

## Konference o terapiích pro HCH 2016 - den první



Proteiny a DNA - Jeff a Ed zaznamenali první den Konference o terapiích pro HCH 2016

Autor Dr Ed Wild 01. Březen 2016

Editor Dr Jeff Carroll; Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 24. Únor 2016

---

*Je únor, a to znamená, že v Palm Springs se na výroční konferenci o terapiích pro Huntingtonovu chorobu sjíždějí přední světoví vědci!*

### Pondělí večer - novinky z CHDI Foundation

Před oficiálním zahájením konference informují zástupci CHDI Foundation o zajímavém výzkumu, který nadace podporuje.

**Tom Vogt**, viceprezident oddělení Vývojové a systémové biologie CHDI, představuje publiku úsilí CHDI lépe porozumět HCH. Vogt připomíná rozsáhlou studii, která odhalila geny, které modifikují věk nástupu HCH, jejíž výsledky byly letos publikovány. Tyto geny by nám mohly pomoci lépe pochopit průběh HCH, ale také se na ně dá zaměřit při hledání terapie. K uskutečnění takovéto studie je potřeba získat vzorky DNA od tisíců dobrovolníků, pacientů s HCH.

Další rozsáhlá studie, tentokrát na jednom myším modelu HCH, poskytla obrovské množství dat o tom, jak mutace v genu huntingtin ovlivňuje různé tkáně. Důležité je, že tyto nové velké soubory dat jsou k dispozici on-line pro vědce po celém světě, kteří o ně mají zájem. Výzkumník, který chce získat přístup k těmto datům z myšího modelu HCH i k údajům získaných od lidských pacientů s HCH, je nalezne zde: <https://www.hdinhd.org/>



Konference o terapiích pro HCH je největším setkáním vědců pracujících na vývoji nových léčebných přístupů pro HCH

**\*\* Celia Dominguez \*\*** viceprezidentka Oddělení chemie na CHDI, informuje o snaze vyvinout lék pro HCH. Studium pacientů s HCH na zvířecích modelech je důležité. Potřebujeme ale také chemiky, aby vyvinuli léky, které mohou být použité u pacientů. V laboratoři dr. Dominguez vyvíjejí nejenom experimentální léky, ale i jiné nové chemické látky, které rozšiřují poznatky o tom, jaké mají lékaři a vědci další možnosti.

Dominguez a její tým hledají chemická léčiva, která snižují hladiny mutovaného proteinu huntingtin, který je příčinou HCH. Dominguez informuje publikum o úsilí CHDI vyvinout léky, které pomáhají buňkám vypořádat se s poškozením DNA, ke kterému u pacientů s HCH

dochází. Údaje z myších modelů naznačují, že poupravení procesu, kterým se buňky vypořádávají s poškozením své DNA, může zlepšit příznaky HCH. Jenže myši nejsou lidé a vědci vyvíjejí nové chemické léky v naději, že napodobí účinky zlepšení pozorované u myší.

A na závěr Dominguez mluví o tom, že pracují také na vývoji chemikálie, která by umožnila vědcům nahlédnout do mozku pacientů s HCH. Chemická látka, která by vědcům umožnila měřit množství škodlivého proteinu huntingtin v mozku živých pacientů s HCH! Dominguez a její tým teď na lidských a zvířecích tkáních zkoumají, zda tato nová chemikálie dělá to, k čemu je navržena. Předběžné studie vypadají velmi slibně a nyní rychle postupují do prvních klinických studií u pacientů s HCH.

Jestliže to bude u lidí fungovat, klinické studie umlčování genů by měly nový mocný prostředek k prokázání jejich účinnosti.

**Prof Cristina Sampaio** poskytuje ucelený přehled o klinických programech, včetně Enroll-HD, který je platformou pro klinické zkoušky. CHDI se zajímá o projektování “dostatečně silných” studií, což znamená, že studie mají dostatečný počet účastníků k zodpovězení otázky, na kterou hledají odpověď. CHDI si také klade za cíl zpřístupnit data celé komunitě vědců studujících HCH.

## Úterý ráno – protein huntingtin

Konference o terapiích pro HCH 2016 začíná sekcí zaměřenou na huntingtin, protein vyrobený z genu huntingtin. **Profesorka Elena Cattaneo** publiku připomíná, že gen huntingtin je velice “starý” - poprvé se objevil před více než 800.000.000 lety! I když Huntingtonovou chorobou trpí jenom lidé, tento gen můžeme najít i u ježovek a hlenek. Je obtížné jej studovat, z části proto, že je přibližně 10 krát delší než průměrný lidský gen.

