

# Genetycznie uwarunkowane zespoły chorobowe związane z przedwczesnym starzeniem

Genetically determined syndromes associated with premature aging

Bogusław Nedoszytko

Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 4: 282–290

## Streszczenie

Progerie – zespoły chorobowe objawiające się przedwczesnym starzeniem i prowadzące do przedwczesnego zgonu – stanowią dobry model w poznawaniu przyczyn procesu starzenia się organizmu człowieka. Istnieje wiele genetycznie uwarunkowanych chorób, w których występują objawy progerii. Na podstawie patomechanizmu molekularnego można je podzielić na zespoły chorobowe spowodowane zaburzeniami struktury i funkcji białek otoczki jądrowej (zespół Hutchinsona-Gilforda, Wernera, lipodystrofia), zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA (*xeroderma pigmentosum*, zespół Cockayne'a), zaburzeniami funkcji helikaz – enzymów replikacji i transkrypcji (zespół Wernera, Rothmunda-Thompsona, Blooma, *ataxia teleangiectasia*), mutacjami genów kompleksu telomerazy (*dyskeratosis congenita*), mutacjami genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej (odmiany zespołu Ehlersa-Danlosa, *cutis laxa*) oraz spowodowane aberracjami chromosomowymi (zespół Downa). Znaczny postęp w poznaniu molekularnych przyczyn progerii, jaki nastąpił w ostatnim czasie, przyczynia się do opracowania nowych metod leczenia tych rzadkich schorzeń, do poznania przyczyn fizjologicznego starzenia się człowieka i może zaowocować opracowaniem nowych metod spowalniających ten proces.

**Słowa kluczowe:** progeria, otoczka jądrowa, laminopatie, naprawa DNA, telomery, niestabilność genomowa, nowotwory.

## Abstract

Syndromes involving premature aging provide outstanding models for a better understanding of both skin senescence and of the aging process in general. Based on the molecular pathomechanisms several main subsets of such disorders can be distinguished: progeroid syndromes with dysfunction of proteins forming the nuclear envelope (Hutchinson-Gilford syndrome, Werner syndrome, lipodystrophy), syndromes involving dysfunction of the nucleotide excision/repair DNA system (*xeroderma pigmentosum*, Cockayne syndrome), dysfunctions of helicases – enzymes of replication and transcription (Werner, Rothmund-Thomson, Bloom syndromes and *ataxia telangiectasia*), mutations of genes encoding proteins of extracellular matrix (variants of Ehlers-Danlos, and *cutis laxa* syndromes), mutations of the genes encoding telomerase complex (*dyskeratosis congenita*), and a syndrome with chromosomal aberrations (Down syndrome). Recent advances in basic research have raised new hopes regarding targeted therapies with progeria and aging.

**Key words:** premature aging syndromes, nuclear envelope, DNA repair, telomeres, genomic instability, cancer.

Z punktu widzenia genetyki długość życia człowieka jest cechą wieloczynnikową, zależną od wielu nieallelicznych, współdziałających ze sobą genów oraz działania wielu czynników środowiskowych. Badania bliźniąt wskazują na znaczący udział czynników środowiska w warunkowaniu długości życia. Ocenia się, że długość życia w 25% zależy od komponenty genetycznej i w 75% od warunków środowiska [1–3].

Wydaje się obecnie, że długość życia wykazuje związek z odpornością organizmu na wystąpienie chorób typowych dla okresu starości, które są odpowiedzialne za skracanie naszego życia, takich jak: choroba niedokrwienna serca, udar, osteoporoza, choroby nowotworowe i cukrzyca. W poszukiwaniu genów mających wpływ na długość życia człowieka współcześnie można wyróżnić dwa zasadnicze kierunki badań. Pierwszym jest poszukiwanie swo-

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Bogusław Nedoszytko, Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 25 87, e-mail: bned@amg.gda.pl

istych cech genetycznych osób długowiecznych, natomiast drugim badanie podłoża genetycznego chorób objawiających się przedwczesnym starzeniem [1–5].

Maksymalną długość życia człowieka szacuje się na ok. 120 lat, natomiast średnia długość życia w krajach wysoko rozwiniętych wynosi obecnie dla kobiet ok. 80 lat, a dla mężczyzn jest o kilka lat mniejsza. Osoby, które żyją dłużej niż 80 lat, uznawane są za długowieczne. Wyniki badań osób długowiecznych wskazały na związek

tej cechy z występowaniem mutacji lub wariantów polimorficznych niektórych genów. Do prawdopodobnych genów długowieczności należą m.in.: warianty genu APOE, kodującego białko osocza – lipoproteiny, dla których wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia miażdżycy, wariant genu kodującego białko mikrosomalne związane z transportem triglicerydów (*microsomal triglyceride transfer protein* – MTTP), warianty genu angiotensyny I (*angiotensin convertase enzyme* – ACE), związane z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia, gen KLOTHO, którego mutacje zwiększają ryzyko rozwoju arteriosklerozy, osteoporozy i atrofii skóry, geny związane z regulacją funkcji układu immunologicznego, takie jak warianty genu interleukiny 6, geny regulujące metabolizm komórkowy (warianty genu receptora insuliny podobnego czynnika wzrostu 1, *insulin-like growth factor-1 receptor* – IGF-1R), gen hormonu wzrostu (GH1), gen dziedzicznej hemochromatozy związany z regulacją adsorpcji żelaza (HFE), geny SIRT-1 i FOXO3 regulujące proces transkrypcji genów związanych z metabolizmem węglowodanów i sekrecji insuliny oraz geny kodujące enzymy metabolizujące wolne rodniki – gen katalazy (CAT) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD1 i SOD2) [1–5].

