

Úloha mitochondrií v patogenezi Huntingtonovy choroby

Marková M., Hansíková H.

Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Huntingtonova choroba (HD) je dědičné neurodegenerativní onemocnění způsobené prodloužením úseku CAG repetice v důsledku zvýšeného počtu jejich opakování v prvním exonu genu pro huntingtin (Htt), které vede ke změně funkce proteinu. Nejvýraznějším neuropatologickým projevem onemocnění je ztráta striálních neuronů. Přesné mechanismy zodpovědné za odumírání neuronů zatím nebyly uspokojivě objasněny. V poslední době přibývá počet vědeckých studií, které poukazují na to, že v tomto procesu hraje významnou roli poškození mitochondriálních funkcí a s tím související narušený energetický metabolismus. V této přehledné práci je poukázáno na nejvýraznější defekty mitochondrií způsobené vlivem mutované formy huntingtinu. Široké spektrum změn mitochondriálních funkcí zahrnuje oslabení biogeneze mitochondrií, Ca^{2+} homeostázy, nárůst oxidačního stresu, změny mitochondriální dynamiky a mnoho dalších procesů. Kombinace těchto aspektů zřejmě přispívá k odumírání striálních neuronů u HD.

Klíčová slova: mitochondrie, systém oxidační fosforylace, Huntingtonova choroba, huntingtin.

SUMMARY

Marková M., Hansíková H.: The role of mitochondria in pathogenesis of Huntington's disease

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disease caused by an extended portion of CAG repeats induced higher number of repetitions in the first exon of the gene for huntingtin (Htt), which leads to changes in function of the protein. Most marked neuropathological manifestation of the disease is the loss of striatal neurons. The exact mechanisms responsible for neuronal death have not yet been sufficiently explained. In recent years increasing number of scientific studies that point out that this process plays important role in disruption of mitochondrial function and related impaired energy metabolism. This review is focused to the most striking mitochondrial defects caused by influence of mutated form of huntingtin. Broad spectrum of changes in mitochondrial function includes disruption of mitochondrial biogenesis, mitochondrial Ca^{2+} homeostasis, increased oxidative stress, changes in mitochondrial dynamics and many other processes. The combination of these aspects seems to contribute to the death of striatal neurons in HD.

Keywords: mitochondria, oxidative phosphorylation system, Huntington's disease, huntingtin.

Úvod

Huntingtonova choroba (HD, z anglického Huntington's disease) je závažné neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 5 - 10 na 100 000 [1]. Tato choroba byla poprvé komplexně popsána americkým lékařem Georgem Huntingtonem již v roce 1872. G. Huntington popsal klinické příznaky onemocnění (stále se zhoršující poruchy pohybu, změny osobnosti a narušení kognice) způsobené vlivem ztráty neuronů v corpus striatum a předpověděl autozomálně-dominantní typ dědičnosti tohoto onemocnění, což bylo později skutečně prokázáno [2]. První příznaky onemocnění se objevují velice plíživě, a to nejčastěji mezi 35. - 50. rokem života. Existuje ale také juvenilní forma HD, u které dochází k projevům prvních příznaků onemocnění ještě před dosažením 20 let [3]. Huntingtonova choroba progreduje v několika fázích a většinou již 15-20 let od propuknutí prvních příznaků bývá fatální [1]. V současné době je tato choroba stále neléčitelná, a proto je snahou co nejlépe poznat patomechanismy vedoucí k rozvoji HD s cílem usnadnit hledání potencionální terapie.

Patofyziologie Huntingtonovy choroby

Na rozdíl od jiných neurodegenerativních onemocnění, jako jsou Alzheimerova či Parkinsonova choroba, je HD podmíněna mutací pouze v jediném genu, a to *HTT* (nazývaného též *IT-15*). Tento gen se nachází na krátkém raménku 4. chromozomu (4p16.3) a kóduje protein huntingtin (Htt). Mutací v prvním exonu genu pro huntingtin dochází k abnormálnímu prodloužení trinukleotidových CAG repetice (kodon pro glutamin), což vede k prodloužení polyglutaminového řetězce a následně ke změně struktury proteinu [4]. U zdravých jedinců se běžně nachází 9 - 36 CAG repetice, u pacientů s HD poté většinou bývá překročen počet 37 těchto repetice [5].

