HDBuzz

Novinky ve výzkumu Huntingtonovy nemoci. Ve srozumitelném jazyce. Napsáno vědci. Určeno široké huntingtonské veřejnosti.

Potíže s translací? Nový pohled na výrobu proteinů, které způsobují Huntingtonovu chorobu.

Výroba normálních a abnormálně dlouhých huntingtinů je řízena odlišným způsobem.

Autor Melissa Christianson 03. Říjen 2013
Editor Dr Ed Wild; Přeložil Monika Baxa
Poprvé publikováno 01. Duben 2013

Článek přeložila Mgr. et Mgr. Adriana Fico

Výroba normálních a abnormálně dlouhých huntingtinů je řízena odlišným způsobem. Našli jsme novou cestu, jak udržet buňky při HCH zdravé?

Každý člověk má dvě kopie genu huntingtin, přičemž Huntingtonova choroba je způsobena kopií, která je příliš dlouhá. Z nedávno provedeného výzkumu vyplývá, že buňky mají různé regulační mechanismy pro výrobu proteinů podle normálních a abnormálně dlouhých genetických instrukcí. Zkoumání těchto regulátorů výroby proteinu nám může být nápomocno v hledání léků na HCH.

Řekni „brambora“

Již přes dvacet let je nám známo, že příčinou vzniku HCH je mutace genu zvaného **huntingtin**. Lidé, u kterých se tato nemoc objeví, má jedna ze dvou kopií tohoto genu opakovaný úsek, kvůli kterému je tento gen abnormálně dlouhý.

Aktivita “pomocníků”, kteří se při

tvoření proteinu chovají jako pomocníci šéfkuchaře, je ovlivněna délkou huntingtin genu.

Můžeme si to představit následovně: pokud bychom měli zapsat normální huntingtin gen jako slovo „brambora“, u pacientů s HCH by jedna kopie byla zapsána nesprávně, asi jako „brambobora“ nebo dokonce „bramboboboboora“.

Právě kvůli této abnormální délce kopie huntingtinu dochází k poškozování neuronů, neboť jsou nuceny produkovat abnormálně dlouhé, škodlivé verze proteinu zvaného huntingtin.

Jeden z problémů, jemuž musí vědci čelit, je vývoj léčiva, které sníží škodlivé účinky způsobené abnormálně dlouhý protein, ale zachová užitečné funkce proteinu s normální délkou. To není jednoduché, neboť tyto proteiny jsou kromě opakovaného úseku totožné. Ovšem německému týmu vědců se nedávno podařilo část tohoto problému osvětlit. Výsledky jejich výzkumu byly publikovány v časopise Nature Communications.

Výroba proteinů

K tomu, abychom tomuto výzkumu porozuměli, se musíme nejprve seznámit s některými podrobnostmi procesu výroby proteinů buňkami.

Život každého proteinu začíná stejně – jedná se o soubor instrukcí, které jsou zapsány v genetickém kódu buňky, tedy v naší DNA. Nejprve buňka vyrobí pracovní kopii DNA, která je vytvořena z chemicky příbuzné RNA. Tento proces kopírování se nazývá **transkripce**.

Instrukce pro RNA se volně pohybují v blízkosti buňky, dokud se nedostanou do struktury, zvané ribozom. Když se instrukce s ribozomem spárují, ribozom je začne využívat k sestavování proteinu. Tomuto procesu se říká **translace**.

Translaci si můžeme představit jako postup šéfkuchaře, který připravuje svůj vyhlášený pokrm: šéfkuchař (ribozom) se řídí svým oblíbeným receptem (instrukce RNA) a podle něj pokrm (protein) připravuje.

Stejně jako šéfkuchaři, tak i ribozomy, mají v kuchyni při přípravě pokrmu své **pomocníky**. U ribozomů se jedná o zvláštní pomocný systém v buňce. Díky tomuto systému může ribozom provádět translaci genetické informace do proteinů rychleji, než kdyby na to byl sám.

Trocha přátelské výpomoci

Skupina vědců, kteří se zabývají HCH, se pod vedením Susann Schweigerové z Max Planckova institutu molekulární genetiky v Berlíně rozhodli zabývat výrobou proteinu zvaného huntingtin při různé délce genu.

Jak se předpokládalo, zjistilo se, že normální i abnormálně dlouhé genetické instrukce byly převedeny translací na huntingtiny poté, co se setkaly s ribozomy (podle naší analogie s šéfkuchaři).

> Díky interakcím s "pomocníky" buňky vytvářely víc mutovaného než normálního huntingtinu

Během translace ovšem instrukce RNA pro **abnormálně dlouhé** huntingtiny mohou interagovat s pomocnými systémy (s pomocníky šéfkuchaře). Tato interakce nebyla u normální RNA huntingtinu zpozorována.

Ukázalo se, že čím delší je RNA instrukce, tím ochotněji interaguje s pomocnými systémy. Jelikož díky těmto systémům je celá translace účinnější, výsledkem této interakce bylo, že buňky vyrobily abnormálně dlouhých huntingtinů více, než normálních.

Působení při translaci: snižování počtu abnormálně dlouhých huntingtinů

Vědci chtěli zjistit, zda mohou ovlivnit počet normálních a abnormálních huntingtinů tím, že budou působit pouze na pomocné systémy.

