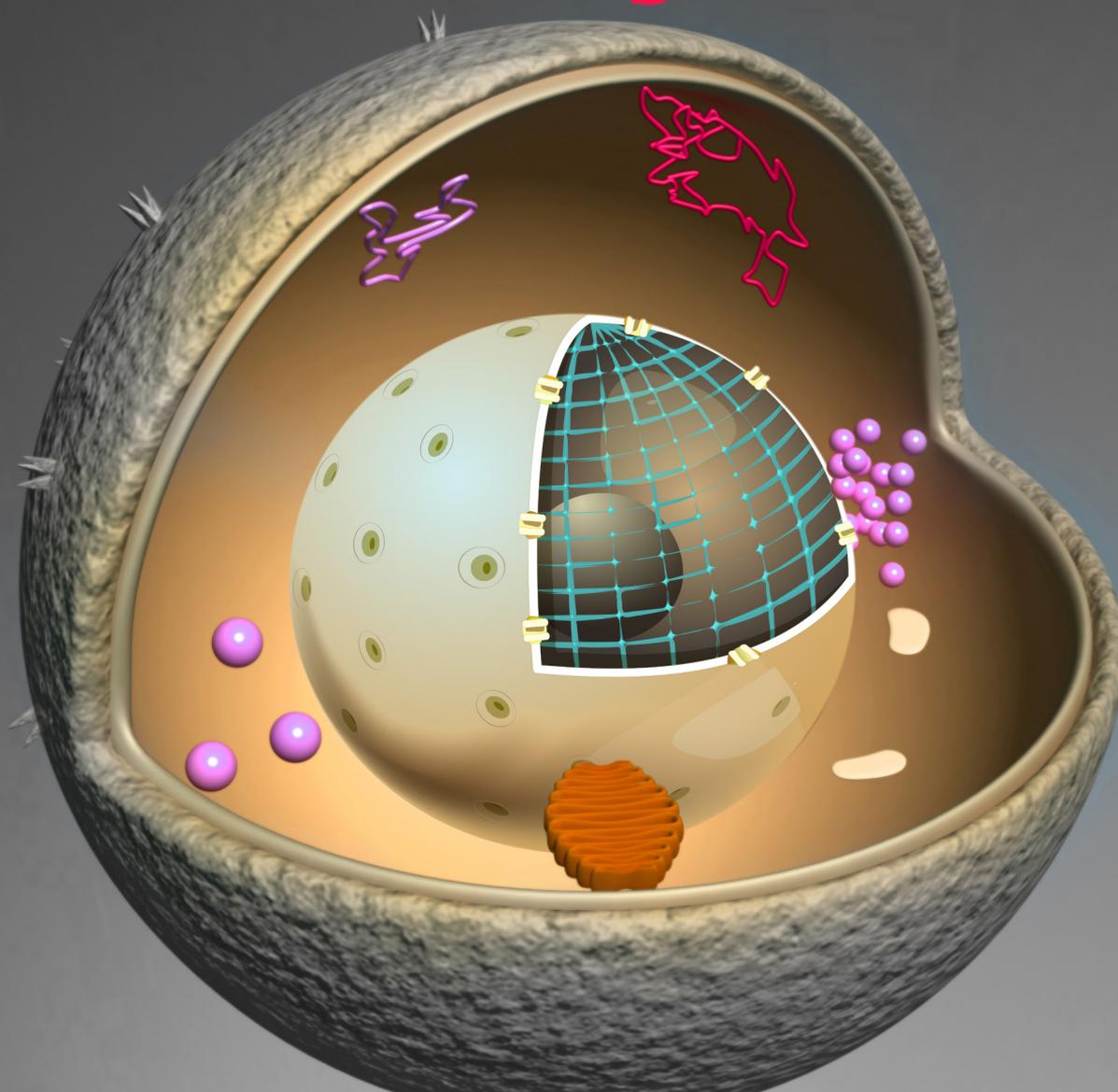


# Síndrome de Dunnigan: uma rara doença relacionada ao gene *LMNA*



Monique Alvares da Silva<sup>1</sup>, Josivan Gomes Lima<sup>2</sup>,  
Julliane Tamara Araújo de Melo Campos<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Biologia Molecular e Genômica, Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Clínica, Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)/UFRN, Natal, RN, Brasil