Buňky používají geny jako recepty pro výstavbu “proteinů”, které v buňkách „pracují“. Takže máme gen huntingtin a také protein huntingtin. Je pravděpodobné, že poškození buněk mozku, které způsobuje Huntingtonovu chorobu, je výsledkem špatného účinku proteinu, nikoliv samotného genu.

Dnešní ranní sekce je zaměřena na lepší pochopení tohoto “starého”, dlouhého a důležitého proteinu. Lepší porozumění proteinu, který způsobuje HCH by nám mohlo pomoci navrhnout lepší terapie pro toto onemocnění.

**Ralf Langen** USC, využívá celou řadu pokročilých zobrazovacích metod, aby vyzkoušel a vyfotografoval protein huntingtin. Langenův tým pracuje s kousky tohoto proteinu a použitím sofistikovaných nástrojů může odhalit něco o tom, jaký má protein huntingtin tvar. Proteiny v buňkách totiž dělají svou práci díky svým unikátním tvarům. Takže Langenova práce je důležitá k pochopení toho, co dělá protein huntingtin. A co je možná nejdůležitější, Langen se snaží pochopit, jak je kvůli mutaci v genu huntingtin pozměněná struktura proteinu huntingtin. Jednou

” Poškození DNA musí být opraveno. Zdá se, že jako by byl tento proces pod vlivem prodloužené sekvence v genu huntingtin pozměněn.

“

z věcí, které jsou o proteinu huntingtin známy je ta, že když je mutovaný, vytváří uvnitř buněk shluky. Někteří vědci si myslí, že právě shluky, ne protein samotný, mohou způsobovat mozgovým buňkám problémy. Dalším úsilím v Langenově laboratoři je pochopení toho, jak se mění tvar proteinu huntingtin, když je součástí shluku.

**Hilal Lashuel** je dalším výzkumníkem pracujícím na pochopení tvaru proteinu huntingtin. Lashuel se zajímá o to, jak je tvar tohoto proteinu ovlivněn "post-translačními modifikacemi" (!). Proteiny, které jsou v buňce vyrobeny, se dodatečně označují různými chemickými "značkami", které pak mění tvar proteinu. Vzhledem k tomu, že tvar proteinů určuje jejich funkci, upravují tyto malé "značky" funkci proteinů v buňce. Proč se o to ale zajímáme? Ze studií na myších víme, že existují "značky", díky kterým je protein huntingtin méně toxický. Lashuelův tým vyvinul chemický postup pro syntézu velkého množství proteinu huntingtin s jakoukoli zvolenou chemickou "značkou". To umožňuje vědcům studovat dopad libovolné kombinace "značek" na tvar a funkci proteinu huntingtin.

**Scott Zeitlin**, který se studiu HCH věnuje již dlouhá léta, se také snaží pochopit tu část proteinu huntingtin, která je u HCH mutovaná. Místo používání zkmavek a chemie, Zeitlin používá myši, u kterých byly odstraněny malé části huntingtin genu. Nejjednodušším způsobem, jak studovat to, za co který malý kousek DNA zodpovídá, je rozkouskovat ji a podívat se co se stane! Překvapivě, Zeitlin zjistil, že může vymazat důležité oblasti genu huntingtin, aniž by na myších pozoroval významný dopad. Zeitlin se nyní snaží zjistit, zda smazání důležitých částí genu huntingtin zhorší u myši příznaky HCH.

**Fred Saudou** z INSERM mluví o své práci a o tom, co protein huntingtin vlastně dělá v buňkách - stále je to trochu záhadou. Převládá teorie, že mutace způsobuje vznik nových funkcí proteinu, jež jsou pro neurony toxické. Saudou: huntingtin je dlouhý protein se zajímavou strukturou. Je dobře známo, že huntingtin pomáhá chemickým látkám pohybovat se kolem neuronů. Huntingtin pomáhá také doručovat užitečné chemické látky zvané BDNF z povrchu do vnitřních struktur mozku. BDNF je potřebné k udržení fungování buněk v striatu. Avšak u pacientů s HCH je doručování BDNF omezené a buňky v striatu odumírají. Saudou: Selhání doručení BDNF může být způsobeno tím, že mutovaný protein nemůže dodávat energii do molekulárních motorů buňky. Saudou použil enzym "stříhající" proteiny, který si zapůjčil z viru, aby viděl, co se stane, když se huntingtin protein na různých místech "rozstříhá". Překvapivě, Saudou zjistil, že ne jedno, ale DVĚ přestřižení byla nutná k tomu, aby se mutovaný protein huntingtin stal pro buňky toxický.