Funkce huntingtinu

Huntingtin je solubilní protein o velikosti 348 kDa. V buňkách zastává mnoho různých funkcí, je unikátní a nevykazuje žádnou sekvenční homologii s jinými proteiny [4]. Htt má antiapoptotické vlastnosti a hraje klíčo-

vou roli v embryogenezi, kde se podílí na vývoji nervové soustavy [6].

Tento protein je široce exprimován, a to nejvíce v neuronech centrální nervové soustavy a ve varlatech [7]. V buňkách asociuje s mnoha proteiny a buněčnými organelami. Kromě buněčného jádra, endoplazmatického retikula a Golgiho komplexu interaguje také s mitochondriemi, hlavními energetickými organelami buňky. Díky široké subcelulární lokalizaci se huntingtin účastní mnoha různých buněčných procesů. V cytosolu reguluje transport váčků či organel a v jádře transkripci některých genů, například *PGC1α* či *BDNF* [8]. Za patologickými vlastnostmi mutovaného Htt (mHtt) tak stojí zřejmě nejen ztráta fyziologických funkcí normální formy Htt, ale také získání nových, pro buňky velice škodlivých až toxických vlastností.

Mitochondriální dysfunkce

Přesto, že je v současné době známý gen i mutace zodpovědná za vznik HD, přesné mechanismy vedoucí k patogenezi onemocnění zatím stále ještě nebyly objasněny. Existuje však mnoho důkazů, které poukazují na to,

že jedním z klíčových hráčů v patogenezi onemocnění je narušený energetický metabolismus v důsledku porušené funkce mitochondrií [9]. Již mnohokrát byla prokázána souvislost mezi dysfunkcemi mitochondrií, narůstajícím oxidačním stresem a řadou neurodegenerativních onemocnění [10]. Narušená funkce mitochondrií díky mHtt (obr. 1) byla u člověka a na různých modelech popsána nejen v mozkové tkáni, ale také v periferních tkáních, jako jsou svaly, fibroblasty či lymfocyty periferní krve [8].

Inhibice genu *PGC1α*

V průběhu rozvoje Huntingtonovy choroby dochází k postupnému odumírání neuronů, a to převážně v oblasti striata. Právě tyto neurony jsou charakteristické svými vysokými energetickými nároky. Jedna z možných teorií vysvětlujících patogenezi onemocnění proto spočívá v tom, že mHtt způsobuje narušení funkce mitochondrií, což má za následek snížení dodávky energie neuronům a to vede k jejich odumírání [11].

Jednu z drah, prostřednictvím které mHtt způsobuje narušení mitochondriálních funkcí, představuje inhibice exprese genu *PGC1α* - transkripčního koaktivátoru jader-

