

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

NUB1: Verstärkung für den Abbau zur Reduzierung des mutierten Huntingtins



NUB1 fördert die Entsorgung des mutierten Huntingtins in Zellen, reduziert giftige Effekte der HK bei Fruchtfliegen

Von Lakshini Mendis am 15. August 2014

Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 12. Mai 2014

Die Huntington-Krankheit wird durch die Anhäufung des giftigen mutierten Huntingtin Proteins (mHTT) verursacht. Dies bedeutet, dass die Reduzierung des Niveaus des mHTT, durch die Steigerung seines Abbaus, therapeutisch von Nutzen sein könnte. Palacino und Kollegen haben einen möglichen Anwärter für diese Rolle identifiziert: Negativer Regulator des Ubiquitin-ähnlichen Protein 1 (englisch: negative regulator of ubiquitin-like protein 1), besser bekannt als NUB1.

Reise zum Kern der Sache

Jeder hat zwei Kopien des Huntingtin-Gens (das Rezept für das Huntingtin-Protein wenn Sie so wollen). Patienten mit der Huntington-Krankheit (HK) haben jedoch eine extralange Kopie des Huntingtin-Gens, verursacht durch eine Mutation oder einen Rechtschreibfehler im genetischen Code. Dies bedeutet, dass Huntington-Patienten zusätzlich zur normalen Version des Huntingtin-Proteins auch seinen bösen Zwilling produzieren, das mutierte Huntingtin (mHTT). mHTT ist viel länger und funktioniert nicht richtig, so dass es sich in den Zellen ansammelt und die Neuronen beschädigen kann, was zu ihrem Tod führt. Dieser neuronale Tod ist es, der zu den Symptomen führt, die bei der Huntington-Krankheit zu sehen sind.

Da die Huntington-Krankheit durch mHTT verursacht wird, haben sich viele Wissenschaftler auf die Suche nach Möglichkeiten konzentriert, um sein Niveau im Gehirn der Huntington-Patienten zu reduzieren.

Eine Möglichkeit dies zu tun ist die "Stummschaltung" der Produktion von mHTT, was funktioniert hat, um die Huntington-Symptome in Maus-Modellen der Krankheit zu verbessern. Angesichts dieses frühen Erfolges hat ein Team von Wissenschaftlern unter der Leitung von James Palacino bei Novartis Institutes for Biomedical Research Inc. mit Sitz in Massachusetts entschieden, einen etwas anderen Weg zu gehen. Sie suchten nach anderen vorhandenen Proteine,



die in unserem Gehirn normalerweise für die Verringerung des Huntingtin Niveaus verantwortlich sind, zum Beispiel dem Abbau von Huntingtin, nachdem es verwendet wurde. Die Ergebnisse ihrer Forschung wurden früher in diesem Jahr in einem Top-Wissenschaftsjournal namens „Nature Neuroscience“ vorgestellt.

Das Team begann seine Suche in *Drosophila Melanogaster*, das am häufigsten verwendete Fruchtfliegen-Modell. Die Zellen der Fruchtfliege produzieren normalerweise kein mHTT, so mussten sie erst gentechnisch verändert werden, um eine kleine Version des giftigen mHTT Proteins herzustellen. Als sie Fruchtfliegen hatten, die mHTT herstellten, suchten sie nach weiteren Genen, die das Niveau verändern könnten. Sie fanden etwa 300 Kandidaten, konzentrierten sich auf die Gene, die es entsprechend beim Menschen gibt. Als sie in Hautzellen von Huntington-Patienten (die in einer Petrischale gezüchtet wurden) testeten, fanden sie heraus, dass einer dieser Protein-Kandidaten ständig das Niveau von natürlich vorkommendem, humanem, normallangem mHTT veränderte. Dieses Protein wird "Negativer Regulator des Ubiquitin-ähnlichen Protein 1 (englisch: negative regulator of ubiquitin-like protein 1)" oder NUB1 genannt, was leichter von der Zunge geht!

Kann die Veränderung der Menge des mHTT eine Auswirkung auf die Huntington-Symptome haben?

