

Laminopatie – problem multidyscyplinarny

Laminopathies – interdisciplinary problem

Zofia T. Bilińska¹, Anna Fidziańska²

¹ Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

² Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Słowa kluczowe: laminy, mutacje LMNA, koperta jądrowa, dystrofia mięśniowa, kardiomiopatia, lipodystrofia, progeria
Key words: lamins, LMNA mutations, nuclear envelope, muscular dystrophy, cardiomyopathy, lipodystrophy, progeria

Kardiol Pol 2008; 66: 335-339

Laminopatie są heterogenną grupą schorzeń powstających w wyniku mutacji białek jądrowych – lamin wbudowanych w otoczkę jądra komórkowego [1, 2]. Otoczka jądrowa, stanowiąca barierę między nukleoplazmą a cytoplazmą komórki, ma dwie lipidowe błony – zewnętrzną, utworzoną przez siatkę sarkoplazmatyczną, i wewnętrzną. Obie błony łączy kompleks kanałów jądrowych (ang. *nuclear core complex*) zapewniający prawidłową wymianę pomiędzy jądrem a cytoplazmą komórki. Pomiędzy błoną wewnętrzną a chromatyną jądrową zlokalizowana jest filamentarna struktura, utworzona z czworobocznie ułożonych filamentów pośrednich typu V, zwana laminą (ang. *nuclear lamina*) [2–4]. Kręgowce mają dwa typy lamin – B i A/C. Lamin B są kodowane przez dwa odrębne geny *LMNB1* i *LMNB2*, zlokalizowane na chromosomie 5q23 i 19p13 [2, 5]. Ekspresja lamin B, widoczna w jądrach w każdym okresie rozwoju komórki, konieczna jest do jej przetrwania. Lamin A/C są produktem jednego genu *LMNA*, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 1q21 [2–5]. Dwunastoeksonowy gen *LMNA* cechuje krótkie N-terminal *head* (1–35 aminokwasów aa), helikalna domena centralna *rod domain* (35–390 aa) i zmienna końcowa domena *C-terminal* (430–545 aa). Ekspresja lamin A/C zależy od stopnia różnicowania komórki. Brak lamin A/C jest cechą charakterystyczną komórek niedojrzałych, powstających zarówno w procesie rozwoju, jak i regeneracji. Lamininy jądrowe są odpowiedzialne za kształt i architekturę jądra, montaż otoczki jądrowej, or-

ganizację i zakotwiczenie chromatyny, za układ kanałów jądrowych. Lamininy są niezbędne w procesie replikacji DNA i transkrypcji mRNA [4]. Termin „lamininy” obejmuje także białka związane z laminami (ang. *LAP-lamin-associated proteins*), m.in. receptor dla lamin B, rodzinę białek z domeną LEM (*LAP2*, emeryna, *MAN1*) i inne. Ścisła interakcja lamin A/C z białkami związanymi z laminami zapewnia prawidłową architekturę i funkcję jądra.

Dotychczas znane mutacje w genie *LMNA* prowadzą do zmian w architekturze jąder komórek wielu tkanek, takich jak mięsień szkieletowy, mięsień serca, nerw obwodowy, tkanka łączna, tłuszczowa, kostna, a także układ naczyniowy. Dzielimy je na 3 grupy [6]:

- tkankowo swoiste (dotyczące mięśni prążkowanych, w tym mięśnia sercowego, nerwów obwodowych, tkanki tłuszczowej, tkanki kostnej),
- tzw. układowe laminopatie (zespoły przedwczesnego starzenia się i podobne),
- zespoły nakładania (z zajęciem dwóch lub więcej tkanek jednocześnie), tzw. *overlapping laminopathies*.

Laminopatie tkankowo swoiste mięśni prążkowanych

Znane są trzy jednostki chorobowe powstające w wyniku mutacji w genie *LMNA*, powodujące zmiany w mięśniu szkieletowym i mięśniu serca. Należą do nich:

- dystrofia mięśniowa Emery’ego-Dreifussa typu 2 (AD-EDMD),

Adres do korespondencji:

doc. dr hab. Zofia Bilińska, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628, Warszawa, tel.: +48 22 343 41 50, e-mail: zbilinska@ikard.pl

Praca wpłynęła: 17.10.2007. Zaakceptowana do druku: 17.10.2007.