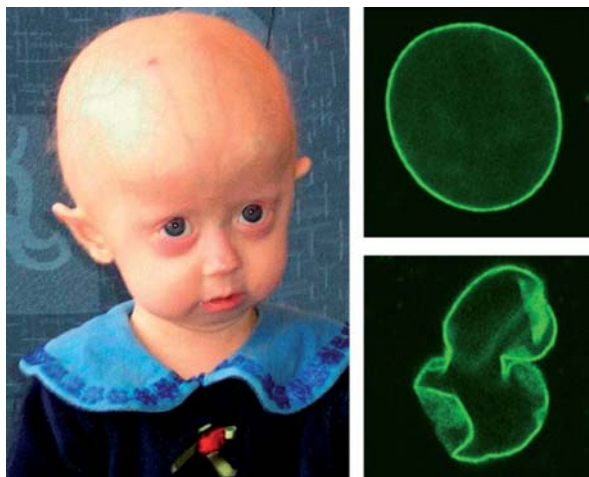
Istotnych informacji o genach wpływających na długość życia człowieka oraz procesy starzenia dostarczają wyniki badań dotyczących zespołów chorobowych związanych ze zjawiskiem progerii. Termin „progeria” pochodzi z języka greckiego i oznacza przedwczesną starość. Istnieje wiele chorób o różnym podłożu genetycznym, których skutkiem jest skrócenie czasu życia i przedwczesne występowanie objawów typowych dla starości. W pracy autorstwa Martin [6] zdefiniowano 21 kryteriów starzenia się człowieka i wytypowano ponad 160 chorób, które wpływają na przyspieszenie tego procesu [5]. Według niektórych badaczy choroby związane z przedwczesnym starzeniem można podzielić ze względu na ich patomechanizm na zespoły spowodowane mutacjami genów kodujących laminę (laminopatie), kodujących enzymy procesu replikacji i naprawy DNA, mutacjami genów związanych ze strukturą i funkcją telomerów, mutacjami genów kodujących białka i glikozaminoglikany macierzy pozakomórkowej oraz spowodowane mutacjami chromosomowymi (tab. 1.) [4–20].

Najbardziej znanymi progeriami związanymi z mutacjami genów lamin są zespół Hutchinsona-Gilforda (ZHG), zwany progerią młodzieńczą, oraz atypowy zespół Wernera (ZW), zwany progerią dorosłych. Obie choroby wykazują podobne cechy kliniczne, a różnią się okresem życia, w którym występują pierwsze objawy. W przypadku ZHG objawy progerii spotyka się już w dzieciństwie, natomiast w przypadku ZW objawy pojawiają się później, najczęściej w okresie dojrzewania [4, 7–21].

Zespół Hutchinsona-Gilforda to choroba bardzo rzadka, dotycząca 1 osobę na 4 mln urodzeń. Po raz pierwszy została opisana w 1886 r. przez Jonathana Hutchinsona i Hastingsa Gilforda, dotychczas udokumentowano ok. 130 przypadków. Choroba dziedziczy się jako cecha

**Tab. 1.** Zespoły chorobowe z objawami progerii

<p><b>I. Zespoły związane z mutacjami białek jądra komórkowego, lamin (laminopatie)</b></p> <p>A. Laminopatie układowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (progeria młodzieńcza)</li> <li>• atypowy zespół Wernera (progeria dorosłych)</li> </ul> <p>B. Laminopatie tkankowoświaste prowadzące do zaburzenia struktury i funkcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięśni poprzecznie prążkowanych (dystrofia mięśniowa Emery’ego-Dreifussa, dystrofia kończynowa, kardiomiopatia rozstrzeniowa)</li> <li>• tkanki tłuszczowej (lipodystrofia żuchwowo-dystalno kończynowa, zespół Dunningana)</li> <li>• tkanki nerwowej (neuropatia Charcota-Mariego-Tootha)</li> </ul>
<p><b>II. Zespoły chorobowe związane z mutacjami genów replikacji i naprawy DNA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Wernera</li> <li>• zespół Blooma</li> <li>• zespół Rothmunda-Thompsona</li> <li>• zespół Cockayne’a</li> <li>• <i>xeroderma pigmentosum</i></li> <li>• <i>ataxia teleangiectasia</i></li> <li>• trichotiodystrofia</li> </ul>
<p><b>III. Zespoły chorobowe związane z zaburzeniami struktury i funkcji telomerów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>dyskeratosis congenita</i></li> <li>• zespół Hoyeraala-Hreidarssona</li> </ul>
<p><b>IV. Zespoły chorobowe spowodowane mutacjami genów kodujących składniki macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Ehlersa-Danlosa typu XII</li> <li>• zespół Sticklera</li> <li>• zespół Marfana</li> <li>• <i>cutis laxa</i></li> <li>• akrogeria Gottrona</li> </ul>
<p><b>V. Chromosomopatie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Downa</li> <li>• zespół Klinefeltera</li> </ul>



Zdjęcie z: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hutchinson-Gilford\\_Progeria\\_Syndrome.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hutchinson-Gilford_Progeria_Syndrome.png)

**Ryc. 1.** Fotografia dziecka z zespołem Hutchinsona-Gilforda i charakterystyczne zmiany kształtu jądra komórkowego obserwowane w komórkach jego ciała [14]

autosomalna dominująca. Ponieważ osoby nią dotknięte umierają bezpotomnie, choroba powstaje w wyniku mutacji *de novo*, zachodzącej w czasie gametogenezy u zdrowych rodziców. Opisano także przypadki dziedziczenia tego schorzenia w sposób autosomalny recesywny [4, 7–16].