Autor para correspondência – julliane.campos@ufrn.br

**Palavras-chave:** tecido adiposo, genética humana, lipodistrofia

A síndrome de Dunnigan, também conhecida como Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 2 – LPF2 (do inglês *Familial Partial Lipodystrophy type 2 - FPLD2*) é uma doença autossômica dominante rara em heterozigose, no gene *LMNA*, resultante de mutações do tipo sentido trocado (do inglês **missense**). O gene *LMNA* é responsável pela codificação da proteína nuclear denominada lamina. As principais funções celulares das laminas incluem a regulação da expressão gênica pela ligação a fatores de transcrição e a manutenção da integridade celular pela sua rede de filamentos nucleares. As principais características do LPF2 são notadas no desaparecimento progressivo do tecido adiposo subcutâneo nos membros, na região glútea, no abdome e tronco, acompanhado do acúmulo de gordura em outras áreas, como a face, o queixo e a região intra-abdominal. Essas alterações conferem aos afetados um aspecto de hipertrofia muscular e simulam o fenótipo da síndrome de Cushing. Assim como a Lipodistrofia Congênita Generalizada - LCG, que possui uma prevalência elevada no Nordeste do Brasil em relação ao resto do mundo, a LPF2 faz parte do grupo de doenças raras subnotificadas. Esta revisão propõe a elucidação do papel das laminas e sua relação com a LPF2.

**Mutação missense** - alteração de uma das bases do DNA que, de tal forma, muda o trio de nucleotídeos, passando a codificar um aminoácido incorreto e diferente do que seria esperado na posição correspondente da proteína.

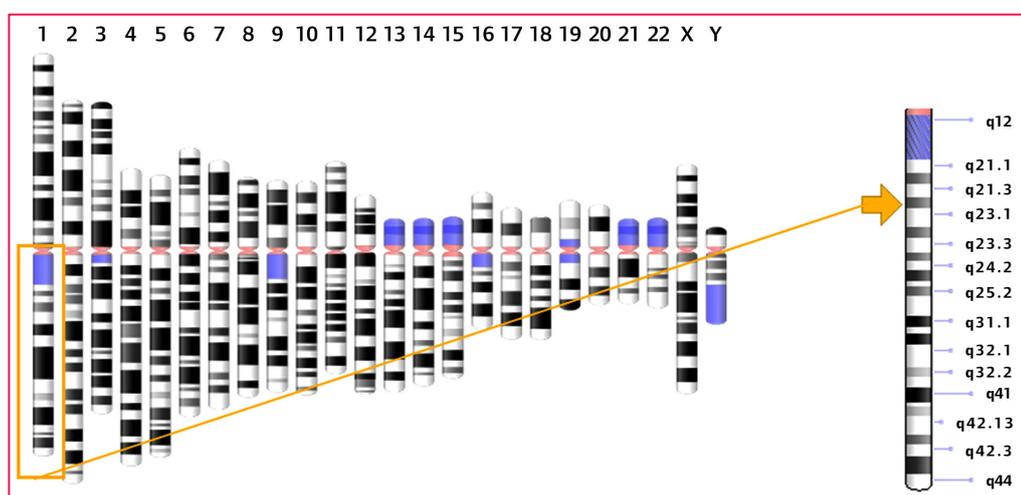
**Telômero** - são estruturas compostas por sequências repetidas de DNA associadas a proteínas características existentes na extremidade de todos os cromossomos humanos, e exercem a função de proteger o material genético de degradação e alterações cromossômicas.

## O gene *LMNA* e seus produtos proteicos

O gene *LMNA* está localizado na região 22 do braço longo do cromossomo 1 e contém 12 éxons (Figura 1). Ele é responsável por codificar proteínas denominadas de laminas do tipo-A. Através do **splicing alternativo** no gene *LMNA*, são produzidas duas isoformas de lamina do tipo-A: a lamina A e a lamina C. As laminas do tipo-A são proteínas longas e filamentosas que compõem a lamina nuclear, as quais envolvem internamente o núcleo e interagem com a cromatina, regulando a replicação e o reparo do DNA, a transcrição e a organização da cromatina. Além disso, desempenham um papel importante na dinâmica da montagem nuclear, e na organização dos **telômeros**. As laminas A e C estão presentes no núcleo de células dos mamíferos que já tiveram iniciado o seu processo de diferenciação (Figura 2) em células que estão em estágios de diferenciação celular mais avançados, e não são expressas em **células-tronco**.

