

Jaakko Sarparanta ja Bjarne Udd

## Kaitsijamutaatit neuromuskulaaritaudeissa

Kaitsijaproteiinien eli kaperonien ja kokaperonien geenivirheet aiheuttavat neuromuskulaaritauteja vaihtelevilla mekanismeilla. Peittyvästi periytyvät taudit liittyvät tyypillisesti kaitsijaproteiinin toiminnan puutokseen, kun taas vallitsevasti periytyvien taustalla voi olla kaitsijaproteiinikoneiston häiriintyminen (esimerkiksi *DNAJB6*- ja *BAG3*-geenivirheet) tai muut solumyrkylliset vaikutukset (sHSP-geenivirheet). Tautimekanismien selviäminen on viime vuosina avannut mahdollisuuksia myös tämän kasvavan tautiryhmän hoitoyrityksille.

**K**aitsijaproteiinit (myös kaperonit, engl. chaperone) ja niitä avustavat kokaperonit (co-chaperone) ovat välttämättömiä solun proteiinitasapainon ylläpitämisessä. Ne auttavat asiakas- eli substraattiproteiinejaan laskestumaan, estävät niiden sakkautumista, ohjaavat niitä hajotettavaksi autofagia-lysosomi- ja proteasomireiteille sekä voivat säädellä proteiinien välisiä interaktioita. Useiden kaitsijaproteiinien ilmentyminen tehostuu stressitilanteissa kuten korkeassa lämpötilassa. Keskeiset kaitsijaproteiininperheet onkin alun perin nimetty lämpösokkiproteiineiksi (HSP, heat-shock protein) (1,2).

Erityisen riippuvaisia kaitsijaproteiineista – ja tehokkaasta proteiinien laadunvalvonnasta yleensä – ovat pitkäikäiset jakautumattomat solut kuten neuronit ja lihassyöt, jotka eivät voi poistaa viallisia proteiineja solunjakautumisen kautta. Lihasta altistavat proteotoksisuudelle myös supistumistyöstä johtuvat mekaaninen, oksidatiivinen ja lämpöstressi. Toisaalta näistä altistavista tekijöistä ja toisaalta kaitsijaproteiinien suurten ilmentymispitoisuuksien vuoksi kaitsijaproteiinien geenivirheet johtavat usein neuromuskulaaritauteihin (**TAULUKKO**). Geenivirheet ovat vaikutusmekanismeiltaan yllättävän monimuotoisia: vaikka jotkut taudeista johtuvat yksinkertaisesti kaitsijaproteiinin toiminnan puutoksesta, useammassa tapauksissa virheellisellä proteiinilla on vallitseva haital-

**TAULUKKO.** Kaitsijaproteiinien geenivirheisiin liittyvät neuromuskulaaritaudit.

| Ryhmä                       | Geeni         | Ilmiasut   |
|-----------------------------|---------------|--|
| J-domeeni-proteiinit        | <i>DNAJB2</i> | Ääreisneuropatia (dSMA5/CMT2)                    |
|                             | <i>DNAJB6</i> | Hartia-lantolihasrappeuma (LGMD D1)              |
|                             | <i>SACS</i>   | Spastinen ataksia (ARSACS)                       |
| Nukleotidivaihtokijät       | <i>BAG3</i>   | Myofibrillaarimyopatia (MFM6, BAG3-myopatia)     |
|                             | <i>SIL1</i>   | Marinesco–Sjögrenin oireyhtymä (MSS)             |
| Pienet lämpösokkiproteiinit | <i>CRYAB</i>  | Myofibrillaarimyopatia (MFM2)                    |
|                             | <i>HSPB1</i>  | Ääreisneuropatia (dHMN2B / CMT2F), myopatia      |
|                             | <i>HSPB3</i>  | Ääreisneuropatia (dHMN2C / CMT2), neuromyopatia  |
|                             | <i>HSPB8</i>  | Ääreisneuropatia (dHMN2A / CMT2L), neuromyopatia |
| Kaperoniitit                | <i>CCT5</i>   | Sensorinen neuropatia ja spastinen paraplegia    |
|                             | <i>HSPD1</i>  | Spastinen paraplegia (SPG13)                     |
| Muita                       | <i>STUB1</i>  | Spinocerebellaarinen ataksia                     |
|                             | <i>TOR1A</i>  | Varhain alkava torsiodystonia                    |
|                             | <i>VCP</i>    | Vaihtelevia neuromuskulaaritauteja               |
|                             | <i>VMA21</i>  | Vakuolaarinen myopatia (XMEA)                    |