Jelikož tento pomocný systém ponejvíce interaguje s abnormálně dlouhými instrukcemi huntingtinu, pak pokud bychom na něj působili, mělo by být možné snížit translaci abnormální varianty proteinu.

S pomocí určitých látek vědci zablokovali pomocné systémy nebo zabránili buňkám, aby pomocné systémy vytvářely, a výsledek odpovídal očekávání – abnormálně dlouhého huntingtinu bylo vyrobeno méně.

Snížením poměru abnormálně dlouhých huntingtinů tímto způsobem je slibné, protože k tomu dochází ještě dříve, než je tento protein vyroben. Pokud bychom mohli něco takového provést v těle člověka, znamenalo by to, že abnormálně dlouhé, neboli zmutované huntingtiny, by neměly možnost škodlivě působit na neurony.

Má to vliv na hledání léku na HCH?

Tento výzkum odhaluje možnost selektivně pozměnit proces výroby normálních a abnormálně dlouhých huntingtinů. Jednalo by se o způsob „snižování huntingtinů“ nebo „umlčení genů“, přičemž tento způsob se liší od jiných léčiv, která působí na DNA nebo RNA a která jsou obtížně dopravitelná do mozku.

Kromě pomocného systému vědci zkoumají také další prvky procesu výroby proteinů, jejichž ovlivňování by mohlo být užitečné pro léčbu HCH.

Jedním z těchto prvků je **mTOR** – protein, který již byl vytipován jako potenciální cíl působení v rámci léčby HCH.

Již je nám po nedlouhou dobu známo, že léčiva, která působí na mTOR, snižují hladinu zmutovaného huntingtinu tím, že jej pomáhají

Jedním z cílů výzkumu terapií pomocí “snižování huntingtinu” je redukovat tvoření škodlivé verze proteinu a zároveň buňkám umožnit produkovat jeho zdravou verzi.

buňkám zničit po té, co je vyroben. Nový výzkum ukázal, že tato léčiva mohou mít další účinek, neboť snižují počet abnormálně dlouhých huntingtinů, které jsou na počátku vyrobeny.

Protein mTOR je velmi slibný pro hledání léčby HCH, protože Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, USA), který rozhoduje o tom, které léky mohou být pro lidi použity, již schválil některé mTOR inhibitory pro léčbu rakoviny a pro transplantaci orgánů. Pokud se ukáže, že působení na mTOR protein je skutečně účinná strategie léčby, pak by mohly být léky, které již existují, upraveny pro účely léčby Huntingtonovy choroby.

Máme tedy otevírat šampaňské?

Zatím ne! Musíme si za prvé uvědomit, že tento výzkum, který se zabývá rolí pomocných systémů a mTOR proteinu v procesu výroby abnormálně dlouhých huntingtinů, byl proveden pouze v buňkách myší. Tyto laboratorní modely jsou pouze prvním krokem pro pochopení průběhu této nemoci u lidí, takže před tím, než se ujistíme, zda tyto mechanismy jsou aplikovatelné pro pacienty s HCH, nás čeká ještě kus práce.

Za druhé, dokonce pokud se potvrdí, že tyto mechanismu mohou být pro člověka účinné, ostatní účinky těchto léčiv mohou vylučovat jejich aplikovatelnost na HCH.

Na příklad zmiňované mTOR inhibitory, které jsou schválené Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, fungují tak, že toxicky působí na mTOR a tlumí tak imunitní systém. Právě díky tomu jsou tyto léky účinné při rakovině a při transplantaci, kdy zabraňují tělu, aby transplantát odmítlo. Ale protože v případě HCH by tyto inhibitory musely být užívány v průběhu několika let, tato léčba by vzhledem k utlumení imunity nemusela být vhodná.

To hlavní

Tento výzkum je fascinující proto, že odhaluje nový přístup, díky kterému se porozumění HCH dostává na správnou cestu. Čím více rozumíme způsobu výroby normálních a abnormálně dlouhých huntingtinů a jejich

fungování v mozkových buňkách, tím lépe jsme vyzbrojeni pro hledání léku na HCH.

U autorů nedochází k žádnému střetu zájmů. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...

Historie článku

03. Říjen 2013

Po prvé publikováno

➔ 03. Říjen 2013

Menší úpravy

Slovník

transkripce první krok výroby proteinu z "návodu" uloženého v genu; transkripce znamená vytváření pracovní kopie genu z RNA, chemické sloučeniny podobné DNA

neurony buňky mozku, které ukládají a přenášejí informace

ribozom molekulová mašinerie která tvoří proteiny použitím genetických instrukcí v RNA "molekulách se správou"

RNA chemická sloučenina podobná DNA, z které jsou tvořené "molekuly se správou", které buňky využívají jako pracovní kopie genů když vytvářejí protein

---

© HDBuzz 2011-2015. Obsah HDBuzz je sdílen zdarma, v rámci Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz má informační charakter, nenahrazuje odbornou péči. Pro více informací navštivte hdbuzz.net
Vytvořeno dne 03. Říjen 2015 — Staženo z: http://cs.hdbuzz.net/121