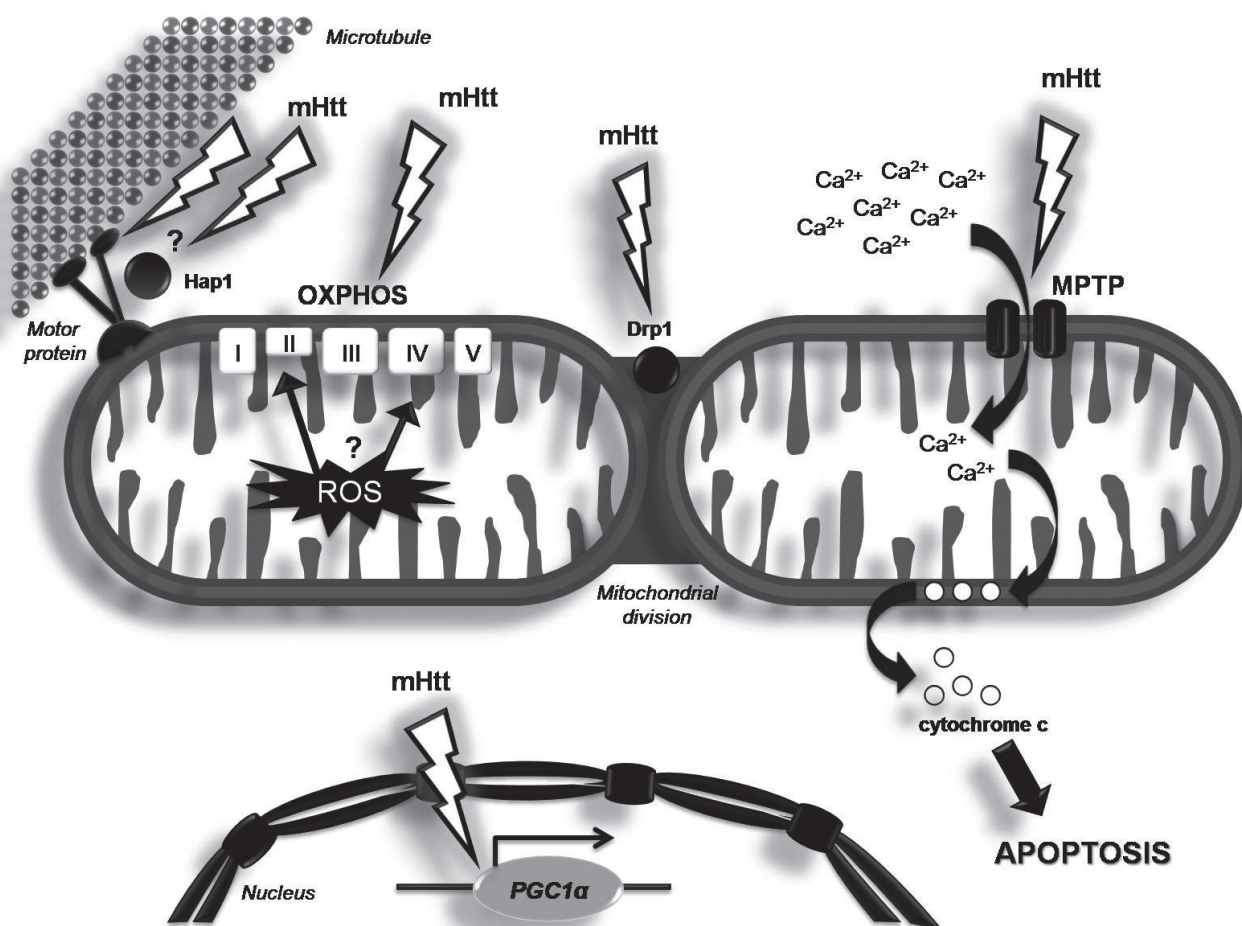


Fig. 1. Schematic representation of impaired mitochondrial processes leading to pathogenesis of Huntington's disease. Mutated huntingtin affects mitochondrial function on several levels: regulates transcription of nuclear-encoded genes, disrupts calcium homeostasis, causes the increase of oxidative stress, diminishes function of OXPHOS and inhibits mitochondrial transport and dynamics. mHtt – mutated huntingtin, Hap1 – huntingtin-associated protein 1, OXPHOS – oxidative phosphorylation system, Drp1 – dynamin-related protein 1, MPTP - mitochondrial permeability transition pore, ROS – reactive oxygen species, *PGC1α* - peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha

ných receptorů a dalších transkripčních faktorů, který reguluje řadu metabolických procesů včetně biogeneze mitochondrií a oxidační fosforylace [12]. Bylo prokázáno, že mHtt je schopen inhibovat transkripci genu *PGC1α* ve striatálních neuronech, a to zřejmě tím, že narušuje vazbu transkripčních faktorů (CREB/TAF4) do promotoru genu *PGC1α*. To následně vede k inhibici exprese tohoto genu a k narušení neuronálního metabolismu [13].