Choroba zaczyna się w pierwszych miesiącach życia, a jej cechami charakterystycznymi są: niski wzrost i mała masa ciała, głowa nieproporcjonalnie duża w stosunku do reszty ciała, niedorozwój zuchwy (*micrognathia*), wytupiaście oczy i wystający nos, który nadaje twarzy „ptasi wygląd”, uogólnione łysienie (*alopecia*), defekty paznokci, brak rzęs i brwi, przepełnienie żył skóry głowy, cienka, przezroczysta, pomarszczona skóra z licznymi przebarwieniami i ubytkiem tkanki tłuszczowej, opóźniony rozwój uzębienia, wady szkieletu (gruszkowata klatka piersiowa, krótkie obojczyki, koślawe biodra, cienkie kończyny) oraz osteoporoza prowadząca do częstych złamań (ryc. 1). Ponadto występują zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych i mózgu, które są najczęstszą przyczyną przedwczesnego zgonu – w wieku 8–20 lat z powodu udaru mózgu lub zawału serca. Średnia długość życia osób chorych wynosi 13 lat.

Przyczyną ZHG są mutacje w genie LMNA kodującym laminę A i C, białka wchodzące w skład otoczki jądrowej. Otoczka jądrowa, stanowiąca barierę między nukleoplazmą a cytoplazmą komórki, ma dwie lipidowe błony – zewnętrzną i wewnętrzną. Obie błony łączy kompleks kanałów jądrowych (pory) zapewniający prawidłową wymianę między jądrem a cytoplazmą komórki. Pomiędzy błoną wewnętrzną a chromatyną jądrową jest zlokalizowana włóknikowa struktura, utworzona z czworobocznie ułożonych filamentów pośrednich typu V, zwana laminą.

U człowieka występują dwa typy lamin – B i A/C. Laminę A łączy się z innym białkiem otoczki – emeryną [10, 11].

Laminę A i C są produktem genu LMNA zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 1q21. Laminę B są kodowane przez dwa odrębne geny *LMNB1* i *LMNB2*, umiejscowione na chromosomie 5q23 i 19p13. Emeryna jest kodowana przez gen *STE24* (*locus* Xq28) [4].

Laminę A i C powstają w wyniku alternatywnego składowania transkryptu genu LMNA. Lamina A jest kodowana przez egzony 1–12. Dojrzałe białko, aby zostało dołączone do otoczki jądrowej, podlega procesowi farnezytacji. Proces ten polega na przyłączeniu wiązaniem tioestrowym lipidowych grup farnezylowych do reszt cysteiny, znajdujących się przy C-końcu polipeptydu. Końcowa modyfikacja laminy przebiega w wyniku proteolizy końcowego peptydu przez metaloproteinazę *STE24* (gen *ZMPSTE24* – *locus* 1p34). Farnezytacji ulega wiele białek, szczególnie te, które uczestniczą w przekazywaniu sygnałów lub w docelowym kierowaniu białek do różnych kompartmentów komórkowych. Lamina C jest białkiem krótszym od laminy A i powstaje w wyniku alternatywnego składowania transkryptu genu LMNA, opierając się na miejscach składowania występujących w intronie 10 [7, 9–11, 16].

Oprócz funkcji strukturalnych, takich jak wpływ na kształt i architekturę jądra, montaż otoczki jądrowej, organizację i zakotwiczenie chromosomów, laminom przypisuje się także udział w regulacji procesu replikacji i transkrypcji poprzez wiązanie się z czynnikami transkrypcji. Udowodniono, że lamina C i A wiąże się z histonami, białkiem *retinoblastoma* oraz P53 – podstawowymi czynnikami regulującymi cykl komórkowy [16, 20].

Większość opisanych dotąd mutacji (90% przypadków) w ZHG dotyczy genu kodującego laminę A/C i zachodzi w eksonie 1. Mutacja polega na zamianie cytozyny na tyminę w pozycji 1824 genu. Jej efektem jest nieprawidłowy proces składowania i dojrzewania mRNA. Mutacja prowadzi do powstania nieprawidłowego miejsca składowania pierwotnego transkryptu genu, czego efektem jest powstanie skróconego o 50 aminokwasów białka, zwanego progeryną. Białko to zachowuje miejsce farnezytacji, jednak nie ulega końcowej proteolizie. U heterozygot z ZHG wchodzi ono w interakcję z prawidłowymi laminami B, A i C, modyfikując ich funkcje. U osób chorych zmienia się kształt jądra komórkowego, które ma charakterystyczny, kalafiorowaty kształt. Skutkiem zmian zachodzących w jądrze komórkowym jest zaburzenie procesów transkrypcji genów i syntezy kodowanych przez nie białek, zmniejsza się tempo proliferacji komórek, następuje wzmocnienie procesu apoptozy i w efekcie dochodzi do przyspieszonej śmierci komórek. W wyniku tych zaburzeń u osób chorych następuje redukcja masy tkanek, zmniejsza się także tempo ich regeneracji i zachodzą w nich zmiany degeneracyjne. Interesujący jest fakt, że identyczna jak w przypadku ZHG modyfikacja laminy A, skutkująca powstaniem progeryny, zachodzi także w procesie fizjologicznego starzenia się komórek skóry.

