

## **Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies.**

Capo-chichi D. Callinice<sup>1</sup>, Xu<sup>2</sup> Xiang-xi, Sanni Ambaliou<sup>1</sup>

1. Faculté des Sciences et Techniques, Département de Biochimie Biologie Moléculaire et Applications, Université d'Abomey-Calavi, Bénin. 2. Faculté de Médecine, Université de Miami, USA

### **Abstract**

The lamins are nuclear envelope proteins and main constituent of nuclear lamina surrounding the internal membrane of nuclear envelope. The lamina is the scaffold for nuclear envelope architecture and a framework composed of intermediate filament proteins such as type A and B lamins. Type A lamins (lamin A/C) are encoded by LMNA gene and are at the center of several biological functions essential for cells. Several studies have shown that mutations in LMNA gene are responsible for laminopathies associated with abnormalities in skeletal muscle, in heart, in adipose tissue, bone tissue and neuronal tissue. Lamin A and lamin C are synthesized from the differential splicing of the same messenger RNA but they have different type of maturations. The mutations in LMNA gene affect more often the maturation of lamin A and most of the physiological pathologies are linked to the absence of functional lamin A. Lamin A is a biomarker of differentiated cells and its synthesis is stimulated by vitamin A in embryonic stem cells. The suppressions of lamin A *in vivo* by endogen épigénétique modifications or *in vitro* by the interference RNA (iRNA) techniques or enzymatic degradations, reveal the central role of lamin A in the regulation of genes involved in cell division, DNA replication, DNA repair, gene transcription, chromatin organization, cell metabolism, sensitivity to insulin, cell motility, cell signaling, and cell immunity. Epithelial cell that had lost the capacity to express functional lamin A are frequently transformed in cancerous cells while adipose cells that had lost functional lamin A also lack the capacity to metabolize lipids and become resistant to insulin. In this review we emphasize the molecular mechanism involved in cancer genesis, in insulin-resistance and diabetes when the expression of lamin A is altered or lost as well as methods to restore lamins A/C expression.

Key words: Lamins A/C, chromosomal instability, cancer, diabète.

### **Résumé**

Les lamines sont des protéines de l'enveloppe nucléaire et font partie principalement de la lamina qui entoure la membrane interne de l'enveloppe nucléaire. La lamina, support et élément principal de l'enveloppe nucléaire (EN) est garant de la maintenance de l'architecture de cette dernière. La lamina est constituée par les lamines de types A et B qui sont des filaments intermédiaires. Les lamines de type A (lamine A/C) sont codées par le gène LMNA et sont au centre de nombreuses fonctions essentielles à la survie cellulaire. Plusieurs études ont montré que les mutations dans le gène LMNA causent des laminopathies dont la physiopathologie est principalement une dystrophie des muscles striés et cardiaques, une anomalie des tissus adipeux, osseux et neuronaux. La lamine A et la lamine C sont synthétisées par épissage différentiel d'un ARN messenger commun mais subissent des maturations différentes. Les mutations sur le gène LMNA affectent plus souvent la maturation de la lamine A et la plupart des physiopathologies sont attribuées à l'absence d'une lamine A fonctionnelle. Cette dernière est un bio-marqueur des

cellules différenciées et sa synthèse est stimulée par la vitamine A dans les cellules embryonnaires souches. Les suppressions de la lamine A *in vivo* par des modifications épigénétiques endogènes, ou *in vitro* par les techniques des ARN d'interférence (ARNi) ou des dégradations enzymatiques, ont révélé le rôle central de la lamine A dans la régulation des gènes intervenant dans la division cellulaire, la réplication de l'ADN, la réparation de l'ADN, la transcription de l'ADN, l'organisation de la chromatine, le métabolisme cellulaire, la sensibilité à l'insuline, la motilité cellulaire, la signalisation cellulaire, et l'immunité cellulaire. Les cellules épithéliales ayant perdu la capacité à synthétiser les lamines de type A se transforment le plus souvent en cellules cancéreuses, tandis que les cellules adipeuses ayant un défaut dans la synthèse de la lamine A acquièrent une incapacité à métaboliser les lipides et deviennent résistantes à l'action de l'insuline. Dans cette revue nous discutons du mécanisme intervenant dans la genèse du cancer lorsque la synthèse de la lamine A est perturbée dans les cellules épithéliales, du mécanisme intervenant dans la résistance à l'insuline et le diabète ainsi que les méthodes thérapeutiques pour la restauration de la synthèse des lamines A/C.

