

Progeryna jako czynnik fizjologicznego i przedwczesnego starzenia się skóry

Progerin as a factor in physiological and premature skin aging

WSTĘP

Starzenie się jest naturalnym zjawiskiem, produktem zużycia komórek ciała, w których podczas trwania życia nagromadziły się uszkodzenia i mutacje. U niektórych osób procesy starzenia mogą nastąpić zbyt wcześnie z powodu obecności istotnych zmian genetycznych, zmniejszających oczekiwaną długość życia. Dzieje się tak w zespołach progeroidowych. Ten fakt wpływa szczególnie na asymetrię twarzy i wygląd będący w niezgodzie z wiekiem biologicznym. Analiza różnych przypadków przedwczesnego

starzenia się wykazała między innymi niekorzystne zmiany w obrębie skóry. Prawidłowe starzenie się skóry u osoby zdrowej jest procesem łagodnym. Natomiast w zespołach progeroidowych stwierdza się, że obszar kontaktu pomiędzy skórą właściwą i naskórkiem ulega gwałtownemu zmniejszeniu, zmniejsza się również liczba głębiej położonych komórek podstawowych oraz produkujących barwnik. Mięśnie i powięź położona w podskórnej warstwie tkanki łącznej tracą elastyczność i dochodzi do stanu, w którym część twarzy ulega postarzeniu.

Julia Wiśniowska¹
ORCID:

0000-0003-4577-5419

Zofia Dzierżewicz²

ORCID:

0000-0001-6007-3285

Radosław Balwierz²

ORCID:

0000-0002-6173-2702

Karol Jasiński³

ORCID:

0000-0001-9811-824X

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu ul. Katowicka 68 45-060 Opole

² Wydział Ochrony Zdrowia Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach ul. Mickiewicza 29 40-085 Katowice

³ Collegium Medicum Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach al. IX Wieków Kielc 19A 25-317 Kielce

Autor korespondencyjny: Radosław Balwierz M: +48 500 584 146 E: radoslaw.balwierz@gmail.com

otrzymano / received 28.02.2020
poprawiono / corrected 01.04.2020
zaakceptowano / accepted 13.04.2020

STRESZCZENIE

Laminy jako białka z pośrednimi filamentami wchodzi w skład wewnętrznej błony jądrowej i wewnętrznych struktur jądra komórkowego. Zaburzenia ich funkcji na skutek mutacji skupionych w różnych rejonach cząsteczki białka mają poważne konsekwencje dla organizmu i prowadzą do przedwczesnej śmierci. Wśród laminopatii znajdują się choroby dotyczące tkanki mięśniowej, tłuszczowej, występują objawy przedwczesnego starzenia się oraz różnorodne zmiany skórne. Wydaje się, że te same mechanizmy molekularne, które są odpowiedzialne za przedwczesne starzenie komórek pacjentów z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda, przyczyniają się również do starzenia chronologicznego komórek. Starzenie się jest procesem złożonym, dotyczącym całego organizmu, także skóry. Poznanie molekularnych mechanizmów szeroko rozumianej progerii, może zaowocować pozyskaniem peptydu, którego działanie pozwoli ograniczyć przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia skóry.

Głównym celem pracy było omówienie zmian skórnych w syndromach przedwczesnego starzenia oraz zwrócenie uwagi na rolę progeryny i trójpeptydu ProgelinTM w starzeniu skóry.

Słowa kluczowe: laminy, laminopatie, starzenie, progeryna, trójpeptyd ProgelinTM

ABSTRACT

Lines as proteins with intermediate filaments are part of the inner nuclear membrane and the internal structures of the cell nucleus. Disorders of their functions due to mutations concentrated in different regions of the protein molecule have serious consequences for the body and lead to premature death. Among the laminopathies are diseases affecting the muscle tissue, adipose tissue, and appear signs of premature aging and various skin lesions. The same molecular mechanisms that are responsible for premature aging of cells in patients with Hutchinson-Gilford progeria also appear to contribute to chronological aging of cells. Aging is a complex process that affects the entire body, including the skin. Understanding the molecular mechanisms of progeria, broadly understood, may result in obtaining a peptide whose action will help reduce the causes of intrinsic skin aging. The main aim of the study was to discuss skin lesions in premature aging syndromes and to draw attention to the importance of progerin and ProgelinTM tripeptide in skin aging.

Keywords: lamines, laminopathies, aging, progerin, ProgelinTM tripeptide

Spojrzenie na proces starzenia się organizmu ludzkiego przez pryzmat progerii może zaowocować rozwiązaniami terapeutycznymi w schorzeniach skóry, w tym w procesach jej przedwczesnego, jaki i chronologicznego starzenia.

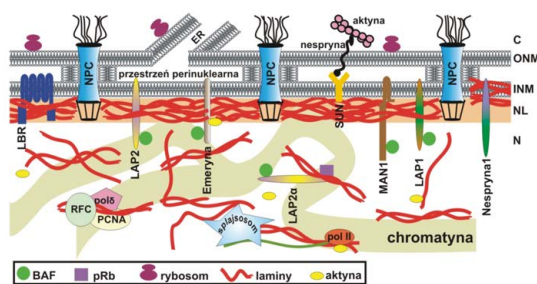
Główną ideą pracy było dążenie do poznania zmian skórnych w syndromach przedwczesnego starzenia oraz przybliżenie roli progeryny w starzeniu skóry. Progeryna, występująca u zdrowych osób, nieodłącznie towarzyszy procesowi fizjologicznego starzenia się. Stwierdza się jej obecność w fibroblastach skóry właściwej i keratynocytach. Ponadto postanowiono przybliżyć informacje o sugerowanej skuteczności peptydu Progelin™ przeznaczonego dla skóry dojrzałej z wyraźnymi objawami starzenia.