Obecność progeryny w skórze osób starych prowadzi do zmian morfologii jąder komórkowych, modyfikacji histonów, nadekspresji genów zależnych od białka P53 i wzrostu częstości nienaprawialnych uszkodzeń DNA [18–20]. Dane te wskazują, że patomechanizm prowadzący do powstania ZHG może być istotny także dla procesu fizjologicznego starzenia się organizmu człowieka. Poznanie molekularnych przyczyn ZHG zainicjowało poszukiwanie leków, które mogą opóźnić procesy przedwczesnego starzenia. Należy do nich zaliczyć inhibitory transferazy farmazy oraz specyficzne oligonukleotydy, które blokują nieprawidłowe miejsce składania w intronie 11. Związki te, co wykazano na modelach zwierząt doświadczalnych, prowadzą do rewersji u nich zmian skórnych i sercowo-naczyniowych [15–22].

Mutacje genu LMNA są także przyczyną atypowego zespołu Wernera (aZW, tzw. progerii dorosłych). W tym przypadku zachodzą one w innym miejscu genu – w eksonie 1. (A57P) i 2. (R133L, L140R). Objawy kliniczne obserwowane w tym schorzeniu są podobne do występujących w ZHG, jednak pojawiają się znacznie później [4, 15–20].

Zespół Hutchinsona-Gilforda i aZW są zaliczane do tzw. laminopatii układowych, w których objawy dotyczą całego organizmu. Oprócz nich wyróżnia się także laminopatie tkankowoswoiste, w których zmiany chorobowe dotyczą wybranych tkanek: mięśni poprzecznie prążkowanych (dystrofie), tkanki tłuszczowej (lipodystrofie) i nerwowej (neuropatie) (tab. 2.). Interesujący jest fakt, że przyczyną tych chorób są mutacje genu LMNA, jednak zachodzące w innych miejscach niż w laminopatiach układowych. Lipodystrofie mogą być także wywołane mutacjami innych genów, przykładem jest zespół Seipa-Berardinelliego [8, 9, 23].

Zespół Seipa-Berardinelliego (wrodzona lipodystrofia Seipa-Berardinelliego, *Seip-Berardinelli congenital lipodystrophy* – BSL) jest bardzo rzadko występującą chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, charakteryzującą się prawie całkowitym brakiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia), zwiększeniem stężenia triglicerydów we krwi i odpornością tkanek na insulinę skutkującą rozwojem cukrzycy z początkiem w 2. dekadzie życia. W obrazie choroby występuje rogowacenie ciemne skóry (*acanthosis nigricans*). Możliwymi powikłaniami choroby są hipertrofia mięśni, kardiomiopatia, hepatosplenomegalia oraz różnorodne zaburzenia endokrynologiczne. Dotychczas zidentyfikowano trzy *loci* genowe zaangażowane w patogenezę tego zespołu (gen AGPAT2 – kodujący enzym acylotransferazę fosfolipidową – *locus* 9q34, gen BSL2 kodujący serpinę – *locus* 11q13, i gen CAV1 kodujący białko błony komórkowej kaweolinę – *locus* 7q31). Przyczyną przedwczesnego zgonu jest najczęściej niedokrwienna choroba serca [4, 8, 23].

Druga grupa progerii jest spowodowana przez mutacje genów biorących udział w procesach replikacji DNA i naprawy DNA. Do tego typu schorzeń zalicza się m.in. zespoły Wernera, Blooma, Rothmunda-Thompsona, Coc-

ayne'a, *xeroderma pigmentosum*, *ataxia teleangiectasia* oraz trichotiodystrofię. Cechami wspólnymi osób z tymi zespołami są upośledzenie wzrostu, nadwrażliwość na działanie czynników mutagennych oraz zwiększona częstość występowania nowotworów [4, 7, 11–22].

Klasyczny zespół Wernera (kZW) powstaje w wyniku mutacji w genie kodującym białko uczestniczące w procesie replikacji, transkrypcji i naprawy DNA – helikazę RECQL2 (*locus* 8p12). Choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Objawy są podobne do występujących w ZHG, jednak pojawiają się później, najczęściej w okresie dojrzewania. Należą do nich zmiany skórne w postaci sklerodermii, nadmierne odkładanie tkanki tłuszczowej na plecach, pojawianie się wczesnych starczych zmarszczek na skórze twarzy, wczesne siwienie i utrata włosów, zwapnienia tkanki podskórnej, zaburzenia metabolizmu lipidów, przedwczesna miażdżyca naczyń, cukrzyca typu 2 oraz występowanie młodzieńczej zaćmy dwustronnej. Chorych charakteryzuje obniżona płodność (hipogonadyzm). W warunkach hodowli *in vitro* komórki osób z kZW są szczególnie wrażliwe na działanie czynników mutagennych, takich jak związki alkilujące, promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe. W komórkach osób z kZW obserwuje się częstsze występowanie spontanicznych aberracji chromosomowych, zaburzenia struktury i funkcji telomerów oraz podwyższenie aktywności procesu apoptozy. Osoby z kZW mają zwiększoną podatność na występowanie chorób nowotworowych mięśni (*sarcoma*), kości (*osteosarcoma*) i tarczycy, co różni ten zespół od ZHG [4, 6, 20].

Przyczyną zespołu Rothmunda-Thompsona są mutacje genu kodującego inny rodzaj helikazy DNA – RECQL4 (*locus* 8q24.3), które prowadzą do zaburzenia regulacji cyklu komórkowego i replikacji DNA. Zespół ten charakteryzują przebarwienia skórne w postaci skóry marmurkowej (*cutis marmorata*) z obecnością rozszerzonych naczyń krwionośnych (*teleangiectasia*), defekty paznokci, zębów i włosów (*alopecia*, wczesne siwienie), oczu (katarakta) oraz występowanie wrodzonych zaburzeń kostnych (osteoporoza) powodujące upośledzenie wzrostu. Chorzy mają obniżoną płodność. Najczęstszą przyczyną zgonu jest wczesne występowanie nowotworów o typie mięsaków [4, 6, 20].