**Mots clés :** Lamines A/C, instabilité chromosomique, cancer, diabète.

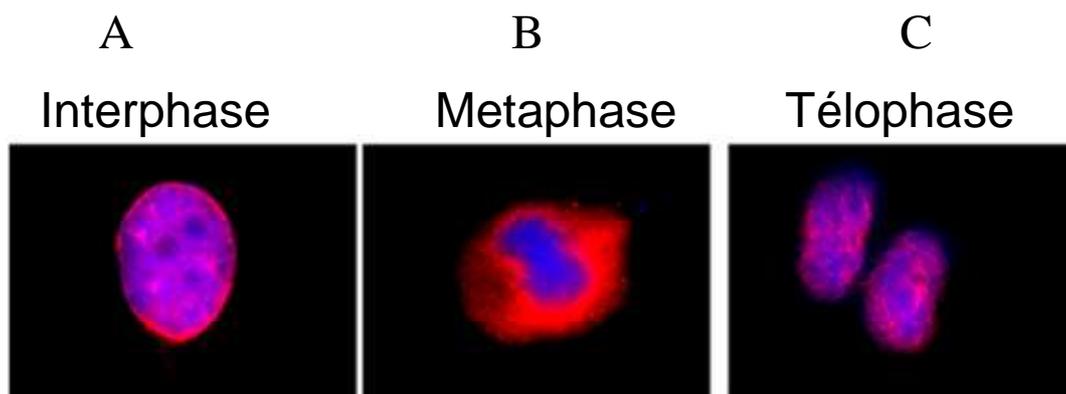
## **Introduction**

Le noyau cellulaire des eucaryotes est entouré par une enveloppe constituée d'une membrane externe et d'une membrane interne qui sont séparées par un espace interstitiel. La membrane interne est associée à la lamina constituée majoritairement des lamines de type A (lamine A, lamine C), des lamines de type B (lamine B1, lamine B2) et d'autres protéines de l'enveloppe nucléaire (EN) que sont EMD, MAN1, SUN, Lap2 etc. (1). Les lamines sont des filaments intermédiaires de type V qui sont associées en polymères enchevêtrés entre eux pour former la lamina qui constitue le support de EN et de l'architecture du noyau. L'épissage alternatif de l'ARN messager primaire transcrit à partir du gène LMNA donne des ARN messagers (ARNm) secondaires qui vont être traduits en lamines A et en lamine C. La lamine A produit d'abord sous forme de pré-lamine A va subir des modifications post-traductionnelles à son extrémité C-terminale pour générer la lamine A (1). Des études ont montré que les lamines A/C en association avec les protéines de l'enveloppe nucléaire forment un échafaudage qui maintient la structure du noyau. Les lamines A/C régulent la synthèse de l'ADN, interviennent dans les réponses aux dommages à l'ADN, l'organisation des chromatines, la transcription des gènes, la progression du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire et la migration cellulaire (1, 2, 3). Un changement dans la synthèse des lamines A/C affecte l'organisation de la lamina ainsi que la mécanique du cytoplasme et la dynamique de l'EN. Le défaut de synthèse des lamines A/C fonctionnelles est responsable de plusieurs maladies (laminopathies) dont les dystrophies musculaires, les cardiopathies, les lipodystrophies, la résistance à l'insuline, le diabète, la stéatose hépatique et les cancers (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Récemment il a été aussi prouvé que les traitements des patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (PV-VIH), par des inhibiteurs de protéase inhibent la maturation de la pré-lamine A en lamine A et les exposent à une lipodystrophie et ses conséquences (10). Cette revue met en exergue l'implication du défaut de synthèse des lamines A/C et plus particulièrement de la lamine A dans plusieurs

physiopathologies dont les cancers, les dystrophies musculaires, les cardiopathies, les lipodystrophies et le diabète.

### Rôle de la lamine A dans la division cellulaire

Les caractéristiques des cellules cancéreuses englobent une anomalie de la morphologie nucléaire, une anomalie du nombre de chromosomes, une anomalie des fonctions des protéines nucléaires, une anomalie dans la division cellulaire et la régulation de la prolifération cellulaire (7, 8 11, 12, 13). Les recherches fondamentales et cliniques durant les dix dernières années ont amené à la redécouverte de l'EN comme une entité autre qu'une simple membrane entourant les chromosomes. En réalité, l'EN est supportée par la lamina essentiellement constituée par les lamines dont la lamine A qui a plusieurs fonctions dans la mitose cellulaires, la régulation de la transcription des gènes et la signalisation moléculaire (14). Lors de la mitose l'EN subit une réorganisation structurale majeure pour permettre l'assemblage des fuseaux mitotiques (microtubules) dans le cytoplasme. Cette réorganisation structurale est possible grâce à la dépolymérisation de la lamina nucléaire subséquentement à la phosphorylation d'acides aminés spécifiques de plusieurs protéines nucléaires dont la lamine A (15). Le désassemblage de l'EN permet ainsi aux fuseaux mitotiques (microtubules) de se connecter aux chromosomes pour une ségrégation normale des chromosomes entre cellules filles. La phosphorylation de la lamine A induite par l'insuline, est assurée par la protéine AKT, les cyclines dépendantes des kinases (CDK) et la protéine kinase C (16, 17,18). La lamine A phosphorylée se dissocie de l'EN pour aller dans le cytoplasme, permettant ainsi la dislocation de l'EN et la ségrégation des chromosomes dans les cellules filles nouvellement formées. A la fin de la mitose la déphosphorylation de la lamine A et d'autres protéines de l'EN (18) permet la réorganisation de l'EN autour des nouvelles cellules filles (télophase). Ainsi donc, lors de la télophase la lamine A est déphosphorylée et vient reformer l'enveloppe nucléaire autour des cellules filles et la cytodiérèse se produit pour séparer les deux cellules filles l'une de l'autre (figure 1).



**Figure 1** : La mitose d'une cellule épithéliale immortalisée de l'ovaire (HIO) de la femme. (A) le noyau formé de l'ADN en interphase (en bleu) est entouré de l'enveloppe nucléaire (EN) révélée par la lamine A en rouge. (B) En métaphase la lamine A phosphorylée (rouge) se dissocie de la membrane nucléaire et se localise dans le cytoplasme autour des chromosomes condensés (bleu). Lors de la télophase (C) la lamine A déphosphorylée revient reconstituée l'EN autour des deux cellules filles nouvellement formées. La méthode d'immunofluorescence utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).

### **Le déficit en lamine A et l'anomalie de la morphologie nucléaire**

Les conséquences de la suppression de lamine A dans les cellules de la surface de l'épithélium ovarien humain (HOSE) sont utilisées pour mettre en exergue l'implication du défaut de synthèse de la lamine A dans les anomalies nucléaires et chromosomiques qui sont à la base de la carcinogenèse.

Les lamines jouent un rôle dans le maintien de l'architecture du noyau, la régulation de l'expression des gènes, l'apoptose, la sénescence, l'organisation de la chromatine et la ségrégation des chromosomes (1, 2, 8, 9, 19, 20). L'altération de la synthèse de la lamine A engendre des perturbations dans l'architecture nucléaire, la transcription des gènes, la mitose et la prolifération cellulaire ; le tout contribuerait aux mécanismes à la base de la genèse de carcinomes (8, 9, 11, 12, 13, 21, 22). Les expériences de suppression de la lamine A *in vitro* dans des cellules HOSE, ont confirmé que les anomalies chromosomiques et la désorganisation de la morphologie nucléaire observées dans les cellules cancéreuses seraient dues à une perte de fonction de la lamine A. En présence de lamine A la division cellulaire est normale (figure 1). En absence de lamine A la condensation de l'ADN en chromosome distincts n'est pas observée, la division cellulaire est anormale avec formation de cellules géantes polyploïdes (figure 2) suggérant que l'absence de la lamine A abolit l'habilité de la cellule à avoir un cycle cellulaire normale (8, 9). La transfection d'oligonucléotides anti-sens inhibiteurs d'ARN (iARN) non-spécifiques, dans les cellules HOSE synthétisant normalement la lamine A (HOSE-LA) n'affecte pas la division cellulaire (figure 1). Par contre, les cellules HOSE transfectées par des iARN dirigés contre les ARNm de la lamine A pour supprimer sa synthèse (HOSE-LAsup), ont une division cellulaire anormale aboutissant à des cellules géantes à noyau atypique (figure 2).