Um diese Frage zu beantworten, wandten sich die Wissenschaftler noch einmal dem Fruchtfliegen-Modell der Huntington-Krankheit zu. Die extralange Version von mHTT, die diese Fliegen produzieren, verursacht Schäden an der "Motor"-Maschinerie in ihrem Gehirn, stört ihre Kletteraktion in einer ähnlichen Weise wie die Veränderungen in der Bewegung, die bei Huntington-Patienten zu sehen sind. Sie fanden heraus, dass eine Erhöhung der NUB1-Produktion die Kletteraktion verbessert - bei den Fruchtfliegen, die mHTT herstellen, und reduzierte die Schrumpfung und den Verlust von Zellen. Auf der anderen Seite verursacht die Verringerung der Menge an NUB1-Protein eine noch größere Störung der Kletteraktion dieser Fliegen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass NUB1 normalerweise eine wichtige Rolle beim Abbau des Huntingtin-Proteins im Gehirn spielt, und dass der Abbau von mHTT die Huntington-Symptome im Fruchtfliegen-Modell verbessern kann.

Also, wie funktioniert NUB1, um die Menge des mHTT zu verringern?

Palacino und Kollegen denken, dass sich NUB1 physisch mit mHTT verbindet, es zugänglich macht für das Proteasom, einer molekularen Aufräum-Maschinerie, die man sich als Pac-Man der Natur vorstellen kann. Es zerbeißt mHTT, zerlegt es in kleine Bruchstücke und verringert die Menge des mHTT in den Zellen, d. h. verringert seine giftigen Wirkungen. Das Proteasom wirkt nur auf mHTT, das mit einer Reihe von kleinen Proteinen namens Ubiquitin markiert wurde - dies ist es, wo NUB1 ins Spiel kommt. Sobald NUB1 und mHTT physikalisch miteinander

verbunden sind, werden sie durch einen Komplex namens "CUL3 E3 Ubiquitin-Komplex" erkannt, der ist verantwortlich für das Hinzufügen des "Ubiquitin-Kennzeichens", dass das mHTT weiterleitet zum Abbau durch das Proteasom.

Ein neues Ziel im Visier

NUB1 ist ein kleines Protein und es sind keine Arzneimittel bekannt, die darauf gerichtet sind. Allerdings wird gesagt, dass sein Niveau von Interferon-Beta, einem von der FDA zugelassenen Medikament zur Behandlung der Multiplen Sklerose, erhöht werden soll. Palacino und Kollegen konnten zeigen, dass Interferon-Beta NUB1 erhöht, was dann mHTT verringerte und die Toxizität, die es in den Zellen der Huntington-Patienten verursachte, die in einer Petrischale gezüchtet wurden.

Dies führt zu Interferon-Beta als neue Behandlungsmöglichkeit für die Huntington-Krankheit. Wie bei aller Grundlagenforschung gibt es jedoch eine Menge Arbeit zu erledigen, bevor diese Therapie für menschliche Studien angedacht werden könnte. Erhöhte NUB1-Produktion wurde nicht nur entdeckt, um das mHTT zu reduzieren, sondern auch das funktionierende Huntingtin-Protein, das vom normalen Gen produziert wird.

Wissenschaftler glauben, dass ein Verlust von bis zu etwa 75 % des normalen Huntingtin gut verträglich ist, und dass eine Verringerung sowohl des Huntingtin als auch des mHTT vielleicht günstiger sein könnte als überhaupt keine Reduktion. Doch da das normale Huntingtin für die normale Zellfunktion immer noch wichtig ist, muss eine Methode berücksichtigt und untersucht werden, um über die NUB1-Aktion mHTT alleine zu verringern.

Ferner ist die in diesem Artikel vorgestellte Arbeit in einem frühen Stadium, und Palacino und Kollegen haben sich bisher nur auf Huntington-Zellen und Fruchtfliegen konzentriert. Zellen und Fruchtfliegen sind ganz anders als die tatsächlichen Menschen, so dass ein wichtiger nächster Schritt wäre, die Auswirkungen des NUB1 und seine erhöhte Produktion durch Interferon- β in Säugermodelele der Huntington-Krankheit zu untersuchen, wie z. B. in Nagetieren.

Also gibt es noch immer Hürden, die zu überwinden sind, bevor der Einsatz von NUB1 beim Menschen angedacht werden kann... aber beobachten Sie diesen Ort bezüglich Neuigkeiten zu diesem möglichen therapeutischen Ziel.

Dieser Artikel war der Zweitplatzierte beim HDBuzz Preis 2013 für junge wissenschaftliche Autoren. Herzlichen Glückwunsch an Lakshini Mendis von der Auckland University zu ihrem Erfolg.

” NUB1 spielt normalerweise eine wichtige Rolle beim Zerlegen des Huntingtin-Proteins im Gehirn und der Abbau von mHTT kann die Huntington-Symptome im Fruchtfliegen-Modell verbessern

“

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Huntingtin-Protein Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

Therapie Behandlungen

© HDBuzz 2011-2018. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 21. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/165>