Przedwczesne starzenie się organizmu – rola laminopatii

Julia Wiśniewska¹, Zofia Dzierżewicz², Natalia Magdalena Schäfer², Karol Jasiński³, Anna Kusakiewicz-Dawid⁴, Dawid Bursy⁵, Urszula Skotnicka-Graca², Radosław Jerzy Balwierz⁴

¹Business Management and Leadership, Coventry University Wrocław, Polska

²Wydział Ochrony Zdrowia, Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach, Polska

³Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

⁴Katedra Farmacji i Chemii Ekologicznej Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska

⁵Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Radosław Jerzy Balwierz, Katedra Farmacji i Chemii Ekologicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052, Opole, Polska; e-mail: radoslaw.balwierz@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Premature aging of the body – the role of laminopathy

Aging is a process, that went off inevitable and it is associated with the accumulation of macromolecular damage, genomic instability, and loss of heterochromatin. All these changes conduct to deterioration function of stem cells and reducing the ability to regenerate tissues. Current views on the structure and function of the cell nucleus in a normal or pathological cell are focused on the nuclear envelope, and especially on the lamins located in the inner nuclear membrane. The main component of the nuclear lamina is lamins belonging to intermediate filaments. Disorders of their functions, as a result of mutations, have serious health consequences, including leading to premature aging. It was found that the abnormal shape of the cell nucleus is a hallmark of laminopathy. These diseases are relatively rare and include HGSP progeria syndrome, congenital muscular dystrophy, dilated cardiomyopathy (congestive cardiomyopathy, hyperaemic cardiomyopathy), restrictive dermopathy, and familial partial lipodystrophy. An expression of the indispensable role of laminae in many fundamental cellular processes is the fact that defects in these proteins very often underlie a variety of disease states, collectively known as laminopathies. Progeroid syndromes are hereditary diseases with clinical signs similar to aging but prematurely. The well-known disorders of accelerated aging include, among others, Parkinson's disease or Alzheimer's disease. Because premature aging syndromes (progeroid syndromes), including progeria, mimic many of the hallmarks of human aging, research into these conditions has proven to be very useful not only for identifying underlying causal mechanisms and

Otrzymano: 2021.06.26

Zaakceptowano: 2021.08.26

Opublikowano on-line: 2021.09.16

DOI

10.32383/farmopol/141638

ORCID

Julia Wiśniewska (ORCID iD: 0000-0003-4577-5419)

Zofia Dzierżewicz (ORCID iD: 0000-0001-6007-3285)

Natalia Magdalena Schäfer

(ORCID iD: 0000-0003-4620-292X)

Karol Jasiński (ORCID iD: 0000-0001-9811-824X)

Anna Kusakiewicz-Dawid

(ORCID iD: 0000-0002-0059-7471)

Dawid Bursy (ORCID iD: 0000-0002-5729-6717)

Urszula Skotnicka-Graca

(ORCID iD: 0000-0001-5554-0184)

Radosław Jerzy Balwierz (ORCID iD: 0000-0002-6173-2702)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Starość bezsprzecznie stanowi naturalny etap życia każdego człowieka i jest wynikiem wyeksploatowania komórek naszego ciała, w których wraz z upływem czasu nagromadziły się liczne uszkodzenia i mutacje. Stwierdzono, że obecność pewnych istotnych zmian genetycznych ma związek z przedwczesnym starzeniem, łącznie ze wczesną śmiercią. Dzieje się tak w zespołach progeroidowych, w których starzenie chronologiczne postępuje w gwałtownym tempie, sprawiając, że osoby dotknięte tymi zaburzeniami wykazują wiele cech związanych ze starością, które ujawniają się w wyglądzie fizycznym, narządach i systemach regulacyjnych organizmu niezgodne z wiekiem kalendarzowym chorego [1–3].

Błaszka jądrowa to elementarna siatka filamentowa zlokalizowana na obrzeżach wewnętrznej otoczki jądrowej, zapewniająca wsparcie strukturalne dla jądra komórkowego. Główne składniki białkowe blaszki jądrowej to lamininy należące do jądrowych filamentów pośrednich. Patogenezą laminopatii okazały się mutacje w genach kodujących komponenty otoczki. Wśród tych komponentów można wymienić lamininy i emerynę [1–3].

Czym jest progeria?

Zespoły progeroidowe to choroby dziedziczne przebiegające z objawami klinicznymi przypominającymi starzenie się, ale pojawiające się przedwcześnie. Do dobrze poznanych niedomagań przyspieszonego starzenia się należą m.in. choroba Parkinsona czy też rodzinna choroba Alzheimera. Podane przykłady dotyczą tylko jednej tkanki i z tego powodu klasyfikowane są jako jednorodnodalne zespoły progeroidowe. Jednak częściej z terminem zespołu progeroidowego związana jest progeria wielomodalna, która charakteryzuje się tendencją wpływania na większą liczbę tkanek bądź nawet wszystkie tkanki organizmu. Progeria ma dwie znaczące odmiany, jedna występuje u małych dzieci, a druga u osób dorosłych. Z tego wynika, że najistotniejsza różnica tych dwóch odmian progerii zależy od okresu życia człowieka, w którym dochodzi do przyspieszonego starzenia się organizmu [1–3].