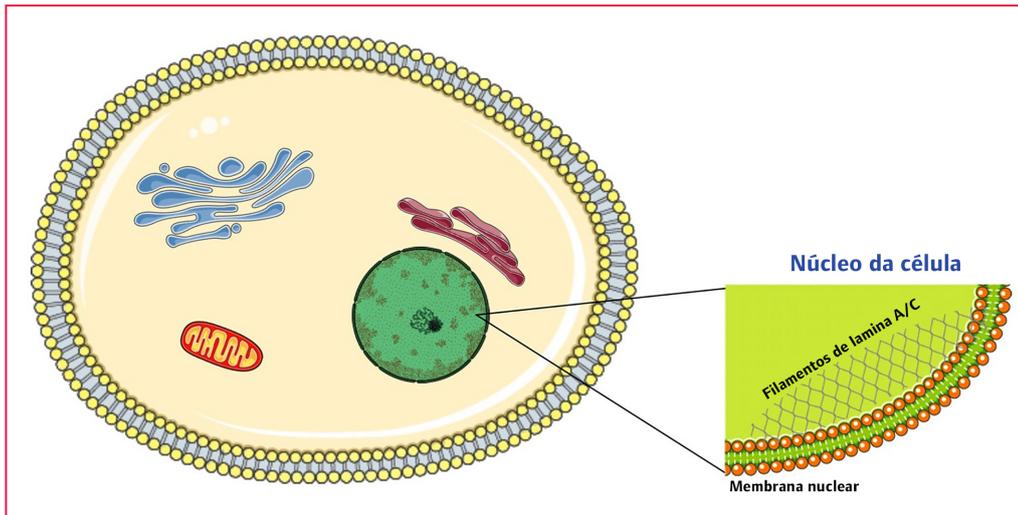
**Splicing alternativo** - é um processo pelo qual, a partir de um mesmo gene, os éxons de um gene são conectados entre si de diferentes maneiras durante o processamento do pré-RNA mensageiro (RNAm), levando à síntese de diferentes RNA mensageiros (RNAm) e isoformas de proteínas.

**Célula-tronco** - Células precursoras que geram diferentes tipos de células diferenciadas e possuem a capacidade de se autorrenovarem.



**Figura 1.**

Localização cromossômica do gene *LMNA*: 1q.22. O primeiro número corresponde ao cromossomo no qual o gene pode ser encontrado. A letra "q" se refere ao braço longo do cromossomo. O número 2 diz respeito à posição do gene nesse braço. Logo, o gene *LMNA* se encontra no cromossomo 1, braço longo, posição 22. O gene *LMNA* possui 12 éxons. Fonte: Compilação do autor. Imagem produzida utilizando a *Genome Decoration Page*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/gdp/>.

**Figura 2.**

Representação esquemática da célula eucariótica (à esquerda) evidenciando a localização dos filamentos de laminas nucleares (à direita). As laminas A/C formam filamentos proteicos (representados na cor cinza) dentro do núcleo celular; estabilizam e fortalecem a membrana nuclear, e regulam numerosos processos celulares, incluindo replicação do DNA, transcrição e organização da cromatina. Fonte: Autoria própria utilizando arcabouços fornecidos pelo SMART (SMART - servier medical ART).

## O tecido adiposo

Já é bem conhecido que o tecido adiposo é um importante tecido relacionado à reserva energética, atuando como isolante térmico, protegendo e sustentando os órgãos internos contra pressões externas. O conhecimento em relação à sua composição e suas interações metabólicas tem sido muito estudado e, atualmente, sabe-se que ele é formado por adipócitos e que, nos mamíferos, divide-se em dois principais tipos: tecido adiposo branco e marrom.

