

SYMPOZJUM – LAMINOPATIE

Irena Hausmanowa-Petrusewicz

Received: 14.02.2006

Accepted: 06.03.2006

Published: 31.03.2006

Laminopatie – układ integrujący i ciągle intrygujący

Laminopathies – an integrating yet still intriguing system

Adres do korespondencji: Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, tel.: 022 658 45 01

Badania własne uwzględnione w pracach sympozjum były wykonane w ramach grantu MNiI nr 2P05B 106 29.

Streszczenie

Laminy – białka z pośrednimi filamentami – wchodzi w skład wewnętrznej błony i wewnętrznych struktur jądra komórkowego. Niektóre laminy są kodowane przez gen *LMNA*, który jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 1. – 1q21-23. Mutacje tego genu są odpowiedzialne za cały szereg chorób człowieka. Część tych chorób opisano już dawno – uważano je za bardzo rzadkie, nie zawsze były rozpoznawane lub miały niejasną patogenezę, inne pojawiły się w podręcznikach medycyny dopiero teraz. Prologiem do poznania laminopatii było wyjaśnienie w 1994 roku znanego klinicydom, ale rzadko opisywanego zespołu Emery’ego-Dreifussa. Charakteryzuje go triada następujących objawów: wczesne przykurcze stawowe, głównie stawu łokciowego, skokowego i kręgosłupa szyjnego, umiarkowany zanik i nieznaczne osłabienie mięśni grupy ramieniowo-strzałkowej oraz kardiomiopatia z blokiem przewodzenia, która objawia się około 20. r.ż. Właśnie ona stanowi najistotniejsze zagrożenie dla życia pacjentów z zespołem Emery’ego-Dreifussa. Pojawienie się choroby okazało się zależne od mutacji genu *STA*, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu X (Xq28). Produktem tego genu jest białko wewnętrznej błony jądrowej o ciężarze 34 kDa, nazwane na cześć Alana Emery’ego „emeryną”. Jego odkrycie było przełomem w miologii (do tego momentu uważano, iż jądro komórkowe nie odgrywa w ludzkiej patologii poważniejszej roli), stanowiło katalizator dalszych istotnych odkryć. Okazało się między innymi, że fenotyp dystrofii Emery’ego-Dreifussa nie zawsze idzie w parze z mutacją genu *STA* czy też z deficytem emeryny. Zainteresowanie emerynopenią przyczyniło się do zebrania dużej liczby chorych o podobnym fenotypie, ale całkiem innej charakterystyce genotypowej. Najważniejsze było stwierdzenie, że część pacjentów fenotypowo odpowiadających kryteriom zespołu Emery’ego-Dreifussa ma jedną z licznych możliwych mutacji genu *LMNA*. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący (rzadko recesywny). Produktem genu *LMNA* są laminy A/C. Gen ma 12 eksonów i w zależności od lokalizacji mutacji powstają bardzo rozmaite zespoły chorobowe. Najważniejsze z nich to:

1. zespół Emery’ego-Dreifussa z triadą taką samą jak w zespole Emery’ego-Dreifussa związanym z emerynopenią;
2. obręczowo-kończynowa dystrofia typu 1B, dziedzicząca się autosomalnie dominująco;
3. izolowana, tzw. idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa, dziedzicząca się autosomalnie dominująco;
4. choroba Charcota-Marie’a-Tootha typu 2B z aksonalnymi zmianami przewodzenia, dziedzicząca się w sposób autosomalny recesywny;
5. rodzinna lipodystrofia typu Dunnigana (FPLD), dziedzicząca się w sposób autosomalny dominujący;
6. dysplazja zuchwowo-obojęzykowa (MAD) – jest schorzeniem rzadkim, ale bardzo ciężkim, dziedziczy się autosomalnie recesywnie;
7. progeria Hutchinsona-Gilforda, charakteryzująca się przedwczesnym starzeniem dzieci, dziedzicząca się autosomalnie dominująco.

W laminopatiach, które stanowią względnie nowy przedmiot badań medycyny, uderza olbrzymia rola jądra komórkowego i rozmaite mutacje w różnych eksonach *LMNA* powodujące różne zespoły chorobowe. Z punktu

widzenia klinicysty laminopatie (a może w ogóle nukleopatie) są heterogenną grupą chorób dziedzicznych, które uszkadzają mięsień szkieletowy, sercowy, tkankę łączną, nerwy, kości. Intrigującym problemem jest „tkankowa swoistość” laminopatii, pomimo ich obecności w każdej tkance.