Narušení homeostázy vápníku

Mutovaný Htt výrazně negativně ovlivňuje mitochondrie v neuronech také narušením jejich schopnosti správně regulovat hladinu Ca^{2+} [14].

Mitochondrie hrají významnou roli v regulaci hladiny vápníku, jsou schopny Ca^{2+} akumulovat nebo naopak uvolnit do cytoplasmy buněk v závislosti na jeho potřebě. Mitochondriální transport Ca^{2+} je poháněn protonovým gradientem. Správné hospodaření mitochondrií s Ca^{2+} je důležité pro přežití neuronů a narušení této homeostázy poté vede k „vybití“ mitochondriálního membránového potenciálu, otevření mitochondriálního permeabilního tranzitního póru (MPTP), uvolnění cytochromu c a k aktivaci kaskády buněčné smrti [15]. Bylo zjištěno, že obě formy Htt, a to jak normální, tak i mutovaná, jsou schopny vázat se na vnější mitochondriální membránu. Ale pouze mHtt dokáže zvýšit senzitivitu MPTP k otevření póru vyvolanému vápníkem, a tím spustit i následné apoptotické procesy [16].

Nárůst oxidačního stresu

Tvorba reaktivních forem kyslíku, a s tím související oxidační stres způsobený mHtt, je zřejmě dalším významným pilířem v patogenezi HD. Na nárůst oxidačního stresu již v časně fázi HD poukazují změny množství nebo aktivity různých enzymů a molekul. V mozkové tkáni (konkrétně v *nucleus caudatus*, *putamen* a v mozkové kůře) pacientů s HD byla například pozorována výrazně inhibovaná aktivita akonitázy, enzymu Krebsova cyklu [17]. To nejspíše odráží zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS), protože aktivita tohoto enzymu je velice citlivě regulována změnou množství ROS [18]. Dalším faktorem poukazujícím na nárůst ROS u pacientů s HD je akumulace lipofuscinu. Tento produkt peroxidace nenasycených mastných kyselin se s narůstajícím množstvím oxidačního stresu výrazně akumuluje [19], což bylo pozorováno v neuronech a gliálních buňkách pacientů s HD [20]. Rostoucí oxidační stres odráží také nárůst antioxidantních obranných mechanismů buňky. V mozkové tkáni pacientů byla detekována zvýšená aktivita mitochondriální superoxid dismutázy a katalázy [21].

Narušení oxidační fosforylace

Mnoho studií se zaměřilo také na to, zda k patogenezi onemocnění přispívá narušená funkce enzymů

komplexů oxidační fosforylace (OXPHOS) a s tím související změny respirace, které byly u buněk pacientů s HD mnohokrát popsány [8]. Například v autoptické mozkové tkáni (*nucleus caudatus a putamen*) pacientů byla detekována výrazně snížená aktivita II. a III. komplexu OXPHOS a mírně snížená aktivita komplexu IV. [22]. Na myším modelu poté byly prokázány změny struktury i funkce II. komplexu [23] a ve striatálních neuronech pacientů bylo dokonce pozorováno snížené množství některých podjednotek II. komplexu [24]. Zůstává však otázkou, zda jsou tyto změny způsobeny přímou asociací mHtt s komplexy OXPHOS nebo zda jsou zapříčiněny sekundárně rostoucím oxidačním stresem, narušeným transportem cytosolárně syntetizovaných proteinů do mitochondrie [25] nebo dalšími faktory.

Narušení dynamiky a transportu mitochondrií

Významným patologickým aspektem pozorovaným v souvislosti s HD je narušená dynamika a transport mitochondrií. Mitochondrie jsou velice dynamické orgány, které neustále mění svůj tvar a strukturu, a to prostřednictvím dvou protichůdných procesů: fúze a dělení. Existuje mnoho proteinů, které se těchto dvou procesů účastní, a právě narušená funkce některých z nich byla popsána ve tkáních pacientů s HD [26]. Dělení a fúze mitochondrií jsou regulovány skupinou GTPáz patřících do rodiny proteinů příbuzných dynaminu. Mezi proteiny řídící fúzi patří Opa1, který se nachází ve vnitřní mitochondriální membráně a je zodpovědný za strukturu této membrány a také krist. Dále také proteiny Mfn1 a Mfn2, které jsou součástí membrány vnější. Opačného procesu, tedy dělení mitochondrií, se účastní cytoplasmatický protein Drp1 a protein lokalizovaný ve vnější mitochondriální membráně Fis1 [27].

