

Lamines A/C: une affaire de cœur, de muscle et de graisse

Les lamines sont des polypeptides constitutifs de la lamina nucléaire, un réseau tapissant la face interne de la membrane nucléaire des cellules. Chez les mammifères, on connaît les lamines A, B et C. D'une façon générale, la lamine B est exprimée dans toutes les cellules somatiques nucléées (elle est la seule présente dans les lymphoblastes T chez l'homme) alors que les lamines A et C sont absentes dans les cellules embryonnaires au stade pré-implantatoire. Dans la plupart des tissus, les lamines A et C n'apparaissent qu'après la naissance et de façon asynchrone. De structure différente de la lamine B, les lamines A et C ont une grande homologie de séquence. Elles sont codées par un seul gène, *LMNA*, situé en 1q21.2-q21.3, du fait d'un épissage alternatif dans l'exon 10, avec deux ARNm différents codant l'un pour la prélamine A (qui deviendra la lamine A par perte des 18 derniers acides aminés) et l'autre pour la lamine C. On sait qu'elles interviennent dans la réplication de l'ADN, l'organisation de la chromatine, l'arrangement spatial des pores nucléaires, la croissance des noyaux et l'ancrage des protéines d'enveloppe nucléaire. Elles forment un dimère dans leur domaine central, et l'interaction avec la chromatine et les protéines de membrane s'effectue par des sites de liaison situés dans ce domaine et dans la partie globulaire carboxy-terminale. En raison de leur caractère ubiquitaire et de l'échelonnement de leur apparition dans les tissus, il était concevable que des anomalies des lamines soient responsables de maladies humaines spécifiques de certains tissus. Mais en ce début d'année, le gène *LMNA* vient

de créer la surprise, en raison de la disparité des affections génétiques dans lesquelles il se trouve impliqué: dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss, cardiomyopathies dilatées d'origine génétique et lipodystrophie de Dunningan.

La dystrophie d'Emery-Dreyfuss (EMD) se caractérise initialement par des contractures des coudes et des tendons d'Achille, évoluant progressivement vers une destruction musculaire accompagnée d'une cardiomyopathie avec troubles de la conduction pouvant causer des morts subites. La forme liée à l'X (*m/s* 1995, n° 2, p. 297) est due à des mutations du gène codant pour l'émerine, une protéine ubiquitaire (localisée à la face interne de la membrane nucléaire) mais qui est liée, dans le tissu cardiaque, aux structures impliquées dans les communications et l'adhérence intercellulaire (*m/s* 1998, n° 4, p. 520). Quant à la forme dominante autosomique (EMD2), c'est à partir d'une grande famille française que l'implication du gène *LMNA* a été découverte. Elle a permis de situer le locus en 1q21-22, puis l'analyse du gène *LMNA* a mis en évidence quatre mutations (une non-sens et trois faux-sens) qui co-ségrègent avec la maladie dans cinq familles d'EMD2 [1]. C'était la première fois qu'un composant de la lamina nucléaire était mis en cause dans une dystrophie musculaire génétique, ce qui suggérait que la lamina, constituant de la couche fibreuse de la partie interne de la membrane nucléaire, interagisse avec les protéines intégrales, et en particulier l'émerine. Dans la foulée, des familles de cardiomyopathies dilatées avec troubles de la conduction (CMD1A) ont été

étudiées, avec d'autant plus de conviction que le locus se situait aussi dans la région 1q21. De nouvelles mutations du gène *LMNA* ont été trouvées, mutations faux-sens dans cinq familles ne présentant aucun symptôme de dystrophie musculaire [2].

A la limite, que des mutations du gène *LMNA* soient observées dans ces deux maladies, EMD2 et CMD1A, ne paraissait pas vraiment surprenant, d'autant qu'elles ne portaient pas sur les mêmes domaines des lamines A/C. Mais la suite n'a pas manqué de surprendre.

La lipodystrophie partielle familiale, décrite par Dunningan en 1974 (FPLD), est une maladie dominante autosomique qui se caractérise par une perte progressive du tissu adipeux dans des régions localisées du corps: membres, tronc, partie antérieure du cou. Elle débute au moment de la puberté et laisse apparaître sous la peau les veines superficielles et les muscles. L'aspect très particulier des malades, beaucoup plus évident chez les femmes que chez les hommes en raison de la moindre importance du tissu adipeux chez ces derniers, est encore renforcé par l'augmentation de la graisse dans d'autres parties du corps: face, nuque, dos, grandes lèvres, conférant aux malades un aspect cushingoïde*. Cette lipodystrophie s'accompagne souvent d'un acantosis nigricans avec troubles des règles, hirsutisme et ovaires polykystiques. Enfin, vers la deuxième décennie de la vie, peuvent apparaître une intolérance au glucose, un

* Du syndrome de Cushing: obésité de la face et du tronc par hyperplasie des glandes surrénales.