SŁOWA KLUCZOWE: *LMNA*, dystrofia, serce, lipodystrofia, starzenie

Summary

Lamins – proteins with intermediate filaments – are components of the internal membrane and internal structures of cell nucleus. Some lamins are encoded by the *LMNA* gene, located at the long arm of the chromosome 1 – 1q21-23. Mutations of this gene are responsible for several diseases in humans. Some of these diseases have been described long ago – they were considered very rare, they were not diagnosed properly or their pathogenesis was unclear. Other diseases of this class only recently have appeared in medical handbooks. The key event in our understanding of laminopathies was elucidation in 1994 of the Emery-Dreifuss syndrome, well known to clinicians but rarely described hitherto. It is characterized by the triad of symptoms: early articular contractures (mainly of the cubital, talocrural and cervical vertebral joints), moderate atrophy and weakness of the brachial and peroneal muscle groups, and cardiomyopathy with conduction block, developing at the age of 20. The latter is the main life-threatening factor in Emery-Dreifuss syndrome patients. It became clear that the development of this condition depends on mutation of the *STA* gene, located at the long arm of the X chromosome (Xq28). The product of this gene is a protein included in the internal nuclear membrane, of molecular weight 34 kDa, called “emerin” in memory of Alan Emery. Its discovery marked a breakthrough in myology (hitherto it was believed that cell nucleus does not play any significant role in human pathology), paving the way for subsequent important discoveries. Among other things, it turned out that the Emery-Dreifuss dystrophy phenotype is not always associated with mutation of the *STA* gene or with emerin deficit. Growing interest in emerinopathy contributed to gathering of a fairly large number of patients featuring a similar phenotype but entirely different genotypic profile. The most important observation was that some patients phenotypically consistent with the Emery-Dreifuss syndrome are afflicted with one of the many possible mutations of the *LMNA* gene. The disease has an autosomal dominant inheritance pattern (rarely autosomal recessive). The product of the *LMNA* gene are lamins A/C. The gene has 12 exons and depending on location of the mutation, several entirely different syndromes may develop. Thereof, the most important are:

1. Emery-Dreifuss syndrome, featuring the same triad as the Emery-Dreifuss syndrome associated with emerinopathy;
2. limb-girdle muscular dystrophy type 1B, characterized by an autosomal dominant pattern of inheritance;
3. isolated, i.e. idiopathic dilated cardiomyopathy, characterized by an autosomal dominant inheritance pattern;
4. Charcot-Marie-Tooth disease type 2B with axonal conduction disorders, characterized by an autosomal dominant inheritance pattern;
5. familial partial lipodystrophy (Dunnigan type), featuring an autosomal dominant inheritance pattern;
6. mandibuloacral dysplasia (MAD) – a rare yet very severe disease, featuring autosomal recessive inheritance pattern;
7. Hutchinson-Gilford progeria, characterized by premature senescence of children, featuring autosomal dominant inheritance.

In the field of laminopathies, which constitute a relatively novel area of research in medicine, we are struck by prominent role of cell nucleus and various mutations at several exons of the *LMNA* gene, resulting in different nosologic entities. From the clinician’s perspective, laminopathies (or nucleopathies in general) constitute a heterogenous group of hereditary diseases which damage skeletal muscles, cardiac muscle, connective tissue, nerves and bones. An interesting problem is “tissue specificity” of particular laminopathies, in spite of their presence in every tissue.

KEY WORDS: *LMNA*, dystrophy, heart, lipodystrophy, senescence

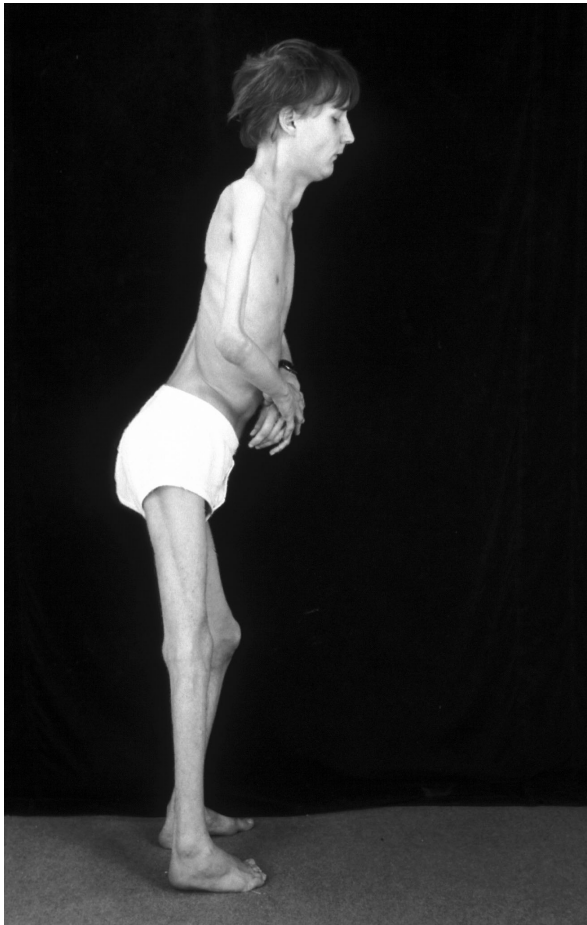
KRÓTKO O PREHISTORII

W 1902 roku francuscy neuropatolodzy⁽¹⁾ opisali dziwny zespół chorobowy, który scharakteryzowali przede wszystkim jako sztywność, przykurcze stawowe i niewielki zanik mięśni. Nazwali ten zespół: *dystrophia musculair sclerosis*, jednak jego rzadkość i niezupełnie jasna patogeneza sprawiły, że znikł on niemal

całkowicie z pola zainteresowań neurologii, w podręcznikach – jeżeli go w ogóle wymieniano – pisany był petitem, studenci nie słyszeli o nim podczas studiów. Niespodziewanie w 1986 roku zainteresowali się nim brytyjski genetyk Emery i amerykański neurolog Dreifuss – zbadali oni i opisali go w nowoczesny sposób⁽²⁾. Pełna charakterystyka obejmuje triadę objawów: wczesne przykurcze stawowe (głównie stawu łokciowego, skokowego,

kręgosłupa szyjnego), mierny zanik mięśni grupy ramieniowo-piszczelowej oraz dołączające się nieco później zaburzenia kardiologiczne.