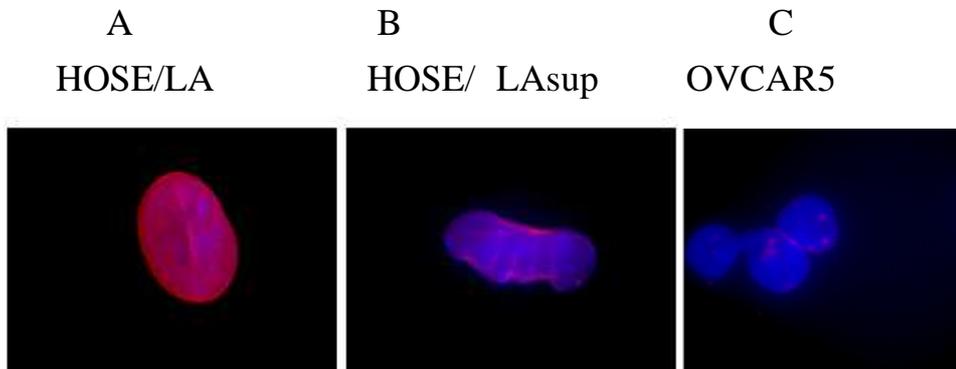
### **La suppression de la lamine A et la polyploïdie.**

En absence de la lamine A, il existe une augmentation du nombre de copies d'ADN qui n'est pas suivie d'une division mitotique classique du noyau cellulaire ; il se forme alors des cellules géantes à noyaux multiples bloquées en phase G2 (figure 2). Ces observations avaient déjà été rapportées par des études précédentes (8,9). La rareté des chromosomes métaphasiques rend difficile la caractérisation du nombre de copies de chromosomes par la méthode traditionnelle de dénombrement de chromosomes ne laissant d'autre choix que la méthode d'hybridation *in situ* avec une sonde fluorescente (FISH). La sonde nucléaire fluorescente (rouge) dirigée contre le chromosome X est une séquence nucléotidique complémentaire d'une séquence nucléotidique du chromosome X (figure 3). Aussi, la technique de FISH avec une sonde dirigée contre le chromosome X a montré que les cellules normales (HOSE/LA) ont un génome polyploïde confirmé par deux copies du chromosome X (figure 3-A) tandis que les cellules ayant la lamina A supprimée ont un génome polyploïde confirmé par plusieurs copies (trois à huit copies) de chromosomes X (figure 3-B). Ceci témoigne de l'existence de polyploïdie dans les cellules qui ont perdu l'expression de la lamine A. Les photos de la figure 3 sont complémentaires de celles préalablement publiées (7, 8). Une autre alternative pour évaluer le caryotype des cellules ayant un défaut de synthèse en lamine A était la cytométrie en flux confirmant le caryotype polyploïde des cellules après suppression de la lamine A (8,9).

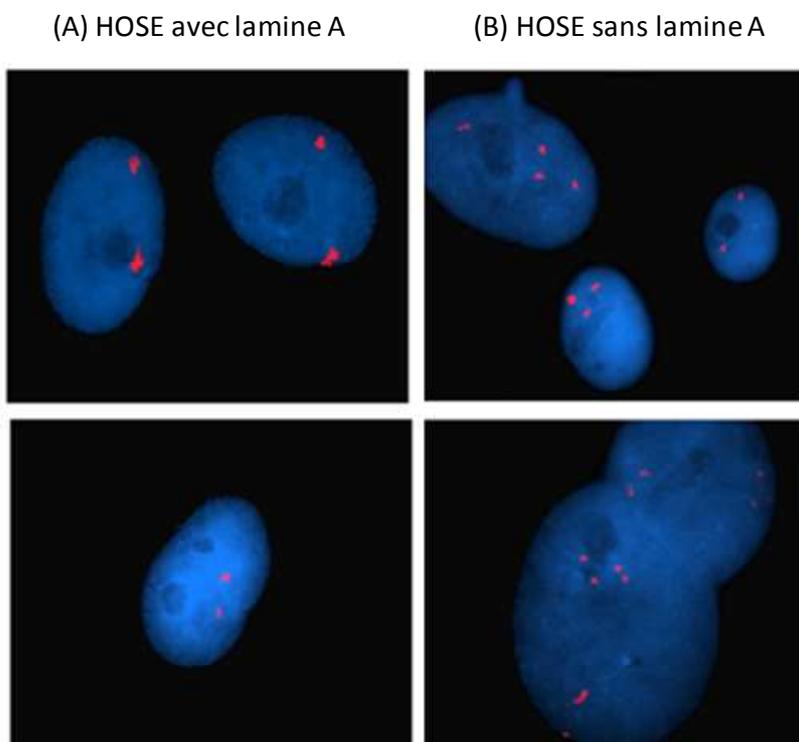
Ainsi donc, les cellules ayant une anomalie de synthèse de la lamine A, ont subséquemment un cycle cellulaire dérégulé aboutissant alors à des échecs de division successifs qui donnent lieu à

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

des cellules polyploïdes et aneuploïdes (8, 9). La polyploïdie et l'aneuploïdie sont indexées comme étant à l'origine de la genèse du cancer (7,8).



**Figure 2 :** La technique d'immunofluorescence a permis de montrer l'anomalie nucléaire en absence de lamine A. (A) une cellule HOSE/LA avec la lamine A [rouge] entourant le noyau cellulaire [bleu]. (B) une cellule HOSE transfectée par des iARN ayant supprimé la lamine A (HOSE/LAsup) ; cette cellule possède un noyau à segments multiples témoignant d'un défaut de mitose normale. (C) La cellule du cancer de l'ovaire (OVCAR5) ne synthétisant pas de lamine A et ayant un noyau à segments multiples témoignant aussi d'un défaut de mitose normale. La méthode d'immunofluorescence utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).



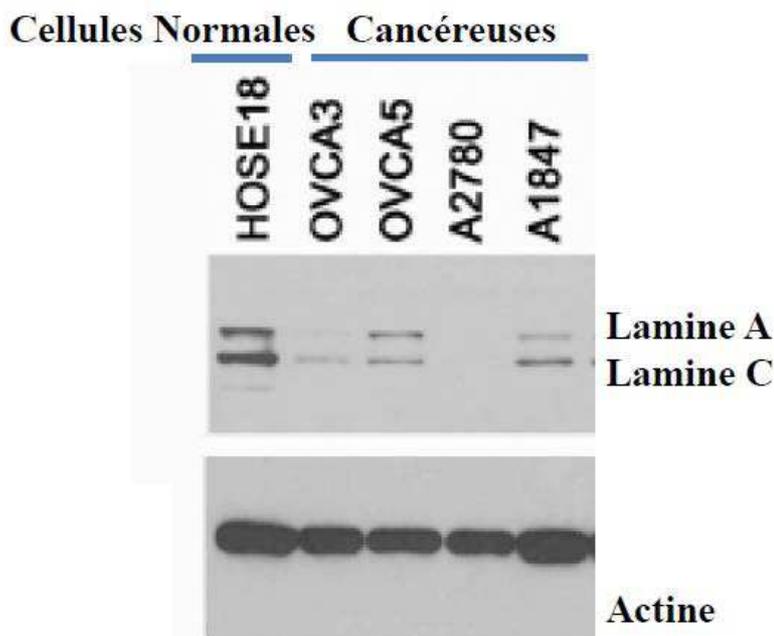
**Figure 3 :** Photos montrant les résultats de FISH effectuée sur des cellules en interphase pour déterminer le nombre de copies d'ADN. La sonde nucléaire fluorescente rouge est dirigée contre le chromosome X. (A) les cellules HOSE/LA possèdent deux copies de chromosomes X [points rouges]. (B) les cellules HOSE transfectées par des iARN ayant pour cible l'ARNm de lamine A (HOSE/LAsup), ne possèdent plus de lamine A mais sont polyploïdes (avec 3 à 8 copies de chromosome X), associées à un noyau déformé, parfois multinucléé de grande taille. La méthode de FISH utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).