Prostřednictvím různých zobrazovacích metod byly v mozkové tkáni pacientů s HD pozorovány změny počtu a morfogeneze mitochondrií [28]. Bylo dokázáno, že mutovaný Htt vyvolává v neuronech a fibroblastech pacientů fragmentaci mitochondrií, což je způsobeno jeho interakcí s proteinem Drp1 zodpovědným za mitochondriální dělení. Mutovaný Htt totiž stimuluje aktivitu tohoto proteinu, což nejspíše vede k rozpadu mitochondriální sítě [29]. Tyto nálezy podporuje také pozorování snížené exprese proteinů zodpovědných za mitochondriální fúzi (Opa1, Mfn1 a Mfn2) a naopak zvýšená exprese proteinů účastnících se dělení mitochondrií (Drp1 a Fis1) v mozkové tkáni pacientů s HD [30]. Naproti tomu snížený počet mitochondrií pozorovaný v neuronech pacientů [28] by mohl souviset nejen s narušením dynamiky mitochondrií, ale i s inhibicí exprese genu *PGC1α*, účastníčího se regulace biogeneze mitochondrií (viz výše).

Kromě změn dynamiky byly pozorovány také změny struktury mitochondriálních krist, což je dalším odrazem poškození mitochondrií [31]. Mutovaný Htt je schopen ovlivnit dokonce i transport mitochondrií a dalších organel podél mikrotubulů v neuronech [32]. Přesný

mechanismus, jakým působí mHtt na pohyb mitochondrií, není zatím zcela jasný. Nejspíše k tomu však dochází prostřednictvím inhibice kinesinů a dyneinů regulujících anterográdní a retrográdní transport mitochondrií v neuronech. Mutovaný Htt neovlivňuje kinesiny a dyneiny přímo, ale interaguje s proteinem Hap1 a dalšími proteiny, které poté regulují funkce těchto proteinů [33]. Jednou z teorií je také to, že vzniklé agregáty mHtt stericky brání pohybu mitochondrií podél mikrotubulů [34]. Všechny tyto změny mají za následek nerovnoměrnou dostupnost energeticky klíčových molekul (ATP) nezbytných pro metabolické procesy v buňce.

Závěr

Mitochondriální změny způsobené mutovaným Htt, mezi které patří narušení biogeneze mitochondrií, narušení mitochondriálního hospodaření s Ca^{2+} , nárůst oxidačního stresu, narušení funkce enzymů OXPHOS a narušení mitochondriální dynamiky a transportu, jsou významnými faktory přispívajícími k odumírání neuronů a tím i k samotné patologii HD. V současné době není k dispozici účinná léčba této choroby, ale snahou je najít vhodné terapeutické přístupy, které by pomohly zvrátit mechanismy způsobující patologii tohoto onemocnění [35].

Seznam zkratek

BDNF	mozkový neurotrofní faktor (z anglického brain-derived neurotrophic factor)
CREB/TAF4	protein vázající se na cAMP responzivní element/faktor 4 asociovaný s TATA vazebným proteinem
Drp1	protein 1 příbuzný dynaminu (z anglického dynamin-related protein 1)
Fis1	protein dělení 1
Hap1	protein 1 asociovaný s huntingtinem (z anglického huntingtin-associated protein 1)
HD	Huntingtonova choroba
Htt	huntingtin
Mfn1	mitofusin 1
Mfn2	mitofusin 2
mHtt	mutovaný huntingtin
MPTP	mitochondriální permeabilní tranzitní pór (z anglického mitochondrial permeability transition pore)
Opa1	protein vedoucí k oční atrofii 1
OXPHOS	systém oxidační fosforylace
PGC1 α	transkripční faktor biogeneze mitochondrií (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha)
ROS	reaktivní formy kyslíku (z anglického reactive oxygen species)

Literatura

1. **Ho, L. W., Carmichael, J., Swartz, J., Wytttenbach, A., Rankin, J., Rubinsztein, D. C.** The molecular biology of Huntington's disease. *Psychological medicine*, 2001, vol. 31, no. 1, p. 3–14.