Neuromuskulaaritautilien geenitaulukon 2020 (www.muscle-genetable.fr) mukaan.

linen vaikutus kaitsijaproteiinikoneistoon tai muihin solun toimintoihin. Näihin tauteihin ei ole vielä parantavaa hoitoa, mutta tautimekanis-

mien ymmärtäminen on viime vuosina avannut terapeuttisia mahdollisuuksia. Tarjoamme katsauksen kaitsijaproteiinimutaatioiden aiheuttamiin neuromuskulaaritauteihin. Keskitymme HSPA-järjestelmän ja pienten lämpösokkiproteiinien geenivirheisiin ja valaisemme esimerkein tautimekanismeja. Yksityiskohtaisempaa tietoa aiheesta tarjoaa muun muassa tuore englanninkielinen katsausartikkelimme (3).

## J-domeeniproteiinit

Tunnetuimmat ihmisen kaitsijaproteiineista kuuluvat HSPA (Hsp70) -perheeseen. Näiden toiminnan perustana on HSPA-sykli, ATP:n energiaa käyttävä vuorottelu suljetun (asiakasproteiineja tiukasti sitovan) ja avoimen (asiakasproteiineja löyhemmin sitovan) konformaation välillä. HSPA-kaitsijaproteiinien välttämättömiä kokaperoneja ovat J-domeeniproteiinit ja nukleotidivaihtokijät, jotka paitsi tehostavat HSPA-sykliä, myös osallistuvat asiakasproteiinien tunnistukseen ja säätelevät niiden lajittelua laskostus- ja eri hajotusreiteille (KUVA 1) (1,2).

J-domeeniproteiineihin (JDP, Hsp40) kuuluu ihmisen genomissa viitisenkymmentä jäsentä, jotka jakautuvat DNAJA-, DNAJB- ja DNAJC-alaperheisiin. Sisältämänsä J-domeenin avulla ne tehostavat HSPA:n ATPaasiaktiivisuutta ja siten asiakasproteiinin sitoutumista. Osalla J-domeeniproteiineista on lisäksi HSPA:sta riippumatonta kaitsijaproteiiniaktiivisuutta (2).