Naukowcy od dawna starają się zrozumieć, czy choroby takie jak zespół progerii Hutchinsona–Gilforda (HGPS), w której dzieci wyglądają jak starzy ludzie, czy zespół Wernera, w którym po okresie dojrzewania osobnika ujawnia się przyspieszone starzenie, rzeczywiście odzwierciedlają mechanizmy chronologicznego starzenia się. Progeria HGPS i zespół Wernera są niezwykle

identifying treatments for these pathologies but also for studying aging physiological. The subject appears to be perspective and development. This paper is an introduction to the considerations and the aim of this study is to present the role of laminopathy in premature aging processes and paying attention to molecular models of laminopathy.

Keywords: laminopathies, progeria, premature aging, lamins, progeroid syndromes.

© Farm Pol, 2021, 77 (7): 458–467

rzadkimi schorzeniami genetycznymi, w przebiegu których jądra komórek dotknięte chorobą nie działają poprawnie. Zespoły chorobowe, które przejawiają przedwczesne starzenie i prowadzą do przedwczesnej śmierci, stanowią właściwy przykład poznania przyczyn procesu starzenia się organizmu człowieka [3].

Uważa się, że najczęstszą przyczyną zespołów progeroidowych są mutacje w trzech klasach białek naprawiających DNA: białkach otoczki i blaszki jądrowej, helikazach białkowych oraz białkach naprawy wycinków nukleotydów [1–4]. Znane zespoły progeroidowe nie wykazują jednorodności fenotypowej, wiele z nich obejmuje wadliwe mechanizmy naprawy DNA związane z wysokim ryzykiem choroby nowotworowej, podczas gdy inne, takie jak HGPS i zespół Wernera, nie mają związku ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka. Leczenie przyczynowe zespołu HGPS i choroby Wernera jest niemożliwe, jedyną możliwością terapeutyczną jest leczenie objawowe, dobierane specyficjnie dla danego pacjenta, uwzględniające jego choroby współistniejące [1, 2, 4, 5].

Defekty jądra komórkowego prowadzące do progerii

Otoczka jądra komórkowego zawiera sieć białek, które oddziałują z błoną wewnętrzną jądrową i chromatyną. Białka osłonki jądrowej asocjuowane są z laminami [5–8]. Na **rycinie 1** zobrazowano lokalizację lamin oraz integralnych (typu transbłonowych) białek wewnętrznej błony jądrowej. Pokazano ciągłość zewnętrznej błony komórkowej (ONM) z błonami retikulum endoplazmatycznego (ER). Funkcjonalne pokrewieństwo tych błon wynika z obecności rybosomów na ich powierzchniach.

Wewnątrz błona jądrowa (INM) oraz blaszka jądrowa (NL) posiadają swoisty zestaw białek integralnych, do których zaliczamy białka z rodziny LAP1, LAP2, nesprynę 1, emerynę, kompleks białkowy związany z receptorem lamininy (LBR),

Rycina 1. Budowa otoczki jądrowej (koperty jądrowej) oraz pewne składniki macierzy jądrowej [5].

Figure 1. Structure of the nuclear envelope (nuclear envelope) and some components of the nuclear matrix [5].

MAN1. Laminy oddziałują z wieloma białkami błonowymi w wewnętrznej błonie jądrowej (np. emeryna, LAP1 i LAP2). Udokumentowano także, że laminy współdziałają z wieloma białkami w heterochromatinie, w tym z czynnikami transkrypcyjnymi zlokalizowanymi w nukleoplazmie (N) [5].

Określone zostały miejsca, w których laminy wiążą się z białkami umiejscowionymi głównie w wewnętrznej błonie jądrowej. Do białek tych należą polipeptydy LAP1 i LAP2, emeryna, receptor laminy B (LBR), MAN1 (polipeptyd 82,3 kDa), nesperryna. Laminy łączą się również z białkami wiążącymi się z chromatyną (BAF). Udokumentowano, że białko BAF bezpośrednio wiąże się z dwuniciowym DNA, białkami jądrowymi posiadającymi domenę LEM, a także z laminami typu A, jak i aktywatorami transkrypcji, do których należy m.in. Crx. Wykazano, że BAF wzmacnia oddziaływanie między emeryną i laminą A. Przypuszcza się również, że BAF odgrywa ważną rolę strukturalną na etapie składania jądra komórkowego oraz ma udział w procesie hamowania ekspresji genów. Pamiętać należy, że w jądrze komórkowym, jego błonach, blaszce i macierzy rezyduje 80 białek, a te już poznane to zaledwie mała część stanu posiadania jądra komórkowego [1, 2, 9, 10].