2. **Bates, G. P.** History of genetic disease: the molecular genetics of Huntington disease - a history. *Nature reviews, Genetics*, 2005, vol. 6, no. 10, p. 766–73.
3. **Telenius, H., Kremer, H. P., Theilmann, J. et al.** Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG) n repeat length is the sex of the affected parent. *Human molecular genetics*, 1993, vol. 2, no. 10, p. 1535–40.
4. **MacDonald, M.** A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993, vol. 72, no. 6, p. 971–983.
5. **Duyao, M., Ambrose, C., Myers, R. et al.** Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics*, 1993, vol. 4, no. 4, p. 387–392.
6. **McKinstry, S. U., Karadeniz, Y. B., Worthington, A. K. et al.** Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2014, vol. 34, no. 28, p. 9455–72.
7. **Sharp, A. H., Loev, S. J., Schilling, G. et al.** Widespread expression of Huntington's disease gene (IT15) protein product. *Neuron*, 1995, vol. 14, no. 5, p. 1065–1074.
8. **Costa, V. and Scorrano, L.** Shaping the role of mitochondria in the pathogenesis of Huntington's disease. *The EMBO journal*, 2012, vol. 31, no. 8, p. 1853–64.
9. **Damiano, M., Galvan, L., Déglon, N., Brouillet, E.** Mitochondria in Huntington's disease. *Biochimica et biophysica acta*, 2010, vol. 1802, no. 1, p. 52–61.
10. **Lin, M. T. and Beal, M. F.** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006, vol. 443, no. 7113, p. 787–95.
11. **Pickrell, A. M., Fukui, H., Wang, X., Pinto, M., Moraes, C. T.** The striatum is highly susceptible to mitochondrial oxidative phosphorylation dysfunctions. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2011, vol. 31, no. 27, p. 9895–904.
12. **Lin, J., Wu, P.-H., Tarr, P. T. et al.** Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1alpha null mice. *Cell*, 2004, vol. 119, no. 1, p. 121–35.
13. **Cui, L., Jeong, H., Brovecki, F., Parkhurst, C. N., Tanese, N., Krainc, D.** Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*, 2006, vol. 127, no. 1, p. 59–69.
14. **Panov, A. V., Gutekunst, C.-A., Leavitt, B. R. et al.** Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nature neuroscience*, 2002, vol. 5, no. 8, p. 731–6.
15. **Nicholls, D. G.** Mitochondrial calcium function and dysfunction in the central nervous system. *Biochimica et biophysica acta*, 2009, vol. 1787, no. 11, p. 1416–24.
16. **Choo, Y. S., Johnson, G. V. W., MacDonald, M., Dettloff, P. J., Lesort, M.** Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release. *Human molecular genetics*, 2004, vol. 13, no. 14, p. 1407–20.
17. **Tabrizi, S. J., Cleeter, M. W., Xuereb, J., Taanman, J. W., Cooper, J. M., Schapira, A. H.** Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Annals of neurology*, 1999, vol. 45, no. 1, p. 25–32.
18. **Gardner, P. R., Raineri, I., Epstein, L. B., White C. W.** Superoxide Radical and Iron Modulate Aconitase Activity in Mammalian Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, vol. 270, no. 22, p. 13399–13405.