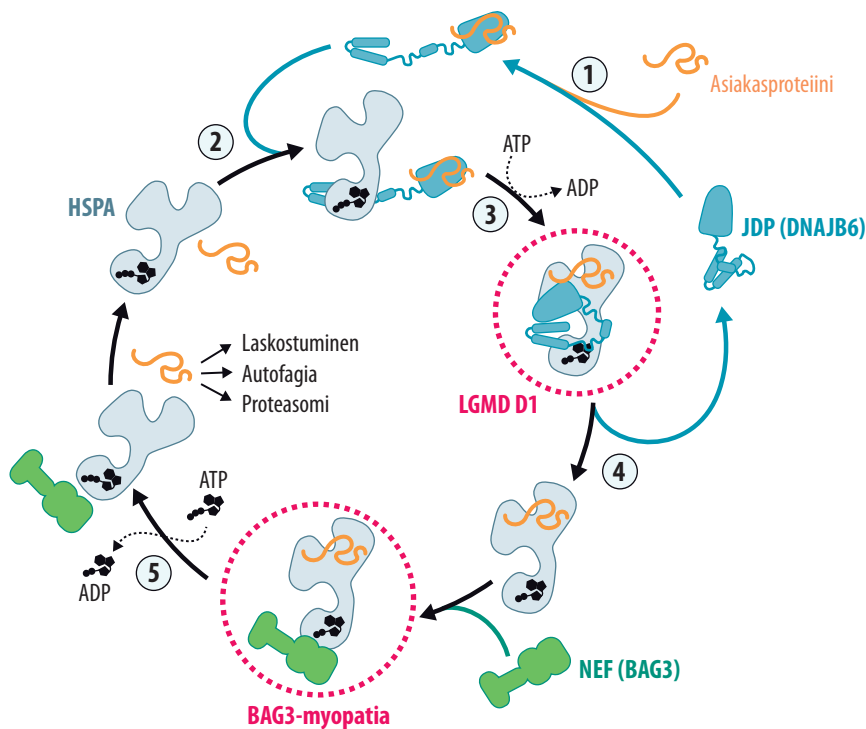
Lihastautien kannalta toistaiseksi mielenkiintoisin J-domeeniproteiini on DNAJB6. Tämä kaikissa kudoksissa ilmentyvä proteiini toimii kokaperonina ainakin HSPA8:lle (Hsc70), mutta kenties merkittävämpi on sen itsenäinen kaperoniaktiivisuus. DNAJB6 estää erittäin tehokkaasti polyglutamiinijaksoja sisältävien ja muiden amyloidogeenisten asiakasproteiinien sakkautumista. DNAJB6:lla on tehtäviä myös solutukirangan ylläpidossa, soluviestinnässä – muun muassa GSK3β-viestinnän tehostajana – sekä geeniekspression säätelyssä (3–6).

DNAJB6:n geenivirheet aiheuttavat vallitsevasti periytyvän hartia-lantiolihasarapeuman

(limb-girdle muscular dystrophy) alatyyppejä LGMD D1 (aiemmin LGMD1D) (7). Ilmiasu vaihtelee perheiden sisällä ja välillä: tyypillinen muoto on aikuisiässä alkava ja hitaasti etenevä hartia-lantiolihasarapeuma. Osa geenivirheistä johtaa varhain alkavaan vakavampaan tautimuotoon tai distaalipainotteisempaan taudinkuvaan. Histologinen ilmiasu on kaikissa tapauksissa myofibrillaarimyopia (MFM), jonka tunnusomaisia piirteitä ovat elektronimikroskopiassa havaittava sarkomeerien hajoaminen, Z-levyn proteiineja sisältävät proteiinikasaumat ja reunusvakuolit (5).

Kaikkiaan 18:sta DNAJB6-geenivirheestä Suomessa on tavattu kaksi: c.279C>G (p.Phe93Leu) ja c.149C>T (p.Ala50Val) (3,7,8). Useimmat tunnetuista geenivirheistä aiheuttavat yksittäisten aminohappojen vaihdoksia rajatulla alueella niin sanotussa glysiini-fenyyialaniini (G/F) -domeenissa; ensimmäiset J-domeenin geenivirheet tunnistettiin hiljattain (3,7,8). Tautimekanismi johtuu todennäköisesti useista rinnakkaisista prosesseista, joiden ymmärtämisessä on edistytty merkittävästi viime vuosina. DNAJB6:n heikentyneestä kaperoniaktiivisuudesta seuraava asiakasproteiinien sakkautuminen voi olla yksi osatekijä taudin synnyssä, mutta mutantti-DNAJB6:lla on lihassyissä myös suora toksinen vaikutus, joka vaikuttaa liittyvän DNAJB6–HSPA-kompleksin jumiutumiseen (3,7,9,10) (KUVA 1). Geenivirheet ilmeisesti häiritsevät G/F-domeenin tehtävää DNAJB6–HSPA-interaktion säätelijänä (3,9,10). Tuoreessa yhdysvaltalaisutkimuksessa proteiinien interaktion estämisen havaittiinkin korjaavan DNAJB6-geenivirheiden haitallisia vaikutuksia solu- ja hiirimalleissa (10). Toisaalta hiirimallin fenotyyppiä on onnistuttu parantamaan myös inhiboimalla GSK3β-viestintää litiumkloridilla, joten tautimekanismiin vaikuttanee myös lisääntyneestä GSK3β-aktiivisuudesta seuraava lihassyiden uusiutumiskyvyn heikkeneminen (6). Vielä selitystä vailla on useissa kudoksissa ilmentyvän DNAJB6:n geenivirheiden spesifinen vaikutus lihaksessa; tähän voivat esimerkiksi vaikuttaa muiden kaitsijaproteiinien ja kokaperonien ilmentymispitoisuudet (3).