### Le déficit en lamine A et les mécanismes moléculaires engendrant le carcinome

Le changement dans la composition des protéines de la matrice nucléaire serait à l'origine des réarrangements chromosomiques, de la polyploïdie et des instabilités chromosomiques dans les cellules cancéreuses (8, 9, 23). Il a été démontré dans de récentes études que la suppression de la lamine A induit la synthèse des protéines p53 et p21 qui sont des protéines du point de restriction chargées d'initier la réparation de l'ADN entre la phase G2 et M avant l'évolution dans la phase mitotique (8, 9, 24). L'arrêt des cellules en phase G2 suite à l'induction de p53 et p21, est accompagné de synthèse d'ADN sans mitose et une polyploïdie qui se développe dans les cellules dont la protéine lamine A est supprimée (figure 3).

L'absence de lamine A est considérée comme un stress pour la cellule qui induit la synthèse de la protéine p53. La protéine p53 active alors p21, ce dernier à son tour bloquerait la formation des complexes cycline/CDK (kinases dépendantes des cyclines) au point de restriction G2/M et par conséquent, bloquerait la progression du cycle cellulaire (25, 26, 27). Dans certains cas, des cellules cancéreuses perdent la lamine A mais conservent la lamine C, suggérant une absence de lamine A due à un défaut de maturation (28, 29), ou à une dégradation enzymatique (8, 9, 10, 30) ou à une mutation (6, 31). Les cellules cancéreuses qui ont perdu à la fois la lamine A et la lamine C suggèrent une régulation transcriptionnelle qui pourrait être d'origine épigénétique (32). Les cellules cancéreuses de l'ovaire expriment très peu ou pas du tout de lamine A/C (Figure 4).

L'utilisation de la technique de western blot pour évaluation les lamines A/C dans les cellules normales de l'épithélium ovarien (HOSE) et dans les cellules cancéreuses de l'ovaire (OVCAR3, OVCAR5, A2780 et A1847) a montré que la synthèse des lamines A/C est perturbée dans les cellules cancéreuses. Le western blot montre soit une réduction des lamines A/C ou leur absence (figure 4). L'actine a été utilisée comme témoin de charge confirmant l'intégrité des échantillons (7).



**Figure 4 :** Western blot montrant la présence des lamines A/C dans les cellules normales (HOSE) tandis qu'elles sont réduites ou absentes dans les cellules cancéreuses (7).

HOSE : cellule normale de la surface épithéliale de l'ovaire humain

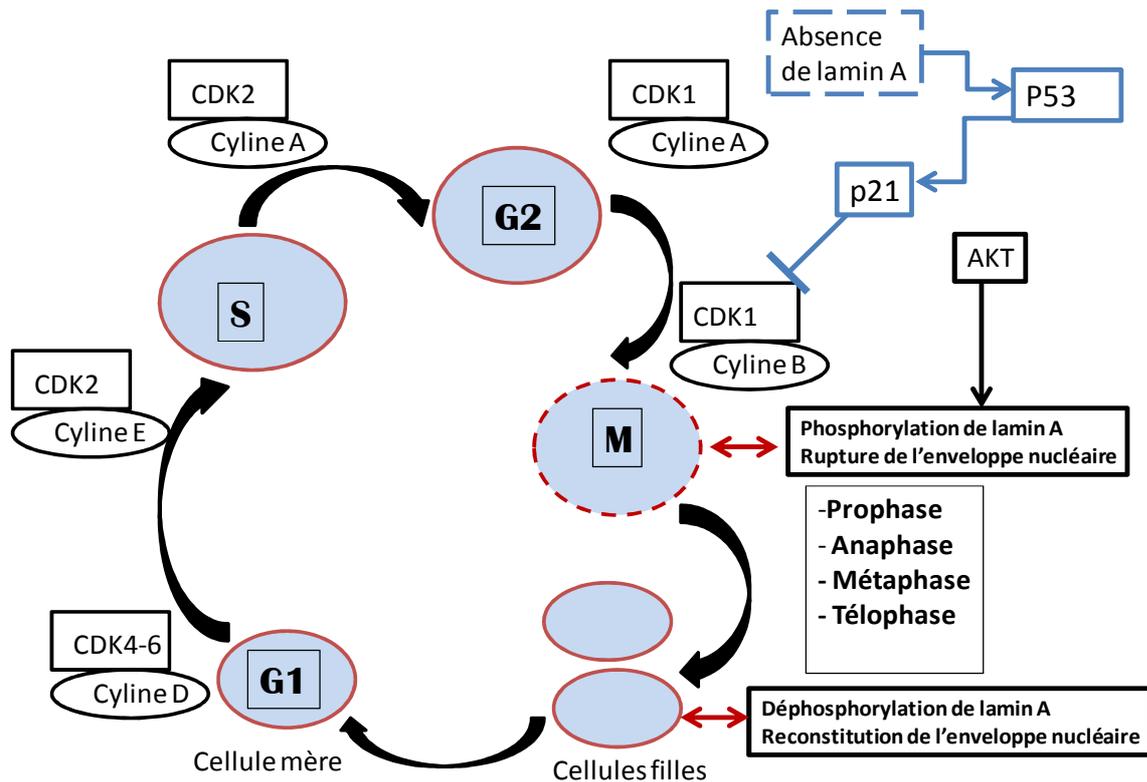
OVCAR3, OVCAR5 A2780, et A1847 sont des cellules cancéreuses ovariennes. La lignée cellulaire A2780 a perdu totalement la synthèse de la lamine A et de la lamine C (7).