W wyniku mutacji powstają nieprawidłowe laminy

Laminy to białka będące filamentami pośrednimi typu V, ich długość wynosi ok. 50 nm. Większość rodzajów pośrednich filamentów jest składnikami cytoplazmy, lecz laminy lokalizują się głównie w jądrze komórkowym [5].

Funkcją strukturalną lamin jest zapewnienie podpory dla otoczki jądrowej. Laminy są głównym elementem budowy blaszki jądrowej – struktury będącej częścią otoczki jądrowej. Ochroniają materiał genetyczny przed wpływem sił mechanicznych, wpływając na wielkość, kształt i położenie jądra komórkowego. Odpowiadają za właściwe rozmieszczenie kompleksów porowych i właściwą integrację cytoszkieletu ze szkieletem jądrowym. Prawdopodobnie mogą one pełnić rolę w fizjologicznym procesie starzenia, różnicowaniu komórki, mitozie, nowotworzeniu, apoptozie oraz mieć wpływ na przebieg infekcji wirusowych. Laminy podlegają ekspresji we wszystkich komórkach organizmu, lecz defekty genów ich kodujących powodują znacznie szerokie spektrum objawów klinicznych, które w zależności od typu mutacji odnosi się do funkcjonowania specyficznej tkanki lub całego organizmu [4, 11–13].

Rycina 2. Dojrzewanie laminy A – od prelaminy do laminy A. Endoproteazy – metaloproteinaza zależna od jonów cynku-ZMPSTE) IMN – wewnętrzna błona jądrowa [8].

Figure 2. Maturation of lamin A – from prelamina to lamin A. Endoprotease – zinc-dependent metalloproteinase-ZMPSTE) IMN – inner nuclear membrane [8].

Laminy są białkami zbudowanymi z 2 łańcuchów polipeptydowych, układających się w strukturę alfa helisy i skręconych równolegle wokół siebie. Ze względu na lokalizację wewnątrzkomórkową, wzór ekspresji, sekwencję aminokwasów i właściwości biochemiczne, ludzkie białka dzielimy na laminy typu A/C i B [12–16]. W strukturze trzeciorzędowej laminy A, nie występują alfa helisy, a ze struktur uporządkowanych występuje głównie beta harmonijka [17].

W pierwszym etapie syntezy laminy A (**rycina 2**), cytozolowy enzym, transferaza farnesylowa, rozpoznaje motyw CaaX na C-końcu docelowego białka i dochodzi do przyłączenia wiązaniem tioestrowym lipidowych grup farnesyłowych (15-węglowej reszty izoprenowej) do cysteiny. W drugim etapie endoproteaza, a dokładnie metaloproteinaza zależna od jonów cynku

– ZMPSTE, odcina trzy ostatnie reszty aminokwasowe w motywie (aaX), a terminalna farnetylowana reszta cysteiny (–COOH) podlega karboksymetylacji z udziałem nośnika grupy metylowej (S-adenozylometioniny SAM). Trzeci etap polega na translokacji tego produktu do wewnętrznej błony jądrowej. Kolejny, czwarty etap, to drugie cięcie przy udziale endoproteolizy ZMPSTE24 (wewnątrzłańcuchowej proteazy) w obrębie piętnastu reszt aminokwasowych powyżej farnetylowej reszty cysteiny. Zostaje uwolniona dojrzała lamina A. Farnetylacja, jak i metylacja, są procesami niezbędnymi, żeby lamina A i lamina B mogły zostać zakotwiczone w wewnętrznej błonie jądrowej. Lecz z chwilą przemieszczania się do błony, losy laminy A i B rozchodzą się. Laminy B pozostają farnetylowane przez cały okres ich bytowania,

Rycina 3. Schemat struktury mRNA laminy C i laminy A (produkty alternatywnego splicingu genu LMNA) [19]. Liczby wskazują reszty aminokwasowe w powstającym białku (pomarańczowy – domena głowowa; żółty – domena centralna, fioletowy – domena C-końcowa).

Figure 3. Diagram of the structure of the mRNA of lamin C and lamina A (products of alternative splicing of the LMNA gene) [19]. The numbers indicate the amino acid residues in the resulting protein (orange – head domain; yellow – central domain, Purple – C-terminal domain).

natomiast w laminie A brakuje wszystkich tych modyfikacji posttranslacyjnych (**rycina 2**). Lamina A pozostaje nadal związana z membraną dzięki interakcji białko-białko podobnych do siebie i innych powiązanych białek błonowych, takich jak LAP19 – białkiem związanym z błoną wewnątrzjądrową [4, 11, 12, 18].

Ponieważ laminy A i C są wytwarzane w wyniku alternatywnego splicingu genu LMNA, mają one identyczną sekwencję pierwszych 566 reszt aminokwasowych, a różnica dotyczy jedynie fragmentu C-końcowego. Lamina C jest kodowana przez eksony 1–10, a lamina A powstaje poprzez różnicowe cięcie i składanie mRNA wraz z dodaniem eksonu 11 i 12 oraz usunięciem części eksonu 10 (**rycina 3**).