DEFEKTY

JĄDRA KOMÓRKOWEGO SKUTKUJĄCE PROGERIĄ

Jądro komórkowe jest wyspecjalizowaną strukturą, która dzięki obecności funkcjonalnych domen tworzy środowisko dla wielu głównych procesów komórkowych w tym: replikacji i naprawy DNA, transkrypcji oraz alternatywnego składania RNA (splicing). Jest ono wydzielone z cytoplazmy otoczką jądrową zbudowaną z podwójnej błony lipidowo-białkowej rozdzielonej przestrzenią perinuklearną. Tuż pod błoną wewnętrzną otoczki jądrowej znajduje się blaszka jądrowa. Jest to nitkowate rusztowanie wykonane z białek włóknistych zwanych laminami. W cyklu komórkowym blaszka i otoczka jądrowa podlegają odwracalnym procesom odbudowy i rozpadu [1-4]. Na rysunku 1 przedstawiono schemat budowy otoczki jądrowej (koperty jądrowej).

Zaznaczone zostały integralne białka wewnętrznej błony jądrowej oddziałujące z laminami (Lap1, Lap2β, emeryna, MAN1, nesperyna1, LBR), kompleks replikacyjny (polimeraza DNA δ, PCNA, RFC, splajnosom). Pokazano również oddziaływanie lamin z chromatyną, polimerazą RNA II, białkiem retinoblastomy (pRb) i Lap 2α. Wskazano kompleks stanowiący miejsce bezpośredniego oddziaływania cytoszkieletu i szkieletu jądrowego, w skład którego wchodzi nesperyna oraz dimer białka SUM.



Rys. 1 Schemat budowy otoczki jądrowej (koperty jądrowej) Oznaczenia: BAF – białko BAF, C – cytoplazma, ER – retikulum endoplazmatyczne, INM – wewnętrzna błona jądrowa, N – nukleoplazma, NL – blaszka jądrowa, NPC – kompleks porowy, ONM – zewnętrzna błona jądrowa Źródło: [5]

Z rysunku 1 wynika, że białka lamin mogą być obecne nie tylko przy wewnętrznej powierzchni otoczki jądrowej, ale również w głębi macierzy jądrowej. Liczne dane eksperymentalne wskazują, że laminy mogą mieć znacznie większy wpływ na organizację chromatyny, co warunkuje zmiany w ekspresji genów. Stwierdzono, że jedna z lamin (lamina B), może się specyficznie wiązać z regionami DNA mającymi powinowactwo do macierzy jądrowej [6].

Laminy są białkami konserwatywnymi ewolucyjnie. Należą do filamentów pośrednich, a ich klasyfikacji (na sześć typów) dokonuje się na podstawie homologii sekwencji aminokwasowej domen centralnych oraz struktury drugorzędowej i domenowej podjednostki. Do filamentów pośrednich należy wiele różnych białek, w tym również laminy, będące głównym składnikiem blaszki jądrowej – struktury wyściełającej nukleoplazmatyczną powierzchnię wewnętrzną błony jądrowej [7].

Laminy należą do klasy V filamentów pośrednich, wyróżniają się ze względu na większe zbieżności sekwencji w stosunku do cytoplazmatycznych filamentów pośrednich bezkręgowców niż kręgowców. W związku z tym uważa się, że wyodrębniły się na wczesnych etapach filogenezy – jako formy prekursorowe swoich odpowiedników cytoplazmatycznych [8-10].

Badania dostarczyły wyraźnych dowodów na to, że otoczka jądrowa jest czymś więcej niż zwykłą barierą. Stanowi wielofunkcyjną platformę łączącą cechy strukturalne i dynamiczne w celu spełnienia wielu podstawowych funkcji, takich jak organizacja chromatyny, regulacja transkrypcji, sygnalizacja, ale także kompetencje strukturalne, takie jak utrzymanie ogólnej architektury i kształtu jądrowego. Dodatkowym i bez wątpienia bardzo imponującym aspektem jest ostatnio zidentyfikowana kluczowa funkcja wybranych komponentów otoczki jądrowej zmierzająca w kierunku dynamiką meiotycznego chromosomu, która z kolei jest niezbędna do dokładnej rekombinacji i segregacji homologicznych chromosomów [10-12].

Zespół progeroidowy

Definicja progeroid dotyczy szerokiego zakresu chorób. Rodzinna choroba Alzheimera i rodzinna choroba Parkinsona, to dwie dobrze poznane niedomagania przyspieszonego starzenia się, ujawniające się dość często u starszych osób. W tym przypadku wpływają one tylko na jedną tkankę i można je sklasyfikować jako jednomodalne zespoły progeroidowe. Natomiast progeria wielomodalna, która częściej łączona jest z terminem zespołu progeroidowego, ma tendencje do wpływania na wiele, bądź nawet na wszystkie tkanki organizmu, ujawniając wiele cech związanych ze starzeniem [13].

Zespół progeroidowy PS (*progeroid syndrome*), u noworodków znany również jako zespół Wiedemann-Rautenstrauch, jest rzadkim schorzeniem genetycznym charakteryzującym się postarzałą skórą, obserwowaną od razu

po urodzeniu dziecka, a nie jak w przypadku progerii Hutchinsona-Gilforda HGPS (*Hutchinson-Gilford progeria syndrome*) dopiero około 2. roku życia. Oczywiście w jednym i drugim przypadku stwierdza się również wiele różnych cech przedwczesnego starzenia systemów organizmu [14].

Termin progeria lub zaburzenia progeroidowe są używane w odniesieniu do listy chorób, które powodują przedwczesne i/lub przyspieszone starzenie się u dzieci i dorosłych [14].