Praca częściowo finansowana z grantu MNiSW 2P05B 10629.

- obręczowo-kończynowa dystrofia typu 1B (LGMD1B),
- izolowana kardiomiopatia rozstrzeniowa z blokiem (CMD1A).

Dystrofia typu AD-EDMD. Pierwszą mutację w genie *LMNA* wykryli w 1999 r. w rodzinie francuskiej Bonne i wsp. [5]. Wśród 17 członków tej rodziny, 5 wykazywało typowe kliniczne cechy AD-EDMD, podczas gdy u 12 członków obserwowano cechy CMD1A. Charakterystyczne dla schorzenia objawy kliniczne to narastające przykurcze w stawach skokowym i łokciowym, usztywnienie kręgosłupa szyjno-piersiowego, narastające zeszcuplenie mięśni kończyn o lokalizacji ramiennie-strzałkowej. Objawy sercowe w postaci dysrytmii, zaburzeń przewodzenia z blokiem przedsionkowo-komorowym (p-k) lub kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM) są charakterystycznymi cechami schorzenia, pojawiającymi się w różnych okresach choroby [6].

Dystrofia typu LGMD1B. Jest to schorzenie o powolnym przebiegu, cechujące się zajęciem mięśni ksobnych kończyn dolnych pojawiającym się przed 20. rokiem życia i nieco późniejszym osłabieniem mięśni obręczy barkowej, z niewielkimi przykurczami lub bez przykurczy. Kardiomiopatia rozstrzeniowa poprzedzona jest zaburzeniami przewodzenia z blokiem p-k. Muchir i wsp. w 2000 r. [7] u członków trzech rodzin wykryli mutacje R377H w eksonie 6. Wykrycie tej samej mutacji w ciężkiej rozstrzeniowej kardiomiopatii z blokiem i niewielkim zanikiem mięśni czworogłowych uda [8], a także w DCM bez zajęcia mięśni szkieletowych [9] wskazuje, iż mutacja w tym eksonie zaburza funkcję zarówno mięśnia serca, jak i mięśnia szkieletowego. Ponadto dokumentuje fenotypową zmienność międzyrodzinną mutacji w *LMNA* (ang. *interfamilial variability*). Brodsky i wsp. [10] opisali rodzinę, w której stwierdzono delecję w eksonie 6 (960delT). Następstwem tej mutacji były 3 różne obrazy kliniczne: izolowana postać DCM, DCM współistniejąca z dystrofią Emery'ego-Dreifussa dziedziczną w sposób autosomalny dominujący oraz DCM współistniejąca z objawami dystrofii obręczowo-kończynowej. Autorzy wykazali w ten sposób zmienność w obrębie jednej rodziny w obrazie fenotypowym tej samej mutacji (ang. *intrafamilial variability*).

Kardiomiopatia rozstrzeniowa. Wyniki badań genetycznych w dystrofii AD-EDMD poprzedziły zidentyfikowanie pierwszych mutacji w DCM – Fatkin i wsp. wśród 11 badanych rodzin z DCM i zaburzeniami przewodzenia zidentyfikowali 5 mutacji typu *missense* w genie *LMNA* (4 – w centralnej domenie i jedną – w dystalnej części genu *LMNA* kodującej laminę C) [11]. Wkrótce okazało się, że podłoże molekularne korelacji genotypowo-fenotypowych w odniesieniu do mutacji *LMNA* jest bardziej złożone. Mutacje w genie *LMNA* powodujące dysfunkcję mięśnia prążkowanego u ludzi zidentyfikowano we wszystkich 12 eksonach, wykazując, że nie ma domeny swoistej dla tej choroby [12]. Częstość występowania mutacji

LMNA u kolejnych chorych z DCM jest niska. I tak, Arbustini i wsp. znaleźli mutacje w *LMNA* u 5 (6,8%) spośród 73 kolejnych chorych z DCM, z kolei Taylor i wsp. stwierdzili mutacje w *LMNA* u 4 (8,2%) spośród 49 badanych rodzin z rodzinną DCM [9]. W naszym badaniu – połączonym kanadyjsko-irlandzko-polskim – częstość występowania mutacji w *LMNA* wynosi 4% [13], a wśród 649 probandów z DCM genotypowanych w latach 1999–2006 – 5% [14].

