

NUB1: meer opruimen om het mutant huntingtin te verminderen

NUB1 verhoogt afbraak van het mutant huntingtine in cellen waardoor giftige effecten van de ZvH in fruitvliegen dalen



Geschreven door [Lakshini Mendis](#) 21 oktober 2014

Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#) Vertaald door [Lieke Klein Haar](#)
Origineel gepubliceerd op 12 mei 2014

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door de opeenstapeling van het giftige gemuteerde huntingtine (mHTT) eiwit. Dit betekent dat het verminderen van de hoeveelheid mHTT, door het stimuleren van de afbraak er van, therapeutisch behulpzaam kan zijn. Palacino en zijn collega's hebben een mogelijke kandidaat voor deze rol geïdentificeerd: een negatieve regulator van het ubiquitin-achtige eiwit 1, beter bekend als NUB1.

Tot de kern van de zaak komen

Iedereen heeft twee kopieën van het huntingtine gen (het recept voor het huntingtine eiwit, zogezegd). Patiënten met de ZvH hebben echter één kopie van het extra lange huntingtine gen. Dit veroorzaakt een mutatie of spellingfout in de genetische code en maakt dat naast de normale versie van het huntingtine eiwit, ZvH patiënten ook het kwade tweelingbroertje - het gemuteerde huntingtine eiwit (mHTT)- produceren. mHTT is een veel langere kopie en doet zijn werk niet goed, zodat het zich opeenhoopt en neuronen kan beschadigen, wat uiteindelijk leidt tot afsterving van de neuronen. De afsterving van neuronen veroorzaakt de symptomen die we zien bij de ZvH.



Het eiwit NUB1 faciliteert de 'codering' van het mutante huntingtine gen om uit de cel verwijderd te worden.

Aangezien de ZvH veroorzaakt wordt door mHTT, hebben veel wetenschappers zich gefocust op manieren om de mHTT hoeveelheid in de hersenen van ZvH patiënten te verminderen.

Eén manier om dit te doen is door het 'stilleggen' van de productie van mHTT, wat al verbeterde resultaten van ZvH symptomen in muismodellen heeft opgeleverd. Gezien dit vroege succes heeft een team van wetenschappers, onder leiding van James Palacino van het Novartis Instituut voor Biomedisch Onderzoek in Massachusetts besloten om een iets ander spoor op te gaan. Ze zochten naar andere eiwitten in onze hersenen die normaal gezien verantwoordelijk zijn voor het verminderen van de huntingtine hoeveelheid, bijvoorbeeld door huntingtine af te breken nadat het gebruikt is. De resultaten van hun onderzoek werden gepresenteerd in een top wetenschappelijk tijdschrift, Nature Neuroscience, eerder dit jaar.

Het team startte haar onderzoek bij *Drosophila melanogaster*, een algemeen gebruikt fruitvlieg model. Cellen van fruitvliegjes produceren normaal geen mHTT, dus ze moesten eerst zó gebouwd worden zodat ze een klein beetje van het giftige mHTT eiwit konden produceren. Toen ze eenmaal fruitvliegjes hadden die mHTT konden produceren zochten ze naar andere genen die de hoeveelheden mHTT misschien konden veranderen. Ze vonden ongeveer 300 kandidaat genen, met de nadruk op die genen waarvan de mens een soortgelijk gen heeft. Door het testen van die genen in huidcellen van ZvH patiënten (in petrischaaltjes), ontdekten ze dat één van de kandidaat eiwitten de hoeveelheid van de natuurlijk voorkomende menselijke mHTT consequent veranderde. Dit eiwit is genaamd 'negatieve regulator van het ubiquitin-achtige eiwit 1', oftewel NUB1, wat makkelijker uit te spreken is!

Kan het veranderen van de hoeveelheid

mHTT invloed hebben op de symptomen van de ZvH?

Om deze vraag te beantwoorden hebben wetenschappers zich weer eens gewend tot het ZvH fruitvlieg model. De extra lange versie van mHTT die deze vliegjes produceren, veroorzaakt schade aan de 'motor' machine in hun hersenen, wat bij het vliegen hun klimactie verstoort op een manier die vergelijkbaar is met de onwillekeurige bewegingen die we zien bij ZvH patiënten. Ze ontdekten dat het verhogen van de NUB1 productie de klim bewegingen van de fruitvliegjes verbeterden, en dat het de krimp en het verlies van cellen verminderde. Anderzijds zorgde het verminderen van het NUB1 eiwit voor een nog grotere verstoring in de klim bewegingen van de vliegjes.