Zespoły progeroidowe są grupą bardzo rzadkich zaburzeń genetycznych charakteryzujących się cechami klinicznymi naśladującymi starzenie fizjologiczne, takimi jak wypadanie włosów, niski wzrost, napięcie skóry, choroby sercowo-naczyniowe i osteoporoza. W związku z powyższym uważa się, że stanowią istotne źródło informacji z rozumienia mechanizmów molekularnych związanych z fizjologicznym starzeniem. Zaburzenia progeroidowe nie wykazują różnic w rozpowszechnieniu w zależności od płci lub pochodzenia etnicznego i pojawiają się we wczesnym wieku, głównie z powodu wad w osłonie jądrowej i mechanizmach naprawy DNA. Dotknięte nim osoby umierają w młodym wieku, zwykle w wyniku problemów sercowo-naczyniowych i zwyrodnienia układu mięśniowo-szkieletowego. Utrzymuje się, że główną przyczyną zespołów progeroidowych są czynniki genetyczne, związane ze specyficznymi mutacjami w trzech klasach białek naprawczych DNA: helikazach białkowych, białkach naprawy wycinków nukleotydów, białkach otoczki i blaszki jądrowej [13-15].

WYSTĘPOWANIE, STRUKTURA, SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ LAMIN

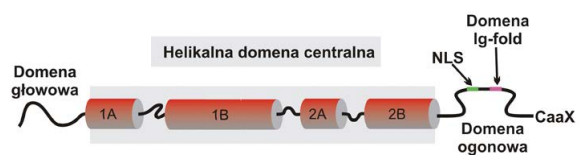
Laminy identyfikowano u wielokomórkowych eukariontów poza roślinami i grzybami, nie potwierdzono ich obecności w badanych jednokomórkowych organizmach eukariotycznych. U zwierząt kręgowych syntetyzowane są zarówno w formie specyficznej dla komórek linii rozrodczej, embrionów i komórek somatycznych. Laminy są głównym składnikiem blaszki jądrowej – struktury wyścielającej nukleoplazmatyczną powierzchnię wewnętrznej błony jądrowej i stanowiącej element otoczki jądrowej. Obok lokalizacji w otoczce jądrowej, laminy wykrywano także wewnątrz jądra, w nukleoplazmie. Nie wiadomo, czy występują tam jako dimery, tetramery lub oligomery, czy może formy wysoko spolimeryzowane [1, 5, 8, 9].

Ze względu na wzór ekspresji, sekwencję aminokwasową, właściwości biochemiczne i lokalizację wewnątrzkomórkową laminy można podzielić na dwie główne klasy: laminy A (w skład których wchodzi oprócz laminy A lamina C) oraz laminy B. Laminy typu B występują we wszystkich rodzajach komórek organizmu, w czasie mitozy w większości pozostają połączone z frakcją błonową (jako tzw. pęcherzyki mitotyczne), mają punkt izoelektryczny w pH<7 i są permanentnie izoprenylowane w ramach modyfikacji

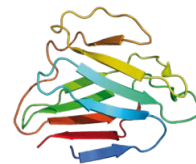
potranslacyjnych. Z kolei ekspresja lamin typu A/C jest zależna od stadium rozwoju, identyfikowane są w komórkach różnicujących się lub zróżnicowanych, podczas podziału jądra komórkowego występują w formie rozpuszczalnej lokalizując się w cytoplazmie, mają charakter zasadowy (zasadowy punkt izoelektryczny) [1, 5, 11, 16].

Laminy charakteryzują się trójczęściową strukturą (rys. 2). Zawierają wysoce konserwatywną α -helikalną centralną domenę rdzeniową (ang. *rod domain*), krótką N-terminalną domenę głowową (ang. *head domain*) oraz C-terminalną domenę ogonową. Rdzeniowa domena centralna zawiera cztery α -helikalne zwoje (*coil 1A*, *coil 1B*, *coil 2A*, *coil 2B*) oddzielone od siebie krótkimi niehelikalnymi sekwencjami linkerowymi (odpowiednio do α -helikalne zwoje L1, L12, L2). Natomiast jej obszary karboksyl- i aminoterminalny odznaczają się wyraźnie wyższymi poziomami sekwencyjnego konserwatywności w porównaniu z pozostałymi fragmentami cząsteczki. W części ogonowej białek występuje konserwatywny sygnał decydujący o lokalizacji w jądrze komórkowym (ang. *nuclear localization signal*, NLS) oraz wysoce konserwatywna struktura przestrzenna podobna do fałdowania immunoglobulin, obejmująca 9 łańcuchów tworzących układy β -harmonijek, połączonych ze sobą kilkoma pętlami Ig-fold (ang. *immunoglobulin-fold domain*), a także podlegający potranslacyjnym modyfikacjom motyw CaaX (C – cysteina, a – aminokwas alifatyczny, X – dowolna reszta aminokwasowa). Laminy C nie posiadają motywu CaaX [5, 17-20].

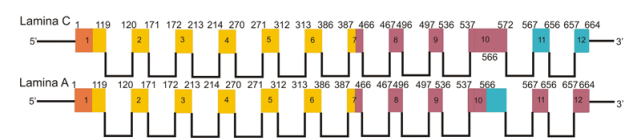
Z rysunku 3 wynika, że w trzeciorzędowej strukturze laminy A brak jest struktur helikalnych. Ze struktur uporządkowanych stwierdza się tylko strukturę harmonijkową (pofałdowanej kartki).