U większości chorych z DCM dominuje izolowane zajęcie mięśnia sercowego, niektórzy mają subkliniczne zajęcie mięśnia szkieletowego (wzrost poziomu fosfokinazy kreatyniny). Typowy obraz laminopatii to blok p-k, często z arytmia nadkomorową, który wyprzedza o parę lat pojawienie się niewydolności serca. Chorzy z niewydolnością serca mają zwykle niewielkie poszerzenie jamy lewej komory (LV) i dramatyczne upośledzenie kurczliwości, co określa się mianem *mildly DCM* [9, 15]. Chorzy z DCM z mutacjami w *LMNA* mają złe rokowanie [9, 13, 15]. Opiszano także mutację w genie *LMNA* [12] u chorych z izolowaną DCM bez współistniejącej choroby układu przewodzącego.

W metaanalizie 299 nosicieli mutacji *LMNA* (190 z dystrofią mięśniową, 109 z izolowaną DCM) aż 92% chorych po 30. roku życia miało dysrytmie, 64% chorych po 50. roku życia miało niewydolność serca, a 46% zmarło nagle [16]. Spośród 299 nosicieli mutacji *LMNA* – 28% miało wszczepiony stymulator, co nie zmniejszyło ryzyka nagłego zgonu. Podkreśla się konieczność wszczepienia kardiowertera-defibrylatora w celu prewencji nagłego zgonu u nosicieli mutacji *LMNA* [17].

Badania ostatnich 3 lat poszerzają spektrum kliniczne zidentyfikowanych mutacji w genie kodującym laminę A/C prowadzących do zajęcia mięśnia sercowego (tętniak koniuszka LV z arytmia komorową [18], wcześniej występujące migotanie przedsionków [19] oraz niescalony mięsień LV [20]). Badania te wykazują ogromną zmienność objawów dotyczących mięśnia prążkowanego w następstwie mutacji genu *LMNA*.

Diagnostykę laminopatii związanych z defektem w mięśniu szkieletowym i mięśniu serca ułatwiają badania immunohistochemiczne i ultrastrukturalne. Ubytek lub brak aktywności lamin A/C w jądrze kardiomiocytów i w jądrach mięśni szkieletowych jest swoistą cechą schorzenia (Rycina 1.). Znaczne zmiany w wielkości, kształcie i architekturze jąder, widoczne w mikroskopie elektronowym, ułatwiają diagnostykę (Rycina 2.).

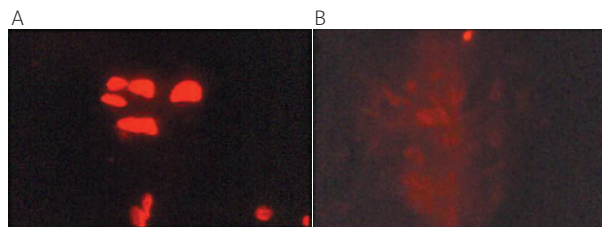
Inne laminopatie tkankowo swoiste

Proces zwyrodnieniowy manifestujący się ubytkiem tkanki tłuszczowej, zwany rodzinną lipodystrofią typu Dunnigana, jest schorzeniem autosomalnym dominującym, powstającym w wyniku mutacji w genie *LMNA*. Zanikowi tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia i kończyn towarzyszy odkładanie tłuszczu na twarzy i karku, z za-

