

Laminopathies : un seul gène, de nombreuses pathologies

Anne T. Bertrand^{1,2,3,4}, Khadija Chikhaoui^{1,2,3,4}, Rabah Ben Yaou^{1,2,3,4} et Gisèle Bonne^{1,2,3,4,5}

¹ UPMC Université Paris VI, IFR14, 75013 Paris, France

² CNRS, UMR7215, 75013 Paris, France

³ Inserm, U974, 75013 Paris, France

⁴ Institut de Myologie, 75013 Paris, France

⁵ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, U.F. Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, 75013 Paris, France

Auteur correspondant : Anne T. Bertrand, a.bertrand@institut-myologie.org

Reçu le 1^{er} avril 2011

Résumé – Des mutations du gène *LMNA*, codant pour les lamines A et C, protéines de la lamina nucléaire, sont responsables de plus de dix pathologies extrêmement variées, allant de l'atteinte d'un tissu de manière isolée (muscle strié, tissu adipeux, nerf périphérique) à des atteintes multisystémiques dans les syndromes de vieillissement prématuré. À cette variabilité de « laminopathies », s'ajoute une grande variabilité clinique, aussi bien au niveau de la localisation que du type de mutation. Cependant, un certain nombre de corrélations émerge entre phénotype et génotype. Ainsi, dans les syndromes de vieillissement prématuré, les mutations induisent l'accumulation d'une protéine immature ayant un effet toxique pour les cellules. Dans les atteintes du tissu adipeux, la majorité des mutations est située au niveau du domaine *Ig-like*, entraînant potentiellement un défaut d'interaction avec le facteur de transcription SREBP-1. Dans les atteintes des muscles striés, les mutations sont localisées tout le long du gène *LMNA* et sont de tous types. Ces mutations induiraient des défauts de structure des lamines A/C et donc une fragilisation de la lamina nucléaire, ce qui se traduirait par une perte de résistance mécanique des cellules musculaires striées aux contractions répétées. L'étude des mécanismes physiopathologiques des mutations du gène *LMNA* bénéficie de l'utilisation des nombreux modèles murins particulièrement pertinents pour l'analyse des voies de signalisation perturbées ainsi que pour tester des approches thérapeutiques pour ces pathologies.

Mots clés : Laminopathies / lamines A/C / dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss / dystrophie des ceintures de type 1B / dystrophie musculaire congénitale liée aux lamines A/C

Abstract – Laminopathies: one gene, several diseases.

Lamins A and C, encoded by the *LMNA* gene, are nuclear proteins expressed in all post-mitotic cells. Together with B-type lamins, they form a meshwork of proteins beneath the inner nuclear membrane, the lamina, in connection with the cytoskeleton. Lamins A/C also interact with chromatin and numerous proteins, including transcription factors. Mutations in *LMNA* are responsible for more than ten different disorders, commonly called "laminopathies". These diseases affect tissues in a specific (striated muscle, adipose tissue, peripheral nerve) or in a systemic manner (premature ageing syndromes). This wide spectrum of phenotypes is associated to a wide variety of mutations. This large clinical and genetic heterogeneity, unique to the *LMNA* gene, makes genotype-phenotype relations particularly difficult to establish. However, correlations have been obtained in several cases. Hence, *LMNA* mutations identified in premature ageing syndromes lead to the accumulation of immature proteins with a toxic effect for cells. Mutations in laminopathies of the adipose tissue mainly localize in the *Ig-like* domain of the proteins, potentially affecting the interaction with the SREBP-1 transcription factor. In laminopathies of the striated muscles, the mutations are spread

throughout the gene. These mutations are thought to induce structural modifications of the proteins, thereby affecting their polymerization into nuclear lamina. Such defect would lead to a mechanical weakness of the nuclear lamina and of the cells, particularly in striated muscles continuously stretching. The exploration of pathophysiological mechanisms of *LMNA* mutations largely benefits from the numerous mouse models created, which have been widely used to analyze affected molecular pathways and to test putative therapeutic treatments.

Key words: Laminopathies / lamins A/C / Emery-Dreifuss muscular dystrophy / limb-girdle muscular dystrophy type 1B / *LMNA*-related congenital muscular dystrophy

Abréviations

CMT2B1, neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth

DCM-CD ou CMD1A, cardiomyopathies dilatées associées à des troubles de la conduction

EDMD, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

FPLD, lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan

HGPS, progéria de Hutchinson-Gilford

L-CMD, forme congénitale de dystrophie musculaire

LGMD1B, dystrophie musculaire des ceintures de type 1B

LIRLLC, syndrome atypique de Werner

MAD, dysplasie acro-mandibulaire

NMD, *nonsense mediated decay*

RD, dermatopathie restrictive

SFAk, akinésie fœtale sévère

WS, syndrome de Werner

Introduction

Les lamines A et C (ou lamines de type A) sont des protéines de type filaments intermédiaires, localisées dans le noyau des cellules post-mitotiques au niveau de l'enveloppe nucléaire et dans la matrice nucléaire (Broers *et al.*, 2006). Elles sont constituées d'une extrémité N-terminale globulaire, d'une partie centrale contenant des domaines en double hélice permettant leur dimérisation, d'un domaine de grande homologie avec les immunoglobulines (ou domaine *Ig-like*), vraisemblablement impliqué dans des interactions protéine-protéine ou protéine-ADN, et d'une extrémité C-terminale globulaire (figure 1).

Elles sont codées par le gène *LMNA* constitué de 12 exons, situé sur le chromosome 1 en position 1q21.2. L'épissage alternatif de la fin de l'exon 10 conduit à la production de la lamine C (574 acides aminés) tandis que la forme constituée des 12 exons entraîne la formation de la lamine A sous une forme immature, appelée prélamine A (664 acides aminés). La prélamine A subit une série de modifications post-traductionnelles de son extrémité C-terminale pour

donner la lamine A mature (646 acides aminés). Cette extrémité C-terminale contient un motif particulier au niveau des quatre derniers acides aminés, le motif CaaX (où « C » correspond à une Cystéine, « a » à un acide aminé aliphatique et « X » à n'importe quel acide aminé). La prélamine A va d'abord subir une farnésylation de la cystéine du motif CaaX, puis une coupure protéolytique des trois derniers acides aminés aaX par une des deux endoprotéases, ZMPSTE24 ou RCE1. Le dernier résidu, la cystéine farnésylée, va être méthylé et permettre un dernier clivage protéolytique par ZMPSTE24, décrochant les 15 derniers acides aminés pour aboutir à la lamine A mature (figure 2A) (Navarro *et al.*, 2006).

Dans le noyau, les lamines de type A, comme les lamines de type B, se dimérisent puis s'assemblent tête-bêche pour former la lamina nucléaire correspondant au nucléo-squelette (Ben-Harush *et al.*, 2009). Les lamines de type A interagissent avec de nombreuses protéines dont les lamines de type B, mais aussi l'émerine, SUN1 et 2, les nesprines, LBR, MAN1...Elles interagissent également avec de nombreux facteurs de transcription dont MOK2, SREBP-1, Rb... (Vlcek & Foisner, 2007). Les lamines de type A interviendraient dans divers processus incluant la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN, le maintien de la structure de l'enveloppe nucléaire, l'organisation de la chromatine, l'apoptose.

Plus de dix pathologies différentes sont actuellement identifiées comme associées à des mutations du gène *LMNA*. Ces pathologies extrêmement variées ont été regroupées sous le terme de laminopathies. Certaines touchent les tissus de manière sélective (muscles striés, nerfs, tissu adipeux) ou bien de manière systémique comme ce qui est observé dans les syndromes de vieillissement prématuré (Worman & Bonne, 2007).

À l'heure actuelle, trois hypothèses prédominent quant au rôle des lamines A/C et qui permettraient d'expliquer la variété des phénotypes liés aux mutations *LMNA* (Broers *et al.*, 2006). La première, appelée « hypothèse structurale », est basée sur le rôle primordial des lamines A/C au niveau du nucléo-squelette. Les lamines A/C auraient comme fonction

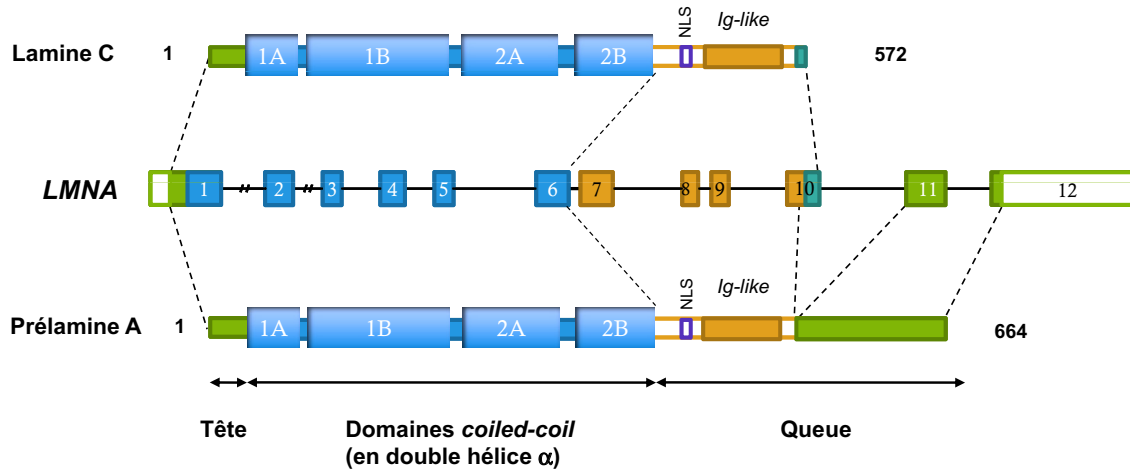


Fig. 1. Représentation du gène *LMNA* et des deux isoformes protéiques majoritaires codées par le gène (Lamines A et C). La partie verte codée par une partie de l'exon 1 correspond à un domaine sans organisation particulière de la tête. Les parties en bleu correspondent aux 4 domaines structurés en hélice α , permettant la dimérisation des lamines. La queue des lamines comprend, le signal de localisation nucléaire (NLS) en violet, le domaine de structure similaire aux immunoglobulines (domaine *Ig-like*) en marron et la partie C terminale en vert, différente entre la lamine A et la lamine C. L'extrémité C-terminale de la lamine C provient de la transcription de la fin de l'exon 10, alors que l'extrémité C-terminale de la prélamine A correspond à la traduction des exons 11 et 12.

essentielle de maintenir l'intégrité de la cellule et les mutations du gène *LMNA* entraîneraient une fragilisation du nucléo-squelette et donc de la cellule. La deuxième hypothèse, appelée « hypothèse de régulation génique », est basée sur les nombreuses interactions des lamines A/C avec des facteurs de transcription, la chromatine et les histones. Dans cette hypothèse, les mutations *LMNA* provoqueraient des défauts d'interaction avec ses partenaires et donc des défauts épigénétiques et/ou de régulation de voies de signalisation. Enfin, la troisième hypothèse, appelée « hypothèse de toxicité cellulaire », suggère une fonction extrêmement toxique aux lamines mutées pour la survie des cellules. Nous verrons par la suite que ces trois explications peuvent coexister pour expliquer la physiopathologie des laminopathies.