Rys. 2 Schemat budowy lamin Źródło: [5]



Rys. 3 Trzeciorzędowa struktura białka LMNA Źródło: [21]



Rys. 4 Schemat struktury mRNA laminy C i laminy A (produkty alternatywnego splajśnięcia genu LMNA) Źródło: [18]

Gen laminy A/C (LMNA) zawiera 12 eksonów (rys. 4). Lamina C kodowana jest przez eksony 1-9 tego genu oraz ekson 10. Natomiast lamina A powstaje w wyniku alternatywnego splajsingu, poprzez dodanie eksonu 11 i 12 oraz usunięcie części eksonu 10. Liczby powyżej w schemacie (rys. 4) wskazują reszty aminokwasowe w powstającym białku, kolory odpowiadają domenom białka (pomarańczowy – domena głowowa, żółty – domena centralna, fioletowy – domena C-końcowa). Ponieważ laminy A i C powstają w procesie alternatywnego splajsingu genu LMNA są identyczne w sekwencji początkowych 566 reszt aminokwasowych i różnią się tylko fragmentem C-końcowym.

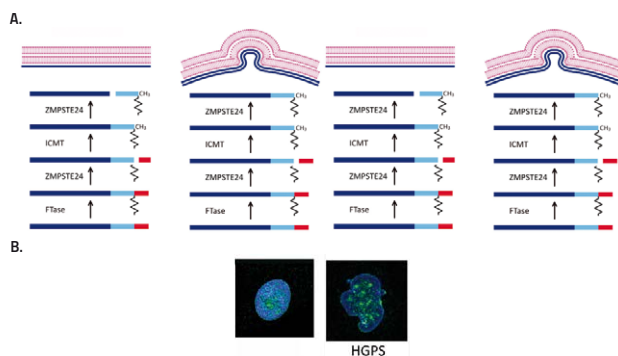
Wyjątkiem wśród lamin są laminy C i C2, które nie posiadają motywu CaaX, a tym samym nie są izoprenylowane. Pod nieobecność miejsca farnezytacji, rekrutacja nowo syntezowanych cząstek laminy C do blaszki jądrowej w komórkach somatycznych odbywa się w sposób ściśle zależny od obecności laminy A. Inaczej jest w komórkach spermatocytów, w których jedyną podlegającą ekspresji laminą typu A/C jest lamina C2. Elementem umożliwiającym interakcje tego białka z lipidami błony jest sześćoaminokwasowy odcinek o sekwencji GNAEGR, który podlega mirystylacji [22-24].

Podsumowując: wszystkie laminy z wyjątkiem laminy C powstają jako prelaminy, posiadające na C-końcu motyw CaaX. Przyłączenie grupy farnezylowej do reszty cysteiny (-SH) zachodzi w cytoplazmie i jest sygnałem dla proteolitycznego odcięcia fragmentu -aaX, a następnie dla metylacji (-CH₃) tejże cysteiny. Laminy typu B są permanentnie izoprenylowane, podczas gdy lamina A traci tę potranslacyjną modyfikację zaraz po wbudowaniu do blaszki jądrowej, w następstwie proteolitycznego rozszczepienia (ZMPSTE24/FACE1) dochodzi do odcinania od C-końca białka 15 reszt aminokwasowych wraz ze zmodyfikowaną resztą cysteiny [1, 6, 9].

Laminy ekspresjonowane są we wszystkich komórkach organizmu. Defekty w ich genach kodujących powodują bardzo szerokie spektrum objawów, które w zależności od rodzaju mutacji odnosi się do wybranego typu tkanki lub do funkcjonowania całego organizmu [5, 16].

Przetwarzanie laminy A (rys. 5), w prawidłowych komórkach (A), prowadzi do pozyskania dojrzałej laminy A i prawidłowej architektury koperty jądrowej oraz komórki HGPS (B). W nich występuje mutacja (G608G) w genie kodującym preaminę. Wówczas dochodzi do aktywacji alternatywnego splajningu skutkującego usunięciem 50 aminokwasów powyżej C-końca. W usuniętym fragmencie łańcucha polipeptydowego zlokalizowane jest miejsce cięcia wykorzystywane przez ZMPSTE24 więc nie dochodzi do powstania dojrzałej laminy A. Ten fakt doprowadza do gromadzenia się toksycznej postaci pochodnej laminy A zwanej progeryną. Zachwianie energii koperty jądrowej spowodowane brakiem laminy A doprowadza do tzw. „jądrowego blebbing”, pokazany w obrazie ludzkich fibroblastów HGPS, zilustrowane na rysunku 5, w porównaniu

do komórek kontrolnych. Stwierdzono, że progeryna pozostaje trwale przyczepiona do wewnętrznej błony jądrowej i to przyczynia się do fenotypu HGPS [13, 15, 20, 21].



Rys. 5 Przetwarzanie prelaminy A, fizjologiczny i B, patologiczny proces oraz kształt jąder komórkowych w prawidłowym i patologicznym przypadku HGPS. Legenda: Fbase – farnezylotransferaza, ICMT – izoprenylcysteinakarboksylometylotransferaza, HGPS – zespół progerii Hutchinsona-Gilforda. Jądra komórkowe zostały wybarwione – barwnik fluorescencyjny (DAPI, kolor niebieski), laminy A/C – kolor zielony) Źródło: [15]

Laminy pełnią funkcje strukturalne budując podporę dla otoczki jądrowej. Chronią materiał genetyczny przed działaniem sił mechanicznych, decydując o kształcie, wielkości i lokalizacji jądra komórkowego. Wpływają na właściwe rozlokowanie kompleksów porowych i połączenie cytoszkieletu ze szkieletem jądrowym. Wpływają także na podstawowe procesy zachodzące na terenie jądra, takie jak replikacja czy transkrypcja. Sądzi się również, iż mogą one brać udział w fizjologicznym procesie starzenia, mitozie, różnicowaniu komórki, procesach nowotworzenia, apoptozie oraz wpływać na przebieg infekcji wirusowych [1, 5, 10, 12].