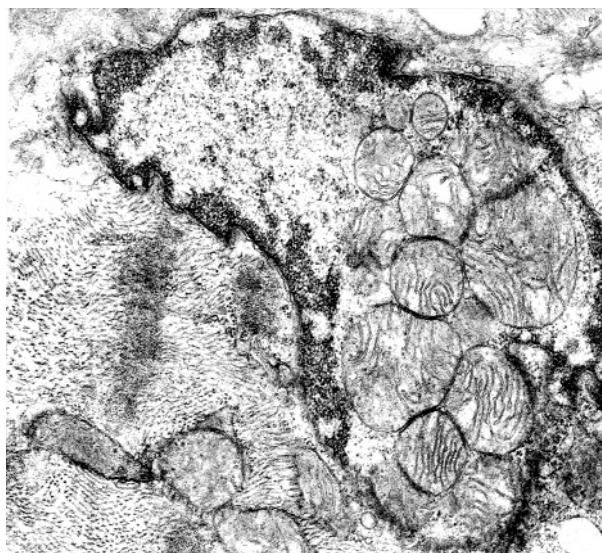
chowaniem prawidłowych proporcji tkanki tłuszczowej w jamach ciała i narządach wewnętrznych. Proces rozpoczyna się w okresie dojrzewania i jest bardziej nasilony u kobiet. Zespołowi temu towarzyszy cukrzyca oporna na insulinę, hiperlipidemia, a u kobiet dodatkowo hipergonadyzm i torbielowatość jajników. W 2000 r. trzy niezależne zespoły [21–23] udowodniły, iż mutacja aminokwasów R482 (R482Q, R482W, R482G) w eksonie 8 jest odpowiedzialna za powstawanie tego zespołu. Badania fibroblastów chorych z zespołem Dunnigana wykazały zmienioną architekturę jąder i nieprawidłowe rozmieszczenie w nukleoplazmie aktywności lamin AC [24]. Kolejną tkanką związaną z defektem w genie *LMNA* jest nerw obwodowy. De Sandre-Giovannoli i wsp. w 2002 r. [25] w 3 algierskich, spokrewnionych rodzinach z cechami aksonalnej neuropatii Charcot-Marie Tooth typu 2 wykryli mutację R298C w eksonie 5. Schorzenie, dziedziczące się autosomalnie recesywnie, klinicznie charakteryzowało się deformacją stóp, dosiębnym zanikiem mięśni i refleksją, a postać dominująca neuropatii aksonalnej będąca następstwem mutacji E33D w eksonie 1 – objawami kardiomiopatii i bielactwem paznokci [26].

Laminopatie układowe

Ta podklasa laminopatii charakteryzuje się złożonym zajęciem wielu tkanek (skóra, tkanka kostna, tłuszczowa, układ naczyniowy). Wspólną cechą tych zespołów jest przedwczesne starzenie się. Badania molekularne ostatnich lat wykazały, iż mutacje w genie *LMNA* są odpowiedzialne za występowanie zespołów przedwczesnego starzenia. Punktowa mutacja w eksonie 11, kodującym tylko laminę A, powoduje ubytek 50 końcowych aminokwasów, przyczyniając się do ekspresji zmutowanego białka zwanego progerinem [27]. Stale produkowany progerin, wbudowując się w laminę jądrową, dramatycznie zmienia architekturę i funkcję jąder [28]. Znane są dwa zespoły przedwczesnego starzenia – progeria dziecięca Hutchinsona-Gilforda (HGPS), ujawniająca się w pierwszych latach życia, i atypowy zespół Wernera, zwany progerią dorosłych. Oba zespoły charakteryzuje dziedziczenie autosomalnie recesywne. Progerię HGPS cechuje upośledzony rozwój ruchowy, niedowzrost, dyzmorfia twarzoczaszki, nieprawidłowe uzębienie, całkowite wyłysienie, przezroczysta skóra z ubytkiem tkanki tłuszczowej, osteoporoza prowadząca do częstych złamań, charakterystyczny wysoki, piszczący ton głosu, zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych i naczyń mózgu prowadzące do śmierci w wieku 13 (8–20) lat. Większość opisanych mutacji w tym zespole dotyczy eksonu 11 (G608G) [29, 30]. Atypowy zespół Wernera jest następstwem mutacji w eksonie 1 (A57P) i eksonie 2 (R133L, L140R) [31]. Jakkolwiek zespół ten różni się od zespołu HGPS późniejszym początkiem schorzenia, to wiele objawów klinicznych jest analogicznych. Należą do nich niski wzrost, deformacja twarzoczaszki (ptasia twarz, dziobiasty nos), cienka skó-