Emery i Dreifuss zwrócili uwagę na recesywny, sprzężony z chromosomem X sposób dziedziczenia oraz na fakt, że u kobiet nosicielek często stwierdza się również zmiany kardiologiczne przy zupełnie zaoszczędzonym układzie mięśniowo-stawowym. Zaburzenia kardiologiczne mogą zagrażać życiu – są to zaburzenia rytmu, blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego, sinusbradycardia, migotanie przedsionków. Chorzy odczuwają te dolegliwości w niewielkim stopniu, stąd wśród chorych i nosicieli zdarzają się przypadki nagłych, niespodziewanych zgonów. W 1994 roku Bione⁽³⁾ zidentyfikowała gen *STA*, którego mutacja jest odpowiedzialna za opisany zespół chorobowy; produkt tego genu stanowi małe białko jądrowe, nazwane na cześć Emery'ego „emeryną” (ciężar 34 kDa), znajdujące się w błonie wewnętrznej jądra komórkowego. To małe białko spowodowało olbrzymi przełom w miologii, która zajmowała się dotąd głównie białkami cytoplazmy, a emeryna otworzyła szeroko drzwi do patologii jądrowej. Dalszy rozwój patologii jądrowej nastąpił dzięki emerynie, ale związany jest przede wszystkim z laminami.



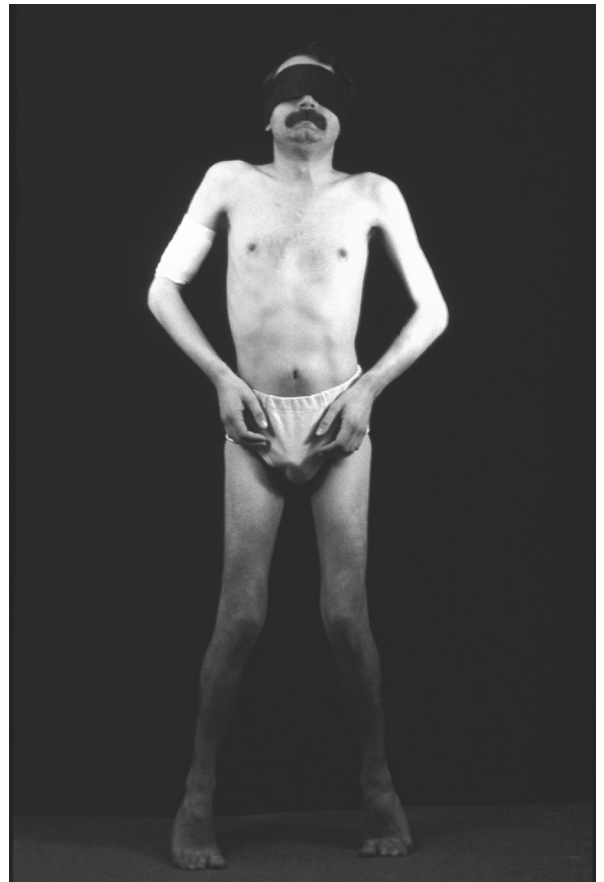
Rys. 1a. 19-letni chory z dystrofią Emery'ego-Dreifussa związaną z mutacją genu *STA*

LAMINOPATIE

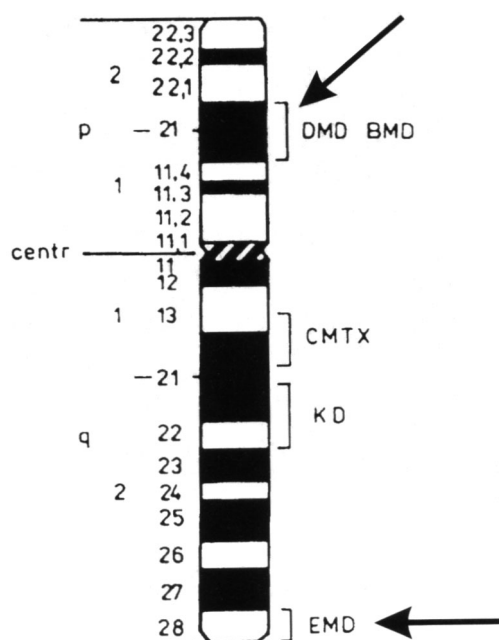
Identyfikacja dystrofii Emery'ego-Dreifussa jako emerynopatii stała się katalizatorem burzliwego rozwoju badań nad rolą białek jądrowych. Tu zaczyna się wielka rola lamin. W związku z tym, że nie wszystkie przypadki z dystrofią Emery'ego-Dreifussa wykazywały brak (lub deficyt) emeryny oraz że defekt w nich stwierdzony nie dziedziczył się w sposób sprzężony z płcią, poszukiwano odchyleń w innych białkach jądrowych. I rzeczywiście, znaczna część tych zespołów okazała się zależna od mutacji genu *LMNA*⁽⁴⁾.