diabète, une élévation des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol pouvant entraîner des atteintes des vaisseaux coronaires. Les analyses de ségrégation familiale, effectuées par plusieurs équipes, avaient permis de situer le locus en 1q21-22 dans la région où se trouve le gène *LMNA*. Deux équipes indépendantes viennent de démontrer que ce même gène *LMNA* était aussi muté dans la FPLD. Une équipe européenne a identifié cinq mutations faux-sens différentes en étudiant dix familles et trois cas sporadiques [3]. Une équipe canadienne a trouvé une autre mutation faux-sens (substitution G → A au codon 482 dans l'exon 8, avec remplacement d'une arginine par une glutamine) identique chez les malades de cinq autres familles. Un effet fondateur est à envisager pour cette mutation canadienne, d'autant plus que trois des familles ont très probablement un ancêtre commun, et l'étude des autres arbres généalogiques se poursuit [4]. Bien qu'aucune des équipes n'ait pu démontrer que ces mutations avaient des conséquences fonctionnelles, leur responsabilité dans la FPLD est très vraisemblable.

Ces découvertes extrêmement intéressantes soulèvent plus de questions qu'elles n'en résolvent. En analysant le siège des mutations dans les lamines A/C, on constate que les mutations observées dans les FPLD sont situées dans la partie carboxy-terminale de la lamine A (codée par l'exon 8) tandis que celles qui accompagnent les cas de maladies d'Emery-Dreyfuss sont situées dans les deux domaines globulaires, amino-terminal et carboxy-terminal. Quant aux mutations observées dans les cardiomyopathies avec troubles de conduction, on les trouve surtout dans la région centrale mais aussi dans les deux domaines terminaux (figure 1). Il est donc possible que les lamines A/C

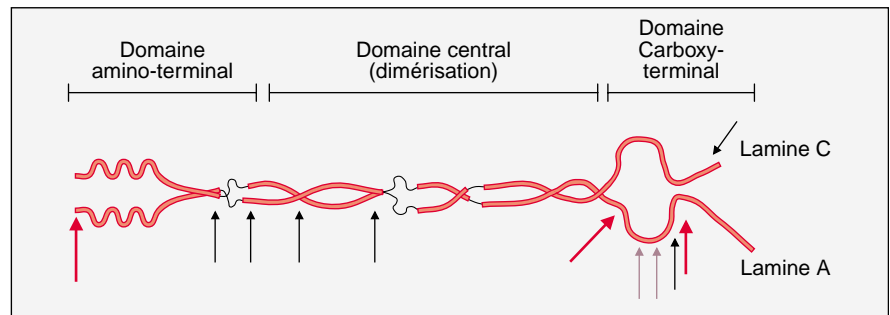


Figure 1. **Lamines A et C et sites des mutations observées dans la EMD2 (en rouge), dans les cardiomyopathies dilatées (en noir), et dans la FPLD (en bistre).** (D'après [5].)

possèdent différents domaines fonctionnels nécessaires à la survie et à l'intégrité de différents types cellulaires.

En ce qui concerne les adipocytes, plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette destruction localisée : blocage de la prolifération des pré-adipocytes, arrêt de la différenciation des adipocytes, trouble de la régulation de l'apoptose, ou encore altération d'une voie métabolique intervenant sur la masse des adipocytes. Le lien entre perte des adipocytes et résistance à l'insuline mériterait d'être élucidé. On peut se demander si certains facteurs circulants dérivés des adipocytes, comme la leptine, ne pourraient pas être en cause, ou si la disparition localisée, au moment de la puberté, du tissu adipeux n'est pas liée à la production d'hormones sexuelles [5]. Il a été rapporté récemment que la délétion ciblée du gène *LMNA* chez la souris, entraîne non seulement des troubles musculaires et myocardiques évocateurs de la maladie d'Emery-Dreyfuss, mais aussi, chez les homozygotes, une absence de tissu adipeux [6]. D'une façon plus générale, et sans que le mécanisme fonctionnel ne soit encore élucidé, on peut se demander si d'autres constituants de la membrane nucléaire n'interviennent pas dans la fonction

adipocytaire et dans certains désordres métaboliques, comme le diabète de type 2 par exemple dans lequel il existe une modification des adipocytes et une résistance à l'insuline. Désormais, il faut donc se mettre en quête des gènes mutés dans les autres formes de lipodystrophies. Nul doute qu'ils ne nous réservent encore des surprises.

1. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, *et al.* Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomic dominant Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-8.
2. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, *et al.* Missense mutations in the rod domain of the lamina A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *New Eng J Med* 1999; 341: 1715-24.
3. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SNJ, *et al.* LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.
4. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunningan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 109-12.
5. Flier JS. Pushing the envelope on lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 103-4.
6. Sullivan T, Escalante-Alcalde D, Bhattb Har, *et al.* Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity leading to muscular dystrophy. *J Cell Biol* 1999; 147: 913-9.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.