Les différentes pathologies liées à des mutations du gène *LMNA*

La première identification d'une mutation dans le gène *LMNA* remonte à 1999, chez les membres d'une grande famille française qui présentaient une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (ou EDMD; OMIM#181350) de transmission autosomique dominante (Bonne *et al.*, 1999). Depuis lors, le spectre des laminopathies n'a cessé de s'étendre avec actuellement plus de dix affections touchant des tissus divers et variés.

Laminopathies du muscle strié

La première description de l'EDMD remonte à 1966 (Emery, 2000). L'EDMD est caractérisée sur le plan clinique par des rétractions tendineuses précoces au niveau des coudes, des tendons d'Achille et de la colonne vertébrale, une atrophie et une faiblesse musculaires des muscles huméro-péronéaux dès l'enfance et le développement à l'âge adulte d'une cardiomyopathie, souvent dilatée, associée à des troubles de rythme et/ou de la conduction pouvant conduire à des morts subites. Des mutations du gène *LMNA* conduisent également à d'autres formes de myopathies, dont la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (ou LGMD1B), caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires au niveau des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire (OMIM#159001). Les rétractions sont souvent absentes et, si elles sont présentes, elles sont modérées et apparaissent assez tardivement. À l'âge adulte, les patients développent aussi une atteinte cardiaque tout à fait similaire à celle observée dans l'EDMD (Muchir *et al.*, 2000).

Des mutations du gène *LMNA* sont également identifiées dans des atteintes cardiaques en dehors de toute atteinte musculaire squelettique : ce sont les cardiomyopathies dilatées associées à des troubles de la conduction (DCM-CD ou CMD1A; OMIM#115200). Là encore, les troubles de rythme et/ou de la conduction et la cardiomyopathie sont similaires à ceux observés dans l'EDMD et la LGMD1B (Fatkin *et al.*, 1999; Bécane *et al.*, 2000). Des études ont montré la fréquence particulièrement élevée de mort subite

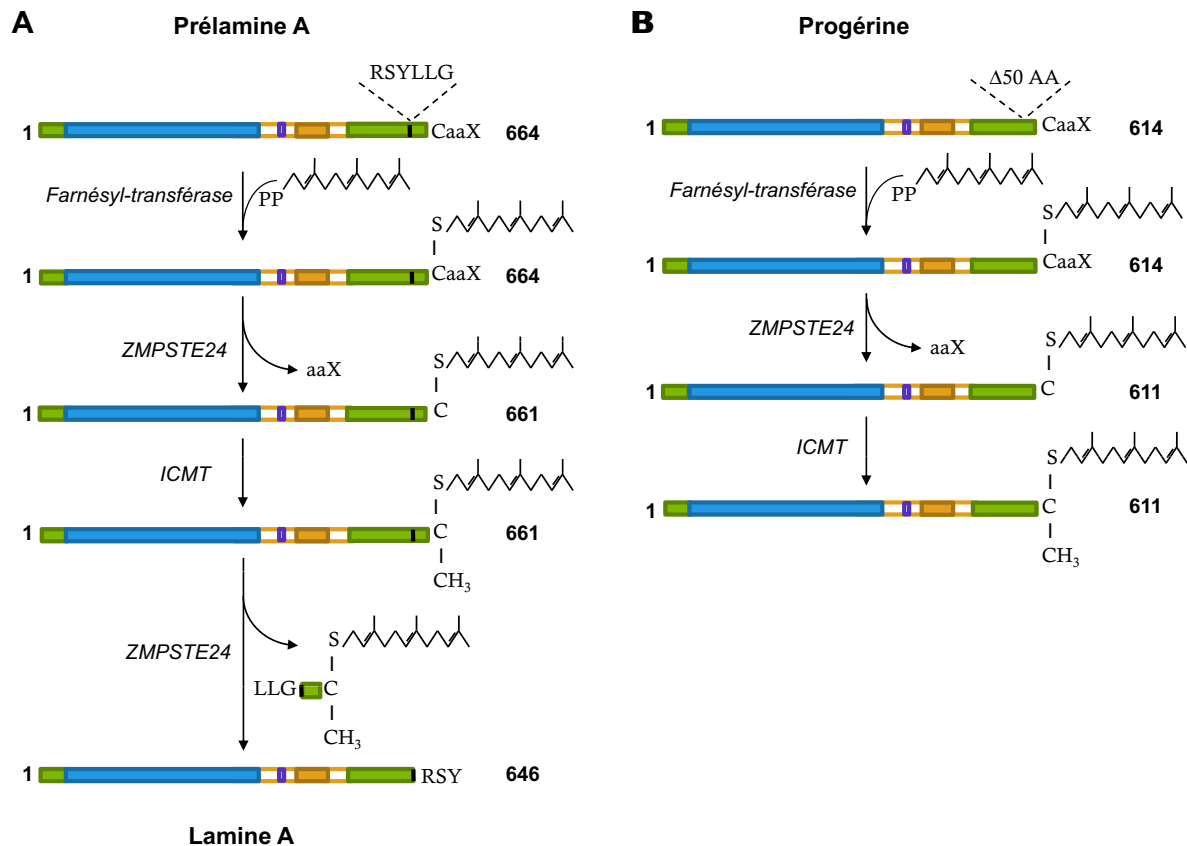


Fig. 2. Maturation de la prélamine A sauvage (A) et mutée (ou progérine) (B). (A) La prélamine A est farnésylée au niveau de la cystéine du motif CaaX par la farnésyl-transférase. L'enzyme ZMPSTE24 clive les 3 derniers résidus de la prélamine A farnésylée. L'isoprénylcystéinecarboxyméthyl-transférase (ou ICMT) transfère un groupement méthyle sur la cystéine farnésylée. Enfin, la ZMPSTE24 clive les 15 derniers acides aminés de la prélamine A farnésylée et méthylée pour donner la lamine A mature. (B) Les prélamines A retrouvées dans les syndromes de vieillissement prématuré ont une délétion de 50 acides aminés (mutations p.G608G ou p.V607V) ou de 90 acides aminés (mutation c.1968+1G>A) emportant le second site de clivage par ZMPSTE24. L'étape de « farnésylation », le premier clivage et la méthylation de la dernière cystéine ont lieu, mais le second clivage ne peut être réalisé et la protéine ainsi générée, appelée progérine, reste farnésylée et méthylée.

d'origine cardiaque (dans environ 50 % des décès, avec ou sans pacemaker) chez les individus porteurs de mutation dans le gène *LMNA* quelle que soit leur laminopathie, comparativement à une population exempte de mutation (Taylor *et al.*, 2003; van Berlo *et al.*, 2005). Dans ce contexte, une étude prospective, réalisée sur 19 patients porteurs de mutation du gène *LMNA* chez qui un défibrillateur avait été implanté, a montré que près de la moitié d'entre eux (8 patients) ont reçu des chocs électriques appropriés du fait d'une tachycardie ventriculaire, démontrant ainsi l'intérêt du défibrillateur dans la prévention de la mort subite d'origine cardiaque dans les laminopathies du muscle strié (Meune *et al.*, 2006).

Plus récemment, des formes congénitales de dystrophie musculaire, liées au gène *LMNA* (ou L-CMD; OMIM #613205) ont été mises en évidence

(Quijano-Roy *et al.*, 2008). Cette pathologie est caractérisée par une faiblesse et une atrophie musculaire avant l'âge de un an, touchant les muscles axiaux et cervico-axiaux. Les muscles proximaux des membres supérieurs et distaux des membres inférieurs sont également touchés. Les patients développent précocement des pieds bots et une rigidité de la colonne vertébrale avec une lordose thoracique. Les rétractions tendineuses se développent plus tardivement au niveau des membres inférieurs, épargnant les coudes. Dans les cas les plus sévères, la faiblesse musculaire sévère conduit à une absence totale de développement moteur. Les autres patients développent un syndrome de « tête tombante » provenant de la perte du contrôle des muscles du cou. Ces derniers acquièrent la marche mais la perdent rapidement, entre l'âge de 2 et 5 ans. L'évolution

de la pathologie conduit au développement rapide d'une atteinte respiratoire, facteur aggravant le plus préoccupant pour la survie des patients. À l'heure actuelle, contrairement aux autres laminopathies touchant les muscles striés, l'atteinte cardiaque ne semble pas être au premier plan et n'a été rapportée que chez les patients les plus âgés de la cohorte.

Laminopathies du tissu adipeux

Elles sont représentées essentiellement par la lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan (ou FPLD; OMIM#151660). Cette pathologie qui se développe à la puberté, est caractérisée par une répartition anormale du tissu adipeux sous-cutané. En effet, celui-ci disparaît progressivement au niveau des membres et du tronc tandis qu'il s'accumule au niveau du cou et du visage. Ce syndrome comporte également des anomalies métaboliques de type insulino-résistance, intolérance au glucose, et souvent le développement d'un diabète de type 2. Les premières mutations hétérozygotes du gène *LMNA* ont été rapportées dans cette pathologie en 2000 par deux groupes (Cao & Hegele, 2000; Shackleton *et al.*, 2000).

Certains cas de syndrome d'insulino-résistance de type A, définis par un syndrome d'ovaires polykystiques avec une hyperandrogénie sévère, un *acanthosis nigricans* et une résistance marquée à l'insuline, sont également liés à une mutation du gène *LMNA* (OMIM#608056) (Young *et al.*, 2005).