No que diz respeito ao tecido adiposo branco, a principal função explorada tem sido o controle da homeostase energética por meio do armazenamento e liberação de lipídios em resposta às necessidades nutricionais e metabólicas sistêmicas, significando que o corpo libera energia pela quebra dos lipídios para atender às necessidades metabólicas, mantendo o corpo em equilíbrio mesmo em situações de escassez nutricional. Ele está presente em diversos depósitos corporais, tais como abaixo da pele (subcutâneo) e na região visceral, e suas células (adipócitos) são compostas por uma única gotícula lipídica e um núcleo excêntrico. O depósito subcutâneo tem sido um importante alvo de estudos e algumas evidências sugerem que ele contribui de forma benéfica para o metabolismo. Além disso, a função endócrina do tecido adiposo branco também tem sido bastante estudada, tendo em vista que esse tecido produz diferentes tipos de hormônios que reguladores do metabolismo.

O tecido adiposo marrom é desenvolvido a partir de células precursoras que expressam *Myf5* e *Pax7* (**fatores de transcrição**) no **mesoderma** e também dão origem às células do músculo esquelético e a uma porção de adipócitos brancos. Os adipócitos caracterizam-se por apresentarem múltiplas gotículas lipídicas e um núcleo central. Esse tecido tem como principal função dissipar a energia armazenada na forma de calor e pode ser encontrado na região interescapular em bebês e adultos cronicamente expostos ao frio extremo. Além disso, também está presente nas regiões intercostal, periaórtica, perirrenal, axilares, cervicais e ventrais. Recentemente, estudos indicam que o tecido adiposo marrom possui uma presença maior no corpo humano, diferentemente do que se conhecia anteriormente, bem como ações importantes relacionadas à melhora da sensibilidade à insulina e à redução do ganho de peso.

## A síndrome de Dunnigan

A síndrome de Dunnigan faz parte de um grupo de doenças raras que acometem o tecido adiposo branco subcutâneo: as lipodistrofias. Algumas formas de lipodistrofias possuem um padrão de herança **autossômico dominante** e se caracterizam pela perda parcial do tecido adiposo corporal. A síndrome de Dunnigan, também conhecida como Lipodistrofia Familiar Parcial do tipo 2 - LPF2 (do inglês *Familial Partial Lipodystrophy type 2 - FPLD2*), ocorre devido a variantes pato-

### Fatores de transcrição -

proteínas que se ligam ao DNA de células eucarióticas permitindo ou acentuando a ligação entre a enzima RNA polimerase e o DNA, iniciando a transcrição.

### Mesoderma -

folheto germinativo, do qual derivam os tecidos conjuntivos, os músculos, os sistemas urogenital e vascular e o revestimento da cavidade do corpo.

### Autossômico -

termo que se refere à localização de um gene em cromossomos do tipo autossomos, ou seja, aqueles que não determinam o sexo.

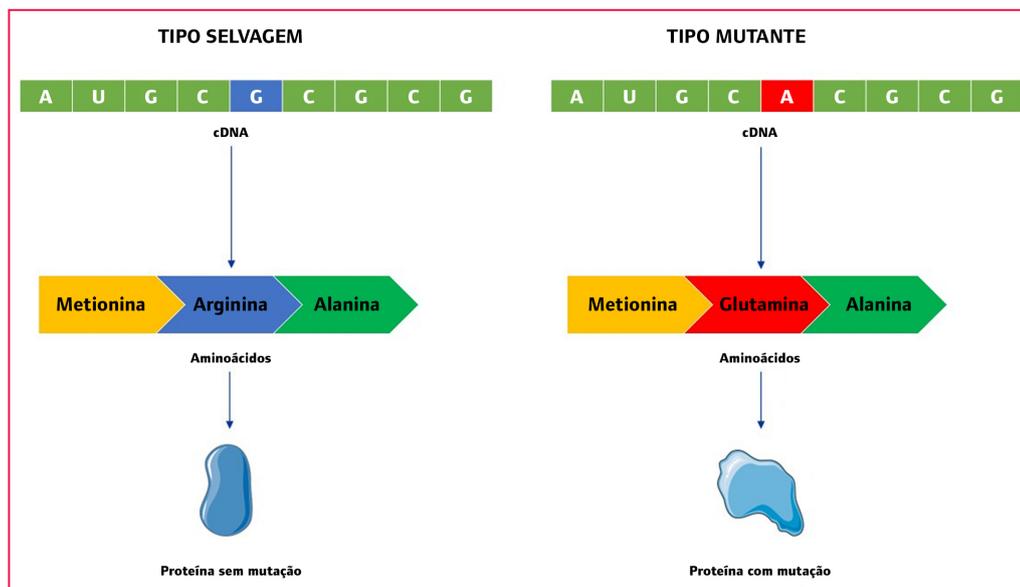
### Herança dominante -

tipo de herança na qual a presença somente de um alelo no par de cromossomos é suficiente para manifestar a característica correspondente a ele.