Zespół Blooma jest chorobą autosomalną recesywną, przypuszczalnie spowodowaną mutacją w dwóch różnych genach związanych z procesami replikacji – genie kodującym helikazę lub genie kodującym inny enzym uczestniczący w tym procesie – ligazę DNA. Dotychczas opisano ponad 150 przypadków tej choroby. Częściej występuje u Żydów aszkenazyjskich, populacji znanej z wysokiego stopnia wsobności. Osoby z tym zespołem cechuje niski wzrost, mała żuchwa, duży nos i uszy, a ponadto nadmierna wrażliwość skóry na światło słoneczne, przebarwienia skórne (hipopigmentacje i hiperpigmentacje), teleangiektazje i zaczerwienienia skóry, upośledzenie odporności, cukrzyca typu 2 (10% cho-

Tab. 2. Genetyczne podłoże wybranych progerii

Zespół/schorzenie	Defekt genu	OMIM ID	Średni czas życia	Białko	Funkcja
zespół progerii Hutchinsona-Gilforda	LMNA	176670	12 lat	lamina A/C	struktura jądra komórkowego, regulacja transkrypcji
zespół Wernera	LMNA WRN (RECQL2)	27770	48 lat	lamina A/C helikaza DNA	jw. replikacja, naprawa DNA, rekombinacja, apoptoza, stabilność telomerów, aberracje chromosomowe
neuropatia Charcota-Mariego-Tootha, leukodystrofia	LMNA	605588	norma?	lamina A/C	struktura jądra komórkowego, regulacja replikacji i transkrypcji
lipodystrofie (zespół Dunnigana, rodzinna lipodystrofia żuchwowo-dystalnokończynowa)	LMNA	151660		lamina A/C	jw.
letalny zespół cienkiej skóry	LMNA STE24	275210		lamina A/C metaloproteaza cynkowa STE24	jw. potranslacyjna modyfikacja laminy
dystrofia mięśniowa Emery'ego-Dreifussa (EDMD2, EDMD3)	LMNA (AD, AR) EMD (XR)	310300 181350 604929	norma?	lamina A/C emeryna	struktura jądra komórkowego, regulacja replikacji i transkrypcji
nabyta częściowa lipodystrofia (zespół Barraquera-Simonsa)	LMNB	608709		lamina B	jw.
leukodystrofia z demielinizacją (ADLD)	LMNB	169500		lamina B	jw.
dysplazja szkieletowa Greenberga	LBR	215140		receptor laminy B	receptor laminy B
wrodzona uogólniona lipodystrofia (zespół Seipa-Berardinelliego)	AGPAT2 g BSL2, CAV1	269700		acylotransferaza fosfolipidowa, serpina, kaweolina	metabolizm oraz transport triglicerydów i cholesterolu, tworzenie tratw lipidowych
zespół Blooma	BLM (RECQL3)	210900	28 lat	helikaza DNA	transkrypcja, replikacja, naprawa DNA, rekombinacja DNA, apoptoza
zespół Rothmunda-Thompsona	RECQL4	268400	norma?	helikaza DNA	jw.
zespół Cockayne'a <i>xeroderma pigmentosum</i>	CSA, CSB, XPB, XPD, XPG	216400 610651 278730	20 lat	helikazy DNA helikazy DNA egzonukleaza	jw.
ataksja teleangiektazja	ATM	610651		kinaza 3-fosfatydyloinozytolu	aktywacja białek procesów naprawy DNA i regulacji cyklu komórkowego

rych), upośledzenie płodności (mężczyźni bezpłodni, u kobiet wczesna menopauza) i częstsze (150–300 razy) występowanie nowotworów (białaczki, chłoniaki, gruczolaki przewodu pokarmowego). Przyczyną powstawa-

nia nowotworów może być obserwowana w tym zespole niestabilność chromosomów – zwiększona częstość wymian chromatyd siostrzanych oraz mutacji chromosomowych [4, 6, 22].

Zespół Cockayne'a (ZC) jest chorobą spowodowaną mutacjami genów kodujących białka związane z procesami naprawy DNA (naprawa przez wycięcie nukleotydów, *nucleotide excision repair* – NER) i transkrypcji (helikazy: CSA, CSB oraz XPB, XPD i XPG). Choroba ujawnia się już okresie noworodkowym, w okresie niemowlęcym występuje zahamowanie wzrostu (karłowatość z wyniszczeniem – *cachectic dwarfism*), ponadto cechują ją nieprawidłowe proporcje ciała, starczy wygląd twarzy (duże uszy, duży nos, zapadnięte oczy), atrofia skóry, skąpe owłosienie głowy i całego ciała. Zmianom towarzyszą zaburzenia neurologiczne spowodowane demielinizacją nerwów i depozytami wapnia w tkance nerwowej. Część przypadków ZC wiąże się z inną chorobą spowodowaną zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA – zespołem *xeroderma pigmentosum* [4, 6, 20].

*Xeroderma pigmentosum* (skóra pergaminowata i barwnikowa, XP) to grupa chorób spowodowanych mutacjami w genach kodujących różne białka związane z replikacją i naprawą uszkodzeń DNA powstających pod wpływem promieniowania ultrafioletowego – dimerów pirymidyn – (tab. 3.). Brak naprawy DNA skutkuje częstszym występowaniem nowotworów skóry powstających w miejscach eksponowanych na promieniowanie ultrafioletowe. Są to rak podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy skóry oraz czerniak złośliwy. Skóra osób chorych wykazuje cechy przedwczesnego starzenia, jest sucha, z licznymi przebarwieniami, teleangiektazjami i ogniskami zaniku [4, 6, 20, 24, 25].