PODŁOŻE GENETYCZNE LAMIN

W komórkach ssaków, w tym u człowieka, występują trzy różne geny kodujące laminy: LMNA, LMNB1 i LMNB2, które poprzez procesy alternatywnego splajningu tworzą mRNA oraz podlegają modyfikacjom potranslacyjnym i są podstawą do syntezy wielu różnych wariantów. U *Homo sapiens* opisano 7 izoform lamin. Laminy A, C, C2, LAΔ10 (progeryna) powstają w procesie alternatywnego splajningu genu LMNA, składającego się z 12 egzonów. Lamina B jest jedynym produktem genu LMNB1, z kolei gen LMNB1 koduje laminy B2 i B3. Lamina B2 jest obecna w komórkach somatycznych, lamina B3 – w spermatocytach, lamina C2 jest jedyną laminą typu A uczestniczącą w spermatogenezie u ssaków [1, 5, 15, 24, 25].






Do tej pory w literaturze opisano ponad 350 mutacji będących przyczyną wystąpienia różnych fenotypów laminopatii. Większość z nich dotyczy genu LMNA (dotyczy prawie 20% sekwencji kodującej) kodującego laminy typu A/C. Analiza baz danych zawierających informacje na temat zidentyfikowanych mutacji wykazała, że 91% z nich ma charakter substytucji poszczególnych zasad azotowych, 5% delecji, pozostałe 4% stanowią duplikacje i insercje [5, 25, 26].

PODŁOŻE EPIGENETYCZNE LAMIN

Praktycznie wszystkie komórki w organizmie wielokomórkowym mają to samo DNA, ale mogą włączać różne geny w wyniku między innymi mechanizmów epigenetycznych, umożliwiając tym samym genetycznie identycznym komórkom przyjmowanie rozbieżnych losów, takich jak hepatocyty w wątrobie, neurony w mózgu lub makrofagi we krwi. Można stwierdzić, że istnieje obecnie duże zainteresowanie rolą procesów epigenetycznych jako mediatorów procesu starzenia się [27, 29-31].

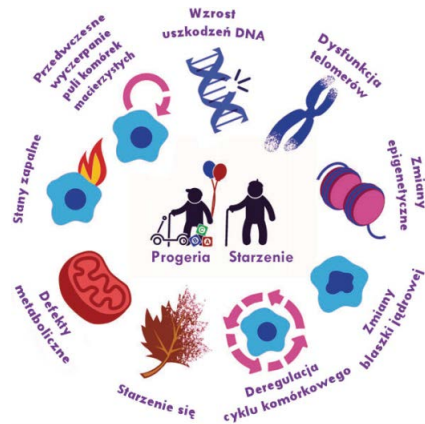
Autorzy Carrero i wsp. w oparciu o dowody uzyskane w wyniku licznych eksperymentów z modelami komórkowymi i zwierzęcymi zaproponowali listę cech charakterystycznych dla określenia głównych cech zespołów progeroidowych oraz rozpatrzyli ich pokrewieństwo i różnice z cechami fizjologicznego starzenia (rys. 6). Uważają, że określenie tych molekularnych cech może przynieść korzyści kliniczne, umożliwiając trafną diagnozę lub terapię chorób progeroidowych [15].

Tabela 1 Różne fenotypy przedwczesnego starzenia

Choroba	Fenotyp	Gen	Mutacja
Wadliwe przetwarzanie prelaminy A Hutchinson-Gilford, syndrom progerii (HGPS) – progeryna		- niski wzrost - ptasi nos - hipoplazja żuchwy - łysienie - osteopenia - osteoliza dystalnych paliczków, obojczyka - podskórna lipoatrofia - anormalna pigmentacja skóry - poważna miażdżycza	LMNA C.1824c>T, p.G608G dominant, de novo OMIM 176670
Restrykcyjna dermatopatia (RD) – prelamina A		- opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego - stale otwarte usta u dziecka - hipoplazja żuchwy - cienka, ciasna, półprzezroczysta skóra z erozyjnymi miejscami zgięcia - zmiany twardzinowe - niedorozwój płuc - osteoliza dystalnych paliczków, obojczyka	ZMPSTE24 OMIM 275021
Atypowy syndrom progerii (APS)		- niski wzrost - wytrzeszcz oczu - ptasi nos - hipoplazja żuchwy - stłoczenie zębów - łysienie - osteoliza dystalnych paliczków, obojczyka - podskórna lipoatrofia	LMNA c.1583C>T, p.T528M i c.1619T>C, p.M540T
Nestor-Guillermo Progeria Syndrom (NGPS)		- niski wzrost - uogólniona lipoatrofia - atrofia skóry z wadami pigmentacyjnymi - ciężka osteoporoza i osteoliza - poważne deformacje szkieletu - teleangiektazje, wydatny podskórny wzorec zyliny	BANF1 c.34G>A, p.A12T homozygota OMIM 614008
Hallermann-Streiff Syndrom (HSS)		- brachycefalia z występowaniem czołowym - zakrzepica - zaćma i mikroftalmia - dziobaty nos - łysienie - atrofia skóry - anomalie dentystryczne - niski wzrost	Nieznaný gen OMIM 234100

Źródło: [32]

Zmiany o charakterze epigenetycznym mogą wpływać na chromatynę, czyli zarówno na DNA, jak i na białka histonowe, zawierające dużą zawartość aminokwasów zasadowych, zwłaszcza lizyny i argininy. Kontrola epigenetyczna może odbywać się przez metylację/demetylację DNA i metylację/demetylację histonów [31].