Każda lamina, z wyjątkiem laminy C, powstaje jako prelamina, posiadająca charakterystyczny motyw CaaX na fragmencie C-końcowym. Przyłączenie grupy farnesylowej bezpośrednio do reszty cysteiny (–SH) zachodzi w obrębie cytoplazmy i stanowi sygnał dla proteolitycznego usunięcia fragmentu –aaX, co następnie prowadzi do metylacji (–CH₃) tejże cysteiny. Lamina A traci potranslacyjną obróbkę w następstwie wbudowania jej do blaszki jądrowej, w wyniku czego ZMPSTE24/FACE1 odcina od C-końca 15 reszt aminokwasowych zawierających zmodyfikowaną resztę cysteiny [4, 8, 20, 21].

Przetwarzanie laminy A (**rycina 4**), w komórkach prawidłowych (A), prowadzące do uzyskania dojrzałej laminy A i prawidłowej struktury koperty jądrowej, w komórkach HGPS (B), z występującą mutacją w genie kodującym prelamina A, w tym przypadku dochodzi do rozpoczęcia alternatywnego splicingu, którego skutkiem jest usunięcie 50 aminokwasów powyżej odcinka C-końcowego. Okazało się, że w tym fragmencie

łańcucha białkowego lokalizuje się miejsce cięcia, które jest wykorzystywane przez ZMPSTE24. Skutkiem tego jest gromadzenie się toksycznej pochodnej postaci laminy A zwanej progeryną. Dochodzi do zachwiania energii koperty jądrowej, określanej jako „jądrowy blebbing”, która została zobrazowana w obrazie ludzkich fibroblastów HGPS i NGPS, zilustrowanych poniżej, w porównaniu z komórkami próby kontrolnej. Zauważono, że pęcherzyki jądrowe w komórkach NGPS nie są obecne z powodu akumulacji progeryny, a ten obraz został dołączony wyłącznie, aby zademonstrować fenotyp (**rycina 4**) [19]. Jądra, którym brakuje lamin lub mają zmutowane wersje genu charakteryzują się zdeformowanym kształtem. W chorobie HGPS zamiast laminy A w organizmie produkowana jest progeryna, która nie ma w łańcuchu właściwego miejsca cięcia wykorzystywanego przez ZMPSTE24. Powoduje to trwałe przyczepienie się progeryny do wewnętrznej błony jądrowej, co, jak się podejrzewa, jest to przyczyną powstania fenotypu HGPS [13, 19, 22].

Wybrane choroby wynikające z uszkodzenia lamin

W wyniku translacji genu LMNA powstają laminy A/C. Mutacja może wystąpić w różnych lokalizacjach i z tego powodu może dojść do rozwinięcia się różnych zespołów chorobowych [11, 13, 14]. Do najważniejszych z nich zalicza się:

- obłączkowo-kończynową dystrofię typu 1B, (choroba dziedziczona autosomalnie dominująco);
- Zespół Emery’ego-Dreifussa (triada objawów identyczna jak w przypadku zespołu

Rycina 4. Przetwarzanie prelamin A, fizjologiczny i B, patologiczny proces oraz kształt jąder komórkowych w prawidłowym i patologicznych przypadkach HGPS i NGPS. Barwienie laminy A/C (kolor zielony) i DAPI-barwnik fluorescencyjny (kolor niebieski) [19].

Figure 4. Processing of prelamin A, physiological and B, pathological process and shape of cell nuclei in normal and pathological cases of HGPS and NGPS. Staining of lamin A/C (green) and DAPI – fluorescent dye (blue) [19].

Emery’ego–Dreifussa związanego z emeryno-patią);

- idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową (tzw. izolowana, dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący);
- FPLD – rodzinną lipodystrofię typu Dunnigana (dziedziczona autosomalnie dominująco);
- neuropatię Charcota–Marie’a–Tootha typu 2B (aksonalne zmiany przewodzenia, dziedziczona autosomalnie recesywnie);
- progerię Hutchinsona–Gilforda (przedwczesne starzenie dzieci, dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący);
- dysplazję żuchwowo–obojczykową (MAD) (rzadkie schorzenie o bardzo ciężkim przebiegu, dziedziczona w sposób autosomalnie recesywny).

Do tej pory w literaturze zostało opisanych ponad 350 mutacji, które są przyczyną występowania różnych fenotypów laminopatii. Większość z nich jest związana z genem *LMNA* (dotyka niemalże 20% sekwencji kodujących), kodującym laminy typu A/C. W wyniku analizy baz danych zawierających informacje o zidentyfikowanych mutacjach wykazano, że 91% z nich to substytucje poszczególnych zasad azotowych, około 5% stanowią delecje, a pozostałe 4% to insercje, duplikacje i inne. Niekiedy, równocześnie z delecją dochodzi do insercji w miejscu ubytku DNA,

co określane jest jako insercja–delecja (indel) (**rycina 5**) [1, 23].