Gen ten zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 1. (1q21-23), jego produktem są laminy A i C, ma 12 eksonów.

W zależności od lokalizacji mutacji mamy do czynienia z bardzo różnymi stanami chorobowymi (patrz niżej). Obecnie możemy stwierdzić, że wkrótce po identyfikacji genu *LMNA* i jego produktów powstał nowy dział fizjologii i patofizjologii, w którego centrum są laminy. Są to białka jądrowe, tworzące siatkę leżącą pod wewnętrzną błoną. Rola jądra polega na utrzymywaniu integritacji błony i kontroli ekspresji genu. Rozróżniamy laminę A, kodowaną przez gen *LMNA*, laminę B₁, kodowaną przez *LMNB₁*, i laminę B₂, kodowaną przez *LMNB₂*⁽⁵⁾.



Rys. 1b. 34-letni mężczyzna z dystrofią Emery'ego-Dreifussa związaną z mutacją genu *STA*



Rys. 2. Gen STA na długim ramieniu chromosomu Xq28

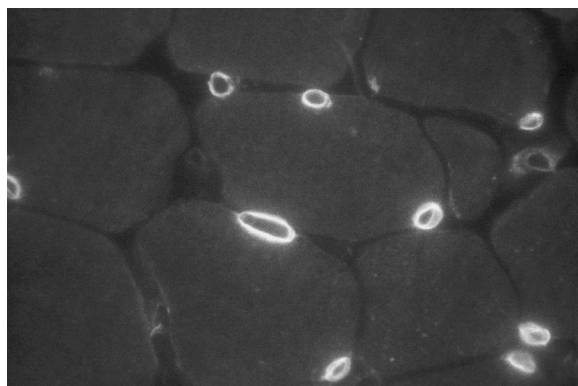
Wszystkie one są pośrednimi filamentami typu V. Lamina A pojawia się we wszystkich tkankach, ale dopiero po zakończeniu różnicowania, laminy B znajdują się w tkankach przez cały okres dojrzewania.

Jak już była o tym mowa, laminy A i C są głównym produktem genu *LMNA*, mniej istotnym produktem są laminy $\nabla\nabla 10$ i C_2 .

Wszystkie 12 eksonów koduje prelaminę A.

Lamina C jest produktem eksonu 10.^(6,7)

Liczne, bardzo różne i bardzo różnie zlokalizowane mutacje (na poziomie zarówno nukleotydów, jak i aminokwasów) wyrażają się bardzo różnymi fenotypami laminopatii⁽⁸⁾. Rozróżniamy wśród nich dziedziczące się autosomalnie dominująco i autosomalnie recesywnie. Koronną jednostką (choć wcale nie najczęstszą) jest zespół podobny do uprzednio omawianej dystrofii Emery'ego-Dreifussa (EDMD) i dla odróżnienia zwany EDMDII lub ADEDMD.