Rys. 6 Molekularne i komórkowe cechy zespołów progeroidowych w odniesieniu do fizjologicznego starzenia. Dziewięć (przedstawionych na obwodzie koła) cech charakterystycznych dla procesu starzenia jest spójnych dla różnych zespołów progeroidowych i określają mechanizmy leżące u podstaw patogenety tych chorób. Źródło: [15]

Różne fenotypy przedwczesnego starzenia

Istnieje wiele zespołów o podłożu genetycznym, które charakteryzują się przyspieszonym starzeniem. W tabeli 1 zamieszczonej w multidyscyplinarnym archiwum wypunktowano główne cechy kliniczne i mutacje związane z różnymi klasyfikowanymi nozologicznie zespołami przedwczesnego starzenia się: (A) Zespół progresji Hutchinsona-Gilforda (3-letni chłopiec) i dermatopatia restrykcyjna związana z wadliwym przetwarzaniem prelamininy A; (B) nietypowy zespół Progeria związany z laminą A/C, mutacja zmiany sensu czyli missensowna; (C) zespół Nestora-Guillermo, progeria, związany z mutacjami BANF1 i (D) zespół Hallermanna-Streiffa, jeden z dobrze scharakteryzowanych nozologicznie zespołów progeroidowych bez zidentyfikowanego pochodzenia genetycznego [31, 32].

Spośród pięciu opisanych stanów przedwczesnego starzenia, w każdym przypadku stwierdza się występowanie zmian skórnych. W 4 stanach na 5 – występują łącznie: niski wzrost, ptasi nos, hipoplazja żuchwy oraz łysienie. W pierwszym przypadku HGPS występuje podskórna lipodystrofia charakteryzująca się zanikiem tkanki tłuszczowej twarzy, obserwowano również zanik tkanki tłuszczowej z pośladków i kończyn oraz hipertrofię tkanki tłuszczowej w okolicach brzucha i karku. Restrykcyjna dermatopatia (RD) jest rzadką, śmiertelną genodermatozą z specyficznymi objawami, które są łatwo rozpoznawalne po urodzeniu: półprzezroczysta skóra z nadżerkami w miejscach zgięcia, wyraźne widoczne powierzchowne naczynia oraz typowy dysmorfizm twarzy. Skóra, pod którą brak tkanki

tłuszczowej, tak jak obserwowano w przypadku syndromu atypowej progerii (APS), przestaje być jędrna i zaczyna obwisać jak u starca. Natomiast w przypadku NGPS dochodzi do przedwczesnego siwienia, częściowego łysienia, zaniku skóry, lipodystrofi, anomalii szkieletowych, takich jak niedorozwój żuchwy i akroosteoliza, a w niektórych przypadkach występuje szybko postępująca miażdżycza z powikłaniami metabolicznymi [32].

Progeryna, białko uczestniczące w procesie starzenia

Starzenia nie można rozpatrywać jako choroby. Jest to proces, w wyniku którego organizm traci integralność procesów fizjologicznych. Badania nad procesem starzenia się, w których porównano mechanizm starzenia fizjologicznego oraz towarzyszącego progerii wykazały istotne znaczenie progeryny – zmutowanego białka lamininy A (w stosunku do lamininy A progeryna posiada domenę C-kończową o 50 aminokwasów krótszą i nie jest hydrolizowana przez metaloproteazę zależną od jonów cynku (ZMPSTE24), ponieważ w uwolnionym fragmencie utraciła miejsce cięcia przez ten enzym). Stwierdzono, że progeryna oddziałuje ze środowiskiem komórkowym i powoduje zmiany lokalizacji i poziomu czynników przebudowujących chromatynę, czynników transkrypcyjnych, czynników naprawczych DNA, czynników silnie związanych z blaszką jądrową. Skutkuje to obniżeniem poziomu białek przeciwutleniających i aktywację proteasomu prowadzącą do zmian w morfologii jądra, struktury chromatyny i ekspresji genów. Wszystkie te bodźce prowadzą do dysfunkcji komórek i powodują starzenie się organizmu [33-34].

Tabela 2 Tripeptyd Progeline™. Budowa i właściwości biologiczne

Skład: TFA - kwas trifluoroctowy - VAL walina - TYR tyrozyna - VAL walina	
Wzór sumaryczny	$C_{21}H_{28}F_3N_3O_6$
Masa cząsteczkowa	475,46 g/mol
Temp. przechowywania	-15°C
Synonimy	Trifluoroacetyl- tripeptide-2; ECM-Protect ; Progeline; TT2
Właściwości biochemiczne	1. Biomimetycznytripeptyd 2. Hamuje syntezę progeryny oraz rozkład elastyny

Źródło: [35]

Elafina to ludzkie białko, które jest naturalnie wytwarzane w skórze, płucach i piersi, chroniąc odpowiednią tkankę przed zniszczeniem przez układ odpornościowy. Jest ono inhibitorem dwóch enzymów niszczących tkankę, elastazy neutrofilowej i proteinyazy-3, która ma strukturę o znacznej homologii do neutrofilowej elastazy [33, 37].

Mechanizm działania peptydu TFA-VAL-TYR-VAL-OH polega na naśladowaniu występującego w skórze białka – elafiny. U ludzi jest białkiem kodowanym przez gen PI3, produkt genu jest inhibitorem proteazy specyficzny dla elastazy. Zahamowanie procesu starzenia się skóry dzięki zahamowaniu akumulacji progeryny z równoczesnym hamowaniem metaloproteinaz i elastazy jest możliwe dzięki biomimetycznemu peptydowi naśladowującemu białko – elafinie [33, 37].

Test przeprowadzony przez firmę LucasMeyer Cosmetics z Progeline™, miał ogólny wynik satysfakcji w 92%. Konsumenty zgadzają się, że skóra staje się jędrniejsza, pełniejsza i gęstsza [39]. Progeline™ jest reklamowany jako rewolucyjny biomimetyczny tripeptyd hamujący syntezę progeryny oraz rozkład elastyny. Sądzi się, że mechanizm działania peptydu polega na naśladowaniu naturalnie występującego w skórze białka – elafiny. Dzięki biologicznej aktywności Progeline™ nie tylko spowalnia starzenie się skóry, ale też pozwala w widoczny sposób ją odmłodzić. Wpływa na mikrorzeźbę i architekturę skóry, remodelując kontur twarzy. Poprawia spójność naskórka i przebudowuje matrycę kolagenową dając efekt liftingujący, szczególnie w dolnych partiach twarzy oraz wokół oczu. Skóra odzyskuje swoją elastyczność i sprężystość [39-42].