Laminopatie są to heterogenne grupy chorób występujących na skutek mutacji w genach, które kodują laminy oraz w genach odpowiedzialnych za syntezę białek związanych z postranslacyjną obróbką lamin (ZMPSTE24). Rozmaitość stanów chorobowych sprawia, że trudno stworzyć jednoznaczną klasyfikację laminopatii. Uczeni Wrocławskiego Centrum Badań nad laminopatiami stwierdzili, że w genetycznie przekazywanych

Rycina 5. Rozkład procentowy rodzajów mutacji w genie *LMNA* [1].

Figure 5. Percentage distribution of the types of mutations in the *LMNA* gene [1].

Tabela 1. Zestawienie chorób zaliczanych do laminopatii tkankowo-specyficznych.

Table 1. List of diseases classified as tissue-specific laminopathies.

I Laminopatie tkankowo-specyficzne		
Typ	Zespoły chorobowe	Charakterystyka objawów klinicznych
Dystrofie mięśniowe:	Obreęczowo-kończynowa dystrofia typu 1B (LGMD1B)	Objawy o charakterze miopatii szkieletowej, głównie powiązanej z zaburzeniami przewodnictwa serca. Pierwsze z objawów zwykle przed 20 r.ż.. Charakterystyczny powolny przebieg, dominacja osłabienia proksymalnego kończyn (szczególnie mięśni rąk i nóg, ale również ramion i bioder). Inaczej niż u pacjentów z EDMD, w LGMD1B obserwowane są jedynie późne przykurcze.
	Autosomalna dominująca/recesywna dystrofia mięśniowa typu Emery-Dreifussa (EDMO)	Triada objawów: postępujące wczesne przykurcze ścięgien (w stawie łokciowym, skokowym, ścięgien Achillesa), pogłębiające się osłabienie i zaniki mięśniowe oraz zaburzenia czynności serca (arytmie, zaburzenia przewodnictwa, kardiomiopatie).
	Idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM)	Rozszerzenie komorowe i zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego (pierwotnie upośledzenie skurczu lewej komory, następnie obu komór), defekty przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, arytmia, osłabienie przekazywania impulsów, czasem łagodne defekty mięśni szkieletowych. Częstą przyczyną śmierci jest zawał serca.
Lipodystrofie (choroby tkanki tłuszczowej):	Syndrom Barraquera-Simonsa (APL)	Postępująca utrata tkanki podskórnej począwszy od okolicy głowy, następnie klatki piersiowej aż do kończyn, prowadzące do wyeksponowania mięśni oraz żył powierzchownych. Ponadto, nieprawidłowości wewnętrznych narządów jamy brzusznej (nerki i wątroba), czasami insulinooporność.
	Rodzinna dystrofia typu Dunnigana (FPLD)	Zazwyczaj objawy rozpoczynają się w okresie dojrzewania i są bardziej nasilone u kobiet. Rozwijają się progresywny zanik tkanki podskórnej w kończynach, co skutkuje wyeksponowaniem mięśni. Tkanka tłuszczowa gromadzi się w okolicy tułowia, karku i twarzy. Ponadto, hiperlipidemia, obniżenie poziomu cholesterolu HDL, cukrzyca oporna na leczenie insuliną, u kobiet – hipergonadyzm, hirsutyzm, nieprawidłowości w cyklu menstruacyjnym, torbielowatość jajników.
Neuropatie	Leukodystrofia autosomalna dominująca (ADLD)	Objawy przypominają stwardnienie rozsiane: postępujący proces demielinizacyjny w ośrodkowym układzie nerwowym, defekty w autonomicznym układzie nerwowym (hipotonia ortostatyczna, dysfunkcje pęcherza moczowego i jelit), symetryczne zmniejszenie gęstości istoty białej, obniżona liczba astrocytów, ataksja.
	Choroba Charcot-Marie-Tooth 2B1 (CMT2B1)	Motoryczna i sensoryczna neuropatia aksonalna z degeneracją aksonalną nerwów obwodowych. Widoczne osłabienie siły mięśniowej kończyn, arefleksja, odsiebne zaniki mięśniowe, znaczne deformacje stóp oraz obniżona szybkość przewodzenia nerwowego. W fazach późniejszych dochodzi do zaniku mięśni.
Laminopatie układowe:	Atypowy syndrom Wernera (AWS)	Jest to tzw. progeria dorosłych. Objawy często są podobne do HGPS, lecz rozpoczynają się w późniejszym wieku. Chorzy mają siwe włosy, niski wzrost, atroficzną skórę, często deficyt tkanki tłuszczowej, miażdżycę, kataraktę, cukrzycę typu II, deformację twarzoczaszki (twarz ptasia) i osteoporozę. Zgon następuje najczęściej w wyniku zawału lub niewydolności serca.
	Progeria Hutchinsona-Gilforda (HGPS)	Objawy występują wcześniej: stwardnienie skóry (sklerodermia), utrata włosów, często choroba wieńcowa, przykurcze stawów, zanik tkanki tłuszczowej, osteoporoza, deformacje szkieletu (niewielka żuchwa, duża czaszka, gruszkowata klatka piersiowa, haczykowaty nos) i opóźniony rozwój uzębienia. Obserwuje się wysoki ton głosu, wylupaste oczy, upośledzony rozwój ruchowy, obniżoną masę ciała i niski wzrost. Rozwój umysłowy nie jest zaburzony. Zgon najczęściej w wieku 8–20 lat, głównie z powodu zawału serca.
	Dysplazja żuchwowo-obończykowa (MAD)	Nieprawidłowości na tle mięśniowo-szkieletowym, zahamowanie wzrostu, oporność na insulinę, lipodystrofia, obniżony poziom HDL, hipertrójglicerydemia, przykurcze stawów, niekiedy cechy progerii. Cechami charakterystycznymi są opóźnione zamknięcie szwów czaszkowych obojczyków i żuchwy, hipoplazja żuchwowo-obończykowa, lipodystrofia (zanik podskórnej tkanki tłuszczowej na kończynach przy nadmiernym gromadzeniu się w okolicach karku i twarzy) oraz nieprawidłowa, „cętrowana” nadmierna pigmentacja skóry.
	Dermopatia restryktywna (RD)	Mikrostomia, charakterystyczne „o”-kształtne usta, artrogrypoza, mikrognatia, cienka, napięta skóra, dysplazja obojczyków. Zwykle dochodzi do prenatalnego zaburzenia wzrostu i porodu przedwczesnego.