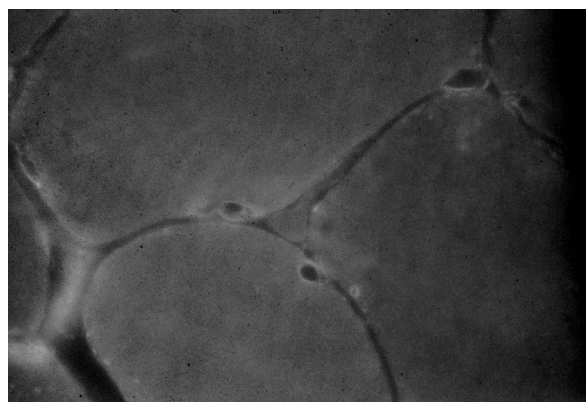
Rys. 3a. Emeryna w zdrowym mięśni

AD Emery-Dreifuss powstaje w wyniku mutacji w jednym z 12 eksonów^(5,6,9,10). Według większości autorów lokalizacja mutacji nie ma znaczenia dla ciężkości przebiegu klinicznego ani dla wieku wystąpienia objawów. W rodzinach z ADEDMD obserwuje się dużą wewnątrzrodzinną zmienność. Zespół kliniczny wyraża się triadą objawów opisanych powyżej w Sta EDMD. Bardzo często dołączają się objawy sercowe, wymagające rozrusznika, a nawet przeszczepu serca. Zagadnienie to zostało szczegółowo omówione w pracy pt. „Dystrofia mięśniowa typu Emery'ego-Dreifussa – spojrzenie kardiologa”. Recesywne autosomalne dziedziczenie EDMD jest bardzo rzadkie, w całej literaturze można znaleźć pojedyncze przypadki, według obserwacji różnych autorów i naszej (jeden przypadek) chorzy ci mimo ogólnie ciężkiego stanu nie wykazują zaburzeń kardiologicznych. Należy podkreślić możliwość występowania wrodzonego EDMD. Następnym zespołem laminopatii o dziedziczeniu dominującym stanowi **dystrofia obřęczowo-kończynowa typu 1B⁽¹¹⁾** – jest to rodzinne, powoli postępujące osłabienie mm. obřęczy barkowej i biodrowej. Pierwsze objawy choroby występują między 3. a 40. rokiem życia. W zespole tym częstym zjawiskiem są zaburzenia sercowe, głównie dotyczące przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Rozstrzeniowa kardiomiopatia izolowana (DCM) wyraża się klinicznie postępującymi rozstrzeleniami oskrzeli i systoliczną dysfunkcją. Jest to częsty zespół, który ma bardzo różną etiologię (genetyczną, wirusową, toksyczną itd.). Połowę wszystkich przypadków DCM stanowią zespoły rodzinne, zależne od wielu różnych czynników genetycznych⁽¹²⁻¹⁵⁾.

DCM na tle laminopatii stanowi od 3 do 8% wszystkich rodzinnych przypadków. Obecnie znamy około 20 różnych mutacji odpowiedzialnych za DCM. Ze względu na wagę objawów kardiologicznych zostały one omówione w oddzielnym artykule.

Kolejną jednostką o dominującym autosomalnym dziedziczeniu stanowi **rodzinna częściowa lipodystrofia**, zwłaszcza typu Dunnigana. Zespół ten obejmuje szereg zaburzeń metabolicznych, występuje przede wszystkim



Rys. 3b. Pozbawiony emeryny mięsień pacjenta z dystrofią Emery'ego-Dreifussa typu 1.

w wyniku mutacji w eksonie 8.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Ze względu na dużą różnorodność objawów i trudności diagnostyczne laminopatię tę omówiono poniżej oddzielnie.

Rzadkim zespołem, ale ważnym ze względu na związek z procesem starzenia jest **progeria**, opisana dawno przez Hutchinsona i Gilforda; obecnie jej patomechanizm został w dużym stopniu wyjaśniony dzięki diagnostyce molekularnej. Wiemy, że jest to genetyczny zespół przedwczesnego starzenia dzieci, występujący nieco częściej u chłopców (M:F – 1,2:1). Choroba zaczyna się średnio w 8. miesiącu życia. Dotknięte progerią dzieci wykazują niezwykle podobieństwo między sobą. Układ mięśniowy i przykurcze stawowe są podobne do EDMD. Czasem występuje zaćma lub głuchota. W obrazie klinicznym dominują: niski wzrost, krótki obojczyk, spiczasty nos, bardzo cienka skóra pokryta piegami, zanik tkanki tłuszczowej, bardzo widoczny układ żylny, miażdżycza naczyń, siwiejące włosy lub łysienie^(19,20).

Głównym problemem kardiologicznym chorych na progerię dzieci jest rozstrzeniowa kardiomiopatia, a nie – jak uważano wcześniej – zawał serca.



Rys. 4a. 22-letnia kobieta dotknięta dystrofią Emery'ego-Dreifussa w wyniku mutacji genu LMNA (chromosom 1.)

Zgon następuje na ogół w 10.-11. roku życia, niemniej opisano przypadki przeżycia do 25., a nawet powyżej 40. roku życia. Częstość występowania choroby wynosi 1 na 8-10 milionów urodzeń.

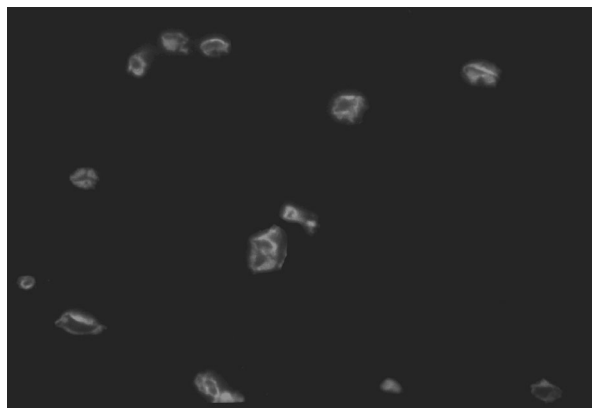
Po przeprowadzeniu badań molekularnych ujawniono w tych przypadkach mutację (pochodzącą od ojca) w eksonie 11. Jak już wspomnieliśmy, jest to choroba rzadka, wśród przedstawionych ostatnio (tzn. zbadanych z użyciem nowoczesnych metod molekularnych) są dwa przypadki (jeden z nich potwierdziliśmy niedawno w Warszawie), w których mutacja lokalizuje się w eksonie 2., a w obrazie klinicznym dodatkowy objaw stanowi miopatia, dotycząca mięśni dosiebnych i osiowych. Hodowla fibroblastów pobranych od tych chorych wykazuje dużą częstość występowania apoptozy.