Laminopathies du nerf périphérique

Des mutations à l'état homozygote du gène *LMNA* ont été rapportées en 2002, exclusivement dans plusieurs familles consanguines originaires d'Afrique du Nord avec plusieurs individus atteints de neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth autosomique récessive (CMT2B1; OMIM#605588) (De Sandre-Giovannoli *et al.*, 2002). Cette pathologie est caractérisée par une faiblesse et une fonte musculaire, des déformations au niveau des pieds et une abolition des réflexes ostéotendineux. L'exploration électromyographique révèle des vitesses de conduction nerveuse normales ou modérément abaissées alors que la biopsie nerveuse montre une dégénérescence des axones (Chaouch *et al.*, 2003; Tazir *et al.*, 2004).

Syndromes de vieillissement prématuré

De façon assez surprenante, après l'identification de nombreuses pathologies liées à des mutations du gène *LMNA* touchant de manière spécifique certains tissus, des mutations dans ce gène ont été aussi identifiées

dans des pathologies touchant l'organisme de manière systémique et diffuse dans différents syndromes dits de vieillissement prématuré.

Le premier de ces syndromes reliés aux mutations du gène *LMNA* est, en 2002, la dysplasie acromandibulaire (ou MAD; OMIM#248370) (Novelli *et al.*, 2002). Cette pathologie de transmission autosomique récessive est caractérisée par un début précoce, se manifestant par un retard de croissance post-natal, des anomalies crânio-faciales avec un retard de la fermeture des sutures, une ostéolyse au niveau des clavicules, des orteils et des doigts et des anomalies pigmentaires cutanées. Les patients présentent également des troubles métaboliques relativement similaires à ceux observés dans les FPLD, avec de l'insulino-résistance et une lipo-atrophie. Chez certains patients, des anomalies spécifiques des syndromes progéroïdes sont également observés, comme un faciès en « bec d'oiseau », une voie haut-perchée et une alopecie.

Peu de temps après la découverte de mutations dans les MAD, des mutations *LMNA* ont été identifiées dans un autre syndrome de vieillissement prématuré, la progéria de Hutchinson-Gilford (ou HGPS; OMIM#176670) (De Sandre-Giovannoli *et al.*, 2003; Eriksson *et al.*, 2003). Cette maladie, extrêmement rare, apparaît de manière sporadique et est liée à des néomutations hétérozygotes. À la naissance, les enfants ne présentent en général aucun symptôme, mais développent rapidement un retard de croissance sévère avec une insuffisance staturopondérale, une maturation sexuelle incomplète, mais aussi une athérosclérose au niveau de l'aorte, les artères coronaires et cérébrales, de nombreux troubles osseux (ostéoporose généralisée, une atteinte dégénérative des cartilages, ostéolyse claviculaire, phalangienne et de la tête fémorale, retard de fermeture de la fontanelle...) et dentaires ainsi que des rétractions tendineuses. Là aussi, des symptômes assez proches de ceux rencontrés dans les FPLD sont observés avec une lipo-atrophie généralisée et son cortège de troubles métaboliques. Contrairement à ce qui est observé au cours du vieillissement physiologique, le système nerveux central n'est pas touché. D'autre part, ces enfants ne développent pas de cancers. Le décès précoce survient en moyenne vers l'âge de 13 ans, le plus souvent à cause de l'insuffisance coronarienne.

Il existe d'autres syndromes progéroïdes très similaires entre eux, liés à des mutations du gène *LMNA* (LIRLLC, syndrome atypique de Werner (OMIM#277700), ou syndromes progéroïdes atypiques) et récemment regroupés sous le terme de syndromes progéroïdes (Caux *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2003; Garg *et al.*, 2009). Les premiers signes commencent souvent dans la seconde ou la troisième décennie de vie et correspondent à un vieillissement prématuré, une petite taille des patients, des

anomalies cutanées (peau atrophique et ulcérée), un visage caractéristique « en bec d'oiseau », une voix haut perchée, des cheveux fins et grisonnants et une cataracte précoce. Des symptômes additionnels sont fréquemment retrouvés incluant un diabète *mellitus*, une lipo-atrophie, un hypogonadisme, une ostéoporose et ostéosclérose au niveau des doigts, des calcifications des tissus mous, une athérosclérose précoce, des malformations dentaires et des pieds plats (Broers *et al.*, 2006).

Les formes les plus sévères de laminopathies correspondent à une forme d'akinésie fœtale sévère (SFAk) et la dermopathie restrictive (RD; OMIM#275210) dont les mutations dans le gène *LMNA* ont été rapportées respectivement en 2003 (Muchir *et al.*, 2003) et en 2004 (Navarro *et al.*, 2004). La RD est caractérisée par un retard de croissance intra-utérin, une peau rigide et épaisse, une arthrogrypose généralisée, une ostéolyse des clavicules et des extrémités. Le décès survient en période néonatale lié à une détresse pulmonaire. La SFAk, extrêmement rare, n'a été décrite qu'une seule fois. Elle est due à une mutation homozygote du gène *LMNA* identifiée dans une famille dans laquelle plusieurs individus étaient atteints de LGMD1B. L'enfant né prématurément à 30 semaines d'aménorrhée, est décédé d'insuffisance respiratoire peu de temps après. Il présentait une immaturité, une dysmorphie faciale, des rétractions tendineuses sévères des doigts et des orteils, des fractures multiples au niveau des os longs, et une dystrophie musculaire sévère généralisée avec une absence quasi-complète des muscles intercostaux (van Engelen *et al.*, 2005).

Complexité des phénotypes et notion de continuum

Chez les individus porteurs de mutations du gène *LMNA*, il est fréquent de voir l'apparition de signes cliniques appartenant à différents sous-groupes de laminopathies (près de 11 % des mutations *LMNA*). Ainsi, certains patients présentent un phénotype musculaire associé à une lipodystrophie partielle (Garg *et al.*, 2002; van der Kooi *et al.*, 2002), une atteinte des nerfs périphériques (Goizet *et al.*, 2004) ou encore un syndrome de vieillissement prématuré (Kirschner *et al.*, 2005).

Depuis plusieurs années, la notion de continuum semble émerger au sein des laminopathies. En effet, les différents syndromes de vieillissement prématuré peuvent être considérés comme un continuum d'une même pathologie allant des formes congénitales/embryonnaires (RD et SFAk) aux formes tardives de la maladie (MAD) en passant par les formes juvéniles (HGPS). De la même manière, les laminopathies des muscles striés paraissent aussi former un continuum selon la sévérité des atteintes

musculaires squelettiques mais avec des atteintes cardiaques relativement constantes et similaires. Le spectre va des formes les plus sévères congénitales (L-CMD) aux formes les moins sévères correspondant aux cardiopathies isolées (DCM-CD) se développant à l'âge adulte et ne touchant pas les muscles squelettiques, en passant par les formes juvéniles (EDMD) et les formes adultes (LGMD1B).

Les mutations du gène *LMNA*

Devant la très grande hétérogénéité clinique et génétique des laminopathies, nous avons créé une base de données qui recense toutes les mutations publiées du gène *LMNA* et la description du phénotype clinique associé à la mutation, c'est la base de données UMD-*LMNA* (www.umd.be/LMNA/). Cette base est un outil précieux pour explorer les relations phénotype-génotype dans les laminopathies.

Globalement à ce jour, 301 mutations différentes ont été publiées pour le gène *LMNA*, identifiées chez 1559 individus au sein de 721 familles (figure 3). Parmi ces mutations, une grande majorité correspond à des mutations conduisant à des laminopathies des muscles striés (près de 80 % des mutations *LMNA*) (tableau 1). Viennent ensuite les phénotypes chevauchants avec 10,9 % des mutations *LMNA*, les différents syndromes de vieillissement prématurés avec 9,3 % des mutations *LMNA* et les laminopathies du tissu adipeux avec près de 8,6 % des mutations *LMNA*. Les laminopathies du nerf périphérique ne représentent, quant à elles, que 0,3 % des mutations *LMNA*. Tous les types de mutation sont retrouvés (faux-sens, non-sens, délétions et insertions en phase et hors-phase, ainsi que des mutations introniques affectant les sites d'épissage) mais les mutations faux-sens sont très largement majoritaires avec 72,1 % (tableau 1). Les mutations entraînant l'apparition d'un codon STOP prématuré (mutations non-sens et délétion/insertion hors phase) représentent 14 % des mutations du gène *LMNA*. Enfin, les mutations provoquant des épissages anormaux représentent 7,3 % des mutations et les délétions ou insertions en phase 6,6 %.

Physiopathologie des laminopathies des muscles striés

Comme mentionné plus haut, 238 mutations *LMNA*, soit 79,1 % des mutations décrites, conduisent à une atteinte isolée des muscles striés (tableau 1), elles ont été identifiées chez 795 patients, soit plus de 50 % des cas de laminopathies. Parmi les laminopathies des muscles striés, tous les types de mutation sont retrouvés. Cependant les mutations faux-sens et les petites délétions en phase sont largement majoritaires

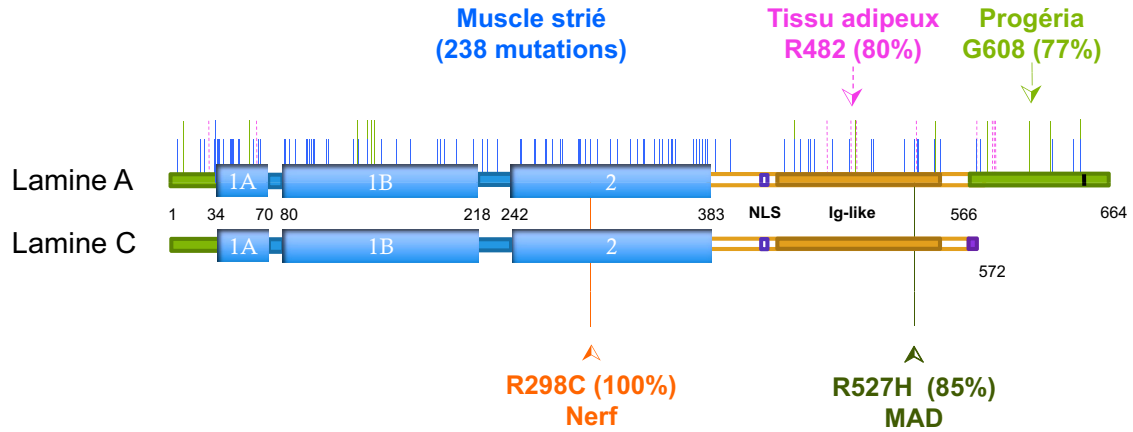


Fig. 3. Répartition des 301 mutations du gène *LMNA* publiées et recensées dans la base de données UMD-*LMNA* en fonction des phénotypes. Les mutations entraînant des laminopathies des muscles striés (L-CMD, EDMD, LGMD1B, DCM-CD), petites barres verticales, sont localisées tout au long de la molécule et représentent 238 mutations différentes. Les mutations entraînant des laminopathies du tissu adipeux, en pointillé, sont retrouvées essentiellement dans les domaines N- et C-terminaux, mais surtout au niveau du domaine *Ig-like* avec un « point chaud » de mutation au niveau du résidu 482 (80 % des patients). Les mutations entraînant des syndromes de vieillissement prématuré (HGPS, RD, SFAk, WS et MAD), grandes barres verticales, sont retrouvées majoritairement dans le domaine en N-terminal et en C-terminal avec un « point chaud » en position 608 (77 % des patients avec HGPS) et un point chaud en position 527 (85 % des patients avec MAD). La mutation entraînant une laminopathie isolée du nerf périphérique correspond à l'unique mutation p.R298C.