L'actine a été utilisée comme témoin de charge confirmant l'intégrité des échantillons

### **Rôle de la lamine de type A dans la réplication de l'ADN, la régulation du cycle.**

Les perturbations du statut de la lamine A observées dans les cellules cancéreuses (8,9) sont associées à un défaut de progression du cycle cellulaire, une perturbation de la mitose engendrant des polyploïdies et une induction de la synthèse des protéines p53 et p21 impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire au point de restriction pour permettre la réparation des dommages à l'ADN causés par l'absence de lamine A (8, 9, 33). La lamine A intervient dans la synthèse de la protéine PCNA (proliferating complex nuclear antigen) responsable de l'intégrité de la réplication de l'ADN (34). L'absence de lamine A/C se traduit aussi par une baisse de synthèse de la PCNA (proliferating cell nuclear antigen) dont l'activité est indispensable pour la réplication d'ADN (19). Ceci pourrait être l'un des mécanismes à l'origine du blocage des cellules au point de restriction pour permettre la réparation des dommages à l'ADN (8,9, 19). Au cours du cycle cellulaire dans la cellule normale il y a une hyper-phosphorylation de la protéine rétinoblastome (Rb) durant la phase G1 par le complexe cycline/CDK, donnant une phospho-Rb (pRb) qui se détache du facteur de transcription E2F ; ce dernier devient actif pour induire l'expression de certains gènes nécessaires à la progression de la phase S. De même, pRb supprime la prolifération cellulaire en recrutant des histones désacétylases (HDAC), des ADN méthyltransférases, des histones méthyltransférases, et des protéines du groupe polycomb (35, 36). La suppression de lamines A/C cause une mislocalisation de pRb ainsi que sa dégradation par les protéasomes altérant alors sa modification post-traductionnelle (11,21). La prolifération cellulaire est alors accrue dans les cellules ayant un déficit simultané en lamines A/C et Rb (11, 12, 13, 21).

Les Lamines A/C peuvent interagir avec les protéines du groupe polycomb (MEL18 ; ZNF144) qui sont des répresseurs de la transcription et sont impliquées dans l'auto-renouvellement des cellules souches, le développement et la différenciation (14, 20,37). La répression de la synthèse des lamines A/C se traduit aussi par une modification de la signalisation cellulaire, du métabolisme cellulaire associées au changement dans l'expression des protéines structurales de l'enveloppe nucléaire (38). Dans les cellules du myoblaste ayant subi une suppression de la lamines A/C par des iARN, il y a une diminution de la phosphorylation de RB (39; 40). En absence de lamine A, la cellule induit l'expression des gènes p53 et p21 qui vont inhiber l'activité du complexe CDK1/cycline B pour arrêter la progression du cycle cellulaire et corriger les erreurs déclenchées par l'absence de lamine A (figure 5). La cellule reste bloquée longtemps en phase S/G2 à essayer des divisions mitotiques sans succès. La synthèse d'ADN augmente sans être suivie de division mitotique. On assiste alors à la production de cellules géantes à noyaux multiples polyploïdes qui éventuellement donneront les cellules aneuploïdes pro-cancéreuses si l'une d'elles arrivent à accomplir une mitose (8, 9).



**Figure 5 :** Modèle montrant l'intervention des cyclines/CDK, de la lamine A, des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et p21 dans la régulation du cycle cellulaire.

### Rôle de la lamine A dans la transcription des gènes et dans l'homéostasie cellulaire,

La lamine A intervient dans la transcription des gènes impliqués dans: l'organisation de la chromatine (41), la motilité cellulaire (42), la signalisation cellulaire (43, 44), le métabolisme cellulaire (43, 44), la différenciation cellulaire (38, 45), le maintien de la régénération cellulaire (46, 47). En absence de la lamine A fonctionnelle il y a une perturbation de l'organisation spatiale de l'hétérochromatine et de l'euchromatine et une altération de la transcription des gènes (41) le tout donnant lieu à une anomalie de la structure et des fonctions cellulaires et subséquemment à une physiopathologie tissulaire.

### La lamine A au centre de la lipodystrophie, de la résistance à l'insuline et du diabète

La mutation dans le gène LMNA entraîne une lipodystrophie caractérisée par une diminution de la graisse sous-cutanée au niveau des membres, de l'abdomen et de la poitrine tandis qu'une accumulation de la graisse s'observe au niveau de la face, du cou ainsi que dans la partie intra-abdominale (6, 31). Le déficit en lamines A/C provoque aussi une sévérité de la résistance à l'insuline, de l'intolérance au glucose, de l'hypertriglycémie ainsi qu'une altération de la morphologie des noyaux cellulaires chez des patients porteurs de mutation dans le gène LMNA (6, 31). L'une des empreintes biologiques de la non fonctionnalité de la lamine A est une résistance à l'insuline conduisant aux diabètes et à une hypertriglycémie avec risque de pancréatite aiguë et de stéatose hépatique (4, 5, 6). Ainsi donc les premières altérations métaboliques d'un défaut de synthèse de la lamine A est une résistance à l'insuline, une

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

intolérance au glucose ou un diabète et une dyslipidémie marquée d'une hypertriglycémie (48, 49). Les déficits en lamines A/C sont aussi à l'origine de la lipodystrophie observée chez les PV-VIH traités par les anti-rétroviraux (ARV) comme les analogues de nucléosides thymidiniques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, ainsi que les inhibiteurs de protéases (10, 30). Des inhibiteurs de protéase peuvent provoquer une accumulation cellulaire de pré-lamine A par inhibition directe de la métallopeptidase zinc-dépendante (Zmpste24), qui est l'enzyme responsable de la maturation de la pré-lamine en lamine A fonctionnelle (28, 29). La lamine A est aussi un régulateur transcriptionnel de PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) qui est nécessaire pour la différenciation des cellules pré-adipocytaires en adipocytes (31, 50). En absence de lamine A un défaut de synthèse des PPAR $\gamma$  peut conduire à une non différenciation des adipocytes et à un défaut du métabolisme lipidique.