Tabela 2. Zestawienie chorób zaliczanych do zespołów nakładania.

Table 2. List of diseases classified as overlap syndromes.

II zespoły nakładania	
Typ	Zespoły chorobowe
Autosomalne recesywne (AR-EDMD)	<ul style="list-style-type: none"> CMT2B1 (choroba Charcot-Marie-Tooth 2B1) Autosomalna recesywna dystrofia mięśniowa typu Emery-Dreifussa HGPS (progeria Hutchinsona-Gilforda) MAD (dysplazja żuchwowo-obończykowa)
Autosomalne dominujące (AD-EDMD)	<ul style="list-style-type: none"> CMD1A (idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa) Autosomalna dominująca dystrofia mięśniowa typu Emery-Dreifussa FPLD2 (rodzinna dystrofia typu Dunnigana) LGMD1B (obreęczowo-kończynowa dystrofia typu 1B) AWS (atypowy syndrom Wernera) HGPS (progeria Hutchinsona-Gilforda) RD (dermopatia restryktywna)

11 laminopatiach obserwuje się uszkodzenia różnych tkanek, takich jak mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy, układ nerwowy, tkanka tłuszczowa, skóra i układ kostny. Opracowany podział laminopatii na podstawie ich fenotypów klinicznych zestawiono w tabeli 1 [1, 11, 23].

Występowanie u jednego chorego wielu objawów typowych dla większej liczby jednostek chorobowych określa się jako zespoły nakładania. Przykładowo, częstym zjawiskiem jest jednoczesne występowanie fenotypu lipodystrofii z kardiomiopatią i dystrofią obręczowo-kończynową. Dodatkową klasyfikację laminopatii umożliwia ich sposób dziedziczenia, co zestawiono w tabeli 2.

Z podanych jedenastu postaci zespołów progeroidowych, najpoważniejszym z punktu widzenia skóry jest lipodystrofia – utrata tłuszczu w dużych obszarach ciała, szczególnie na twarzy, rękach i nogach. Brak tkanki podskórnej powoduje, że skóra przestaje być jędrna, elastyczna, co skutkuje występowaniem objawów przedwczesnego starzenia.

W oparciu o dostępne dane molekularne należy wskazać, że zmiany prowadzące do wystąpienia fenotypu chorobowego wykrywane są najczęściej

w domenie C-końcowej (ogonowej) lamin, a najmniej zidentyfikowano ich w części domeny głowowej (rycina 6). W wyniku analizy mutacji chorobotwórczych, można zauważyć pewne korelacje pomiędzy charakterem mutacji i ich rozmieszczeniem w obrębie genu a wywoływaniem przez nie rodzajem laminopatii. W dystrofii EDMD (dystrofii mięśniowej typu Emery-Dreifussa) mutacje są rozproszone, w przybliżeniu, równomiernie wzdłuż genu *LMNA* i najczęściej mają charakter substytucji, rzadziej związane są z przesunięciem otwartej ramki odczytu czy wprowadzeniem kodonu STOP. Dla idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej (CMD1A) obserwuje się większą liczbę zmian w obrębie α -helikalnej domeny centralnej. Patomechanizmem dystrofii LGMD1B (obrzeczowo-kończynowa dystrofia typu B1) są zmiany występujące w obrębie domeny Ig-fold, a także części C-końcowej domeny centralnej. U pacjentów cierpiących na dystrofię FPLD (rodzinna lipodystrofia typu Dunningana), większość mutacji rozpoznaje się w obrębie domeny Ig-fold. Ważnym faktem jest, że zarówno mutacje prowadzące do dystrofii mięśniowych, jak i do lipodystrofii, lokalizują się niedaleko