Deze resultaten tonen aan dat NUB1 normaal gezien een belangrijke rol speelt in de afbraak van het huntingtine eiwit in de hersenen, en dat het opruimen van mHTT de symptomen van de ZvH in het fruitvliegmodel verbetert.

Dus hoe werkt NUB1 in de afbraak van de hoeveelheid mHTT?

Palacino en zijn collega's denken dat NUB1 fysiek verbonden is met mHTT, waardoor het toegankelijk is voor het proteasoom, een moleculaire opruimingsmachine die kan worden gezien als een natuurlijke Pac-man uit het computerspelletje. Het kauwt op de mHTT zodat het in kleine stukjes uiteenvalt en de hoeveelheid mHTT in cellen vermindert en zodoende het giftige effect doet afnemen. Het proteasoom werkt alleen op mHTT dat is gecodeerd met een kleine reeks van ubiquitineiwitten – dit is waar NUB1 om de hoek komt kijken. Wanneer NUB1 en mHTT fysiek aan elkaar zijn gelinkt, worden ze herkend door een complex genaamd 'CUL3 E3 ubiquitin complex'. Dit complex is verantwoordelijk voor het aanbrengen van de reeks ubiquitineiwitten die mHTT in aanmerking laat komen om afgebroken te worden door het proteasoom.

“NUB1 speelt normaal gezien een belangrijke rol in de afbraak van het huntingtine eiwit in de hersenen, en het opruimen van mHTT kan de symptomen van de ZvH in het fruitvliegmodel verbeteren.”

Een nieuw doel om naar te streven

NUB1 is een klein eiwit en er is geen medicijn bekend dat het zou kunnen aanvallen. Echter, de NUB1 hoeveelheden kunnen worden verhoogd door interferon-beta, een goedgekeurd geneesmiddel dat gebruikt wordt om multiple sclerose (MS) te behandelen. Palacino en zijn collega's konden aantonen dat interferon-beta NUB1 verhoogde, wat voor een afname zorgde van mHTT en van de giftigheid die het veroorzaakt in de cellen van ZvH patiënten in de petrischaaltjes.

Dit introduceert interferion-beta als een nieuwe mogelijke behandeling van de ZvH. Maar wat geldt voor alle fundamenteel onderzoek is dat er nog veel werk te doen is voor dat deze therapie kan worden overwogen voor gebruik bij proeven met mensen. Verhoogde NUB1 productie bleek niet alleen de mHTT af te breken, maar ook het goed functionerende huntingtine eiwit dat geproduceerd wordt door het normale gen.

Wetenschappers denken dat een verlies van maximaal 75% van het normale huntingtine eiwit goed kan worden verdragen, dus de reductie van zowel huntingtine als mHTT zal misschien voordeliger zijn dan helemaal geen vermindering. Echter, omdat het normale huntingtine belangrijk is voor het normaal functioneren van cellen, moet er een methode overwogen en gezocht worden die alleen het mHTT vermindert door middel van NUB1.

Het werk dat in dit artikel wordt gepresenteerd is nog in een vroeg stadium; Palacino en zijn collega's hebben zich tot nu toe alleen nog maar gericht op ZvH cellen en fruitvliegjes. Cellen en fruitvliegjes zijn heel anders dan de werkelijke mens, dus een belangrijke volgende stap zou moeten zijn om de effecten van NUB1 – en de verhoogde productie ervan via interferion-beta – in dierlijke ZvH modellen, zoals knaagdieren, te onderzoeken.

Er zijn dus nog hindernissen te overwinnen voordat het gebruik van NUB1 bij mensen kan overwogen worden... maar houdt ons in de gaten voor updates over dit potentiële therapeutische middel.

Dit artikel heeft de tweede prijs gewonnen in de wedstrijd voor HDBuzz jonge wetenschappelijke schrijvers, in 2013. Proficiat aan Lakshini Mendis van de Auckland Universiteit voor haar succes.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

© HDBuzz 2011-2022. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 17 januari 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/165>