NUB1: Økt nedbryting for å redusere mutert huntingtin

NUB1 øker fjerning av mutert huntingtin fra celler, og reduserer de toksiske effektene av HS i bananfluer

Av Lakshini Mendis | **29. juli 2014** | **Redigert av Dr Tamara Maiuri**

Oversatt av Kristin Iversen | **Opprinnelig publisert 12. mai 2014**

Huntingtons sykdom er forårsaket av at det giftige, muterte proteinet huntingtin (mHTT) akkumuleres. Dette betyr at å redusere nivået av mHTT, gjennom å stimulere nedbrytingen av det, kan være fordelaktig terapeutisk sett. Palacino og kolleger har identifisert en mulig kandidat til denne rollen: Negativ regulator av ubiquitin-lignende protein 1, bedre kjent som NUB1.

Å komme til kjernen av saken

Alle har to kopier av huntingtin-genet (oppskriften på huntingtinproteinet, om du vil). Men hos pasienter med Huntingtons sykdom (HS) er den ene kopien ekstra lang på grunn av en mutasjon, eller en feilstaving i den genetiske koden. Dette betyr at ikke bare den normale versjonen av proteinet produseres, men også dets onde tvilling; mutert huntingtin (mHTT). mHTT er mye lengre og virker ikke slik det skal, det hoper seg opp i cellene og kan skade nevroner som fører til at de dør. Denne nevrondøden er det som gir symptomene på HS.

Proteinet NUB1 legger til rette for 'taggingen' av mutert huntingtin til fjerning fra cellen

Ettersom årsaken til HS er mHTT, har mange forskere fokusert på å finne måter å redusere nivået av det i hjernen hos HS-pasienter.

En måte å gjøre dette på er å 'skru av' produksjonen av mHTT; noe som i musemodeller av sykdommen har redusert symptomene. På tross av suksessen med denne tilnærmingen, bestemte likevel et team av forskere, ledet av James Palacino ved Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. i Massachusetts, å gå en litt annen vei. De lette etter andre proteiner som finnes i hjernen, og som vanligvis bidrar til å redusere nivået av huntingtin, f.eks. ved å gjøre nedbrytingen mulig. Resultatene av deres arbeid ble presentert i et vitenskapelig topptidsskrift, Nature Neuroscience, tidligere i år.

Teamet startet sitt søk i Drosophilia melanogaster, den vanlig brukte bananfluemodellen. Bananflueceller poduserer vanligvis ikke mHTT, så de måtte først modifiseres slik at de dannet en liten versjon av det toksiske mHTT-proteinet. Straks de hadde mHTT-produserende bananfluer, så de etter andre gener som kunne endre nivået av mHTT. Når de konsentrerte seg om gener det finnes tilsvarende av hos mennesker, fant de rundt 300 ulike kandidater. Da disse ble testet i hudceller fra HS-pasienter (dyrket i reagensglass), fant de at et av kandidatproteinene hadde samme effekt på endring av nivået av naturlig forekommende, full-lengde, humant mHTT i alle forsøkene. Dette proteinet blir kalt 'negativ regulator av ubiquitin-lignende protein 1', eller NUB1, som er langt lettere å si.

Kan forandring av mengden mHTT ha effekt på HS-symptomer?

For å svare på dette, vendte forskerne seg nok engang til bananfluemodellen av HS. Den ekstra lange versjonen av mHTT som disse fluene produserer, gir skade på 'bevegelses-maskineriet' i hjernen, og forstyrrer klatreevnen, på samme måte som man ser forandringer i bevegelser hos HS-pasienter. De fant ut at økt NUB1-produksjon forbedrer klatreevnen og minsker reduksjon og tap av hjerneceller hos bananfluer med mHTT. På den andre siden; å redusere mengden av NUB1 medførte en enda dårligere klatreevne hos fluene.

Disse resultatene viser at NUB1 vanligvis spiller en viktig rolle i nedbrytningen av huntingtinproteinet i hjernen, og at å fjerne mHTT kan redusere HS-symptomene i bananfluemodellen.

Så, hvordan virker NUB1 slik at mengden av mHTT reduseres?

Palacino og kolleger tror at NUB1 fysisk binder seg til mHTT og gjør det tilgjengelig for proteasomet, en molekylær rengjøringsmaskin som man kan forestille seg som naturens Pac-Man. Det bryter ned mHTT til små fragmenter og reduserer mengden av det i cellene, og dermed minsker den toksiske effekten. Proteasomet reagerer bare på mHTT som er merket med en liten tråd av et protein kallet ubiquitin - og det er her NUB1 kommer inn.

Straks NUB1 og mHTT er sammenbundet fysisk, blir de gjenkjent av et kompleks kalt 'CUL3 E3 ubiquitin-kompleks', som da vil merke det med ubiquitin slik at det blir sendt til destruksjon hos proteasomet.

> **«NUB1 spiller normalt en viktig rolle i nedbrytingen av huntingtinproteinet i hjernen, og fjerning av mHTT kan redusere symptomer på HS i bananfluemodellen »**

Et nytt mål i sikte

NUB1 er et lite protein, og ingen medikamenter er kjent for å ha som siktemål å påvirke mengden av det. Likevel anser man at nivåene øker ved bruk av interferon-beta, et preparat som er godkjent for bruk mot multippel sklerose. Palacino og kolleger greide å vise at interferon-beta økte NUB1, som da reduserte mHTT og den toksiske effekten det har, i cellekulterer fra HS-pasienter.

Dette introduserer interferon-beta som en mulig ny behandling for HS. Slik det er for all grunnleggende forskning, er det mye arbeid som må gjøres før denne terapiformen kan vurderes brukt i forsøk på mennesker. Økt produksjon av NUB1 resulterte ikke bare i reduksjon av mHTT, men også i reduksjon av det funksjonelle huntingtinproteinet som produseres fra det det normale genet.

Forskere tror at et tap på opp mot 75% av normalt huntingtin tåles godt, og derfor kan en reduksjon av både huntingtin og mHTT være bedre enn ingen reduksjon i det hele tatt. Likevel er normalt huntingtin nødvendig for normal cellefunksjon. En metode for å redusere kun mHTT via NUB1 må vurderes og undersøkes.

Arbeidet som er presentert i denne artikkelen er i en tidlig fase, og Palacino og kolleger har så langt kun fokusert på HS-celler og bananfluer. Celler og bananfluer er ganske forskjellige fra virkelige mennesker, så et viktig neste skritt vil være å bruke pattedyrmodeller, som f.eks. mus, til å undersøke både effektene av NUB1 og økt produksjon av det via interferon-beta.

Det er altså fortsatt hindre å overkomme før NUB1 kan vurderes brukt på mennesker… men følg med på dette nettstedet for oppdatering angående dette potensielle terapautiske siktemålet.

Denne artikkelen kom på andreplass i konkurransen om HDBuzz-prisen for vitenskapelige artikler skrevet av unge forfattere. Gratulerer med suksessen til Lakshini Mendis fra Auckland University.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ…

ORDLISTE

multippel sklerose en sykdom i hjernen og ryggmargen hvor episoder med betennelse forårsaker skade. Til forskjell fra Huntingtons sykdom er ikke MS arvelig.

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

© HDBuzz 2011-2024. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net}
Oppdatert 13. januar 2024 — Lastet ned fra https://no.hdbuzz.net/165

Noe av teksten på denne siden er ennå ikke oversatt. Den vises derfor på originalspråket. Vi arbeider for å oversette alt innhold så snart som mulig.