Rycina 6. Zmiany w laminach typu A/C związane z laminopatiami. DCM – idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa (czerwony), EDMO – dystrofia mięśniowa typu Emery-Dreifussa (czarny), LGMD1B – obręczowo-kończynowa dystrofia typu B1 (fioletowy), CMT2B1 – choroba Charcot-Marie-Tooth2B (żółty), FPLD – rodzinna dystrofia typu Dunningana (ciemnozielony), HGPS – progeria Hutchinsona-Gliforda (pomarańczowy), MAD – dysplazja żuchwowa (niebieski), RD – dermatopatia restryktywna (brązowy), AWS – atypowy zespół Wernera (szaro-zielony) [16].

Figure 6. Changes in lamin type A/C related to laminopathies. DCM – idiopathic dilated cardiomyopathy (red), EDMO – Emery-Dreifuss muscular dystrophy (black), LGMD1B – Limb-girdle muscular dystrophy type 1B (purple), CMT2B1 – Charcot Marie Tooth disease type 2B1 (yellow), FPLD – Familial Partial Lipodystrophy (dark green), HGPS – Hutchinson-Gilford progeria syndrome (orange), MAD – Mandibuloacral dysplasia (blue), RD – Restrictive dermatopathy (brown), AWS – atypical Werner syndrome (gray-green) [16].

siebie w obrębie wspomnianego konserwatywnego regionu. U pacjentów z zanikiem mięśniowym powodują one zaburzenia w prawidłowej strukturze białka, a u chorych z zanikami tkanki tłuszczowej powodują utratę dodatniego ładunku w wyniku podstawienia specyficznej reszty aminokwasowej, np. R482W. Na **rycynie 6** przedstawiono różne typy laminopatii zaznaczone różnymi kolorami.

Modele hipotetyczne próbujące wyjaśnić molekularne podstawy laminopatii

Podjęto próbę wyjaśnienia podstaw laminopatii i zaproponowano cztery modele przewidywalnych mechanizmów molekularnych (**rycina 7**) [8]. Model strukturalny wychodzi z założenia, że najważniejszą funkcją lamin jest ochrona strukturalnej integralności jądra komórki. Mutacje w genie lamin A powodują osłabienie struktury blaszki jądrowej, co skutkuje większą podatnością na czynniki stresowe. Mutacje mogą również powodować zmiany budowy w cząsteczkach lamin, co ma wpływ na oddziaływanie

białek podczas odtwarzania blaszki jądrowej po podziale mitotycznym oraz przy wzroście jądra w interfazie. Przyczyną choroby może być również nieprawidłowe rozmieszczenie białek błony jądrowej przez zmutowane laminy A, na którym opiera się założenie modelu retikularnego. Następny model – ekspresji genów, zakłada, że laminy A mogą mieć wpływ na regulację ekspresji genów. Laminy A powstałe ze zmutowanego genu powodują zaburzenia oddziaływania z chromatyną i czynnikami transkrypcyjnymi. Niedawno wyodrębniono czwarty model związany z cyklem komórkowym i stwierdzono, że udział mutacji genu *LMNA* może w konsekwencji doprowadzić do zatrzymania cyklu komórkowego. Molekularny mechanizm tego procesu nie jest znany [2].

Podsumowanie i wnioski

Starzenie się jest procesem, który przebiega nieuchronnie i wiąże się z akumulacją uszkodzeń makrocząsteczkowych, niestabilnością genomową i utratą heterochromatyny. Wszystkie te zmiany prowadzą do pogorszenia funkcji komórek macierzystych i zmniejszenia zdolności

Rycina 7. Hipotetyczne modele próbujące wyjaśnić molekularne podstawy laminopatii [8].

Figure 7. Hypothetical models to explain the molecular origins of laminopathy [8].

do regeneracji tkanek. Badania potwierdzają, że progeryna występuje także u osób zdrowych, w ludzkich keratynocytach i fibroblastach. Każdego roku jej poziom wzrasta o 3%, gdy skóra starzeje się w sposób fizjologiczny. Analizując występujące laminopatie, zastanawiającym faktem jest, dlaczego na niedobór lub brak lamin, naturalnie obecnych we wszystkich tkankach, są bardziej wrażliwe pewne tkanki, m.in. sercowe, mięśni szkieletowych czy kości i skóry. Na to pytanie brak odpowiedzi.