Tableau 1. Répartition des différentes mutations connues du gène *LMNA* en fonction des phénotypes. La première ligne du tableau indique le nombre total (et les pourcentages) de mutations différentes publiées pour le gène *LMNA* en fonction du phénotype clinique. (*) Les mutations indiquées dans les chevauchements phénotypiques comptabilisent également des mutations qui sont retrouvées dans des laminopathies sans chevauchement. La répartition du nombre de mutations, en fonction du type de mutation et du phénotype, est indiquée dans les autres lignes. Les pourcentages indiqués entre parenthèses correspondent à la fréquence des différents types de mutations au sein de chaque phénotype clinique.

	Laminopathies des muscles striés		Laminopathies du tissu adipeux		Laminopathies des nerfs périphériques		Syndromes progéroïdes		Chevauchements phénotypiques *		TOTAL	
Nb total de mutations différentes	238	(79,1 %)	26	(8,6 %)	1	(0,3 %)	28	(9,3 %)	33 (8)	(10,9 %)	301	(100 %)
Faux-sens	161	(67,6 %)	24	(92,3 %)	1	(100 %)	25	(89,3 %)	30 (6)	(90,9 %)	217	(72,1 %)
Non-sens	14	(5,9 %)	0	–	0	–	0	–	1 (0)	(3,0 %)	14	(4,7 %)
Délétions/insertions en phase	18	(7,6 %)	1	(3,8 %)	0	–	0	–	2 (1)	(6,1 %)	20	(6,6 %)
Délétions/insertions hors phase	26	(10,9 %)	0	–	0	–	1	(3,6 %)	2 (1)	(6,1 %)	28	(9,3 %)
Mutations d'épissage	19	(8,0 %)	1	(3,8 %)	0	–	2	(7,1 %)	0 (0)	–	22	(7,3 %)

(75,2 %). Les mutations non-sens, les délétions et insertions hors phase conduisant à l'apparition de codons STOP prématurés sont retrouvées dans 16,8 % des laminopathies des muscles striés. Enfin, les mutations introniques affectant les sites d'épissage ne représentent que 8 % des mutations dans ce groupe de laminopathies. De façon intéressante, il est à noter que les mutations non-sens et délétions ou insertions hors-phase, sont spécifiques de ce groupe de laminopathies.

Par ailleurs, contrairement aux autres laminopathies, il n'y a pas de « point chaud » de mutation. Les mutations sont retrouvées tout le long du gène, que l'on regarde les laminopathies du muscle strié en général ou que l'on regarde une pathologie en particulier (EDMD, LGMD1B, DCM-CD ou L-CMD).

Globalement, un grand nombre de mutations conduisant à des atteintes du muscle strié sont considérées comme des mutations altérant

particulièrement la conformation de la protéine. Parmi les mutations faux-sens dans ce groupe de laminopathies, plus de 22 % correspondent à une substitution vers une proline (www.umd.be/LMNA/). Ce type de substitution est connu pour altérer la régularité des structures hélicoïdales, comme celles localisées dans la partie centrale des lamines, nécessaire à leur dimérisation. Ainsi, ce type de mutation entraîne vraisemblablement des anomalies de dimérisation (Wiesel *et al.*, 2008). D'autres mutations observées dans les atteintes du muscle strié, localisées dans le domaine *Ig-like*, ont été montrées comme particulièrement destructurantes. Pour cela, la modélisation 3D du domaine *Ig-like* s'est révélée particulièrement utile (Krimm *et al.*, 2002). Cette étude a ainsi montré l'architecture du domaine, constitué de 9 feuillets β , les résidus localisés à l'intérieur du domaine étant pour la plupart hydrophobes, et certains chargés, sont impliqués dans des ponts hydrogènes ou salins afin de renforcer la structure. Les résidus mutés dans les atteintes du muscle strié concernent uniquement des acides aminés situés à l'intérieur du domaine *Ig-like*. Ils peuvent toucher aussi bien les résidus hydrophobes que les résidus chargés mais conduisent toujours à une déstructuration du domaine. Pour ce qui est des mutations tronquantes (non-sens ou délétions/insertions hors-phase induisant l'introduction d'un codon STOP prématuré), dans les rares cas où l'analyse des protéines lamines A/C a été réalisée dans les tissus des patients, la protéine tronquée n'est pas retrouvée, les ARNs messagers étant vraisemblablement dégradés par le système « *nonsense mediated decay* » (NMD, système qui prend en charge et dégrade une partie des ARNs messagers présentant un STOP prématuré), et conduit donc à une haplo-insuffisance (mutations p.Q6X ou p.Y259X) (Bécane *et al.*, 2000; Muchir *et al.*, 2003, 2006), tandis qu'une protéine tronquée résultant de la mutation intronique c.1609-12T>G, IVS9-12 T>G (p.E536fsX14) a été retrouvée (Renou *et al.*, 2008). Nous pouvons supposer que ces lamines A/C tronquées non dégradées sont incapables de dimériser avec des protéines tronquées ou sauvages pour former la lamina nucléaire, entraînant donc une diminution quantitative de lamines A/C polymérisées sous forme de lamina nucléaire. À l'opposé, ces lamines mutées, assemblées avec les lamines A/C sauvages, peuvent déstabiliser l'ensemble de la lamina nucléaire par un effet dominant négatif.

Pour aller plus loin dans la compréhension des relations phénotype-génotype au sein des laminopathies des muscles striés, une étude relativement récente a fait une corrélation entre le type de mutations, leur localisation et la sévérité de l'atteinte musculaire (Benedetti *et al.*, 2007). Ainsi, les patients ayant une atteinte musculaire précoce ont essentiellement des

mutations faux-sens dans le domaine *Ig-like* et dans le domaine *coil 2A*, tandis que les patients développant les atteintes musculaires tardivement portent plutôt des mutations entraînant un décalage du cadre de lecture et donc un codon STOP prématuré, généralement localisé dans le domaine *coil 2B*.

De manière générale, en altérant la structure même des lamines, les différentes mutations *LMNA* impliquées dans les laminopathies du muscle strié sont probablement responsables d'une faiblesse mécanique de la lamina nucléaire (hypothèse structurale). L'atteinte sélective des muscles striés serait donc expliquée par le rôle crucial des lamines A/C dans la résistance mécanique des tissus musculaires soumis de manière continue et répétée à des contractions et des étirements.

Physiopathologie des laminopathies du tissu adipeux

En ce qui concerne les mutations *LMNA* conduisant à des phénotypes métaboliques, seules des mutations à l'état hétérozygote ont été observées. Elles ont été identifiées chez 267 patients représentant 17 % de l'ensemble des cas de laminopathies. Quatre-vingt pour cent des cas présentent une substitution du même acide aminé, l'arginine en position 482, situé dans le domaine *Ig-like* des lamines A/C. L'arginine peut être mutée en tryptophane (p.R482W), en glutamine (p.R482Q) ou en leucine (p.R482L) (Cao & Hegele, 2000; Shackleton *et al.*, 2000). D'autres mutations *LMNA*, moins fréquentes dans les FPLD, ont été retrouvées au niveau de l'exon 7 codant pour le domaine *Ig-like* (figure 3).

La modélisation 3D du domaine *Ig-like* a montré les différences qui existaient entre des mutations FPLD et des mutations entraînant des atteintes des muscles striés (Krimm *et al.*, 2002). Ainsi, contrairement aux mutations retrouvées dans les atteintes des muscles striés, les mutations conduisant à des FPLD concernent des résidus situés vers l'extérieur du domaine et n'affectent pas sa structure. En revanche, elles conduisent dans tous les cas à une modification de la charge en faisant apparaître une charge positive ou en faisant disparaître une charge négative à la surface du domaine *Ig-like*. Ces modifications de charge sont susceptibles de modifier les interactions avec des partenaires protéiques des lamines A/C.

En lien avec cette observation, différents travaux ont été réalisés afin d'identifier les différents partenaires protéiques des lamines A/C. Parmi ces protéines, le facteur de transcription SREBP-1 est particulièrement intéressant dans le cas des FPLD, ce facteur étant impliqué dans la différenciation du tissu adipeux et le stockage du glucose sous forme

d'acide gras en réponse à l'insuline (Shimano, 2009). Ces travaux ont montré une diminution d'affinité entre SREBP-1 et les lamines A/C portant la mutation classique FPLD (Lloyd *et al.*, 2002). Ces modifications d'affinité entraîneraient ainsi une altération de la voie de signalisation SREBP-1 et de la régulation de ses gènes cibles. Ces observations viennent ainsi renforcer l'hypothèse de régulation génique.