Trichotiodystrofia (zespół Taya, *trichothiodystrophy* – TTD) jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczącą się

autosomalnie recesywnie, należąca do dysplazji ekto-dermalnych, objawiającą się nieprawidłową strukturą włosów i paznokci. Włosy osób chorych mają prawidłowe zabarwienie, ale są bardzo kruche i łamliwe. Zmiany występują w dzieciństwie, może pojawiać się tysienie plackowate. W badaniach biochemicznych odnotowuje się zmniejszenie ilości aminokwasów siarkowych (cystyna, cysteina). U około połowy pacjentów stwierdza się nadmierną wrażliwość na światło słoneczne. Obecnie zidentyfikowano mutacje 4 genów jako przyczynę wystąpienia choroby: XPD, XPB, p8/TTDA i TTDN1. Geny XPD, XPB oraz p8/TTDA kodują białka wchodzące w skład wielocząsteczkowego kompleksu TFIIH, biorącego udział w procesie transkrypcji oraz mechanizmie naprawy NER (tab. 2. i 3.) [4, 26, 27].

*Ataxia teleangiectasia* (AT) to choroba dziedzicząca się w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest mutacją w genie ATM (*locus* 11q22-23). Gen ten koduje enzym o aktywności kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, który aktywuje białka związane z procesami naprawy DNA i regulacji cyklu komórkowego. Na obraz kliniczny choroby składają się ataksja mózdkowa, teleangiektazje skóry i spojówki oraz upośledzenie odporności immunologicznej. Komórki chorych na AT cechuje nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące (zwiększona częstość pęknięcia chromosomów) oraz zaburzenia naprawy DNA, co zwiększa skłonność do występowania nowotworów, takich jak białaczki i chłoniaki [4, 6, 20, 23].

Kolejną, trzecią grupą progerii są choroby spowodowane zaburzeniami struktury i funkcji telomerów. Telomery to specjalny rodzaj DNA występujący na końcach

Tab. 3. Defekty genetyczne w *xeroderma pigmentosum*

Typ	Gen	Locus	Białko, proces	OMIM
typ A (typ I, XPA, XP1, postać klasyczna)	XPA	9q22.3	XPA – białko z palcami cynkowymi, NER	278700
typ B (typ II, XPB, XP2)	XPB	2q21	XPB = ERCC3 (podjednostka czynnika transkrypcji TFIIH) NER	133510
typ C (typ III, XPC, XP3)	XPC	3p25	XPC – rozpoznawanie uszkodzeń DNA, genomowy NER	278720
typ D (typ IV, XPD, XP4), trichotiodystrofia typu 1 oraz zespół Cockayne'a	XPD	19q13.2-q13.3	XPD – ERCC-2, helikaza, NER	278730
typ E (typ V, XPE, XP5)	DDB2	11p12-p11	UV-DDB1 i UV-DDB2, naprawa uszkodzeń po UV, NER	278740
typ F (typ VII, XPF, XP6)	ERCC4	16p13.3-p13.13	ERCC1-XPF – endonukleaza ERCC4 – helikaza NER	278760
typ G (typ VIII, XPG, XP7), zespół Cockayne'a	XPG	13q33	XPG ERCC-5, endonukleaza	278780
wariant XP, typ V (kserodermoidalny)	POLH	6p21.1	polimeraza η, naprawa uszkodzeń UV	278750

ERCC (*excision repair cross-complementing protein*) – białko biorące udział w mechanizmie wycięcie–naprawa

NER (*nucleotide excision repair*) – mechanizm wycięcie–naprawa nukleotydów

UV-DDB (*UV-damage-specific DNA-binding protein*) – białko rozpoznające mutacje powodowane przez promieniowanie ultrafioletowe (np. dimery tymin)

chromosomów, który chroni je przed uszkodzeniami w czasie podziałów komórkowych, kiedy chromosomy są uwalniane z jądra komórkowego do cytoplazmy. Ponieważ w czasie każdego podziału komórkowego dochodzi do skracania długości telomerów, uważa się, że struktury te ograniczają liczbę możliwych podziałów komórkowych i pośrednio mogą wyznaczać czas naszego życia. Enzymem odpowiedzialnym za prawidłową strukturę i funkcję telomerów jest kompleks rybonukleoproteiny, określany mianem telomerazy. Obserwowane w procesie naturalnego starzenia skracanie długości telomerów i zanik funkcji telomerazy w zróżnicowanych, dojrzałych komórkach organizmu człowieka może być przyczyną zwiększonej tendencji do występowania w komórkach somatycznych fuzji telomerowych i aberracji strukturalnych chromosomów u osób starszych. Przyczyną zespołu chorobowego związanego z nieprawidłowym, przedwczesnym skracaniem się długości telomerów jest dyskeratoza wrodzona (*dyskeratosis congenita*, DKC) [11, 12, 28–34].

Dyskeratoza wrodzona jest bardzo rzadko występującym genetycznym zespołem chorobowym o wielonarządowej ekspresji i różnym sposobie dziedziczenia. Zmiany chorobowe mogą dotyczyć skóry, błon śluzowych, paznokci, a także innych narządów: przewodu pokarmowego, płuc, układu moczowo-płciowego, nerwowego, szpiku oraz wzroku.