19. **Sohal, R. S. and Brunk, U. T.** Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging. *Advances in experimental medicine and biology*, 1989, vol. 266, p. 17–26; discussion 27–9.
 20. **Tellez-Nagel, I., Johnson, A. B., Terry R. D.** Studies on brain biopsies of patients with Huntington's chorea. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 1974, vol. 33, no. 2, p. 308–32.
 21. **Sorolla, M. A., Reverter-Branchat, G., Tamarit, J., Ferrer, I., Ros, J., Cabisco E.** Proteomic and oxidative stress analysis in human brain samples of Huntington disease. *Free radical biology & medicine*, 2008, vol. 45, no. 5, p. 667–78.
 22. **Gu, M., Gash, M. T., Mann, V. M., Javoy-Agid, F., Cooper, J. M., Schapira, A. H.** Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Annals of neurology*, 1996, vol. 39, no. 3, p. 385–9.
 23. **Damiano, M., Diguët, E., Malgorn, C. et al.** A role of mitochondrial complex II defects in genetic models of Huntington's disease expressing N-terminal fragments of mutant huntingtin. *Human molecular genetics*, 2013, vol. 22, no. 19, p. 3869–82.
 24. **Benchoua, A., Trioulier, Y., Zala, D. et al.** Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminus fragment of mutated huntingtin. *Molecular biology of the cell*, 2006, vol. 17, no. 4, p. 1652–63.
 25. **Yano, H., Baranov, S. V., Baranova, O. V. et al.** Inhibition of mitochondrial protein import by mutant huntingtin. *Nature Neuroscience*, 2014, vol. 17, no. 6, p. 822–831.
 26. **Squitieri, F., Falleni, A., Cannella, M. et al.** Abnormal morphology of peripheral cell tissues from patients with Huntington disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 2010, vol. 117, no. 1, p. 77–83.
 27. **van der Bliek, A. M., Shen, Q., Kawajiri, S.** Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2013, vol. 5, no. 6, p. a011072.
 28. **Kim, J., Moody, J. P., Edgerly, C. K. et al.** Mitochondrial loss, dysfunction and altered dynamics in Huntington's disease. *Human molecular genetics*, 2010, vol. 19, no. 20, p. 3919–35.
 29. **Song, W., Chen, J., Petrilli, A. et al.** Mutant huntingtin binds the mitochondrial fission GTPase dynamin-related protein-1 and increases its enzymatic activity. *Nature medicine*, 2011, vol. 17, no. 3, p. 377–82.
 30. **Shirendeb, U., Reddy, A. P., Manczak, M. et al.** Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage. *Human molecular genetics*, 2011, vol. 20, no. 7, p. 1438–55.
 31. **Wang, H., Lim, P. J., Karbowski, M., Monteiro, M. J.** Effects of overexpression of huntingtin proteins on mitochondrial integrity. *Human molecular genetics*, 2009, vol. 18, no. 4, p. 737–52.
 32. **Orr, A. L., Li, S., Wang, C.-E. et al.** N-terminal mutant huntingtin associates with mitochondria and impairs mitochondrial trafficking. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 11, p. 2783–92.
 33. **Bossy-Wetzel, E., Petrilli, A., Knott, A. B.** Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction. *Trends in neurosciences*, 2008, vol. 31, no. 12, p. 609–16.
 34. **Chang, D. T. W., Rintoul, G. L., Pandipati, S., Reynolds, I. J.** Mutant huntingtin aggregates impair mitochondrial movement and trafficking in cortical neurons. *Neurobiology of disease*, 2006, vol. 22, no. 2, p. 388–400.
 35. **Kim, S. and Kim, K.-T.** Therapeutic Approaches for Inhibition of Protein Aggregation in Huntington's Disease. *Experimental neurobiology*, 2014, vol. 23, no. 1, p. 36–44.
- Podporováno finančními prostředky z Norského finančního mechanismu na období 2009-2014 a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (MŠMT) na základě smluvního projektu č. 28477/2014 „HUNTINGTON“ 7F14308 a projekty NPU LO1609 (MŠMT), COST LD 15099 a RVO-VFN64165*
- Do redakce došlo 22. 10. 2015

*Adresa pro korespondenci:
RNDr. Hana Hansíková, CSc.*

*1. LF UK a VFN v Praze
Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch
Klinika dětského a dorostového lékařství
Ke Karlovu 2, 12808 Praha 2
e-mail: hana.hansikova@lf1.cuni.cz*