Physiopathologie des mutations *LMNA* conduisant au HGPS

Parmi les 67 patients rapportés ayant une progéria de Hutchinson-Gilford, 77 % sont porteurs de la même mutation hétérozygote c.1824C>T dans l'exon 11. Cette mutation dite « silencieuse » au niveau de la séquence peptidique (p.G608G), active un site cryptique d'épissage, entraînant la production d'un ARN messenger délété des 150 derniers nucléotides de l'exon 11. Cette délétion préserve la phase de lecture sur l'exon 12 et aboutit à la production d'une protéine de 614 acides aminés, appelée progérine, plus petite de 50 acides aminés que la lamine A mature (De Sandre-Giovannoli *et al.*, 2003). Ces 50 acides aminés contiennent le deuxième site de clivage protéolytique reconnu par l'endoprotéase ZMPSTE24. La délétion de ce site de clivage entraîne donc une accumulation de progérine farnésylée et carboxyméthylée (figure 2B).

D'autres mutations, beaucoup plus rares, ont été identifiées chez des patients HGPS. Parmi elles, la mutation c.1822G>A, touchant le même acide aminé en position 608, avec toutefois un changement de la séquence peptidique (p.G608S), contrairement à la mutation « silencieuse » p.G608G (Eriksson *et al.*, 2003) et la mutation c.1821G>A, touchant l'acide aminé précédent et conduisant à la mutation « silencieuse » p.V607V (Moulson *et al.*, 2007). Ces deux mutations, comme la mutation « classique » G608G, induisent la création du même site cryptique d'épissage dans l'exon 11, reconnu avec plus ou moins d'efficacité, et conduisent ainsi à la production de progérine en plus ou moins grande quantité (figure 2B). Enfin, la mutation c.1968+1G>A, retrouvée dans un cas sévère d'HGPS et dans un cas de RD correspond au premier nucléotide de l'intron situé après l'exon 11 dans le pré-ARN messenger (Navarro *et al.*, 2004; Moulson *et al.*, 2007). Ce nucléotide appartient au site normal d'épissage et sa mutation entraîne la délétion complète de l'exon 11 dans l'ARN messenger. La phase de lecture est malgré tout conservée au niveau de l'exon 12 et la traduction de l'ARN aboutit à la production d'une protéine délétée de 90 acides aminés. Cette protéine anormale de 571 acides aminés est, comme la progérine, délétée de son second site de clivage et aboutit donc là aussi à l'accumulation d'une protéine

farnésylée et carboxyméthylée anormale dans les cellules des patients.

Enfin, d'autres mutations responsables de HGPS (c.433G>A et c.1960C>T) ne ne donnent pas lieu à l'accumulation de prélamine A farnésylée (Eriksson *et al.*, 2003; Denecke *et al.*, 2006). La première correspond à une mutation faux-sens entraînant la modification d'une lysine en glutamine (p.E145K). L'impact de cette substitution n'est pas connu (Eriksson *et al.*, 2003). La seconde mutation conduit à l'expression d'une protéine tronquée par l'introduction d'un codon STOP prématuré (p.R654X). Cette protéine, délétée des 11 derniers acides aminés, ne subit pas les différentes étapes de maturation post-traductionnelle. La prélamine A mutée contient donc 7 acides aminés de plus que la lamine A mature en C-terminal (Denecke *et al.*, 2006).

Physiopathologie des mutations *LMNA* conduisant aux autres syndromes progéroïdes

Les mutations *LMNA* retrouvées dans les autres syndromes progéroïdes comprennent 13 mutations différentes, la plus fréquente étant la mutation faux-sens (p.R4L) qui a la particularité de ségréger dans la même famille (Garg *et al.*, 2009). Toutes les autres mutations sont des néomutations avec notamment les mutations c.398G>T (p.R133L) (Caux *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2003; Jacob *et al.*, 2005; Garg *et al.*, 2009) et c.29C>T (p.T10I) (Csoka *et al.*, 2004; Mory *et al.*, 2008; Garg *et al.*, 2009), chacune retrouvée chez 3 patients non apparentés. Bien qu'essentiellement localisées dans le domaine *coil* 1b (7 mutations sur les 13), les mutations sont retrouvées dans tous les domaines des lamines A/C. Aucune des mutations analysées n'a montré l'accumulation de forme immature de lamine A/C (Garg *et al.*, 2009).

Physiopathologie des mutations *LMNA* conduisant aux MAD

En ce qui concerne les MAD, 85 % des patients présentent une mutation à l'état homozygote entraînant des modifications du même résidu (figure 3). Il s'agit de deux mutations c.1580G>A (p.R527H) et c.1579C>T (p.R527C) identifiées respectivement chez 17 et un cas (Novelli *et al.*, 2002; Agarwal *et al.*, 2008). Les seules autres mutations rapportées dans la littérature concernent des nucléotides très proches, c.1585G>A et c.1586C>T et conduisent à la modification de l'acide aminé en position 529 (p.A529V et p.A529T) (Garg *et al.*, 2005; Kosho *et al.*, 2007).

Si la proximité de ces deux résidus est une bonne indication d'un processus pathologique commun dans les MAD, aucune piste physiopathologique n'a encore été identifiée.

Physiopathologie des mutations *LMNA* conduisant à la SFAk

Enfin, une mutation *LMNA* à l'état homozygote a été mise en évidence dans le syndrome de vieillissement prématuré le plus sévère : la SFAk (van Engelen *et al.*, 2005). La mutation responsable, p.Y259X (c.777T>A) conduisant à un codon STOP prématuré, avait déjà été identifiée chez des porteurs hétérozygotes présentant un phénotype LGMD1B. Des analyses moléculaires menées sur les fibroblastes de peau de l'enfant et des parents ont montré l'absence complète de lamines A/C chez l'enfant porteur homozygote (Muchir *et al.*, 2003).

Physiopathologie des mutations dans les CMT2B1

À l'heure actuelle, une seule mutation du gène *LMNA* est connue pour être responsable du phénotype CMT2B1. Il s'agit de la mutation c.892C>T se traduisant par la substitution de l'arginine en position 298 par une cystéine (p.R298C). Les individus développant la maladie en sont porteurs à l'état homozygote (De Sandre-Giovannoli *et al.*, 2002).

Dans ce syndrome, comme pour les MAD, aucune piste physiopathologique n'émerge de l'analyse moléculaire.

Remarques complémentaires sur les mutations *LMNA*

Les mutations décrites ci-dessus correspondent principalement aux situations les plus fréquentes, mais de nombreuses « exceptions » existent et viennent encore compliquer la compréhension des relations phénotype-génotype dans les laminopathies.

Variabilité du phénotype

En effet, il existe une forte variabilité inter et intrafamiliale pour une même mutation *LMNA*, et ce essentiellement au sein des laminopathies du muscle strié. Ainsi, par exemple, la mutation p.E358K est observée chez des patients atteints de dystrophie musculaire à l'âge adulte (LGMD1B), tandis que d'autres patients présentent des formes précoces (EDMD) ou encore des formes congénitales (L-CMD) d'atteinte des muscles striés (Mercuri *et al.*, 2004). Cette variabilité clinique est également observée au sein d'une même famille, avec certains individus développant une atteinte musculaire et cardiaque de type EDMD ou LGMD1B, tandis que chez d'autres individus, seuls le phénotype cardiaque se manifeste à l'âge adulte (Bécane *et al.*, 2000; Bonne *et al.*, 2000; Brodsky *et al.*, 2000).

De plus, parmi les mutations du gène *LMNA* identifiées et conduisant à une laminopathie clairement définie, 25 ont également été rapportées chez des patients présentant un chevauchement phénotypique (tableau 1). À l'extrémité de cette variabilité clinique, il existe un certain nombre de cas où une non-pénétrance de la mutation a été observée chez certains individus de familles atteintes (Vytopil *et al.*, 2002). L'article publié par Doh et collaborateurs représente également une exception à plus d'un titre (Doh *et al.*, 2009). Cette publication rapporte une délétion hors phase du nucléotide en position 506 chez une patiente atteinte de syndrome progéroïde atypique, ce qui constituerait ainsi la première délétion hors-phase n'entraînant pas une cardiopathie isolée. Cependant, la mère et la sœur, non atteintes, présentent une délétion du nucléotide suivant, en position 507. Il est très surprenant que dans cette famille, les nucléotides délétés séparément soient deux nucléotides consécutifs, l'un pathogène et l'autre non. Dans le cadre des laminopathies, cet article présente donc pour la première fois une délétion hors phase du gène *LMNA* sans conséquence phénotypique.

Pour expliquer la variabilité de l'atteinte musculaire chez les individus porteurs d'une même mutation, l'effet de gènes modificateurs est fortement suspecté. Des analyses de liaison, réalisées sur l'une de ces familles, ont montré une liaison avec une région du chromosome 2 (Granger *et al.*, 2011). Malheureusement, cette étude n'a pas encore permis d'identifier spécifiquement ce gène modificateur.

Complexité des relations phénotype-génotype

Si l'association d'un mécanisme physiopathologique à une laminopathie ou groupe de laminopathies est séduisante, de nombreuses observations montrent que dans tous les types de laminopathies, les trois hypothèses physiopathologiques (toxicité cellulaire, impact sur la résistance cellulaire ou sur l'interaction des partenaires protéiques) sont probablement en jeu.

Ainsi, si la plupart des cas de vieillissement prématuré présentent une accumulation de prélamine A farnésylée et carboxyméthylée, un certain nombre d'observations semble indiquer que des mécanismes physiopathologiques différents aboutissent au même phénotype. En effet, différentes mutations *LMNA* ont été observées chez des individus HGPS, sans accumulation de ces formes anormales. Ces mutations correspondent à des mutations dominantes (voir Physiopathologie des mutations *LMNA* conduisant au HGPS), mais aussi à des mutations récessives (homozygotes ou hétérozygotes composites) du gène *LMNA*. À l'état hétérozygote, ces dernières sont retrouvées chez des individus asymptomatiques ou présentant d'autres

laminopathies (FPLD, EDMD pour l'essentiel) (Cao *et al.*, 2003; Plasilova *et al.*, 2004; Verstraeten *et al.*, 2006; Liang *et al.*, 2009). De plus, une accumulation de prélamine A farnésylée a également été observée dans les tissus de patients FPLD (Capanni *et al.*, 2005).

Par ailleurs, l'étude *in vitro* décrivant la diminution d'interaction entre SREBP-1 et les lamines A/C porteuses de mutations FPLD, a également montré que la diminution d'interaction était encore plus forte pour des lamines A/C affectées d'une mutation responsable d'EDMD (Lloyd *et al.*, 2002).