Wyniki uzyskane w badaniach nad progerią zwróciły uwagę na rolę lamin w procesie starzenia w ogóle. Związek progerii i mutacji genu LMNA z zespołem Wernera jest luźny – istnieje podobieństwo procesów komórkowych, ale cały przebieg procesu jest odmienny, nigdy też nie spotyka się współistnienia tych fenotypów w rodzinie. Z kolei znaczna część zespołów zwanych pseudo-wernerowskimi, które nie są związane z genem WRN, to prawdopodobnie laminopatie^(5,6).



Rys. 4b. 22-letni pacjent dotknięty dystrofią Emery'ego-Dreifussa w wyniku mutacji genu LMNA (chromosom 1.)

Laminopatią okazała się również **ograniczona dermatopatia** (*restricted dermatopathy*). Jest to ciężkie, śmiertelne schorzenie noworodków, wyrażające się napiętą, twardą skórą, licznymi otwartymi jej obrażeniami. Charakterystyczne są: swoisty wyraz twarzy z otwartymi ustami (kształt „O”), napięta skóra, „ostry” nos. Czasem występują niedorozwój obojczyka, żuchwy, osteoliza końcowych paliczków. Dzieci umierają wkrótce po urodzeniu. Jeżeli chodzi o recesywne autosomalne laminopatie, należy zwrócić uwagę na **chorobę Charcota-Marie’a-Tootha typu 2B** (neuropatia z prawie prawidłową szybkością przewodzenia, należąca do tzw. aksonalnych). Opisów tej neuropatii jest w literaturze niewiele, dotyczą one często rodzin, w których odnotowano przypadki małżeństwa bliskich krewnych. Prawdopodobnie aktywniejsze badanie populacji krajów trzeciego świata dostarczy więcej informacji o tej postaci; wiemy już na przykład, że nie obserwuje się w niej objawów kardiologicznych^(21,22). Inną recesywną autosomalną postacią laminopatii jest **dysplazja żuchwowo-obojczykowa (MAD) typu A**, choroba bardzo rzadka, którą opisano po raz pierwszy u mieszkańców pewnego miasteczka we Włoszech – ludność tamtejsza praktycznie od średniowiecza nie zmienia miejsca zamieszkania, zawierając małżeństwa jedynie z członkami tej wąskiej społeczności. Zespół charakteryzuje się zahamowaniem wzrostu, hipoplazją, osteolizą obojczyka i końcowych paliczków, lipodystrofią, hipopigmentacją skóry, dysmorfia, insulinooporną cukrzycą, hepatomegalią^(23,24). Oprócz tego pojawiło się wiele innych zespołów, których nie będziemy tu omawiać. Jeden z bardziej niezwykłych został wykryty u 44-letniego mężczyzny, u którego stwierdzono artropatię obu stawów kolanowych (w 30. roku życia), zaćmę, przewlekłe owrzodzenie skóry, progeroidowe cechy twarzy, wąskie usta, lipodystrofię i zwapnienie ścięgien. Pacjent zmarł w 44. roku życia z powodu sepsy. Stwierdzono u niego mutację w 11. eksonie *LMNA*. Wszystkie wymienione wyżej zespoły często też współistnieją – bądź nakładają się na siebie, bądź się częściowo uzupełniają, dotyczy to zwłaszcza lipodystrofii i progerii⁽⁵⁻⁷⁾.



Rys. 5a. Lamina A/C w zdrowym mięśni

BADANIA LABORATORYJNE

We wszystkich zespołach zaliczanych do laminopatii, a szerzej – do nukleopatii, wykonuje się rutynowe badania laboratoryjne oraz cały szereg bardziej ukierunkowanych badań, których charakter zależy od rodzaju zespołu chorobowego, jego cech specjalnych oraz celu badawczego.

Podstawowe dla charakterystyki zespołu chorobowego jest badanie genetyczne, które pozwala zidentyfikować mutację oraz wskazać jej lokalizację. Poza tym można w nim stwierdzić obecność lub brak (czy tylko deficyt) białka kodowanego, a więc w przypadku laminopatii – lamininy A/C. Badanie wykonuje się na preparacie z biopsji mięśniowej z użyciem odpowiednich przeciwciał (w przypadkach związanych z mutacją genu *STA* wystarczy biopsja skóry). Ilościową ocenę białka uściśla się przy użyciu Western blotu.

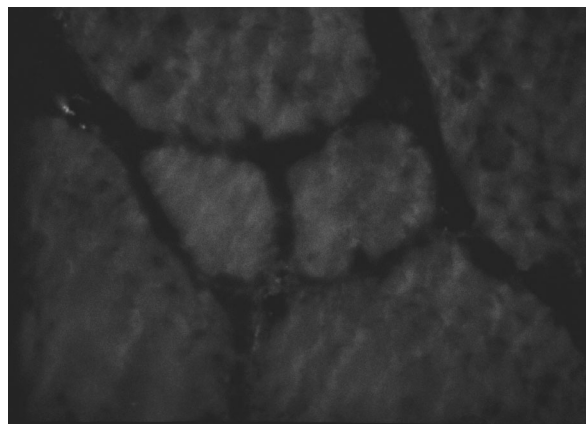
Ocena histopatologiczna wycinka mięśniowego wykazuje bardzo różne zmiany: zaburzenia mozaiki typów włókien mięśniowych (występuje przewaga typu 2.), czasem wtęty przypominające wtętowe zapalenie mięśni⁽²⁵⁾, a w długotrwałych przypadkach nasilone zmiany dystroficzne oraz utratę tkanki tłuszczowej.

