

Sprawozdanie z warsztatów EMBO

The multiple faces of lamins

in aging and disease

(Wiedeń, 6–9 stycznia 2009 r.);
przeegląd zagadnień

W dniach 6–9 stycznia 2009 roku, w Wiedniu, odbyła się konferencja *The multiple faces of lamins in aging and disease*, zorganizowana przez prof. Rolanda Foisnera z *Max Perutz Laboratories*, z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu. W spotkaniu brało udział ponad 100 osób, w tym zespoły naukowców z Francji, Włoch, Wielkiej Brytanii, Izraela, Niemiec, Austrii i Szwajcarii, uczestniczące w realizacji, kończącego się właśnie, 3-letniego projektu „EURO-laminopatie”, finansowanego ze środków 6. Programu Ramowego Unii Europejskiej. Zaprezentowano najnowsze osiągnięcia dotyczące patofizjologii i podłoża genetycznego laminopatii, struktury i funkcji lamin. Omówiono interakcje lamin z innymi białkami jądrowymi, ich udział w ekspresji genów i organizacji chromatyny oraz w proliferacji i różnicowaniu. Przedstawiono powiązania badań podstawowych z problemami klinicznymi oraz możliwości interwencji terapeutycznych.

Laminopatie należą do grupy tak zwanych chorób rzadkich. Są związane z mutacjami genów kodujących białka strukturalne blaszki jądrowej — laminy A/C oraz białka wiążące się z laminami (emeryna, LAP2 α) lub modyfikujące laminy (FACE-1). Laminopatie pierwotne, zależne od mutacji genu *LMNA*, mogą w izolowany sposób dotyczyć mięśni poprzecznie prążkowanych i kardiomiocytów, nerwów obwodowych, tkanki tłuszczowej lub powodować tak zwane zespoły wielonarządowe, do których należą między innymi zespoły przedwczesnego starzenia (progeria). Laminopatie mogą przyjmować postać zespołów nakładania, co potwierdza istnienie swoistego kontinuum patologicznego.

Zespoły z zajęciem mięśni stanowią około 60% wszystkich laminopatii, przy czym najczęstszym

fenotypem jest dystrofia Emery’ego-Dreifussa (EDMD, *Emery-Dreifuss muscular dystrophy*). W 26% przypadków zależy ona od mutacji w genie laminy A/C (*LMNA*) i dziedziczy się autosomalnie dominująco (bardzo rzadko recesywnie), a w 8% przypadków — w genie emeryny (*EMD*) i dziedziczy się recesywnie w sposób sprzężony z płcią. U 64% chorych z objawami wskazującymi na ten typ dystrofii nie stwierdza się mutacji w żadnym z powyższych genów. Wysiłki naukowców koncentrują się na identyfikacji genów kandydatów, które mogą być przyczyną EDMD. Przeprowadzona przez zespół dr Gisele Bonne (*Inserm — Institut de Biologie, Paryż*) analiza SNP genomu w wybranych rodzinach z EDMD, w których wykluczono obecność mutacji *EMD* i *LMNA*, doprowadziła do zidentyfikowania mutacji w genie *FHL-1*, znajdującym się na chromosomie X i kodującym białko z rodziny białek cytoszkieletu, zawierających domeny LIM. Uważa się, że białko *FHL-1* może odgrywać ważną rolę w odpowiedzi na stres biomechaniczny związany z przerostem mięśnia sercowego. Mutacje *FHL-1* powodują występowanie co najmniej trzech innych znanych miopatii. U chorych z EDMD zależnym od mutacji *FHL-1* stwierdza się kardiomiopatię przerostową, hipertrofię mięśni naramiennych i, często, porażenie strun głosowych. U kobiet nosicielek mogą nie występować objawy choroby lub pacjentki te mogą wykazywać objawy o zmiennym nasileniu. Fenotyp przypominający EDMD może zależeć także od mutacji w genie centrobiny (zespół O. Gao; *Northwestern University, Evanston, Stany Zjednoczone*), która na poziomie komórki wywołuje zaburzenia struktury jądra, podobnie jak w EDMD, oraz w genie *LAP2 α* , który wraz z laminami należy do rodziny białek

nukleoszkieletu (zespół prof. Manfreda Wehnerta, Instytut Genetyki Człowieka, Greifswald).