Apport des animaux transgéniques dans les études physiopathologiques

Afin de mieux comprendre toute la complexité des laminopathies, le recours à des animaux transgéniques s'est avéré nécessaire. La grande homologie des séquences nucléotidiques entre l'homme et la souris a permis de développer des modèles murins reproduisant les mutations *LMNA* identifiées chez les patients par le système de recombinaison homologue. Dans la grande majorité des cas, le phénotype développé par la souris ressemble aux symptômes cliniques des patients. Ces modèles sont également indispensables pour tester de potentielles approches thérapeutiques avant de les envisager chez l'Homme.

Les souris invalidées pour le gène *Lmna*

La publication du premier modèle, les souris *Lmna*^{-/-}, invalidées pour l'expression des lamines A/C, est concomitante de l'identification de la première mutation du gène *LMNA* chez des individus atteints d'EDMD (Bonne *et al.*, 1999; Sullivan *et al.*, 1999). Ces souris développent un retard de croissance post-natal et présentent des signes de dystrophie musculaire (Sullivan *et al.*, 1999), ainsi qu'une dysfonction et une dilatation cardiaque entre 4 et 6 semaines (Nikolova *et al.*, 2004) conduisant au décès précoce des souris vers 8 semaines. Une réduction du tissu adipeux et une hypoglycémie ont été aussi notées à 4 semaines (Cutler *et al.*, 2002). Ces souris montrent également des signes de neuropathies (De Sandre-Giovannoli *et al.*, 2002) et reproduisent la presque totalité des atteintes tissulaires observées chez l'homme.

Les souris *Lmna*^{+/-} constituent un modèle d'haploinsuffisance des lamines A/C puisqu'elles n'expriment que 50 % du taux normal de lamine A/C. En corrélation avec les hypothèses tirées de l'étude des relations génotype/phénotype chez les patients, ces souris développent une cardiomyopathie dilatée (Wolf *et al.*, 2008).

D'autres études réalisées sur ces souris (*Lmna*^{-/-} ou *Lmna*^{+/-}) ou sur des cellules qui en sont issues ont montré l'importance des lamines A/C dans

la résistance mécanique des cellules et des tissus à l'étirement (Lammerding *et al.*, 2004; Nikolova *et al.*, 2004) ainsi que le rôle crucial des lamines A/C dans le contrôle du cycle cellulaire (Frock *et al.*, 2006) notamment en séquestrant la protéine Rb lors de la différenciation des cellules musculaires (Mariappan *et al.*, 2005; Markiewicz *et al.*, 2005).

Malgré toutes les informations apportées par ce modèle murin, l'absence totale ou partielle de lamine A/C ne permet pas de reproduire l'intégralité des mécanismes physiopathologiques liés à un potentiel effet dominant négatif des protéines mutées. À l'heure actuelle, seuls des modèles murins pour les syndromes de vieillissement prématuré et pour les laminopathies du muscle strié ont été rapportés dans la littérature et différentes approches pharmaceutiques ont été tentées.

Modèle murin « progéria »

La création de lignées de souris « progéria » s'est révélée plus compliquée qu'attendu, les sites d'épissage reconnus étant différents chez l'Homme et chez la souris. La première lignée de souris progeria créée correspond en fait à des souris *Zmpste24*^{-/-}, invalidées pour l'enzyme de clivage de la prélamine A, *Zmpste24*. Ces souris ont 100 % de prélamine A et 0 % de lamine A mature. Elles développent un phénotype sévère et meurent prématurément autour de l'âge de 20 semaines (Bergo *et al.*, 2002; Pendas *et al.*, 2002). Le rôle toxique joué par l'accumulation de prélamine A a été démontré en croisant ces souris avec les souris *Lmna*^{+/-}. Les souris *Zmpste24*^{-/-}; *Lmna*^{+/-} ont une expression de prélamine A réduite de 50 % par rapport aux souris *Zmpste24*^{-/-}. Elles n'expriment toujours pas de lamine A mature. Ces souris ne développent pas les phénotypes pathologiques observés chez les souris *Zmpste24*^{-/-}, montrant ainsi que la toxicité est obtenue au-delà d'un certain seuil d'expression de la prélamine A (Fong *et al.*, 2004).

Ce rôle toxique de l'accumulation de prélamine A dans les cellules est en partie lié à un défaut de recrutement de facteurs de réparation de l'ADN au niveau des sites endommagés par la prélamine A (Liu *et al.*, 2005). D'autre part, l'accumulation de prélamine A s'accompagne d'une activation de la voie de signalisation p53, entraînant une sénescence prématurée chez les souris et dans les fibroblastes en culture (Varela *et al.*, 2005). Ainsi, un certain nombre des anomalies observées chez les souris *Zmpste24*^{-/-} sont amoindries si les souris sont aussi déficientes pour p53 (souris *Zmpste24*^{-/-}; *P53*^{-/-}).

Étant donné les effets toxiques de la prélamine A, l'approche thérapeutique la plus évidente consistait à réduire la quantité de prélamine A farnésylée dans les

cellules. Ainsi, les souris *Zmpste24*^{-/-} ont été traitées avec des inhibiteurs spécifiques de la voie de synthèse du farnésyl. Plusieurs composés ont été testés, notamment les inhibiteurs de la farnésyl-transférase (ou FTI) (Mallampalli *et al.*, 2005). Si ces inhibiteurs conduisent bien à une diminution de prélamine A farnésylée et une diminution des anomalies nucléaires dans les cellules, ils entraînent aussi l'accumulation de prélamine A géranyl-géranylée qui s'avère également toxique pour les cellules (Varela *et al.*, 2008). En revanche, l'utilisation combinée de deux inhibiteurs d'enzymes plus en amont dans la chaîne de synthèse du groupement farnésyl (les statines utilisées contre la 3-Hydroxy 3-MéthylGlutaryl-CoA réductase et les amino-bisphosphonates utilisées contre la farnésyl PP synthase) se sont avérés plus efficaces aussi bien pour réduire la quantité de prélamine A farnésylée et le nombre de noyaux anormaux que pour améliorer le phénotype et la durée de vie des animaux *Zmpste24*^{-/-} traités (Varela *et al.* 2008). À la suite de ces résultats particulièrement encourageants chez les souris, un essai thérapeutique utilisant la pravastatine et l'acide zolédronique vient d'être lancé sur une cohorte de patients HGPS en Europe (www.afm-telethon.fr/la-recherche/essais-therapeutiques/projets-et-essais-en-cours/progeria).

Modèle murin avec atteintes musculaires

Le premier modèle de recombinaison homologue créé, reproduisant une laminopathie des muscles striés, correspond aux souris *Lmna*^{H222P/H222P}. À l'état hétérozygote, cette mutation est responsable d'une atteinte musculaire squelettique et cardiaque de type EDMD chez l'Homme. Chez la souris, on observe le développement progressif d'une dystrophie musculaire et d'une pathologie cardiaque caractérisée par une dilatation ventriculaire et des troubles du rythme (Arimura *et al.*, 2005).

Des analyses transcriptomiques réalisées sur ces souris ont mis en évidence l'activation anormale des voies de signalisation Erk et Jnk dans le cœur des souris *Lmna*^{H222P/H222P} avant même l'apparition des premiers signes de pathologie cardiaque (Muchir *et al.*, 2007). L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de ces deux voies de signalisation à ce stade « pré-symptomatique » pendant deux mois empêche le développement de la cardiopathie (Muchir *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2010) et freine la progression de cardiomyopathies chez les souris symptomatiques (Wu *et al.*, 2011).

Conclusions

Le gène *LMNA* est tout à fait unique de par le nombre de mutations différentes observées et surtout par

l'extrême diversité des pathologies que ces mutations engendrent. La complexité des relations phénotype-génotype est encore augmentée par le chevauchement des phénotypes chez certains patients et par la variabilité du phénotype résultant d'une même mutation.

Malgré cela, un certain nombre de mécanismes physiopathologiques commence à émerger et permet déjà de tester des molécules pour leur potentiel thérapeutique dans la progéria d'Hutchinson-Gilford associée à une accumulation de prélamine A anormale.

Il est intéressant de noter que pour toutes ces pathologies, des mutations dans d'autres gènes peuvent aussi être impliquées. Ainsi, dans les atteintes des muscles striés de type EDMD, des mutations du gène *EMD* codant l'émerine, du gène *FHL1* codant les protéines FHL1 peuvent donner des atteintes similaires aux mutations *LMNA* (Bione *et al.*, 1994; Gueneau *et al.*, 2009). Il en est de même pour les atteintes du tissu adipeux (mutations dans le gène *PPARG*, Semple *et al.*, 2006), les neuropathies axonales autosomiques récessives (mutations au niveau des gènes *MED25* et *GDAP1*, Cuesta *et al.*, 2002; Mikesova *et al.*, 2005) et les syndromes de vieillissement prématuré (mutations des gènes *RECQL2* dans les syndromes de Werner, Yu *et al.*, 1996 et de *ZMPSTE24* pour les dermopathies restrictives, Navarro *et al.*, 2004 et les MAD, Agarwal *et al.*, 2003).

Une partie des solutions viendra vraisemblablement de l'étude parallèle des voies et mécanismes contrôlés par ces gènes dont les mutations sont responsables de phénotypes similaires à certaines laminopathies, impliquant vraisemblablement des mécanismes physiopathologiques communs.