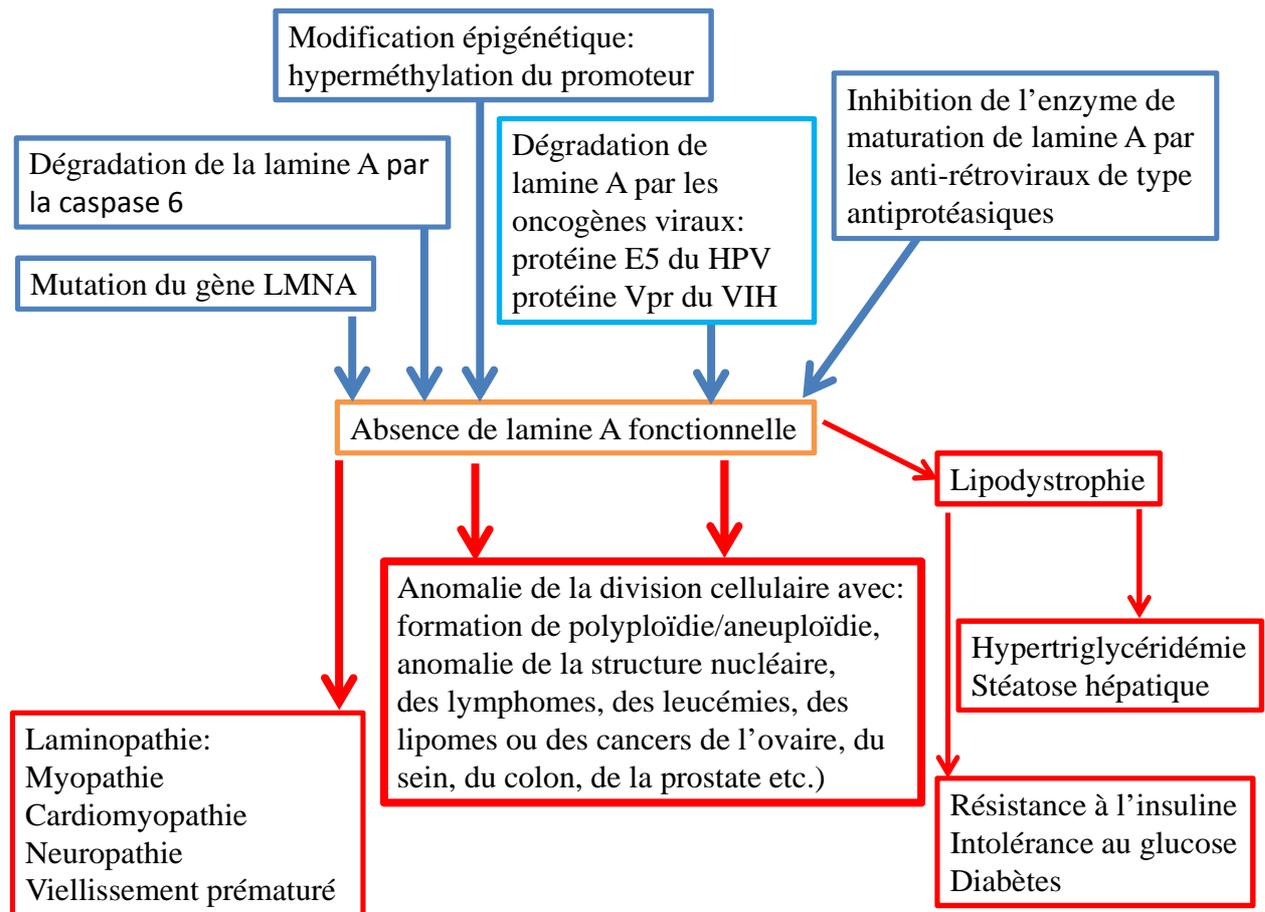
### **Les différents facteurs à l'origine de l'absence de lamine A dans l'organisme**

La myopathie, la cancérogenèse et la lipodystrophie attribuées à l'absence d'une lamine A fonctionnelle peut être due à :

- \* une mutation du gène de la LMNA entraînant une absence de maturation de la lamine A avec accumulation de la pré-lamine A (6, 31), conduisant à une instabilité chromosomique,
- \* un changement dans la méthylation des histones et une perte de l'hétérochromatine (41),
- \* une inhibition de l'activité de l'enzyme Zmpste24 suite à un traitement ARV (10, 28, 30, 51).
- \* une modification épigénétique du promoteur du gène LMNA par des phénomènes d'hyperméthylation (32).
- \* une dégradation de la lamine A par des protéines oncogéniques telles que la protéine E5 du virus du papillome humain (HPV) ou la protéine vpr du VIH (52).

La perte de fonction de la lamine A conduirait à des dérèglements métaboliques ainsi qu'à un défaut de maintenance de l'état différencié des cellules le tout contribuerait aux physiopathologies préalablement citées dont la genèse du cancer, la lipodystrophie, l'hypertriglycémie et le diabète (6, 8,9, 32). Les différents phénomènes à l'origine du défaut de synthèse de la lamine A ou de la dégradation enzymatique de la lamine A, sont représentés dans la figure 6.

Dans les laminopathies, il existe des anomalies du squelette et des anomalies cardiaques qui pourraient être exprimées par le fait que les anomalies structurales de l'EN affaiblissent cette dernière, endommagent la cellule et éventuellement détruisent les tissus exposés à un stress mécanique. Les anomalies dans l'expression des protéines de l'EN donnent des pathologies et des altérations tissulaires spécifiques. Les lamines A/C et autres protéines de l'EN forment une plateforme d'ancrage pour les protéines de régulations, et certaines de ses interactions sont altérées dans les laminopathies. Ainsi donc, la lamine A est impliquée dans des myriades de processus cellulaires dont la déstabilisation serait à la base de la myopathie, de la lipodystrophie, de la résistance à l'insuline, du diabète ainsi que de la genèse des tumeurs, (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Les physiopathologies dues à une altération de l'expression des lamines A/C ou à leur localisation anormale dans les cellules sont particulièrement complexes et pas toutes élucidées. Cependant, les inhibiteurs de farnésylations sont capables de corriger les physiopathologies dues à des mutations dans le gène LMNA (53).



**Figure 6 :** Schéma montrant les principales causes du défaut de synthèse de la lamine A et les physiopathologies découlant d'une anomalie de synthèse de la lamine A.

### Restauration de la lamine A grâce aux traitements médicamenteux et nutritionnels

Les inhibiteurs de l'enzyme de méthylation des promoteurs (DNA méthyltransférase ou DNMT) tels que la 5 AZA-cytidine ou 5 AZA désoxycytidine sont capables de restaurer la synthèse de lamine A (32). Des travaux ont montré que l'extrait de thé vert peut restaurer la synthèse de lamine A dans les cellules cancéreuses des poumons A549 et provoquer une diminution de la motilité cellulaire (54). La stimulation de la synthèse des lamines A/C serait possible par la consommation du thé vert afin de se protéger contre les carcinogénèses (54, 55). La stimulation de la synthèse de la lamine A par la vitamine A dans les cellules embryonnaires de souris conduit à une différenciation cellulaire et une organisation de la chromatine (56). Ainsi, donc la perturbation dans la synthèse de la lamine A qui n'est pas due à une mutation peut être corrigée en consommant des fruits et légumes riches en vitamines A (mangues, papayes, tomates, carottes, etc.) et en buvant de the vert.