Pierwsze objawy stwierdza się już we wczesnym dzieciństwie, najczęściej dotyczą paznokci i polegają na różnego stopnia ich dystrofii. Może pojawiać się bruzdowanie podłuzne, zmniejszenie płytek, skrzydliki, ścieńczenie, kruchość paznokci, ich zniekształcenie, aż do całkowitego zaniku płytek. Zmiany skórne zwykle są zlokalizowane w obrębie skóry ekspozowanej na słońce (twarz, dekolt, szyja). Obserwuje się odbarwienia skóry układające się siatkowato. Ogniska mogą przybierać poikilodermiczny i zanikowy charakter, niekiedy upodabniają się do zmian skórnych w przebiegu przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. U osób z DKC opisuje się występowanie ognisk łysienia plackowatego, przeredzenia brwi i rzęs oraz siwienia. Może także wystąpić nadmierna potliwość. Częściej też pojawia się nadmierne rogowacenie dłoni i/lub podeszew oraz rogowacenie mieszkowe. U chorych występuje niewydolność szpiku. Większość zgonów pacjentów z DKC jest spowodowana właśnie aplazją szpiku i zwiększoną w związku z tym skłonnością do krwotoków i infekcji. Dyskeratoza wrodzona wiąże się także ze znacznym ryzykiem powstawania nowotworów złośliwych, zwłaszcza w 3. dekadzie życia. Najczęściej są to raki kolczystokomórkowe rozwijające się w obrębie nosogardzieli, przetyku, narządów płciowych oraz skóry. Opisywano także występowanie ziarnicy złośliwej, białaczek, raków gruczolowych przewodu pokarmowego, płuc i krtani [28–34].

W badaniach genetycznych u chorych na DKC obserwuje się skrócenie długości telomerów oraz częstsze

występowanie fuzji telomerowych i aberracji strukturalnych. Większość opisanych dotychczas przypadków DKC należy do chorób dziedziczonych w sposób recesywny, sprzężonych z chromosomem X i spowodowanych mutacją w genie *DKC1* kodującym dyskerynę (*locus* Xq28). Mutacje tego genu są także przyczyną zespołu Hoyerala-Hreidarssona (*locus* Xq28), który uważa się za bardziej nasiloną postać DKC. Do objawów zespołu zalicza się: ciężką anemię spowodowaną aplazją szpiku, zaburzenia odporności immunologicznej, mikrocefalię, hipoplazję mózdzkową i zahamowanie wzrostu [28–34].

Do zadań dyskeryny należy regulacja cyklu komórkowego i funkcji jąderka. Białko to wchodzi także w skład kompleksu telomerazy. Enzym ten jest złożoną strukturą rybonukleoproteinową, która zawiera wzorcową cząsteczkę RNA (hTERC) o długości 451 nukleotydów, cząsteczkę telomerazy (odwrotnej transkryptazy – hTERT) i kompleksu dyskeryny oraz białek *WDR79/TCAB1*, *NOP10*, *NHP2*, *GAR1*, *TEP1*, *EST1A* i *POT1*. Aktywność telomerazy jest duża w komórkach zarodkowych, a z wiekiem maleje. Brak aktywności telomerazy skutkuje skracaniem telomerów postępującym z każdym kolejnym podziałem komórkowym. Skrócenie telomerów poniżej wartości krytycznej powoduje przejście komórek w stan spoczynku, uruchomienie w komórce procesu apoptozy lub powstanie aberracji chromosomowych, co może być przyczyną jej transformacji nowotworowej. Efektem końcowym skrócenia długości telomerów są zmniejszenie tempa proliferacji komórek oraz zaburzenia procesów wzrostu, rozwoju i regeneracji tkanek.

Objawy progerii występują także w niektórych chorobach związanych z mutacjami genów kodujących białka macierzy komórkowej tkanki łącznej. Można do nich zaliczyć niektóre odmiany zespołu Ehlersa-Danlosa (mutacja genu galaktozylotransferazy siarczanu dermatanu), zespół Sticklera (mutacja genu kolagenu 9, *locus* 6q13), zespół Marfana (mutacja genu fibryliny, *locus* 15q11), niektóre odmiany zespołu *cutis laxa* (mutacja genu elastyny, *locus* 7q11.2) oraz akrogerię Gottrona (tab. 1.) [4, 35–38].

W przypadkach zespołu Ehlersa-Danlosa związanych z progerią obserwuje się wczesne objawy starzenia skóry (atrofie, ścieńczenie naskórka, cienkie, rzadkie owłosienie głowy), nadmierną jej elastyczność, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, osteopenię i dysplazję niektórych kości, hipotonię mięśni, nadmierną ruchomość stawów, niski wzrost oraz zaburzenia rozwojowe naczyń krwionośnych [4, 36].

Objawy progerii są charakterystyczne także dla chromosopatii, czyli zespołów chorobowych spowodowanych aberracjami chromosomowymi, takich jak zespół Downa (ZD). Obecność dodatkowego chromosomu 21 (trisomia chromosomu 21) obserwuje się u 90% chorych, pozostałe przypadki to translokacyjny i mozaikowy ZD. W zespole stwierdza się wielonarządowe defekty dotyczące serca, układu krążenia, kostnego, immunologicznego i hormonalnego, prowadzące do przyspieszenia procesów starzenia i skró-

cenia czasu życia osoby chorej. Około 30% chorych umiera w 1. roku życia. Średni czas życia osób z ZD wynosi 55 lat. Jedną z głównych cech tego schorzenia jest upośledzenie umysłowe, u ok. 90% pacjentów stwierdza się rozwój choroby Alzheimera przed 30. rokiem życia. Często są zmiany skórne, takie jak suchość (*xerosis*, atopowe zapalenie skóry), przedwczesne zmarszczki, łysienie oraz przebarwienia skóry (*cutis marmorata*, *hyperkeratosis*, *vitiligo*) [4, 6].