Références

- Agarwal A.K., Fryns J.P., Auchus R.J., Garg A., Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet*, 2003, 12, 1995–2001.
- Agarwal A.K., Kazachkova I., Ten S., Garg A., Severe mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy and progeria in a young girl with a novel homozygous Arg527Cys LMNA mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93, 4617–4623.
- Arimura T., Helbling-Leclerc A., Massart C., Varnous S., Niel F., Lacene E., Fromes Y., Toussaint M., Mura A.M., Keller D.I., Amthor H., Isnard R., Malissen M., Schwartz K., Bonne G., Mouse model carrying H222P-*Lmna* mutation develops muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy similar to human striated muscle laminopathies. *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 155–169.
- Bécane H.-M., Bonne G., Varnous S., Muchir A., Ortega V., Hammouda E.H., Urtizberea J.-A., Lavergne T., Fardeau M., Eymard B., Weber S., Schwartz K., Duboc

- D., High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23, 1661–1666.
- Ben-Harush K., Wiesel N., Frenkiel-Krispin D., Moeller D., Soreq E., Aebi U., Herrmann H., Gruenbaum Y., Medalia O., The supramolecular organization of the *C. elegans* nuclear lamin filament. *J Mol Biol*, 2009, 386, 1392–1402.
- Benedetti S., Menditto I., Degano M., Rodolico C., Merlini L., D'Amico A., Palmucci L., Berardinelli A., Pegoraro E., Trevisan C.P., Morandi L., Moroni I., Galluzzi G., Bertini E., Toscano A., Olive M., Bonne G., Mari F., Caldara R., Fazio R., Mammì I., Carrera P., Toniolo D., Comi G., Quattrini A., Ferrari M., Previtalli S.C., Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients. *Neurology*, 2007, 69, 1285–1292.
- Bergo M.O., Gavino B., Ross J., Schmidt W.K., Hong C., Kendall L.V., Mohr A., Meta M., Genant H., Jiang Y., Wisner E.R., van Bruggen N., Carano R.A.D., Michaelis S., Griffey S.M., Young S.G., Zmpste24 deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness, and a prelamin A processing defect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 13049–13054.
- Bione S., Maestrini E., Rivella S., Manchini M., Regis S., Romei G., Toniolo D., Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet*, 1994, 8, 323–327.
- Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S., Bécane H., Hammouda E.H., Merlini L., Muntoni F., Greenberg C.R., Gary F., Urtizberea J.A., Penisson-Besnier I., Muntoni F., Merlini L., Toniolo D., Duboc D., Fardeau M., Schwartz K., Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet*, 1999, 21, 285–288.
- Bonne G., Mercuri E., Muchir A., Urtizberea A., Bécane H.M., Reça D., Merlini L., Wehnert M., Boor R., Reuner U., Vorgerd M., Wicklein E.M., Eymard B., Duboc D., Penisson-Besnier I., Cuisset J.M., Ferrer X., Desguerre I., Lacombe D., Bushby K., Pollitt C., Toniolo D., Fardeau M., Schwartz K., Muntoni F., Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol*, 2000, 48, 170–180.
- Brodsky G.L., Muntoni F., Miocic S., Sinagra G., Sewry C., Mestroni L., Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation*, 2000, 101, 473–476.
- Broers J., Ramaekers F., Bonne G., Ben Yaou R., Hutchison C., The nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiological Rev*, 2006, 86, 967–1008.
- 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.
- Cao H., Hegele R., *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.
- Capanni C., Mattioli E., Columbaro M., Lucarelli E., Parnaik V.K., Novelli G., Wehnert M., Cenni V., Maraldi N.M., Squarzoni S., Giovanna Lattanzi G., Altered pre-lamin A processing is a common mechanism leading to lipodystrophy. *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 1489–1502.
- Caux F., Dubosclard E., Lascols O., Buendia B., Chazouillères O., Cohen A., Courvalin J.C., Laroche L., Capeau J., Vigouroux C., Christin-Maitre S., 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, 1006–1013.
- Chaouch M., Allal Y., De Sandre-Giovannoli A., Vallat J.M., Amer-el-Khedoud A., Kassouri N., Chaouch A., Sindou P., Hammadouche T., Tazir M., Levy N., Grid D., The phenotypic manifestations of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth due to a mutation in Lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13, 60–67.
- Chen L., Lee L., Kudlow B., Dos Santos H., Sletvold O., Shafeghati Y., Botha E., Garg A., Hanson N., Martin G.M., Mian I.S., Kennedy B.K., Oshima J., *LMNA* mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*, 2003, 362, 440–445.
- Csoka A.B., Cao H., Sammak P.J., Constantinescu D., Schatten G.P., Hegele R.A., Novel lamin A/C gene (*LMNA*) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet*, 2004, 41, 304–308.
- Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T., Garcia-Planells J., Chumillas M.J., Mayordomo F., LeGuern E., Marin I., Vilchez J.J., Palau F., The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet*, 2002, 30, 22–25.
- Cutler D.A., Sullivan T., Marcus-Samuels B., Stewart C.L., Reitman M.L., Characterization of adiposity and metabolism in *Lmna*-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291, 522–527.
- De Sandre-Giovannoli A., Chaouch M., Kozlov S., Vallat J.M., Tazir M., Kassouri N., Szeppetowski P., Hammadouche T., Vandenberghe A., Stewart C.L., Grid D., Levy N., 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.
- De Sandre-Giovannoli A., Bernard R., Cau P., Navarro C., Amiel J., Boccacio I., Lyonnet S., Stewart C.L., Munnich A., Le Merrer M., Lévy N., Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*, 2003, 300, 2055.
- Denecke J., Brune T., Feldhaus T., Robenek H., Kranz C., Auchus R.J., Agarwal A.K., Marquardt T., A homozygous ZMPSTE24 null mutation in combination with

- a heterozygous mutation in the *LMNA* gene causes Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS): insights into the pathophysiology of HGPS. *Hum Mutat*, 2006, 27, 524–531.
- Doh Y.J., Kim H.K., Jung E.D., Choi S.H., Kim J.G., Kim B.W., Lee I.K., Novel *LMNA* gene mutation in a patient with Atypical Werner's Syndrome. *Korean J Intern Med*, 2009, 24, 68–72.
- Emery A.E.H., Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a 40 year retrospective. *Neuromusc Disord*, 2000, 10, 228–232.
- Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B., Glynn M.W., Singer J., Scott L., Erdos M.R., Robbins C.M., Moses T.Y., Berglund P., Dutra A., Pak E., Durkin S., Csoka A.B., Boehnke M., Glover T.W., Collins F.S., Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 2003, 25, 25.
- Fatkin D., MacRae C., Sasaki T., Wolff M.R., Porcu M., Frenneaux M., Atherton J., Vidaillet H.J., Spudich S., De Girolami U., Seidman J.G., Seidman C.E., Muntoni F., Muehle G., Johnson W., McDonough B., 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, 1715–1724.
- Fong L.G., Ng J.K., Meta M., Cote N., Yang S.H., Stewart C.L., Sullivan T., Burghardt A., Majumdar S., Reue K., Bergo M.O., Young S.G., Heterozygosity for *LMNA* deficiency eliminates the progeria-like phenotypes in *Zmpste24*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 18111–18116.
- Frock R.L., Kudlow B.A., Evans A.M., Jameson S.A., Hauschka S.D., Kennedy B.K., Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*, 2006, 20, 486–500.
- Garg A., Speckman R.A., Bowcock A.M., 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, 549–555.
- Garg A., Cogulu O., Ozkinay F., Onay H., Agarwal A.K., A Novel Homozygous Ala529Val *LMNA* mutation in Turkish Patients with Mandibuloacral Dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 5259–5265.
- Garg A., Subramanyam L., Agarwal A.K., Simha V., Levine B., D'Apice M.R., Novelli G., Crow Y., Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense *LMNA* mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94, 4971–4983.
- Goizet C., Ben Yaou R., Demay L., Richard P., Bouillot S., Rouanet M., Hermosilla E., Le Masson G., Lagueny A., Bonne G., Ferrer X., 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.
- Granger B., Gueneau L., Drouin-Garraud V., Pedergnana V., Gagnon F., Ben Yaou R., Tezenas du Montcel S., Bonne G., Modifier locus of the skeletal muscle involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Genet*, 2011, 129, 149–159.
- Gueneau L., Bertrand A.T., Jais J.P., Salih M.A., Stojkovic T., Wehnert M., Hoeltzenbein M., Spuler S., Saitoh S., Verschuere A., Tranchant C., Beuvin M., Lacene E., Romero N.B., Heath S., Zelenika D., Voit T., Eymard B., Ben Yaou R., Bonne G., Mutations of the *FHL1* gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*, 2009, 85, 338–353.
- Jacob K.N., Baptista F., dos Santos H.G., Oshima J., Agarwal A.K., Garg A., Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with atypical Werner's syndrome due to heterozygous Arg133Leu lamin A/C mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 6699–6706.
- Kirschner J., Brune T., Wehnert M., Denecke J., Wasner C., Feuer A., Marquardt T., Ketelsen U.P., Wieacker P., Bonnemann C.G., Korinthenberg R., p.S143F mutation in lamin A/C: a new phenotype combining myopathy and progeria. *Ann Neurol*, 2005, 57, 148–151.
- Kosho T., Takahashi J., Momose T., Nakamura A., Sakurai A., Wada T., Yoshida K., Wakui K., Suzuki T., Kasuga K., Nishimura G., Kato H., Fukushima Y., Mandibuloacral dysplasia and a novel *LMNA* mutation in a woman with severe progressive skeletal changes. *Am J Med Genet*, 2007, 143A, 2598–2603.
- Krimm I., Ostlund C., Gilquin B., Couprie J., Hossenlopp P., Mornon J.P., Bonne G., Courvalin J.C., Worman H.J., Zinn-Justin S., The *Ig-like* structure of the C-terminal domain of lamin a/c, mutated in muscular dystrophies, cardiomyopathy, and partial lipodystrophy. *Structure (Camb)*, 2002, 10, 811–823.
- Lammerding J., Schulze P.C., Takahashi T., Kozlov S., Sullivan T., Kamm R.D., Stewart C.L., Lee R.T., Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*, 2004, 113, 370–378.
- Liang L., Zhang H., Gu X., Homozygous *LMNA* mutation R527C in atypical Hutchinson-Gilford progeria syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance. *Acta Paediatr*, 2009, 98, 1365–1368.
- Liu B., Wang J., Chan K.M., Tjia W.M., Deng W., Guan X., Huang J.D., Li K.M., Chau P.Y., Chen D.J., Pei D., Pendas A.M., Cadinanos J., Lopez-Otin C., Tse H.F., Hutchison C., Chen J., Cao Y., Cheah K.S., Tryggvason K., Zhou Z., Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nat Med*, 2005, 11, 780–785.
- Lloyd D.J., Trembath R.C., Shackleton S., A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet*, 2002, 11, 769–777.
- Mallampalli M.P., Huyer G., Bendale P., Gelb M.H., Michaelis S., Inhibiting farnesylation reverses the nuclear morphology defect in a HeLa cell model for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 14416–14421.