## Conclusion

Les lamines de type A (lamine A/C) sont des protéines de l'enveloppe nucléaire et sont aussi des filaments intermédiaires garant de la structure et de l'intégrité des fonctions du noyau. Elles sont présentes dans les cellules différenciées et absentes dans les cellules non-différenciées ou les cellules dédifférenciées par suite des processus de transformation cellulaire. Les mutations du gène LMNA causent une variété de maladies humaines nommées laminopathies, dont le syndrome de progéroïde ainsi que des désordres qui affectent préférentiellement les muscles striés, les tissus adipeux, les tissus osseux et le tissu neuronal. L'absence de la lamine A de l'EN génère des perturbations cellulaires aussi bien métaboliques que structurales dont les physiopathologies qui en découlent sont compliquées à traiter. La baisse de la synthèse de la lamine A suite à un traitement ARV exposerait les patients à un risque accru de survenue de cancer, de maladies cardiovasculaires et de diabète. Il existe actuellement des traitements médicaux et nutritionnels, qui peuvent restaurer la synthèse de la lamine A selon le mécanisme qui est à l'origine de son défaut de synthèse. Beaucoup de travaux restent encore à faire pour élucider plus vigoureusement les mécanismes d'action de la lamine A dans le maintien des fonctions vitales de l'organisme.

## Quelques conseils nutritionnels en cas de déficit en lamines A/C

- Manger au moins 500g de fruits et légumes par jour surtout des aliments riches en Vitamines A, C, E, B2, B6, B9, B12: mangues, papayes, bananes, ananas, oranges, tomates, oignons, ails, curry, haricots, amandes, végétaux à feuilles vertes, les choux, les choux fleurs, les aubergines etc.
- Utiliser des huiles riches en acide gras mono insaturés (huile d'olive, huile de tournesol)
- Eviter les graisses animales ; prendre de la viande maigre, du poisson.
- Eviter la caféine, l'alcool et le tabac.
- Eviter les aliments industriels contenant des acides gras-trans : les margarines, les viandes ou poissons panés, les gâteaux, les surgelés etc.
- Boire de l'eau purifiée ou minérale.
- Boire du Thé vert (green tea), de la tisane de soucis et de sauge.
- Faire beaucoup d'exercice (30 minutes/jour).

## Références

1. Broers, JL, Ramaekers FC, Bonne G., Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol. Rev*; 86:967–1008, 2005.
2. Verstraeten, VL, Broers JL, Ramaekers FC, van Steensel MA. The nuclear envelope, a key structure in cellular integrity and gene expression. *Curr. Med. Chem*; 14:1231–48, 2007.
3. Bridger J.M, Foeger N, Kill, I R, Herrmann H. The nuclear lamina. Both a structural framework and a platform for genome organization. *FEBS J*; 274: 1354–6, 2007.
4. Haque WA, Oral EA, Dietz K, Bowcock AM, Agarwal AK, Garg A. Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care*; 26:1350–55,2003

5. Ludtke A, Genschel J, Brabant G, Bauditz J, Taupitz M, Koch M, Wermke W, Worman HJ, Schmidt HH. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol*; 100:2218–24, 2005.
6. Decaudoain A, Vantyghem MC, Guerci B, Hecart AC, Auclair M, Reznik Y, Narbonne H, Ducluzeau PH, Donadille B, Lebbé C, Béréziat V, Capeau J, Lascols O, Vigouroux C. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:4835–44. 2007.
7. Wojtanik KM, Edgemon K, Viswanadha S, Lindsey B, Haluzik M, Chen W, Poy G, Reitman M, Londos C. The role of LMNA in adipose: a novel mouse model of lipodystrophy based on the Dunnigan-type familial partial lipodystrophy mutation *Journal of Lipid Research*; 50:1068-79, 2009.
8. Capo-chichi CD, Cai KQ, Simpkins F, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX. Nuclear envelope structural defects cause chromosomal numerical instability and aneuploidy in ovarian cancer. *BMC Med*; 9:28, 2011.
9. Capo-Chichi CD, Cai KQ, Smedberg J, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity in breast cancer. *Chin J Cancer*; 6:415-25, 2011
10. Caron M, Auclair M, Donadille B, Béréziat V, Guerci B, Laville M, Narbonne H, Bodemer C, Lascols O, Capeau J, Vigouroux C. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ*; 14:1759–67, 2007.
11. Van Berlo JH, Voncken JW, Kubben N, Broers JL, Duisters R, van Leeuwen RE, Crijns HJ, Ramaekers FC, Hutchison CJ, Pinto YM. A-type lamins are essential for TGF-beta1 induced PP2A to dephosphorylate transcription factors. *Hum. Mol. Genet*; 14:2839–49, 2005.
12. Ivorra C, Kubicek M, González JM, Sanz-González SM, Álvarez-Barrientos A, O'Connor JE, Burke B, Andrés V. A mechanism of AP-1 suppression through interaction of c-Fos with lamin A/C. *Genes Dev*; 20:307–20, 2006.
13. Nitta RT, Jameson SA, Kudlow BA, Conlan LA, Kennedy BK. Stabilization of the retinoblastoma protein by A-type nuclear lamins is required for INK4A-mediated cell cycle arrest. *Mol. Cell. Biol*; 26:5360–72, 2006.
14. Andrés V and González JM. , Role of A-type lamins in signaling, transcription, and chromatin organization. *J. Cell Biol*; 187: 945–57, 2009.
15. Worman HJ, Fong LG, Muchir A, Young SG3,4. Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. *The Journal of Clinical Investigation*; 119:1825-36, 2009.
16. Cenni V, Sabatelli P, Mattioli E, Marmiroli S, Capanni C, Ognibene A, Squarzoni S, Maraldi NM, Bonne G, Columbaro M, Merlini L, Lattanzi GJ. Lamin A N-terminal phosphorylation is associated with myoblast activation: impairment in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J. Med. Genet*; 42: 214–20, 2005.
17. Cenni V, Bertacchini J, Beretti F, Lattanzi G, Bavelloni A, Riccio M, Ruzzene M, Marin O, Arrigoni G, Parnaik V, Wehnert M, Maraldi O NM, de Pol A, Cocco, L, Marmiroli S. Lamin A Ser404 Is a Nuclear Target of Akt Phosphorylation in C2C12 Cells. *Journal of Proteome Research*; 7: 4727–35, 2008.

