



Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy

Jaakko Sarparanta¹, Per Harald Jonson¹, Christelle Golzio², Satu Sandell^{3,4}, Helena Luque¹, Mark Screen¹, Kristin McDonald^{5,6}, Jeffrey M Stajich⁵, Ibrahim Mahjneh^{7,8}, Anna Vihola¹, Olayinka Raheem³, Sini Penttilä³, Sara Lehtinen¹, Sanna Huovinen^{3,9}, Johanna Palmio³, Giorgio Tasca¹⁰, Enzo Ricci¹¹, Peter Hackman¹, Michael Hauser^{5,6}, Nicholas Katsanis², Bjarne Udd^{1,3,12}

Nat Genet, julkaistu verkossa 26.2.2012

Lihasarpeumataudin uusi yllättävä geenivirhe kaitsijaproteiini DNAJB6:ssa

Proteiinien laadunvalvontakoneistoa haittaavat virheet *DNAJB6*-geenissä ovat paljastuneet vallitsevasti periytyvän LGMD1D-lihasrappeumataudin syyksi. Geenivirheet löydettiin ja molekyyli-tason patomekanismia selvitettiin suomalaisvetoisessa yhteistyöhankkeessa.

Hartia-lantiotyypin lihasrappeuma 1D (limb-girdle muscular dystrophy 1D, LGMD1D) on aikuisiällä alkava, hitaasti etenevä lihasrappeumasairaus. Lihaksen patologiaan kuuluvat Z-levyn komponenteista muodostuneet proteiinikertymät sekä häiriintyneestä autofagiasta kertovat reunusrakkulat.

LGMD1D:tä aiheuttava geenivirhe tunnistettiin ensin viidestä suomalaisperheestä, joista kaikista löydettiin sama *DNAJB6*-geenin muutos. Saman geenin virheet paljastuivat sitten myös kahdesta alkuperäisestä vuonna 1995 kuvattua yhdysvaltalaisesta LGMD1D-perheestä sekä kahdesta taudin ilmiäsun perusteella tunnistetusta italialaisperheestä. Mielenkiintoista on, että neljästä tunnistetusta geenivirheestä kolme johtaa proteiinitasolla samaan F93L-muutokseen ja neljäskin sijoittuu vain muuttaman aminohappotähteen päähän.

DNAJB6 kuuluu Hsp40-perheen lämpösokkiproteiineihin, jotka osallistuvat proteiinien laadunvalvontaan tehostamalla ja muokkaamalla Hsp70-kaitsijaproteiinien toimintaa. Nämä avustavat viallisten ja väärin laskostuneiden proteiinien uudelleenlaskostamisessa ja hajotuksessa sekä estävät niiden kasautumista. Tutkimuksessa havaittiin, että LGMD1D-geenivirheet hidastavat *DNAJB6*:n hajotusta soluissa sekä vähentävät sen kykyä estää proteiinien aggregaatiota. Virheellinen proteiini haittaa myös normaalimuodon toimintaa, ja taudin taustalla

näyttää siis olevan vallitsevasti vaikuttava proteiinien laadunvalvontakoneiston häiriö.

Seeprakalakoikeilla vahvistettiin, että seeprakalan alkioissa ilmennetyillä *DNAJB6*:n mutanttimuodoilla on haitallinen vaikutus lihaksiin. Toksisuus välittyy yksinomaan solulimaan sijoittuvan *DNAJB6b*-isomuodon kautta; tumman *DNAJB6a*-isomuodossa mutaatioilla ei näytä olevan vaikutusta.

Tutkimuksessa tunnistettiin myös *DNAJB6*:n yhteys hiljattain kuvattuun CASA-autofagiareittiin (chaperone-assisted selective autophagy). *DNAJB6*:n toiminta lihaksessa saattaa osin välittyä tämän reitin kautta, ja CASA-koneistolla vaikuttaa olevan aktiivinen rooli LGMD1D:n patogeneesissä.

Vaikka *DNAJB6* ilmenee kaikissa kudoksissa, voimakkaimmin keskushermostossa, geenivirheet aiheuttavat oireita ainoastaan lihaksessa. Tautimekanismin ymmärtäminen voi siksi valaista proteiinien laadunvalvonnan erityispiirteitä eri kudoksissa – myös neurodegeneratiivisia sairauksia ajatellen. Lisäksi se avaa portit LGMD1D:n hoitovaihtoehtojen pohtimiseen esimerkiksi viallisen geenitranskriptin vaimentamisen kautta. ■

¹Folkhälsanin perinnöllisyystieteen laitos ja Lääketieteellisen genetiikan osasto, Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto; ²Center for Human Disease Modeling, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; ³Lihastautien tutkimusyksikkö, TAYS yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto; ⁴Seinäjoen keskussairaalan neurologinen osasto; ⁵Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; ⁶Center for Human Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; ⁷Pietarsaaren sairaalan neurologian osasto; ⁸Oulun yliopiston neurologian osasto; ⁹Patologian osasto, FimLab, Pirkanmaan shp; ¹⁰Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation, Milan, Italy; ¹¹Institute of Neurology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; ¹²Vaasan keskussairaalan neurologian osasto