PODSUMOWANIE I MOŻLIWE WNIOSKI

Współczesne poglądy o budowie i funkcji jądra komórkowego w prawidłowej, czy patologicznej komórce są skoncentrowane na otoczce jądrowej, a szczególnie na blaszce zlokalizowanej w wewnętrznej błonie jądrowej. Głównym składnikiem blaszki jest rodzina filamentów pośrednich zwanych laminami. Stwierdzono, że laminy wpływają nie tylko na organizację i integralność otoczki jądrowej, ale także na podstawowe procesy zachodzące na terenie jądra, takie jak replikacja i transkrypcja. Sądzi się również, iż mogą one brać udział w fizjologicznych procesach starzenia, mitozie, różnicowaniu komórki oraz procesach nowotworzenia. Zaburzenia ich funkcji wskutek mutacji zlokalizowanych w różnych rejonach cząsteczki tych białek mają poważne konsekwencje zdrowotne, w tym powodują przedwczesne starzenie.

Wniosek 1

Analizując występujące laminopatie, zastanawiającym jest fakt, dlaczego na brak lub deficyt lamin (białek obecnych we wszystkich tkankach) szczególnie wrażliwe są niektóre tkanki, takie jak mięśnie szkieletowe, serce, kości i skóra.

Wniosek 2

Starzenie się determinowane jest przez mechanizmy epigenetyczne i genetyczne.

Należy stwierdzić, że problem starzenia skóry jest ciągle aktualny, nadal prowadzi się badania w celu wyjaśnienia roli różnych biomarkerów w procesie starzenia fibroblastów skóry właściwej. Dużo uwagi poświęca się progerynie,

bowiem uważa się, że zakłócenia w funkcjonowaniu fibroblastów wynikają z istotnych zmian w otoczce i tym samym w blaszce jądrowej, co skutkuje pojawieniem cech towarzyszących starzeniu się. Fibroblasty stają się coraz mniej aktywne, skutkuje to pogarszaniem aktywność włókien kolagenowych i elastynowych, naskórek staje się cieńszy i szorstki, keratynocyty namnażają się w zwolnionym tempie.

Wniosek 3

Progerynę można określić jako główny czynnik mogący wpłynąć na oznaki starzenia skóry szczególnie w obrębie twarzy.

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

Wniosek 4

Chronologiczne starzenie, jak i przedwczesne starzenie (zespoły progenitorowe) są ściśle związane ze zmianami skórnymi.

Wraz z wiekiem, zmniejsza się poziom tkanki tłuszczowej, jędrności, elastyczności włókien kolagenowych, elastyny oraz kwasu hialuronowego. Skóra traci swoje „rusztowanie” tworzone wcześniej przez zanikające włókna kolagenowo-elastynowe, także struktury wyższego rzędu, co znajduje potwierdzenie w kolagenie I, II, III oraz V i XI.

Wniosek 5

92% osób testujących biomimetyczny peptyd Progeline™ było usatysfakcjonowanych skutecznością jego działania, bowiem uznały, że skóra stała się jędrniejsza, pełniejsza i gęstsza, co zdecydowanie odmładza jej wygląd.

Progeline™ posiada wszystkie cechy stosowanych peptydów, pozwalające mu przenikać do głębszych warstw skóry. Pobudza komórki skóry do odnowy – w ten sposób otrzymywany jest efekt liftingu. Skóra staje się bardziej sprężysta i jędrna, zmarszczki są wyraźnie spłycone a działanie jest długotrwałe. Progeline™ jest w stanie nie tylko odbudować strukturę skóry, ale przede wszystkim stymulować komórki do odnowy.

Wniosek 6

Progeline™ jest aktywnym peptydem, który ma zdolność odmładzania skóry twarzy. Owal staje się wygładzony, w efekcie czego dochodzi do poprawy kształtu. Przy czym aplikacja wymagana jest przez okres od 28 do 56 dni z porannym i nocnym reżimem stosowania.