18. Buendia, B.; Courvalin, J. C.; Collas, P. Dynamics of the nuclear envelope at mitosis and during apoptosis. *Cell. Mol. Life Sci*; 58:1781–89, 2001.
19. Sims PFG, and Jackson DA. Reduced Expression of Lamin A/C Results in Modified Cell Signaling and Metabolism Coupled with Changes in Expression of Structural Proteins. *Journal of Proteome Research*: 8, 5196–5211, 2009.
20. Bernard GJD, and. Peters G. Role of polycomb group proteins in stem cell self-renewal and cancer. *DNA Cell Biol*; 24:117–125, 2005.
21. Johnson BR, Nitta RT, Frock RL, Mounkes L, Barbie DA, Stewart CL, Harlow E, Kennedy BK. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 101:9677–82, 2004.
22. Shimi T, et al. 2008. The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription. *Genes Dev*.22:3409 -3421.
23. Capo-Chichi CD, Cai KQ, Testa JR, Godwin AK, Xu XX. Loss of GATA6 Leads to Nuclear Deformation and Aneuploidy in Ovarian Cancer. *Mol Cell Biol*; 29:4766-77,2009.
24. Moiseeva O, Bourdeau V, Vernier M, Dabauvalle MC, Ferbeyre G. Retinoblastoma-independent regulation of cell proliferation and senescence by the p53-p21 axis in lamin A/C-depleted cells. *Aging Cell*. 10:789-97. 2011.
25. Taylor WR and Stark GR. Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene*; 20: 1803-15, 2001.
26. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* ; 5: 311-26, 2003.
27. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bulletin du cancer* ; 41-53, 2006.
28. Hudon SE, Coffinier C, Michaelis S, Fong LG, Young SG, Hrycyna CA. HIV-protease inhibitors block the enzymatic activity of purified Ste24p. *Biochem Biophys Res Commun*; 374:365–68, 2008.
29. Béréziat V, Cervera P, Le Dour C, Verpont MC, Dumont Vantyghe MC, Capeau C, Vigouroux C. LMNA Mutations Induce a Non-Inflammatory Fibrosis and a Brown Fat-Like Dystrophy of Enlarged Cervical Adipose Tissue. *Am J Pathol*; 179: 2443–53, 2011.
30. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*;16:218–29, 2010
31. Capanni C, Mattioli E, Columbaro M, Lucarelli E, Parnaik VK, Novelli G, Wehnert M, Cenni V, Maraldi NM, Squarzoni S, Lattanzi G. Altered pre-lamin A processing is a common mechanism leading to lipodystrophy. *Hum Mol Genet*;14:1489–1502, 2005
32. Angrelo R, Setien F, Espada J, Artiga MJ, Rodriguez M, Perez-Rosado A, Sanchez-Aguilera A, Fraga, M.F, Piris MA, Esteller M. Inactivation of the lamin A/C gene by CpG island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*; 23: 3940-47, 2005.
33. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB., Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively, *AAPS J*;11:495-510, 2009.
34. Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer*; 96:400-14.
35. Nielsen SJ, Schneider R, Bauer UM, Bannister AJ, Morrison A, O'Carroll D, Firestein R, Jenuwein CT, Herrera RE, Kouzarides T. Rb targets histone H3 methylation and HP1 to promoters. *Nature*; 412:561-65, 2001.

36. Breiling, A, Turner BM, Bianchi ME, Orlando V. General transcription factors bind promoters repressed by Polycomb group proteins. *Nature*; 412:651–655, 2001.
37. Zhong N, Radu G, Ju W, Brown WT. Novel progerin-interactive partner proteins hnRNP E1, EGF, Mel 18, and UBC9 interact with lamin A/C. *Biochem. Biophys. Res Commun* ; 338:855–61, 2005.
38. Chen S, Martin C, Maya-Mendoza A, Chi W, Tang CW, Lovric J, Frock RL, Kudlow BA, Evans AM, Jameson SA, Hauschka SD, Kennedy BK. Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*; 20:486–500, 2006.
39. Frock RL, Kudlow BA, Evans AM, Jameson SA, Hauschka SD, Kennedy BK. Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*; 20:486–500, 2006.
40. Melcon G, Kozlov S, Cutler DA, Sullivan T, Hernandez L, Zhao P, Mitchell S, Nader G, Bakay M, Rottman JN, et al. Loss of emerin at the nuclear envelope disrupts the Rb1/E2F and MyoD pathways during muscle regeneration. *Hum. Mol. Genet*; 15:637–51, 2006.
41. McCord RP, Nazario-Toole A, Zhang H, Chines PS, Zhan Y, Erdos MR, Collins FS, Dekker J, Cao K. Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-lamin A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome Res*. 2012 Dec 17. [Epub ahead of print]
42. Willis ND, Cox TR, Syed F, Rahman-Casans, Kim Smits K, Przyborski SA, van den Brandt P, van Engeland M, Weijnenberg M, Wilson RG, Adriaan de Brune A, Hutchison CJ. Lamin A/C Is a Risk Biomarker in Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, Epub, | [www.plosone.org](http://www.plosone.org), 2008
43. Chen S, Martin C, Maya-Mendoza A, Tang CW, Lovric J, Sims PFG, Jackson DA. Reduced Expression of Lamin A/C Results in Modified Cell Signaling and Metabolism Coupled with Changes in Expression of Structural Proteins. *Journal of Proteome Research*; 8: 5196-5211, 2009.
44. Marmiroli S, Bertacchini J, Beretti F, Cenni V, Guida M, De Pol A, Maraldi NM, Lattanzi G. A-Type Lamins and Signaling: The PI 3-Kinase/Akt Pathway Moves Forward. *J. Cell. Physiol*; 220: 553-61, 2009.
45. Capell BC and Collins FC. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genetics*;7: 940-52, 2006.
46. Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr Opin Cell Biol*;18:335–41, 2006.
47. Rodriguez S, Eriksson M. Evidence for the involvement of lamins in aging. *Curr Aging Sci*;3:81–89,2010
48. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*;1791:507–13, 2009.
49. Vigouroux C, Caron-Debarle M, Le Dour C, Magré J, Capeau J. Molecular mechanisms of human lipodystrophies: from adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol*;43:862–76, 2011.
50. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E.. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of {beta}-catenin. *J Cell Sci*; 122:401–13, 2009.

51. Coffinier C, Hudon SE, Farber EA, Chang SY, Hrycyna CA, et al. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to an accumulation of prelamin A in cells. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104:13432–37, 2007.
52. Kivi N, Greco D, Auvinen P, Auvinen E. Genes involved in cell adhesion, cell motility and mitogenic signaling are altered due to HPV 16 E5 protein expression. *Oncogene*; 27: 2532–41, 2008.
53. Mallampalli MP, Huyer G, Bendale P, Gelb MH, Michaelis S. Inhibiting farnesylation reverses the nuclear morphology defect in a HeLa cell model for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ; 102:14416–21, 2005.
54. Lu QY, Yang Y, Jin YS, Zhang ZF, Heber D, Li FP, Dubinett SM, Sondej MA, Loo JA, Rao JY. Effects of green tea extract on lung cancer A549 cells: proteomic identification of proteins associated with cell migration. *Proteomics*; 9: 757-67, 2009.
55. Ahn WS, Yoo J, Huh SW, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev*; 12:383-90,2003.
56. Smith ER, Zhang XY, Capo-Chichi CD, Chen X, Xu XX. Increased expression of Syne1/nesprin-1 facilitates nuclear envelope structure changes in embryonic stem cell differentiation. *Dev Dyn*; 240:2245-55, 2011.