To je zajímavé - dříve jsme si mysleli, že k tomu postačuje jenom 1 přestřižení na správném místě proteinu. Saudou zjistil, že koncová část proteinu - označována jako "C-konec" je mnohem důležitější, než se dříve myslelo. Zdá se, že některé fragmenty C-konce jsou škodlivé samy o sobě, a to i v nemutované formě proteinu. Zajímavé! Ale nemutovaný protein není škodlivý, což znamená, že mezi C-koncem a tou částí, kterou pozmění mutace (na začátku proteinu, neboli N-konci) musí být nějaká interakce. Saudou zjistil, že C-koncová část huntingtinu interaguje s dalším proteinem zvaným dynamin 1, který je důležitý pro přepravu. Tato studie celého proteinu a částí, na který je rozstříhaný, pokračuje.

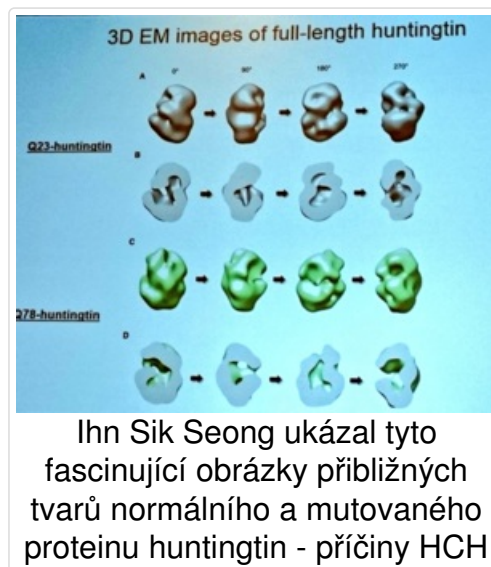
Dále přednášel **Ihn Sik Seong** z Massachusetts General Hospital. Seong vyvinul techniky k získání kompletního proteinu huntingtin, a tak může studovat jeho strukturu. Použitím super silného elektronového mikroskopu, Seong vyvinul model vzhledu proteinu huntingtin. Vzhledem k tomu, že může vytvořit normální i mutovaný huntingtin, může Seong vidět, jak se vlivem mutace mění celkový tvar proteinu. Seongovo modelování naznačuje, že protein huntingtin je složen na sebe a tvoří dutý tvar podobný tenisovému míčku. Aby se kruh uzavřel, Seong se snaží pochopit, jak chemické přidávání “značek” (post-translační modifikace) modifikuje protein huntingtin.

Skvělé sezení! Všechn ten výzkum dopadu mutace v genu huntingtin na strukturu proteinu huntingtin umožňuje další vlnu objevů!

## Úterý odpoledne - DNA a RNA

Odpoledne budeme pokračovat na téma základního výzkumu, ale přejdeme od mluvení o proteinech k mluvení o DNA. Zůstaňte s námi!

**Steve Horvath**, UCLA, se zajímá o chemické změny v DNA, které se dějí během stárnutí. Jedna z těchto chemických změn je tak reprodukovatelná, že může být použita jako hodinky k zjištění věku buňky. Použití těchto genetických hodin naznačuje, že různé části těla “stárnou” různě rychle. A co vzorky mozku od pacientů s mozkovým onemocněním, jakým je HCH? Stárnou mozky pacientů s HCH rychleji v porovnání s mozky lidí, kteří netrpí HCH? Ano - Horvath použitím svých nových genetických hodin zjistil, že mozky pacientů s HCH vypadají starší, než by měly.



**Karine Merienne** studuje proces zvaný “transkripce”, proces, při kterém se buňky rozhodnou, z kterých genů potřebují vyrobit proteiny. Každá buňka v těle má kopii každého z přibližně 25.000 genů, které každý z nás zdědil od svých rodičů. Mozkové buňky potřebují mozkové geny a kožní buňky potřebují kožní geny. “Transkripce” je proces „zapínání“ těch správných genů. Vzorec pro „zapínání“ genu je u pacientů s HCH pozměněný a nefunguje a Merienne se pomocí myšího modelu HCH pokouší pochopit proč. Zdá se, že experimentální lék, který zlepšuje transkripční proces, ochraňuje výkon paměti myší s HCH.

**Vanessa Wheeler** studuje, jak se mutace, která způsobuje HCH zhoršuje ve specifických tkáních v průběhu stárnutí. Každá osoba s HCH zdědila specifickou změnu v DNA - prodloužení sekvence “C-A-G” v genu huntingtin. U pacientů s HCH je počet CAG opakování vždy větší, než je obvyklé - opakuje se více než 36 krát. Obecně platí, že delší CAG opakování je spojeno s dřívějším objevením se prvních příznaků HCH, i když je tento jev hodně variabilní. Wheelerové tým se zajímá o zvláštní fenomén - v některých tkáních těla, má CAG opakování tendenci se s postupem věku prodlužovat. Striatum, část mozku, která je nejvíce ovlivněna HCH, je částí těla, kde k prodlužování CAG expanze dochází nejčastěji.