Mikroskopia elektronowa ujawnia ubytki w błonie jądrowej, „wylewanie się” chromatyny, reorganizację architektury i kształtu jądra⁽²⁶⁾.

Aktywność kinazy kreatyny (CK) w surowicy jest prawidłowa lub tylko nieznacznie podwyższona (najwyższy poziom osiąga po 1. roku życia, następnie spada)⁽²⁷⁾.

Zapis elektromiograficzny ma cechy typowo miopatyczne, z wyjątkiem znacznego odsetka potencjałów o wysokiej amplitudzie, pochodzących, jak wykazaliśmy, z przerostu włókien mięśniowych⁽²⁸⁾.

Metoda obrazowania mięśni potwierdza, że w laminopatiach uszkodzeniu ulegają najczęściej mięśnie: dwugłowy ramienia, strzałkowy i tylne mięśnie uda.



Rys. 5b. Pozbawiony laminy A/C mięsień w dystrofii Emery’ego-Dreifussa związanej z mutacją w genie *LMNA*

PATOGENEZA

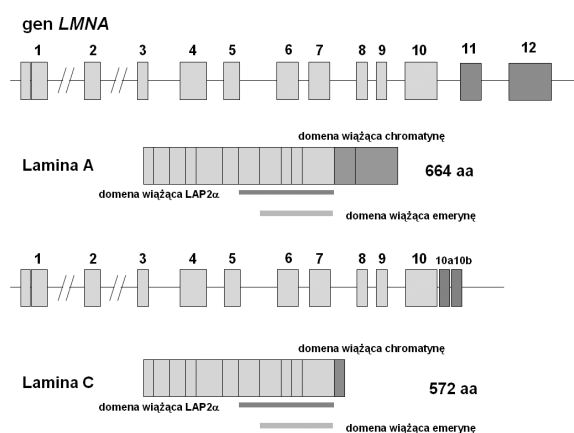
W opinii Jacob i Garga⁽⁵⁾ obraz mięśnia szkieletowego, mięśnia sercowego i nerwu obwodowego w laminopatiach wskazuje na utratę miocytów, kardiomiocytów i włókien mielinowych.

W hodowli fibroblastów pobranych od chorych z rozmaitymi zespołami laminopatii obserwowano zmiany morfologii jąder – przeważnie bardzo ciężkie, np. w progerii, również w zespołach progeroidów⁽⁵⁾. To ostatnie przypisuje się kumulacji nieprawidłowej prelamininy A. Znaczne zmiany jąder (wielopłatowość) opisywano też w lipodystrofii⁽⁵⁾.

Zmiany zachodzące w jądrze czynią go specjalnie wrażliwym na dalsze „stresy” i jest to być może jeden z czynników, które sprawiają, że tkanki kurczliwe, takie jak mięsień szkieletowy i jeszcze bardziej mięsień sercowy, ulegają procesowi chorobowemu w szczególnie wysokim stopniu.

Laminy A/C i B zapewniają podporę strukturalną dla jądrowej otoczki i są obecne niemal we wszystkich dojrzałych tkankach człowieka i zwierząt. W swoim działaniu ściśle współpracują z innymi laminami i z proteidami związanymi z laminami, z receptorem lamin B (LBR), antygenem MAN, otefiną, emeryną – ostatnio dołączono jeszcze do tej grupy białka: nesprynę, RFBP (*ring finger binding protein*). Współdziałanie protein jądrowych ma ogromne znaczenie dla funkcjonowania jądra (zob. artykuł pt. „Charakterystyka białek jądrowych i ich związek z laminopatiami”).

Chociaż rola, jaką mutacje lamin odgrywają w wielu chorobach (zarówno tych zupełnie nowych, jak i dawno opisanych, ale niedostatecznie wyjaśnionych), nie jest już dla nas wielką niewiadomą, ciągle za słabo znamy mechanizm powstawania zmienionego fenotypu pod wpływem poszczególnych mutacji i przyczynę, dla której dana mutacja powoduje powstanie fenotypu związanego z uszkodzeniem takiej, a nie innej tkanki. Nie wiemy też do końca, dlaczego na brak lub deficyt lamin – białek obecnych we wszystkich tkankach – szczególnie



Rys. 6. Schemat genu A/C i jego białek

wrażliwe są tylko niektóre tkanki, takie jak mięśnie szkieletowe, sercowy, nerw, skóra i kości.

Generalnie powstawanie procesu chorobowego w laminopatiach tłumaczy się osłabieniem funkcjonowania lamin podtrzymujących strukturę centrum komórki oraz przemieszczeniem chromatyny.