Podsumowując – wyniki badań podłoża genetycznego zespołów chorobowych prowadzących do progerii wskazują, że w procesie starzenia zasadniczą rolę mogą odgrywać mutacje białek strukturalnych jądra komórkowego, białek regulujących ekspresję genów metabolizmu komórkowego, mutacje genów kodujących enzymy replikacji i naprawy DNA oraz białek związanych z funkcją telomerów, co prowadzi do zaburzeń metabolizmu komórkowego i regulacji hormonalnej, utraty zdolności komórek do naprawy uszkodzeń DNA i wzmożenia procesów apoptozy. Zaburzenia te powodują utratę zdolności tkanek do wzrostu i regeneracji oraz zwiększają w niektórych przypadkach częstość występowania nowotworów. Poznanie molekularnych podstaw progerii może się przyczynić nie tylko do opracowania standardów leczenia rzadkich zespołów genetycznych, ale także do opracowania nowych terapii i zabiegów zapobiegających procesom starzenia organizmu człowieka.

#### Piśmiennictwo

- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Rev Genet* 2006; 7: 436-48.
- Cluett C, Melzer D. Human genetic variations: beacons on the pathways to successful ageing. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 550-63.
- Halaschek-Wiener J, Amirabbasi-Beik M, Monfared N, et al. Genetic variation in healthy oldest-old. *PLoS One* 2009; 4: e6641.
- OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>.
- Sikora E, Bartosz G, Witkowski J. *Biogerontologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009.
- Martin G. Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathobiology of aging. *Birth Defects Orig Artics Ser* 1977; 14: 5-39.
- Puzianowska-Kuznicka M, Kuznicki J. Genetic alterations in accelerated ageing syndromes do they play a role in natural ageing? *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 947-60.
- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350: 1220-34.
- Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol* 1998; 122: 42-66.
- Mounkes LC, Stewart LC. Aging and nuclear organization: lamins and progeria. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 322-7.
- Clements L, Manilal S, Love DR, Morris GE. Direct interaction between emerin and lamin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 709-14.
- Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet* 1886; 1: 923.
- Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet* 2006; 140: 2603-24.
- Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* 2005; 11: 440-5.
- Halaschek-Wiener J, Brooks-Wilson A. Progeria of stem cells: stem cell exhaustion in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Gerontol A Biol Sci* 2007; 62: 3-8.
- Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev* 2008; 22: 832-53.
- Mancini MA, Shan B, Nickerson JA, et al. The retinoblastoma gene product is a cell cycle-dependent, nuclear matrix-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 418-22.
- Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 2006; 312: 1059-63.
- Scaffidi P, Gordon L, Misteli T. The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises. *PLoS Biol* 2005; 3: e395.
- Capell BC, Tloughan BE, Orlov SJ. From the rarest to the most common: insights from progeroid syndromes into skin cancer and aging. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2340-50.
- Fong LG, Frost D, Meta M, et al. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science* 2006; 311: 1621-3.
- Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* 2005; 11: 440-5.
- Bilińska ZT, Fidziańska A. Laminopatie – problem multidyscyplinarny. *Kardiol Pol* 2008; 66: 335-9.
- Roszkiewicz J, Filipik J, Nedoszytko B i wsp. Układowy toczeń rumieniowaty (SLE) u pacjentki z zespołem Xeroderma pigmentosum (XP): badania kliniczne, immunologiczne i genetyczne. *Przegl Dermatol* 1998; 85: 331-9.
- Nedoszytko B, Roszkiewicz J, Włodarkiewicz A. Aberracje chromosomowe w raku podstawnocomórkowym skóry u chorej z Xeroderma pigmentosum. *Przegl Dermatol* 1999; 86: 33-8.
- Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair (Amst)* 2010; 9: 2-10.
- Brzezińska-Wcisło L, Lis-Święty A, Wcisło-Dziadecka D i wsp. Wrodzone i nabyte zmiany struktury włosów. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 282-9.
- Dokal I, Bungey J, Williamson P, et al. Dyskeratosis congenita fibroblasts are abnormal and have unbalanced chromosomal rearrangements. *Blood* 1992; 80: 3090-6.
- Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 1998; 19: 32-8.
- Knight SW, Vulliamy TJ, Morgan B, et al. Identification of novel DKC1 mutations in patients with dyskeratosis congenita: implications for pathophysiology and diagnosis. *Hum Genet* 2001; 108: 299-303.
- Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 2008; 73: 103-12.
- Jasiel-Walikowska E, Nedoszytko B, Lange M. Dyskeratoza wrodzona – choroba telomerów o wielonarządowej ekspresji. *Przegl Dermatol* 2008; 95: 543-545.
- Jasiel-Walikowska E, Nedoszytko B, Lange M i wsp. Obraz kliniczny, badania genetyczne i molekularne w rodzinnym przypadku dyskeratozy wrodzonej. *Przegl Dermatol* 2008; 95: 537-41.
- Yaghai R, Kimyai-Asadi A, Rostamiani, et al. Overlap of dyskeratosis congenita with the Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 390-3.



35. Blaszczyk M, Depaeppe A, Nuytinck L, et al. Acrogeria of the Gottron type in a mother and son. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 36-40.
36. Okajima T, Fukumoto S, Furukawa K, Urano T. Molecular basis for the progeroid variant of Ehlers-Danlos syndrome: identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 28841-4.
37. Quentin E, Gladen A, Rodén L, Kresse H. A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulfate proteoglycan: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 1990; 87: 1342-6.
38. Gleghorn L, Ramesar R, Beighton P, Wallis G. A mutation in the variable repeat region of the aggrecan gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 484-90.