- Mariappan I., Parnaik V.K., Sequestration of pRb by cyclin D3 causes intranuclear reorganization of lamin A/C during muscle cell differentiation. *Mol Biol Cell*, 2005, 16, 1948–1960.
- Markiewicz E., Ledran M., Hutchison C.J., Remodelling of the nuclear lamina and nucleoskeleton is required for skeletal muscle differentiation in vitro. *J Cell Sci*, 2005, 118, 409–420.
- Mercuri E., Poppe M., Quinlivan R., Messina S., Kinali M., Demay L., Bourke J., Richard P., Sewry C., Pike M., Bonne G., Muntoni F., Bushby K., Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin A/C gene: from congenital onset with severe phenotype to milder classic emery-dreifuss variant. *Arch Neurol*, 2004, 61, 690–694.
- Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F., Bonne G., Pinto Y.M., Duboc D., Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*, 2006, 354, 209–210.
- Mikesova E., Huhne K., Rautenstrauss B., Mazanec R., Barankova L., Vyhnaek M., Horacek O., Seeman P., Novel EGR2 mutation R359Q is associated with CMT type 1 and progressive scoliosis. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15, 764–767.
- Mory P.B., Crispim F., Kasamatsu T., Gabbay M.A., Dib S.A., Moises R.S., Atypical generalized lipodystrophy and severe insulin resistance due to a heterozygous *LMNA* p.T10I mutation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52, 1252–1256.
- Moulson C.L., Fong L.G., Gardner J.M., Farber E.A., Go G., Passariello A., Grange D.K., Young S.G., Miner J.H., Increased progerin expression associated with unusual *LMNA* mutations causes severe progeroid syndromes. *Hum Mutat*, 2007, 28, 882–889.
- Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J., van Meegen M., Baas F., Bolhuis P.A., de Visser M., Schwartz K., 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.
- Muchir A., van Engelen B.G., Lammens M., Mislow J.M., McNally E., Schwartz K., Bonne G., Nuclear envelope alterations in fibroblasts from LGMD1B patients carrying nonsense Y259X heterozygous or homozygous mutation in lamin A/C gene. *Exp Cell Res*, 2003, 291, 352–362.
- Muchir A., Massart C., van Engelen B.G., Lammens M., Bonne G., Worman H.J., Proteasome-mediated degradation of integral inner nuclear membrane protein emerin in fibroblasts lacking A-type lamins. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351, 1011–1017.
- Muchir A., Pavlidis P., Decostre V., Herron A.J., Arimura T., Bonne G., Worman H.J., Activation of MAPK pathways links *LMNA* mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Clin Invest*, 2007, 117, 1282–1293.
- Muchir A., Shan J., Bonne G., Lehnart S.E., Worman H.J., Inhibition of extracellular signal-regulated kinase signaling to prevent cardiomyopathy caused by mutation in the gene encoding A-type lamins. *Hum Mol Genet*, 2009, 18, 241–247.
- Navarro C., De Sandre-Giovannoli A., Bernard R., Boccaccio I., Boyer A., Geneviève D., Hadj-Rabia S., Gaudy-Marqueste C., Smith H.S., Vabres P., Faivre L., Verloes A., Van Essen T., Flori E., Hennekam R., Beemer F.A., Laurent N., Le Merrer M., Cau P., Lévy N., Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganisation and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet*, 2004, 13, 2493–2503.
- Navarro C.L., Cau P., Lévy N., Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet*, 2006, 15 Spec. No 2, R151–161.
- Nikolova V., Leimena C., McMahon A.C., Tan J.C., Chandar S., Jogia D., Kesteven S.H., Michalick J., Otway R., Verheyen F., Rainer S., Stewart C.L., Martin D., Feneley M.P., Fatkin D., Defects in nuclear structure and function promote dilated cardiomyopathy in lamin A/C-deficient mice. *J Clin Invest*, 2004, 113, 357–369.
- Novelli G., Muchir A., Sangiulo F., Helbling-Leclerc A., Rosaria d'Apice M., Massart C., Capon F., Sbraccia P., Federici M., Lauro R., Tudisco C., Pallota R., Scarano G., Dallapiccola B., Merlini L., Bonne G., Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in *LMNA* encoding lamins A/C. *Am J Hum Genet*, 2002, 71, 426–431.
- Pendas A.M., Zhou Z., Cadinanos J., Freije J.M., Wang J., Hultenby K., Astudillo A., Wernerson A., Rodriguez F., Tryggvason K., Lopez-Otin C., Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in Zmpste24 metalloproteinase-deficient mice. *Nat Genet*, 2002, 31, 94–99.
- Plasilova M., Chattopadhyay C., Pal P., Schaub N.A., Buechner S.A., Mueller H., Miny P., Ghosh A., Heinemann K., Homozygous missense mutation in the lamin A/C gene causes autosomal recessive Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Genet*, 2004, 41, 609–614.
- Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bonnemann C.G., Jeannot P.Y., Colomer J., Clarke N.F., Cuisset J.M., Roper H., De Meirleir L., D'Amico A., Ben Yaou R., Nascimento A., Barois A., Demay L., Bertini E., Ferreira A., Sewry C.A., Romero N.B., Monique Ryan M., Muntoni F., Guicheney P., Richard P., Bonne G., Estournet B., *De novo Lmna* mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 2008, 64, 177–186.
- Renou L., Stora S., Yaou R.B., Volk M., Sinkovec M., Demay L., Richard P., Peterlin B., Bonne G., Heart-hand syndrome of Slovenian type: a new kind of laminopathy. *J Med Genet*, 2008, 45, 666–671.
- Semple R.K., Chatterjee V.K., O'Rahilly S., PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest*, 2006, 116, 581–589.
- Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N., Evans R., Niermeijer M.F., Singh B.M., Schmidt H., Brabant G.,

- Kumar S., Durrington P.N., Gregory S., O’Rahilly S., Trembath R.C., *LMNA*, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nature Genet*, 2000, 24, 153–156.
- Shimano H., SREBPs: physiology and pathophysiology of the SREBP family. *FEBS J*, 2009, 276, 616–621.
- Sullivan T., Escalante-Alcalde D., Bhatt H., Anver M., Bhat N., Nagashima K., Stewart C.L., Burke B., Loss of A-type Lamin Expression Compromises Nuclear Envelope Integrity Leading to Muscular Dystrophy. *J Cell Biol*, 1999, 147, 913–920.
- Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G., Robinson M.L., Robertson A.D., Carniel E., Di Lenarda A., Bohlmeier T.J., Ferguson D.A., Brodsky G.L., Boucek M.M., Lascor J., Moss A.C., Li W.L., Stetler G.L., Muntoni F., Bristow M.R., Mestroni L., Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41, 771–780.
- Tazir M., Azzedine H., Assami S., Sindou P., Nouioua S., Zemmourri R., Hamadouche T., Chaouch M., Feingold J., Vallat J.M., Leguern E., Grid D., Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. *Brain*, 2004, 127, 154–163.
- van Berlo J.H., de Voogt W.G., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., Bonne G., Yaou R.B., Duboc D., Rossenbacker T., Heidebuchel H., de Visser M., Crijns H.J., Pinto Y.M., 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.
- van der Kooi A.J., Bonne G., Eymard B., Duboc D., Talim B., Van der Valk M., Reiss P., Richard P., Demay L., Merlini L., Schwartz K., Busch H.F., de Visser M., Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology*, 2002, 59, 620–623.
- van Engelen B.G., Muchir A., Hutchison C.J., van der Kooi A.J., Bonne G., Lammens M., The lethal phenotype of a homozygous nonsense mutation in the lamin A/C gene. *Neurology*, 2005, 64, 374–376.
- Varela I., Cadinanos J., Pendas A.M., Gutierrez-Fernandez A., Folgueras A.R., Sanchez L.M., Zhou Z., Rodriguez F.J., Stewart C.L., Vega J.A., Tryggvason K., Freije J.M., Lopez-Otin C., Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature*, 2005, 437, 564–568.
- Varela I., Pereira S., Ugalde A.P., Navarro C.L., Suarez M.F., Cau P., Cadinanos J., Osorio F.G., Foray N., Cobo J., de Carlos F., Levy N., Freije J.M., Lopez-Otin C., Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*, 2008, 14, 767–772.
- Verstraeten V.L., Broers J.L., van Steensel M.A., Zinn-Justin S., Ramaekers F.C., Steijlen P.M., Kamps M., Kuijpers H.J., Merckx D., Smeets H.J., Hennekam R.C., Marcelis C.L., van den Wijngaard A., Compound heterozygosity for mutations in *LMNA* causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet*, 2006, 15, 2509–2522.
- Vlcek S., Foisner R., A-type lamin networks in light of laminopathic diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773, 661–674.
- Vytopil M., Ricci E., Dello Russo A., Hanisch F., Neudecker S., Zierz S., Ricotti R., Demay L., Richard P., Wehnert M., Bonne G., Merlini L., Toniolo D., Frequent low penetrance mutations in the Lamin A/C gene, causing Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12, 958–963.
- Wiesel N., Mattout A., Melcer S., Melamed-Book N., Herrmann H., Medalia O., Aebi U., Gruenbaum Y., Laminopathic mutations interfere with the assembly, localization, and dynamics of nuclear lamins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 180–185.
- Wolf C.M., Wang L., Alcalai R., Pizard A., Burgon P.G., Ahmad F., Sherwood M., Branco D.M., Wakimoto H., Fishman G.I., See V., Stewart C.L., Conner D.A., Berul C.L., Seidman C.E., Seidman J.G., Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44, 293–303.
- Worman H.J., Bonne G., “Laminopathies”: a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res*, 2007, 313, 2121–2133.
- Wu W., Shan J., Bonne G., Worman H.J., Muchir A., Pharmacological inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling prevents cardiomyopathy caused by mutation in *LMNA* gene. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802, 632–638.
- Wu W., Muchir A., Shan J., Bonne G., Worman H.J., Mitogen-activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation*, 2011, 123 53–61.
- Young J., Morbois-Trabut L., Couzinet B., Lascols O., Dion E., Béréziat V., Fève B., Richard I., Capeau J., Chanson P., Vigouroux C., Type a insulin resistance syndrome revealing a novel lamin a mutation. *Diabetes*, 2005, 54, 1873–1878.
- Yu C., Oshima J., Fu Y.H., Wijsman E.M., Hisama F., Alisch R., Matthews S., Nakura J., Miki T., Ouais S., Martin G.M., Mulligan J., Schellenberg G.D., Positional cloning of the Werner’s syndrome gene. *Science*, 1996, 12, 258–262.