W grupie laminopatii, w których patologia dotyczy głównie mięśni szkieletowych, opisano nowe fenotypy. Zależna od laminopatii wrodzona dystrofia mięśniowa (L-CMD) objawia się klinicznie przed 2. rokiem życia. Charakteryzuje się ciężkim osłabieniem mięśni, w tym osiowych, przykurczami i niewydolnością oddechową; we wczesnych stadiach choroby nie obserwuje się zajęcia mięśnia sercowego. Zespół serce-ręka charakteryzuje się kardiomiopatią rozstrzeniową z zaburzeniami przewodnictwa (tachyarytmie przedsionkowe i komorowe) oraz skróceniem palców, głównie stóp. Początek choroby następuje w wieku dorosłym; może wystąpić nagły zgon sercowy (wspomniany wcześniej zespół dr Gisele Bonne).

W laminopatiach wielonarządowych, przede wszystkim w zespołach przedwczesnego starzenia, wspólnym mianownikiem patofizjologicznym okazał się defekt przemian potranslacyjnych laminy A, prowadzący do gromadzenia toksycznych, farnezylowanych produktów — progeryny (progeria Hutchinsona-Gilforda) lub prelaminy A (dermatopatia restrykcyjna, zespoły progeroidalne, ale także dysplazja żuchwowo-obończykowa i lipodystrofia). W warunkach fizjologicznych farnezylowana sekwencja na końcu karboksylowym prelaminy A jest odcinana, w wyniku czego powstaje lamina A. Akumulacja prelaminy A zaburza organizację blaszki jądrowej oraz organizację chromatyny w nukleoplazmie, wpływa na integralność białek jądrowych i aktywność transkrypcyjną, przez co zaburza proliferację i różnicowanie komórek, w tym adipocytów, osteoblastów /osteoklastów oraz fibroblastów.

Zahamowanie farnezytacji w warunkach doświadczalnych odwracało patologiczne zmiany w architekturze jądra (hodowle komórkowe) oraz korzystnie wpływało na fenotyp i przeżywalność zwierząt doświadczalnych (*C. elegans*, myszy transgeniczne — prace: dr Giovanni Lattanzi z IGM-CNR w Bolonii, prof. Nadira Maraldi z *Istituto Ortopedico Rizzoli* — IOR w Bolonii, prof. Rolanda Foisnera z *Max Perutz Laboratories* w Wiedniu, prof. Yosefa Gruenbauma z *Hebrew University* w Jerozolimie).

Prace te zaowocowały pierwszymi próbami interwencji terapeutycznych w warunkach klinicznych. W *Children's Hospital* w Bostonie trwa, rozpoczęte w maju 2007 roku, badanie kliniczne II fazy dotyczące zastosowania doustnego inhibitora farnezylotransferazy (Lornafarnibu) w progerii. Inna próba lekowa u dzieci z progerią, rozpoczęta właśnie w Marsylii pod kierunkiem prof. Nicolasa Levy'ego (*Faculte de Medecine*, Inserm U910, Marsylia), obejmuje podawanie jednocześnie statyny i bifosfonianu. Są to inhibitory dwóch rodzajów prenylotransferaz — wspomnianej wyżej farnezylotransferazy oraz geranylgeranyltransferazy, która uczestniczy w alternatywnym szlaku prenylacji lamin.

Omawiano także rolę lamin w procesie fizjologicznego starzenia (zespół prof. Chrisa Hutchinsona, *Durham University*), różnicowania i regeneracji oraz znaczenie lamin B. Zaprezentowano kilka zwierzęcych modeli laminopatii: dystrofii mięśniowej, kardiomiopatii oraz przedwczesnego starzenia.

Poznanie molekularnych podstaw roli lamin oraz ich dysfunkcji w mutacjach umożliwi poszukiwanie skutecznej terapii nieuleczalnych dotychczas chorób z grupy laminopatii.

Agnieszka Madej-Pilarczyk

*Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
im. M. Mossakowskiego w Warszawie*