Wheelerová by chtěla porozumět tomu, proč má délka CAG opakování v některých částech těla tendenci se v průběhu času prodlužovat. Wheelerové tým zjistil, že expanzi CAG repetice v genu huntingtin způsobuje proces označovaný jako oprava DNA. Poškození DNA musí být opraveno, ale vypadá to, že tváří v tvář prodloužené CAG sekvenci v genu huntingtin, skončí normální proces opravy DNA neúspěchem. Nedávná studie u pacientů s HCH naznačuje, že změněné odpovědi na poškození DNA by mohli napomoci k vysvětlení rozdílů ve věku nástupu HCH. Wheelerová provádí rozsáhlé experimenty na novém myším modelu, který vyvinula tak, aby bylo možné lépe pochopit, jak dochází k prodlužování "expanze CAG".

**Laura Ranum** z University of Florida mluví o novém a kontroverzním nápadu. Myslete na slovo CART. Pokud jste požádáni, přečíst 3 písmenka od začátku, dostanete CAR. Ale když si přečtete 3 písmena od druhého, dostanete ART. Něco podobného se může stát, když buňky čtou DNA. Většinou čtení začíná na začátku, ale občas se DNA načte mimo pořadí, čímž produkuje RNA zprávy nebo dokonce i proteiny, které jsou neočekávané. Občas je DNA dokonce čtená pozpátku a produkuje se podivné "skryté" RNA zprávy nebo proteiny. Ranum objevila tento podivný mechanismus čtení DNA a nazvala jej *RAN transkripce* (shodou okolností to zní jako začátek jejího příjmení!).

Víme, že čtení DNA NORMÁLNÍM způsobem produkuje mutovaný protein huntingtin a víme i to, že tento protein je pro neurony škodlivý. Otázkou je, zda mutovaný huntingtin je jediný toxický produkt prodlouženého genu, nebo zda by také RAN transkripce mohla produkovat toxické RNA nebo jiné škodlivé proteiny. Ranumové tým se podíval na vzorky mozků pacientů s HCH a v některých oblastech mozku našli některé z těchto podivných proteinů. Nalezení RAN proteinů v mozku je začátek, ale nemusí nutně znamenat, že jsou příčinou poškození buněk. U laboratorně pěstovaných buněk, Ranum ukázala, že některé RAN proteiny mohou být škodlivé - i když to nemusí nutně znamenat, že to platí pro celý mozek.

**Ray Truant** (McMaster University) se zajímá o normální funkce proteinu huntingtin a o to, jak tyto funkce změní mutace způsobující HCH. Podobně jako většina dnešních přednášejících se Truant zajímá především o malé chemické "značky", které upravují huntingtin protein. Truant využívá robotické mikroskopy a sofistikovaný software na automatickou analýzu účinků, které mají léky na buňky s HCH. Použitím těchto technik, Truantův tým sleduje huntingtin protein kolem buněk vystavených různému druhu stresu. Truant zjistil, že chemická látka zvaná **kinetin** pomáhá udržet mutované buňky s HCH zdravé.

Jsou-li myši s HCH léčené kinetinem, některé z příznaků HCH se zlepšují, což podporuje myšlenku, že tato molekula by mohla být užitečná. Truant a jeho tým také prováděli rozsáhlé experimenty, které naznačují, že protein huntingtin může být zapojen do poškození DNA. Jeho hypotéza je, že kinetin pomáhá mutovanému proteinu huntingtin dělat svou práci lépe při reakci na poškození DNA. Truant propojuje některé z přednášek, které již dnes byly diskutované - naznačuje, že huntingtin protein by mohl hrát určitou roli při poškození DNA. Truant navrhuje studium kinetinu jako potenciální terapie v HCH.

## Slovník

**post-translační modifikace** přidání malých chemických "značek" na protein po té, co byl vytvořen. Tyto "značky" často mění lokalizaci nebo funkci daného proteinu.

**huntingtin protein** protein tvořený z genu zvaného huntingtin

**umlčování genů** způsob jak léčit HCH využitím vybraných molekul, které buňkám "řeknou", že nemají produkovat škodlivý huntingtin protein

**CAG repete** úsek DNA na začátku HTT genu, který obsahuje sekvenci CAG opakovanou mnoho krát; u lidí s HCH je velice dlouhá

**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

**terapie** ošetřování

**BDNF** brain-derived neurotrophic factor (od mozku odvozený neurotrofní faktor): růstový faktor, který může být schopen ochránit neurony před HCH

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

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 22. Leden 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/212>