LITERATURA

1. Śliwińska MA. Rola lamin i mutacji LMNA w fizjologicznym i przedwczesnym starzeniu. *Postępy Biochemii*. 2017;53(1):46-52.
2. Wasąg P, Lenartowski R. Macierz jądrowa – struktura, funkcja i patogenez. *Postępy Hig Med Dosw*. 2016;70:1206-1219.
3. Dubińska-Magiera M, Zaremba-Czogalla M, Rzepecki R. Białka szkieletu jądrowego i otoczki jądrowej w przebiegu cyklu komórkowego – znane białka w nowych rolach. *Postępy Biochemii*. 2010;56(4):362-372.
4. Chandra T, Ewels P, Schoenfelder S, et al. Global reorganization of the nuclear landscape in senescent cells. *Cell Rep*. 2015;10:471-483.
5. Zaremba-Czogalla M, Dubińska-Magiera M, Rzepecki R. Nowe funkcje – starzy znajomi w nowym świetle. *Postępy biologii komórki*. 2010;37(3):507-524.
6. Pomorski P. Struktura i funkcja cytoszkieletu okołojądrowego. *Kosmos*. 1996;45(1):57-68.
7. Herrmann H, Aebi U. Intermediate Filaments: Molecular Structure, Assembly Mechanism, and Integration Into Functionally Distinct Intracellular Scaffolds. *Annual Review of Biochemistry*. 2004;73:749-789.
8. Turgay Y, Medalia O. The structure of Lamin filaments in somatic cells as revealed by cryo-electron tomography. *Nucleus*. 2017;8:475-481.
9. Turgay Y, Eibauer M, Goldman AE, Shimi T, Khayat M, Ben-Harush K, et al. The molecular architecture of lamins in somatic cells. *Nature*. 2017;543:261-264.
10. Rzepecki R. The nuclear lamins and the nuclear envelope. *Cell Mol Biol Lett*. 2002;7:1019-1035.
11. Östlund C, Folker ES, Choi JC, et al. Dynamics and molecular interactions of linker of nucleoskeleton and cytoskeleton (LINC) complex proteins. *Journal of Cell Science*. 2009;122:4099-4108.
12. Link J, Jahn D, Alshemer M. Structural and functional adaptations of the mammalian nuclear envelope to meet the meiotic requirements. *Nucleus*. 2015;6(2):93-101.
13. Progeroid. <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Progeroid>. Dostęp 17.02.2020.
14. Arboleda G, Ramirez N, Arboleda H. The neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch): a model for the study of human aging? *Exp Gerontol*. 2007;42(10):939-943.
15. Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. *Dis Model Mech*. 2016;9:719-735.
16. So-mi Kang, Min-Ho Yoon, Bum-Joon Park. Laminopathies; Mutations on single gene and various human genetic diseases. *BMB Rep*. 2018;51(7):327-337.
17. Machiels BM, Zorenc AH, Endert JM, et al. An alternative splicing product of the lamin A/C gene lacks exon 10. *J Biol Chem*. 1996;271(16):9249-9253.
18. Laminopatie PBJ. <http://www.laminopatie.pl/pl/laminy/laminytypy>. Dostęp 17.02.2020.
19. Litwiniec A, Grzanka A, Stepien A. Zaburzenia funkcji lamin a patofizjologia laminopatii. *Postępy Biologii Komórki*. 2006;33(4):753-769.
20. McKenna T, Carvajal A S, Eriksson M. Skin Disease in Laminopathy-associated Premature Aging. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(11):2577-2583.
21. LMNA. <https://en.wikipedia.org/wiki/LMNA>. Dostęp 17.02.2020.
22. Nedoszytko B. Genetically determined syndromes associated with premature aging. *Post Dermatol Alergol*. 2010;27(4):282-290.
23. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2017;33:105-114.
24. Alshemer M, von Glasenapp E, Schnölzer M, et al. Meiotic lamin C2: The unique amino-terminal hexapeptide GNAEGR is essential for nuclear envelope association. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(24):13120-13125.
25. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell*. 2014;156:400-407.
26. Laminopatie PBJ. <http://www.laminopatie.pl/main/laminopatiemut>. Dostęp 17.02.2020.
27. Landires I, Pascale JM, Motta J. The position of the mutation within the LMNA gene determines the type and extent of tissue involvement in laminopathies. *Clin Genet*. 2007;71:592-593.
28. Epigenetyka a geneza chorób dziedzicznych. <https://biotechnologia.pl/biotechnologia/epigenetyka-a-geneza-chorob-dziedzicznych>. Dostęp 17.02.2020.
29. Rando TA, Chang HY. Aging, Rejuvenation, and Epigenetic, Reprogramming: Resetting the Aging Clock. *Cell*. 2012;148:46-57.
30. Poczęta M, Nowak E, Bieg D, Bednarek I. Modyfikacje epigenetyczne a ekspresja genów w nowotworzeniu. *Ann Acad Med Siles*. 2018;72:80-89.
31. Beerman, I, Rossi, DJ. Epigenetic control of stem cell potential during homeostasis, aging, and disease. *Cell Stem Cell*. 2015;16:613-625.
32. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M. Starzenie: mechanizmy epigenetyczne i genetyczne. *Gerontologia polska*. 2015;2:47-52.
33. Cau P, Navarro C, Harhouria K, et al. Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;29:125-147.
34. Skocznińska A, Budzisz E, Dana A, Rotsztein H. New look at the role of progerin in skin aging. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1):53-58.
35. Reddy S, Comai L. Lamin A, farnesylation and aging. *Exp Cell Res*. 2012;318(1):1-7.
36. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 40785040, Tfa-VAL-TYR-VAL-OH. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tfa-VAL-TYR-VAL-OH>. Dostęp 17.02.2020.
37. Siemińska-Kuczer A, Vertyporokh L, Andrejko M, et al. Metaloproteiny i ich inhibitory: rola w patogenezie na wybranych przykładach. *Postępy Biochemii*. 2017;63(4):269-276.
38. Shaw L, Wiedow O. Therapeutic potential of human elafin. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(5):1450-1454.
39. Progelin™ Lucas Meyer Cosmetics. <https://www.lucasmeyercosmetics.com>. Dostęp 19.02.2020.
40. Suere T, Lamarque E. Trifluoroacetyl-Tripeptide-2 to Target Senescence for Anti-aging Benefits. *Cosmetics and toiletries*. 2012;127(4):274-281.
41. Nailpro. <https://www.nailpro.com.pl/wiedza/aktualnosc/news/detail/substancje-biomimetyczne-w-kosmetyce/>. Dostęp 17.02.2020.
42. Rethinking Skin Aging with The Powerful Peptide Progelin. <https://www.skin2skincare.com/rethinking-skin-aging-with-the-powerful-peptide-progelin/>. Dostęp 17.02.2020.

CITE / SPOSÓB CYTOWANIA

Wiśniowska J, Dzierżewicz Z, Balwierz R, Jasiński K. Progeryna jako czynnik fizjologicznego i przedwczesnego starzenia się skóry. *Aesth Cosmetol Med*. 2020;9(5):439-446.

DOI: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13151000>