gênicas do tipo sentido trocado (do inglês *missense*) **heterozigóticas** no gene *LMNA*, responsável por codificar as laminas. Existem mais de 10 variantes patogênicas relacionadas à LPF2 que alteraram o gene *LMNA*. Uma das mais prevalentes afeta o referido gene no nucleotídeo 1.445 e afeta também a proteína no aminoácido 482. Especificamente, essa variante patogênica é a substituição de uma guanina (G) por uma adenina (A) no nucleotídeo 1.445 do gene *LMNA* (variante referida como c.1445 G>A; sequência

referência: NM\_001282625.1), resultando na substituição do aminoácido arginina (R) para glutamina (Q) na posição 482 (variante referida como p.R482Q; sequência referida como NP\_733821.1). A troca de aminoácidos altera a estrutura proteica da lamina bem como sua função (Figura 3). Uma vez que as laminas são proteínas estruturais do núcleo, variantes patogênicas que afetam a estrutura dessas proteínas podem impactar a proliferação, diferenciação celular e organização dos telômeros.

**Mutação heterozigótica** - situação na qual uma mutação relacionada a uma síndrome está presente em apenas um alelo.



**Figura 3.** Representação da mutação c.1445G>A, p.R482Q, no gene *LMNA*. A substituição de bases de guanina por adenina resulta na substituição de uma arginina por uma glutamina na posição 482. A lamina produzida é diferente da original, afetando tanto sua estrutura como, conseqüentemente, suas funções celulares. Fonte: Autoria própria utilizando arcabouços fornecidos pelo SMART (SMART – *servier medical ART*).

As laminas possuem diversas características e funções, dentre elas, fazer parte do citoesqueleto, núcleo e nucleossomo, além de atuar como **reguladora gênica** da expressão de fatores de transcrição. Portanto, além de realizar papéis estruturais, elas também atuam como “proteínas ajudantes” para o início da produção de novas proteínas. No tecido adiposo, as laminas do tipo-A (laminas A e C) são dois produtos resultantes da tradução de dois transcritos alternativos do gene *LMNA*. Elas são membros da família do filamento intermediário (FI) de proteínas que formam componentes da lamina nuclear, rede fibrosa e proteica próximas à membrana nuclear interna. Assim, as laminas são importantes na manutenção da integridade celular, incluindo os adipócitos.

Os portadores da lipodistrofia parcial familiar do tipo 2 (LPF2) apresentam caracte-

rísticas clínicas específicas (Figura 4), como perda variável de gordura nas extremidades e no tronco, além de um excesso de gordura subcutânea no queixo e na área superior à clavícula. Contudo, ainda não está claro por que existe essa variação na quantidade de tecido adiposo nos indivíduos com lipodistrofias parciais familiares, ratificando a heterogeneidade da doença e a complexa biologia do tecido adiposo.