W ostatnich latach opisano kilka szlaków genetycznych i mechanizmów biochemicznych przyczyniających się do starzenia fizjologicznego, ale potrzebne są dalsze badania, aby poprawnie scharakteryzować ten złożony proces biologiczny. Ponieważ zespoły przedwczesnego starzenia się (progeroidowe), w tym progeria, naśladują wiele cech charakterystycznych starzenia się człowieka, badania nad tymi stanami okazały się bardzo przydatne nie tylko do identyfikacji leżących u podstaw mechanizmów przyczynowych i identyfikacji sposobów leczenia tych patologii, ale także do badań starzenia fizjologicznego.

Piśmiennictwo

- Wiśniowska J, Dzierżewicz Z, Balwierz R, Jasiński K. Progeryna jako czynnik fizjologicznego i przedwczesnego starzenia się skóry. *Aesth Cosmetol Med*. 2020; 9(5): 439–446.
- Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: A Paradigm for Translational Medicine. *Cell* 2014; 156(3): 400–407.
- Niebrój-Dobosz I. Charakterystyka białek jądrowych i ich związek z laminopatiami. *Aktualn Neurol*. 2006; 6(1): 35–38.
- Niedoszytko B. Genetycznie uwarunkowane zespoły chorobowe związane z przedwczesnym starzeniem. *Post Dermatol Alergol*. 2010; 27(4): 282–290.
- Zaremba-Czogalla M, Dubińska-Magiera M, Rzepecki R. Nowe Funkcje Lamin – Starzy Znajomi w Nowym Świecie. *Postępy Biologii Komórki* 2010; 37(3): 507–544.
- Wasąg P, Lenartowski R. Macierz jądrowa – struktura, funkcja i patogeneza. *Postępy Hig Med. Dosw*. 2016; 70: 1206–1219.
- Dubińska-Magiera M, Zaremba-Czogalla M, Rzepecki R. Białka szkieletu jądrowego i otoczki jądrowej w przebiegu cyklu komórkowego – znane białka w nowych rolach. *Postępy Biochemii* 2010; 56(4): 362–372.
- Śliwińska MA. Rola lamin i mutacji LMNA w fizjologicznym i przedwczesnym starzeniu. *Postępy Biochemii*, 2007; 53(1): 46–52.
- Bengtsson L, Wilson KL. BAF phosphorylation on ser-4 regulates emerin binding to lamin A in vitro and emerin localization in vivo. *Mol Biol Cell* 2006; 17: 1154–1163.
- Segura-Totten M, Wilson KL. BAF: roles in chromatin, nuclear structure and retrovirus integration. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 261–266.
- Hausmanowa-Petrusewicz I. Laminopatie – układ integrujący i ciągle intrygujący. *Aktualn Neurol*. 2006; 6(1): 24–31.
- McKenna T, Carvajal AS, Eriksson M. Skin Disease in Laminopathy-Associated Premature Aging. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(11): 2577–2583.
- So-Mi Kang, Min-Ho Yoon, Bum-Joon Park. Laminopathies; Mutations on single gene and various human genetic diseases. *BMB Rep*. 2018; 51(7): 327–337.
- Litwiniec A, Grzanka A, Stępień A. Zaburzenia funkcji lamin a patofizjologia laminopatii. *Postępy Biologii Komórki* 2006; 33(4): 753–769.
- Cau P, Navarro C, Harhouria K, Rolla P, Sigaudy S, Kaspi E, Perii S, Giovannolia A S, Lévy N. Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 29:125–147.
- Skoczynska A, Budzisz E, Dana A, Rotsztein H. New look at the role of progerin in skin aging. *Prz Menopauzalny*, 2015; 14(1): 53–58.
- Dittmer T A, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biology* 2011; 12(222).
- Sinha J K, Ghosh S, Raghunath M. Progeria: A rare genetic premature ageing disorder. *Indian J Med Res* 2014; 139(5): 667–674.
- Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. *Dis Model Mech*. 2016; 9: 719–735.
- Pałka M, Tomczak A, Grabowska K, Machowska M, Piekarowicz K, Rzepecka D, Rzepecki R. Laminopathies: what can humans learn from fruit flies. *Cell Mol Biol Lett*. 2018; 23: 32.
- Turgay Y, Eibauer M, Goldman AE, Shimi T, Khayat M, Ben-Harush K, et al. The molecular architecture of lamins in somatic cells. *Nature* 2017; 543: 261–264.
- Reddy S, Comai L. Lamin A, farnesylation and aging. *Exp Cell Res*. 2012; 318(1): 1–7.
- Gordon LB, Tuminelli K, Andrés V, Campisi J, Kieran MW, Doucette L, Gordon AS. The progeria research foundation 10th international scientific workshop: researching possibilities, ExTending lives – webinar version scientific summary. *Aging* 2021; 13(6): 9143–9151.