Rycina 1. Badania immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciw laminom A/C. Mikroskop świetlny. Powiększenie $\times 1050$. **A.** Prawidłowo zachowana aktywność lamin A/C dekorująca jądra miocytów. **B.** Jądra kardiomiocytów pozbawione aktywności lamin A/C



Rycina 2. Obraz materiału chorego z kardiomiopatią rozstrzeniową w wyniku mutacji genu *LMNA*. Jądro kardiomiocyta wypełnione mitochondriami penetrującymi przez uszkodzoną błonę jądrową. Powiększenie $\times 45\ 000$

ra, ubytek podskórnej tkanki tłuszczowej, wysoki tembr głosu [31]. W obu zespołach obserwowano specyficzne zmiany morfologiczne w jądrach fibroblastów skóry w hodowlach [32]. Liczne wybrzuszenia powierzchni jądrowej prowadzą do zmiany kształtu jąder i powstawania jąder o charakterystycznej, kalafiorowatej budowie. Podobnie jak chorzy z lipodystrofią, chorzy z progerią umierają głównie z powodu zawału serca lub niewydolności serca.

Dysplazja żuchwowo-obojczykowa (MAD) jest bardzo rzadkim schorzeniem dziedziczonym autosomalnie recesywnie, występującym w przebiegu mutacji R527H w eksonie 9 genu *LMNA* [33]. Mutacja w eksonie 9 zaburza proces przemiany prelamininy A w dojrzałą formę białka – laminę A. Prowadzi to do nadmiernej ekspresji prelamininy A i wbudowania jej w laminę jądrową. Dysplazję MAD cechuje opóźnione zrastanie szwów czaszkowych,

zuchwy i obojczyków, ubytek końcowych paliczków u rąk, wielostawowe przykurcze, nieprawidłowa pigmentacja skóry, całkowite tężenie u mężczyzn, ubytek tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn [33].

Zespoły nakładania, tzw. *overlapping laminopathies*

Badania molekularne ostatnich lat wykazały, iż mutacje w genie *LMNA* mogą powodować występowanie dwu lub trzech jednostek chorobowych u jednego chorego. Najczęściej obserwowano współistnienie lipodystrofii z dystrofią kończynowo-obręczową i kardiomiopatią [34–36]. Taki zespół nakładania obserwowano zarówno przy mutacji R482 w eksonie 8, charakterystycznej dla większości lipodystrofii Dunnigana [36], jak i w wyniku mutacji w eksonie 1 (R28W i R62G) [34]. Mutacja w eksonie 1 (R33D) jest także odpowiedzialna za neuropatię aksonalną połączoną z kardiomiopatią rozstrzeniową i bielactwem paznokci [26]. Z kolei Caux i wsp. [37] przedstawili obecność mutacji w genie kodującym laminy A/C R133L u chorego z uogólnioną lipoatrofią, cukrzycą oporną na insulinę, rozszanymi zmianami skórnymi, stłuszczeniem wątroby i kardiomiopatią przerostową.

Szerokie spektrum chorób powstających w wyniku mutacji w genie *LMNA* nasuwa wiele pytań dotyczących funkcji tego genu. Wysłunięto dwie hipotezy, które tłumaczą powstawanie laminopatii. Hipoteza strukturalno-mechaniczna [38, 39] wysuwa koncepcję kruchości, niestabilności otoczki jądrowej w wyniku pierwotnego ubytku lub dysfunkcji lamin A/C i wtórnych zmian w organizacji białek błony wewnętrznej i chromatyny. Teoria ta znajduje pewne potwierdzenie w laminopatiach mięśniowych, w których czynność skurczowo-rozkurczowa mięśnia ułatwia proces destrukcji jądra [13, 40]. Hipoteza nieprawidłowej ekspresji genu [13, 41, 42] głosi, iż laminy A/C, biorąc udział w organizacji chromatyny jądrowej, replikacji i transkrypcji DNA i procesie różnicowania komórek, pełnią główną funkcję regulującą ekspresję genu. Reorganizacja lub destrukcja lamin A/C zaburza ich funkcję i prowadzi do zmian w wielu komórkach pochodzenia mezenchymalnego. Te dwie hipotezy nie wykluczają się wzajemnie. Stale wzrastająca wiedza o funkcji i strukturze jądra komórkowego i jego białkach otwiera nowy rozdział w patologii komórki, zwanej nukleopatiami. Nie jest przypadkiem, iż rozdział ten zapoczątkowała jedyna w ustroju człowieka wielojądrowa komórka mięśniowa.