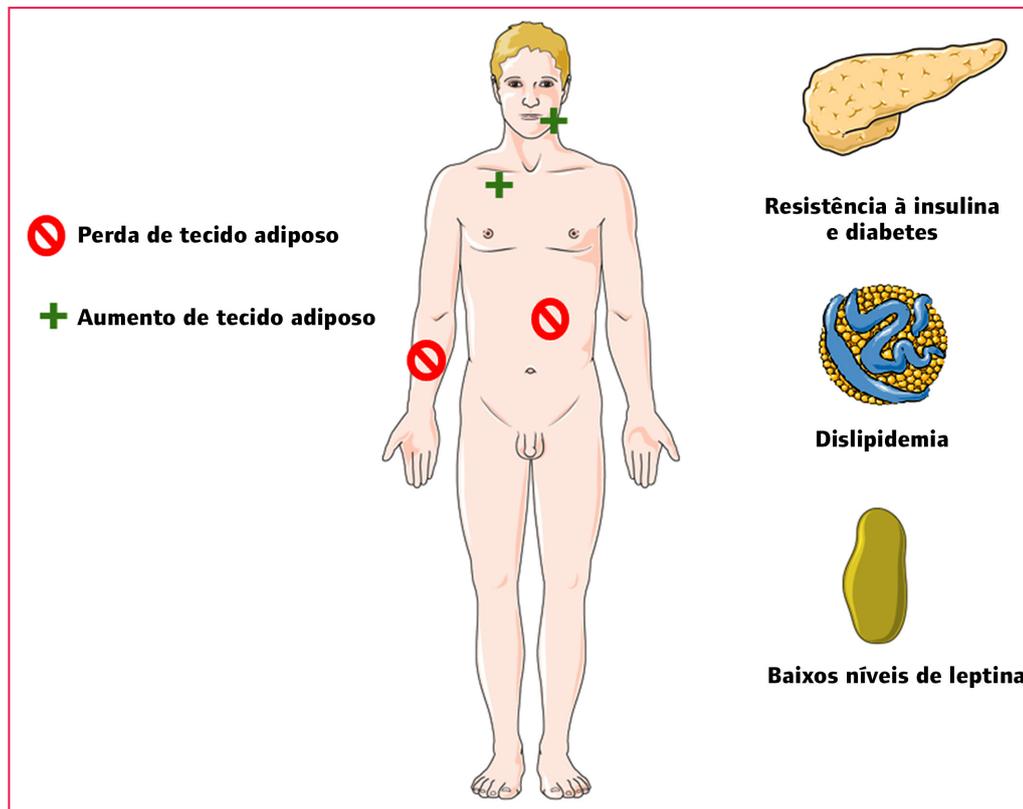
Portadores da LPF2 também apresentam diversas alterações metabólicas, entre elas, resistência à insulina, diabetes, **dislipidemia** e baixos níveis de adipocinas, incluindo leptina e adiponectina (Figura 4). A leptina é uma proteína produzida principalmente no tecido adiposo, composta por 167 aminoácidos. Sua liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã. Esse hormônio produzido pelo tecido adiposo tem

**Regulação gênica** - processo que determina a ativação, inativação ou intensidade da transcrição de um gene.

**Dislipidemia** - é a elevação de colesterol e triglicerídeos no plasma ou a diminuição dos níveis de HDL que contribuem para a aterosclerose

como principal função o controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central, o que resulta na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético. A leptina também participa da regulação do metabolismo da glicose e de gorduras. O principal tratamento para pacientes com lipodistrofia gene-

realizada congênita tem sido a administração com o análogo da leptina, a metreleptina, a qual passou a ser utilizada no Brasil a partir de 2016. Estudos mostraram que esse tratamento também promove efeitos metabólicos positivos em pacientes portadores da LPF2, porém, este medicamento ainda não tem sido utilizado em pacientes com LPF2 no Brasil.



**Figura 4.**

Representação das principais alterações clínicas em portadores da síndrome de Dunnigan ou LPF2. As áreas sinalizadas com perda ou aumento de tecido adiposo referem-se ao tipo subcutâneo. Fonte: Autoria própria utilizando arcabouços fornecidos pelo SMART (SMART - servier medical ART).

Por fim, é importante salientar que mais de 450 variantes patogênicas já foram descritas no gene *LMNA*, as quais têm sido relacionadas ao desenvolvimento de, pelo menos, 15 tipos diferentes de doenças, conhecidas como laminopatias. Além da LPF2, estão incluídas, como variantes patogênicas, as desordens musculares cardíacas e esqueléticas, cardiomiopatias, neuropatias como Charcot-Marie-Tooth, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, e a síndrome progeroide de Hutchinson-Gilford. É possível relacioná-los porque tais variantes patogênicas no gene *LMNA* podem interferir na estrutura secundária das proteínas laminas A/C, resultando no comprometimento das suas funções celulares, além de afetar a sua interação com outras proteínas e impedir que processos como replicação e reparo do DNA,

transcrição e organização da cromatina ocorram corretamente.

## Para saber mais

DE MELO CAMPOS, J. T. A. et al. Endoplasmic reticulum stress and muscle dysfunction in congenital lipodystrophies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, p. 166120, 2021.

HEGELE, R. A. et al. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 85, n. 9, p. 3431–3435, 2000.

ZAMMOURI, J. et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 0, p. 1830, 2022.

SMART - Servier Medical ART. Disponível em: <<https://smart.servier.com/>>. Acesso em: 22 mai. 2020.