PODSUMOWANIE

Dane molekularne z ostatnich lat wskazują na wyjątkową rolę lamin (w ogóle białek jądrowych) w fizjologii i patologii człowieka. Ciekawe, że laminy A/C, ich funkcja i ewentualny deficyt dotyczą przede wszystkim mięśni i kości, a więc tkanek pochodzenia mezenchymalnego. Uderzająca jest również częstość współistnienia lub nakładania się różnych fenotypów należących do laminopatii – a znamy ich coraz więcej. Sprawiają one niezwykle wrażenie nie tyle wielu odrębnych jednostek nozologicznych, ile jednego continuum chorobowego.

W związku z pogłębieniem wiedzy o zespołach chorobowych opisanych od nowa lub znanych od dawna poszerzyły się granice naszej wiedzy z zakresu fizjologii prawidłowej. Tak się dzieje w zakresie procesów starzenia, funkcji tkanki łącznej, wielu problemów kardiologii. W ten sposób laminopatie (a może w ogóle nukleopatie) okazały się w pewnym sensie jednym z układów integrujących. Z drugiej strony zwróciły uwagę na wagę jądra komórkowego dla patofizjologii i otworzyły drogę zupełnie nowym badaniom.

PIŚMIENNICTWO:

1. Cestan R., Lajonne N.: Dystrophie musculaire. Iconographic Salpêtrière 1902; 155: 35.
2. Emery A.E., Drefuss F.E.: Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1966; 29: 338-342.
3. Bione S., Maestrini E., Rivella S. i wsp.: Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat. Genet. 1994; 8: 323-327.
4. Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S. i wsp.: Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat. Genet. 1999; 21: 285-288.
5. Jacob K.N., Garg A.: Laminopathies: multisystem dystrophy syndromes. Mol. Genet. Metab. 2006; 87: 289-302.
6. Broers J.L., Hutchison C.J., Ramaekers F.C.S.: Laminopathies. J. Pathol. 2004; 204: 478-488.
7. Benedetti S., Merlini L.: Laminopathies: from the heart of the cell to the clinics. Curr. Opin. Neurol. 2004; 17: 553-560.
8. Mounkes L., Kozlov S., Burke B., Stewart C.L.: The laminopathies: nuclear structure meets disease. Curr. Opin. Genet. Dev. 2003; 13: 223-230.
9. Vytopil M., Ricci E., Dello Russo A. i wsp.: Frequent low penetrance mutations in the Lamin A/C gene, causing Emery Dreifuss muscular dystrophy. Neuromuscul. Disord. 2002; 12: 958-963.

10. Brown C.A., Lanning R.W., McKinney K.Q. i wsp.: Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 102: 359-367.
11. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. i wsp.: 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: 1453-1459.
12. Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G. i wsp.: Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group: Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 771-780.
13. Arbustini E., Pilotto A., Repetto A. i wsp.: Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 981-990.
14. Brodsky G.L., Muntoni F., Micioc S. i wsp.: Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473-476.
15. Sébillon P., Bouchier C., Bidot L.D. i wsp.: Expanding the phenotype of *LMNA* mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *J. Med. Genet.* 2003; 40: 560-567.
16. Speckman R.A., Garg A., Du F. i wsp.: Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1192-1198.
17. Garg A., Vinaitheerthan M., Weatherall P.T., Bowcock A.M.: Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin A/C gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 59-65.
18. Cao H., Hegele R.A.: Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 109-112.
19. Cao H., Hegele R.A.: *LMNA* is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J. Hum. Genet.* 2003; 48: 271-274.
20. De Sandre-Giovannoli A., Bernard R., Cau P. i wsp.: Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300: 2055.
21. De Sandre-Giovannoli A., Chaouch M., Kozlov S. i wsp.: 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: 726-736.
22. Tazir M., Azzedine H., Assami S. i wsp.: Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. *Brain* 2004; 127 (cz. 1): 154-163.
23. Simha V., Agarwal A.K., Oral E.A. i wsp.: Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2821-2824.
24. Schrander-Stumpel C., Spaepen A., Fryns J.P., Dumon J.: A severe case of mandibuloacral dysplasia in a girl. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 43: 877-881.
25. Fidziańska A., Rowińska-Marcińska K., Hausmanowa-Petrusewicz I.: Coexistence of X-linked recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy with inclusion body myositis-like morphology. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2004; 107: 197-203.
26. Fidziańska 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.
27. Hausmanowa-Petrusewicz I.: The Emery-Dreifuss disease. *Neuropatol. Pol.* 1988; 26: 265-281.
28. Rowińska-Marcińska K., Szmids-Sałkowska E., Fidziańska A. i wsp.: Atypical motor unit potentials in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2520-2527.

Komunikat

W każdym numerze czasopisma publikujemy informacje o nadchodzących zjazdach i sympozjach dla lekarzy. Komunikaty te zamieszczamy nieodpłatnie.

Jeśli Państwa Klinika lub Towarzystwo planuje zorganizowanie takiego wydarzenia, prosimy o nadesłanie do redakcji „Aktualności Neurologicznych” notatki o zjeździe na adres
 kwartalnik „Aktualności Neurologiczne”, ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa,
 fax: 022 842 53 63, e-mail: redakcja@neurologia.com.pl

Redakcja