Laminopatias

Rafael Pegoraro
Isabela Xavier

Introdução

A lâmina nuclear é um arranjo de filamentos intermediários do tipo V (laminas) que reveste a face interna do envelope nuclear, ancorando a cromatina e conferindo resistência mecânica ao núcleo; também coordena a replicação, a transcrição e a desmontagem/reformação do envelope durante a mitose. Mutações nos genes que codificam essas proteínas originam as laminopatias, um conjunto de cerca de vinte doenças caracterizadas por desorganização da lâmina e consequente instabilidade nuclear.

CC BY-NC-SA 4.0

Texto completo *online* com figuras

https://atin.icb.usp.br/

CC BY-NC-SA 4.0

Aspectos genéticos

Clinicamente, as laminopatias agrupam-se em cinco grandes quadros: distrofias musculares esqueléticas, cardiomiopatias, lipodistrofias, neuropatias periféricas e síndromes de envelhecimento precoce. Esses problemas podem ocorrer isoladamente ou em combinação e afetam sobretudo tecidos de origem mesenquimal—músculo esquelético e cardíaco, tecido adiposo, osso e conjuntivo.

No nível molecular, há laminas dos tipos A (gene LMNA no cromossomo 1) e B (genes LMNB1 no cromossomo 5 e LMNB2 no cromossomo 19). O LMNA gera, por splicing alternativo, quatro isoformas (laminas A, C, AΔ10 e C2). Todas compartilham um domínio α-hélice central, caudas globulares e um sinal NLS; muitas apresentam na cauda o motivo –CAAX, que direciona a farnesilação pós-traducional indispensável à ancoragem no envelope e à interação com a membrana interna. Alterações que impedem esse processamento produzem proteínas instáveis ou permanentemente farnesiladas, base de vários fenótipos patológicos.

Entre as laminopatias, duas entidades recebem destaque. A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED1) manifesta-se por contraturas precoces dos tendões de Aquiles e cotovelos, fraqueza muscular progressiva e arritmias ou cardiomiopatia. Há três formas hereditárias: ligada ao X (mutação na emerina), autossômica dominante e autossômica recessiva (ambas associadas a variantes em LMNA). Embora não exista cura, fisioterapia, reabilitação motora e vigilância cardiológica reduzem complicações. A síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS, "progeria clássica") resulta de deleção de 50 aminoácidos na prelamina A, impedindo a clivagem da farnesila e gerando a proteína tóxica progerina. As crianças exibem crescimento deficitário, alopecia, face característica, lipodistrofia, osteólise e grave cardiopatia que limita a sobrevida; inibidores de farnesiltransferase estão em estudo, mas a doença permanece sem tratamento específico. Outras laminopatias incluem as síndromes de Werner atípica, Barraquer-Simons, Buschke-Ollendorff, Charcot-Marie-Tooth, displasia de Greenberg, distrofia muscular cinturas, doença de Pelizaeus-Merzbacher, anomalia de Pelger-Huët e displasia mandibuloacral. Apesar da heterogeneidade clínica, todas compartilham o denominador comum da fragilidade nuclear provocada por laminas defeituosas, constituindo modelos valiosos para compreender como a arquitetura nuclear regula a expressão gênica e a fisiopatologia em células humanas e animais.