Piśmiennictwo

- Muchir A, Worman HJ. The nuclear envelope and human disease. *Physiology (Bethesda)* 2004; 19: 309-14.
- Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol* 1998; 122: 42-66.
- Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 1993; 268: 16321-6.
- Goldman RD, Gruenbaum Y, Moir RD, et al. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. *Genes Dev* 2002; 16: 533-47.
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-8.
- Decostre V, Ben Yaou R, Bonne G. Laminopathies affecting skeletal and cardiac muscles: clinical and pathophysiological aspects. *Acta Myol* 2005; 24: 104-9.
- Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1453-9.
- Charniot JC, Desnos M, Zerhouni K, et al. Severe dilated cardiomyopathy and quadriceps myopathy due to lamin A/C gene mutation: a phenotypic study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 249-56.
- Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-80.
- Brodsky GL, Muntoni F, Micioc S, et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473-6.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-24.
- Genschel J, Bochow B, Kuepferling S, et al. A R644C mutation within lamin A extends the mutations causing dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2001; 17: 154.
- Sylvius N, Bilinska ZT, Veinot JP, et al. In vivo and in vitro examination of the functional significances of novel lamin gene mutations in heart failure patients. *J Med Genet* 2005; 42: 639-47.
- Sylvius N, Tesson F. Lamin A/C and cardiac diseases. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 159-65.
- Bilinska ZT, Sylvius N, Grzybowski J, et al. Dilated cardiomyopathy caused by *LMNA* mutations. Clinical and morphological studies. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 812-9; discussion 820-1.
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005; 83: 79-83.
- Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354: 209-10.
- Forissier JF, Bonne G, Bouchier C, et al. Apical left ventricular aneurysm without atrio-ventricular block due to a lamin A/C gene mutation. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 821-5.
- Sébillon P, Bouchier C, Bidot LD, et al. Expanding the phenotype of *LMNA* mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 560-7.
- Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol* 2004; 94: 50-4.
- Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. *LMNA*, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.
- Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 109-12.
- Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type

- familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2000; 49: 1958-62.
24. Vigouroux C, Auclair M, Dubosclard E, et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci* 2001; 114: 4459-68.
25. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726-36.
26. Goizet C, Yaou RB, Demay L, et al. A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease, and leuconychia. *J Med Genet* 2004; 41: e29.
27. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423: 293-8.
28. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8963-8.
29. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300: 2055.
30. McClintock D, Gordon LB, Djabali K. Hutchinson-Gilford progeria mutant lamin A primarily targets human vascular cells as detected by an anti-Lamin A G608G antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2154-9.
31. Chen L, Lee L, Kudlow BA, et al. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003; 362: 440-5.
32. Paradisi M, McClintock D, Boguslavsky RL, et al. Dermal fibroblasts in Hutchinson-Gilford progeria syndrome with the lamin A G608G mutation have dysmorphic nuclei and are hypersensitive to heat stress. *BMC Cell Biol* 2005; 6: 27.
33. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 426-31.
34. Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med* 2002; 112: 549-55.
35. van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology* 2002; 59: 620-3.
36. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5337-46.
37. Caux F, Dubosclard E, Lascols O, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1006-13.
38. Sullivan T, Escalante-Alcalde D, Bhatt H, et al. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity leading to muscular dystrophy. *J Cell Biol* 1999; 147: 913-20.
39. Hutchison CJ, Alvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001; 114: 9-19.
40. Fidzińska A, Hausmanowa-Petrusewicz I. Architectural abnormalities in muscle nuclei. Ultrastructural differences between X-linked and autosomal dominant forms of EDMD. *J Neurol Sci* 2003; 210: 47-51.
41. Hutchison CJ. Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 848-58.
42. Maraldi NM, Squarzone S, Sabatelli P, et al. Laminopathies: involvement of structural nuclear proteins in the pathogenesis of an increasing number of human diseases. *J Cell Physiol* 2005; 203: 319-27.