

Пресс-релиз

12 октября 2020 г.

Выявление патогенеза преждевременного старения - Работа группы тайваньских исследователей на обложке журнала EMBO Reports.

Исследовательская группа под руководством проф. Хун-Чэнь Чжэнь (Prof. Hong-Chen Chen), зав. кафедрой института биохимии и молекулярной биологии Национального университета Ян Мин и д-ра Я-Хуи Цзи (Dr. Ya-Hui Chi) из института биотехнологии и медицины Национального института здравоохранения обнаружила, что патология первичной реснички может вызвать редкое заболевание «прогерия». Это открытие дает импульс для новых идей в области разработки стратегий лечения прогерии. Результаты исследования были опубликованы в журнале отчетов Европейской организации молекулярной биологии (EMBO Reports) и помещены на обложке от 5 октября 2020 г.

У пациентов с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS) появляются симптомы преждевременного старения в младенчестве. Клинические фенотипы характеризуются серьезной задержкой роста, потерей подкожного жира, морщинистой кожей, облысением, остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и проблемами с суставами. Средняя продолжительность жизни составляет всего 13 лет. Несмотря на то, что заболевание было впервые обнаружено в 1886 году, его не связывали с мутациями гена LMNA до 2003г. До сих пор основной патогенез HGPS остается неясным. Ген LMNA производит ламин А, основной компонент нуклеоскелета, называемым ядерной пластинкой. При мутации гена LMNA ядро подвергается серьезной деформации. Помимо прогерии, мутации гена LMNA связаны, как минимум, с 10 другими заболеваниями человека, такими как мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, дилатационная кардиомиопатия и т.д. Эти заболевания называются ламинопатиями.

Исследовательская группа под руководством проф. Хун-Чэнь Чжэнь впервые обнаружила, что фибробласты кожи, полученные от пациентов с HGPS, имеют меньшее количество и более короткие первичные реснички. Поскольку первичная ресничка функционирует как клеточная антенна, которая обнаруживает изменения во внеклеточной среде и передает сигналы внутрь клетки, чтобы отреагировать на эти изменения; возможно, что неисправность первичных ресничек может быть причиной HGPS. Таким образом, команда исследовала *lmpa*-нулевых мышей и доказала, что первичные реснички дефектны во многих органах этих преждевременно состарившихся мышей с дефицитом ламина А. Впоследствии исследователи снизили экспрессию ламина А в пигментных эпителиальных клетках сетчатки человека с помощью технологии shRNA-интерференции и обнаружили, что эта манипуляция

приводит к аномальным первичным ресничкам в этих клетках. Для механистического исследования группа исследователей обнаружила, что дефицит ламина А ведет к чрезмерной сборке актинового цитоскелета, тем самым препятствуя образованию первичных ресничек. Напротив, разрушение актиновых филаментов значительно спасает образование ресничек в клетках с дефицитом ламина А. Это открытие не только дает новое понимание патогенеза синдрома прогерии, но также проливает свет на новые терапевтические стратегии для связанных заболеваний.

Это исследование было поддержано Министерством науки и технологий Тайваня и проводилось докторантом Цзя-Ру Фан (Jia-Rong Fan) в лаборатории проф. Чжэнь. Фибробласты HGPS и Imna-нулевые мыши были предоставлены д-ром Я-Хуи Цзи из института биотехнологии и медицины Национального института здравоохранения, Тайвань. Иммуногистохимия Imna-нулевых мышей и наблюдение за первичными ресничками были проведены проф. Ли-Жу Ю (Prof. Li-Ru You) и доцентом Вань-Цзин Ван (Won-Jing Wang) из Института биохимии и молекулярной биологии Национального университета Ян-Мин.



Ламин А, главный компонент ядерной пластинки, регулирует цилиогенез, поддерживая гомеостаз актина. Эти находки показывают, что дефекты первичных ресничек могут быть вовлечены в патогенез ламинопатий, таких как синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда.

Информация об авторе:

Проф. Хун-Чэнь Чжэнь (Hong-Chen Chen, PhD)

Проф. Хун-Чэнь Чжэнь - декан факультета биологических наук Национального университета Ян-Мин в Тайбэе, Тайвань. В октябре прошлого года был приглашен в Департамент биологических наук Министерства науки и технологий.
(Dean of School of Life Science of National Yang-Ming University at Taipei,
Department of Life Sciences of Ministry of Science and Technology)

Media Contact

Prof. Hong-Chen Chen, PhD

Institute of Biochemistry and Molecular Biology, National Yang-Ming University

TEL: 02-28267123

Email: hcchen1029@ym.edu.tw

Dr. Hui-Hsin Lee

Department of Life Sciences, Ministry of Science and Technology

TEL: 02-27377461

Email: hhlee@most.gov.tw