

Forskning på blod hjärn barriären

Involvement of the Blood Brain Barrier in MPS III A and MPS III B

The specific aims of this project is the comparison and quantification of the blood-brain barrier (BBB) permeability to solutes of defined molecular weight and physio-chemical characteristics in two mouse models of Sanfilippo Syndrome (MPS III A and MPS III B) and in normal mice. This information will give some guidance, firstly, as to how extensively the BBB may be compromised in human MPS III A and MPS III B and how the transport function may alter. Secondly, it may tell us whether or not there is progression of loss of the integrity of the BBB with advancing age and in this way, help to define optimal ages at which treatment might be initiated. Confirmation that the BBB is compromised or altered in MPS III A and MPS III B mice will fundamentally change thinking on the development and treatment of this particular disorder, and may also have implications for a significant amount of other lysosomal storage disorders

Annan MPS III forskning för att nå centrala nervsystemet

- Högdos-enzym genom intravenös injektion och injektion i cerebrospinal-vätskan via nacken för att få in enzymet i hjärnan Det är för tidigt att säga om denna metod kan förbättra CNS funktionen.
- Injektion av stamceller i hjärnan och blodet, dessa celler skall fungera som naturliga fabriker av enzymproduktion.
- Genterapi som introducerar en normal kopia av den defekta enzymgenen till hjärnan. Detta kan göras genom att använda ett harmlöst virus som bär över genen in i cellerna.
- Substrat reduktion, man administrerar föreningar som hämmar syntesen av substrat som produceras i hjärncellerna så att en liten mängd av aktivt enzym kan klara av att bryta ner det.
- Små-molekylärt läkemedel som kan åstadkomma ökad mängd av funktionellt enzym.
- Man försöker modifiera enzym genom att tillsätta ex Mannitol, som tillfälligt öppnar blod-hjärnbarriären och tillåter passage av enzymet.
- Man tillför ett ämne som fungerar som "chaperone" (på svenska ung: förkläde) och som hjälper till att rädda den kvarvarande enzymproduktionen genom att hjälpa till att veckla ut enzymproteinet korrekt. Denna terapi är utvecklad för andra lysosomala inlagringssjukdomar och testas för närvarande kliniskt. Ämnet kan intas via munnen och bör passera blod-hjärnbarriären.

Behandling för MPS III B: Naglu till CNS

Dr Matthew Ellinwood, Iowa State University

Blod-hjärnbarriären är det största hindret för att kunna ge behandling åt neurologiska lysosomala inlagringssjukdomar. En metod för att försöka komma förbi barriären är att ge injektion direkt in i centrala nervsystemet av antingen enzymet, genterapi-vektorer, stamceller eller genterapi-behandlade stamceller. En alternativ metod är att genetiskt konstruera det saknade enzymet så att det kan passera blodhjärnbarriären genom upptag med en aktiv process från blodet och leverans genom blodhjärnbarriären. Då kan man behandla antingen intravenöst med det genetiskt konstruerade enzymet eller behandla med en leverspecifik genterapi-vektor designad att leverera genen för det konstruerade enzymet. Det är den senare metoden vi vill utvärdera för behandling av MPS III B.