

## NUB1: wspomaganie oczyszczania w celu redukcji ilości zmutowanej huntingtyny



NUB1 zwiększa usuwanie zmutowanej huntingtyny z komórek, redukując jej toksyczne skutki u muszek owocowych HD

Napisany przez Lakshini Mendis lipiec 27, 2014

Zredagowany przez Dr Tamara Maiuri; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany maj 12, 2014

---

*Choroba Huntingtona jest spowodowana akumulacją toksycznego zmutowanego białka huntingtyny (mHTT). Oznacza to, że zmniejszanie ilości mHTT, poprzez intensyfikowanie jego rozkładu, może być terapeutycznie korzystne. Palacino i koledzy zidentyfikowali pretendenta do tej roli: negative regulator of ubiquitin-like protein 1, znanego lepiej jako NUB1.*

### Sedno sprawy

Każdy człowiek ma dwie kopie genu huntingtyny. Jednakże, u pacjentów z chorobą Huntingtona (HD) jedna z kopii genu huntingtyny jest bardzo długa. Oznacza to, że poza normalną wersją białka huntingtyny, pacjenci HD wytwarzają również jego złego bliźniaka - zmutowaną huntingtynę (mHTT). mHTT jest znacznie dłuższe i nie działa poprawnie, więc gromadzi się w komórkach i może szkodzić neuronom, powodując ich śmierć. Obumieranie neuronów prowadzi do objawów obserwowanych w HD.

Ponieważ to mHTT powoduje HD, wielu naukowców skupia się na znalezieniu sposobów zmniejszania jego stężenia w mózgach pacjentów HD.

Jednym ze sposobów jest 'wyciszenie' produkcji mHTT, które pogłębia objawy HD w mysich modelach choroby. Zespół naukowców, kierowany przez Jamesa Palacino (Novartis Institutes for Biomedical Research Inc w Massachusetts) postanowił pójść nieco inną ścieżką. Szukano innych obecnych w mózgu białek, które zwykle odpowiadają za obniżanie poziomu huntingtyny, na przykład umożliwiając rozkład huntingtyny po jej użyciu. Wyniki tych badań zaprezentowano w czołowym czasopiśmie naukowym - Nature Neuroscience, na początku tego roku.



Białko NUB1 ułatwia 'tagowanie' zmutowanej huntingtyny tak, żeby można ją było usunąć z komórki

Zespół rozpoczął poszukiwania od *Drosophila melanogaster*, powszechnie wykorzystywanego modelu muszek owocowych. Komórki muszek owocowych normalnie nie wytwarzają mHTT, więc najpierw trzeba było zmodyfikować je tak, aby wytwarzały małą wersję toksycznego białka

mHTT. Mając gotowe muszki owocowe produkujące mHTT, członkowie zespołu szukali innych genów, które mogłyby zmienić poziom zmutowanego białka. Znalaziono około 300 kandydatów, koncentrując się na tych genach, które mają swoje odpowiedniki u ludzi. W trakcie badań na komórkach skóry pobranych od pacjentów HD (i hodowanych w naczyniu) okazało się, że jedno z białek-kandydatów konsekwentnie zmieniało poziom naturalnie występującego, ludzkiego mHTT o pełnej długości. Białko to jest nazywane 'negative regulator of ubiquitin-like protein 1' lub NUB1.

## Czy zmiana ilości mHTT wpływa na objawy HD?

Aby odpowiedzieć na to pytanie, naukowcy kolejny raz skorzystali z modelu HD na muszках owocowych. Bardzo długa wersja mHTT, którą wytwarzały muchy, powoduje uszkodzenie maszynerii 'motorycznej' w ich mózgach, upośledzając u much czynność wspinania w sposób podobny do zaburzeń ruchu obserwowanych u pacjentów z HD. Ustalono, że zwiększenie produkcji NUB1 usprawnia wspinanie się muszek owocowych wytwarzających mHTT oraz redukuje kurczenie i utratę komórek. Z drugiej strony, zmniejszenie ilości białek NUB1 nasiliło zaburzenia umiejętności wspinania się owadów.

Wyniki pokazują, że NUB1 normalnie odgrywa ważną rolę w rozkładaniu białka huntingtyny w mózgu oraz to, że usuwanie mHTT może łagodzić objawy HD w modelu muszek owocowych.

## Zatem, w jaki sposób NUB1 zmniejsza ilość mHTT?

Palacino i koledzy sądzą, że NUB1 fizycznie łączy się z mHTT, czyniąc ją dostępną dla proteasomu, molekularnego sprzątacza. Proteasom przeżuwa mHTT, rozdrabnia ją na małe kawałki i zmniejsza ilość mHTT w komórkach, a tym samym redukuje jego toksyczny wpływ. Proteasom działa wyłącznie na mHTT oznaczone białkiem o nazwie ubikwityna - tu pojawia się NUB1. Kompleks zwany 'CUL3 E3 ubiquitin complex' rozpoznaje fizycznie połączone NUB1 i mHTT, jego zadaniem jest dołączanie 'łańcucha ubikwityny', który z kolei umożliwia proteasomowi rozłożenie mHTT.

## Nowy cel

NUB1 to małe białko, nie oddziałują na nie żadne znane leki. Jednakże, mówi się, że jego ilość można zwiększać interferonem-beta, lekkim zatwierdzonym przez FDA i stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Palacino i kolegom udało się wykazać, że interferon-beta zwiększył ilość NUB1, który następnie obniżył poziom mHTT i jej toksyczność w komórkach pacjentów HD hodowanych w naczyniu.

Efekt czyni z interferonu-beta kandydata na kurację w chorobie Huntingtona. Jest wiele do zrobienia nim będzie można rozważać próby na ludziach. Zwiększona produkcja NUB1 zmniejsza ilość nie tylko mHTT ale również przydatnej huntingtyny, wytwarzanej przez normalny gen.

” NUB1 normalnie odgrywa ważną rolę w rozkładaniu białka huntingtyny w mózgu, że usuwanie mHTT może łagodzić objawy HD w modelu muszek owocowych

”

Naukowcy uważają, że utrata maksymalnie około 75% normalnej huntingtyny jest dobrze tolerowana, tym samym zmniejszenie zarówno huntingtyny i mHTT może być korzystniejsze niż brak redukcji w ogóle. Jednak, ponieważ zwykła huntingtyna jest ważna dla prawidłowego funkcjonowania komórek, należy rozważyć i zbadać zmniejszanie ilości samej mHTT przez NUB1.

Co więcej, prace prezentowane w tym artykule są w fazie początkowej, Palacino i koledzy do tej pory koncentrowali się wyłącznie na komórkach HD i muszkach owocowych. Komórki i muszki diametralnie różnią się od ludzi, kolejnym ważnym krokiem będzie więc zbadanie efektów NUB1 oraz zwiększania jego produkcji interferonem- $\beta$  w modelach HD u ssaków (takich jak gryzonie).

Zanim NUB1 trafi do pacjentów musi pokonać jeszcze wiele przeszkód... ale zaglądaj do nas po nowe informacje na ten temat.

***Ten artykuł zdobył wicemistrzostwo w konkursie HDBuzz dla Młodych Pisarzy Naukowych 2013. Gratulacje dla Lakshini Mendis z Auckland University.***

---

*Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

© HDBuzz 2011-2018. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano styczeń 17, 2018 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/165>