Безусловно, это хорошо, однако, если мы хотим воздействовать на мозг лекарственным препаратом, на пути встанёт эта самая преграда, и нам необходимо искать обходные пути, чтобы доставить лекарство - в нашем случае - препарат, подавляющий экспрессию гена БГ.

До настоящего времени в исследованиях по подавлению экспрессии гена использовались два метода доставки препаратов к головному мозгу. Одни учёные пытались вводить их непосредственно в головной мозг, физически преодолевая барьер между кровью и мозгом. Другие - также использовали прямое введение, но при этом применяли модифицированные вирусные частицы для доставки в головной мозг различных препаратов, подавляющих работу гена. В нашей последней статье о двух новых исследованиях веществ, ингибирующих ген, приводятся примеры использования каждого из методов введения.

Оказавшись в головном мозге, лекарству необходимо проникнуть внутрь его клеток. Некоторые подавляющие ген вещества, называемые РНК-интерферирующими (РНКи) препаратами, крайне неохотно поглощаются клетками. Этим лекарствам необходима помощь в проникновении внутрь клеток. Тут-то и появились методы упаковки веществ в вирусы.

Мезенхимальные стволовые клетки

Группа учёных под руководством доктора Джен Нолты из Университета Калифорнии в Дэвисе испытала уникальный метод доставки РНКи-препаратов в клетки. Эта группа уже давно занимается исследованиями особого типа клеток, называемых “мезенхимальными стволовыми клетками”, или МСК.

«Генетически модифицированные МСК с лекарственным препаратом, культивированные на клетках-мишенях, смогли снизить уровень гентингина в последних. »

МСК были найдены в различных органах и тканях человека, включая жир и костный мозг, и могут быть легко оттуда получены. Эти клетки выполняют в организме целый ряд функций, но внимание Нолты привлекла их способность концентрироваться в местах повреждения ткани и высвобождать регенерирующие вещества.

Совсем недавно было показано, что МСК могут сливаться с повреждёнными клетками, напрямую доставляя “запасные детали” и способствуя тем самым заживлению.

Основываясь на этом свойстве, Нолта заинтересовалась возможностью модифицировать МСК, снабдив их способностью высвобождать другие полезные вещества, например подавляющие ген БГ препараты.

С её точки зрения, взятые от пациента МСК необходимо изменить таким образом, чтобы они могли переносить нужные лекарственные вещества. Эти модифицированные клетки будут затем обратно введены в головной мозг пациента или, по возможности, в кровь, откуда, в идеале, они должны найти дорогу к повреждённым клеткам мозга. Таким путём при помощи МСК в больные клетки и будут введены подавляющие ген БГ препараты.

Новые сведения

В недавно опубликованной статье в журнале *Molecular and Cellular Neuroscience* (Молекулярная и клеточная нейронаука) группой Нолты представлены первые шаги в реализации описанной выше методики. До настоящего времени описанная работа проводилась с изолированной очищенной клеточной культурой в лаборатории, и в опубликованном исследовании клетки не вводились в головной мозг.

Сначала они испытали подавляющий ген препарат непосредственно на клетках-мишенях. Он был достаточно эффективен и приводил к уменьшению содержания гентингина в клетках, в которые проникал.

Затем методом генной инженерии учёные заставили МСК продуцировать РНКи-препарат с сохранением способности соединяться с другими клетками. Они культивировали эти генетически модифицированные МСК в той же чашке, что и клетки с экспрессией небольшого участка гена гентингина. Исследователи ожидали, что МСК передадут мутантным БГ-клеткам достаточное количество подавляющего ген вещества посредством прямого соединения.

И похоже, это сработало. Эти генетически модифицированные МСК с лекарственным препаратом, культивированные на клетках-мишенях, смогли снизить уровень гентингина в последних. Снижение не было полным и постоянным, однако, служило доказательством того, что МСК, действительно, доставляют подавляющий ген БГ препарат внутрь других клеток.

Ограничения в применении МСК



Мезенхимальные стволовые клетки могут использоваться для доставки молекул, выключающих работу гена, однако, ещё рано говорить об этом с полной уверенностью, так как имеется много неразрешённых вопросов.

Исследование оказалось удачным, однако, имело ряд ограничений. Во-первых, модифицированные МСК были помещены непосредственно на клетки, экспрессировавшие мутантный ген БГ. Но, если Вы вспомните, предполагалось, что МСК сами будут находить повреждённые клетки. **Может**, такое и возможно, однако, в рассматриваемой статье не было это показано.

Более того, полученный эффект был не такой разительный, как ожидалось, в сравнении с уже существующими методиками доставки с использованием вирусных частиц. Для того, чтобы МСК могли использоваться для лечения пациентов, необходимо, чтобы они обладали такими преимуществами, которых нет у уже разработанных препаратов. Возможно, этим преимуществом станет способность МСК самостоятельно находить повреждённые клетки, но, опять же, в статье ничего не говорится по этому поводу.

Наконец, в этом исследовании число использовавшихся МСК было равно числу клеток-мишеней. Если учесть, что в головном мозге порядка 200 миллиардов клеток, представляется маловероятным введение такого же большого числа МСК. Неплохо было бы знать минимальное число клеток, необходимых для достижения нужного эффекта, чтобы адекватно оценивать возможность их введения.

Прогнозы против реальности

Работа доктора Нолты по МСК привлекла немало внимания не только потому, что Нолта выступала с речью перед семьями с БГ в секции Исследовательских работ по БГ на Клинико-исследовательском симпозиуме в ноябре 2009 года. Она дала поразительно оптимистичные прогнозы относительно этой работы и последующего клинического испытания “лекарства” от БГ в течение 12 месяцев.

Для того, чтобы Вы представляли себе, насколько длительным является процесс исследования метода лечения, мы напомним, что первая публикация о возможности подавления мутантного гена БГ у мышей была сделана группой Бэверли Дэвидсона (Beverly

Davidson) в 2005 году. В 2012 году проводятся исследования по безопасности этих веществ на обезьянах. Описанный промежуток занял 7 лет, при том, что группа Дэвидсона работает очень интенсивно.

Первая публикация Нолты посвящена самым ранним, пробным этапам работы над новой методикой доставки, а не испытаниям на мышах или обезьянах. Поэтому мы с нетерпением ждём дальнейшего развития работы, однако, любое применение этой методики в клинике будет возможно только спустя многие годы испытаний.

Как мы упомянули ранее, мы любим оптимистичные взгляды, однако, они всегда должны сопровождаться реальной оценкой проблемы, дабы избежать разочарования. Мы призываем исследователей иметь это ввиду при информировании общественности о результатах своих работ.

Заглавный рисунок к статье любезно предоставлен журналом PNAS (рисунок с обложки номера от 11 августа 2009 года). 10 февраля в данную статью были внесены поправки: удалено упоминание о том, что проведение МСК-РНКи-терапии потребует независимых клеточных линий для каждого пациента, так как данное утверждение может не являться правильным. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел ЧаВо...

© HDBuzz 2011-2018. Вся информация с HDBuzz может распространяться бесплатно с ссылкой на источник, согласно Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz не является источником медицинских рекомендаций. Подробная информация - на сайте hdbuzz.net

Сформировано 16 июня 2018 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/070>

Некоторая информация на этой странице до сих пор не переведена. Она отображается ниже на языке оригинала. Мы работаем над тем, чтобы перевести весь текст как можно скорее.