Peittyvästi periytyviä geenivirheitä tunne-



**KUVA 1.** HSPA-sykli ja malli tautimutaatioiden vaikutuksista. Normaalitilanteessa (1) J-domeeniproteiini (JDP, esim. DNAJB6) tunnistaa väärin laskostuneen asiakasproteiinin ja (2) esittelee sen avoimessa konformaatioissa olevalle HSPA-kaitsijaproteiinille. (3) JDP:n stimuloimana HSPA hydrolysoi ATP-molekyylin ja vaihtuu suljettuun konformaatioon sekä sitoo asiakasproteiinin tiukasti. (4) JDP:n G/F-domeeni syrjäyttää HSPA:n, ja JDP vapautuu kompleksista. (5) Nukleotidivaihtotekijä (NEF, esim. BAG3) stimuloi ADP:n vaihtumista ATP:ksi, mikä palauttaa HSPA:n avoimeen konformaatioon ja vapauttaa asiakaspro-

teiniin. Laskostumaton asiakasproteiini voi sitoutua HSPA:hän uudelleen tai päätyä eri hajotusreiteille kompleksin sisältämistä kokaperoneista riippuen. Punaiset ympyrät kuvaavat HSPA-syklin häiriintymistä geenivirheiden seurauksena: *LGMD D1*:ssä geenivirheet ilmeisesti haittaavat DNAJB6:n G/F-domeenin autoinhibitorista sitoutumista J-domeeniin ja johtavat *DNAJB6*:n hallitsemattomaan interaktioon HSPA:n kanssa. *BAG3*:n geenivirheet haittaavat NEF-aktiivisuutta, mikä estää HSPA-asiakasproteiini-BAG3-kompleksin purkautumisen.

taan kahden neuromuskulaaritaudin taustalta. Voimakkaimmin neuroneissa ilmentyvän DNAJB2:n harvinaiset geenivirheet johtavat motoriseen (dHMN) tai sensorimotoriseen neuropatiaan (aksonaalinen Charcot-Marie-Toothin tauti, CMT2) (11). DNAJB6:lle lähisukuinen proteiini sisältää kaksi ubikitiiniä sitovaa motiivia, ja se voi ohjata asiakasproteiineja hajotettavaksi proteasomireiteille (12). Useimmat geenivirheistä muuttavat silmukointia tai lukukehystä ja estävät *DNAJB2*:n ilmentymisen täysin, ja tautimekanismi riippuu yhden tai useamman asiakasproteiinien hajotuksen estymisestä (11).

Myös *SACS*-geeni (*DNAJC29*) ilmentyy

pääosin neuroneissa, joissa geenituote saksii- ni voi toimia sekä HSPA:n kokaperonina että itsenäisenä kaitsijaproteiinina (13). *SACS*-geenivirheistä johtuu Charlevoix-Saguenayn spastinen ataksia (ARSACS), jonka keskeiset piirteet ovat pikkuaivoataksia, ääreisneuropatia ja pyramidaalinen spastisuus. Alun perin Quebecin alueelta kuvattua tautia pidetään nyt yhtenä spastisen ataksian yleisimmistä tyypeistä muuallakin maailmassa. Suomesta on kuvattu yksi perhe, jossa taudin taustalta paljastui kahden virheellisen alleelin yhdistelmäheterotsygotia (14). *SACS*:n toiminnan puutoksesta seuraavan Purkinjen solujen neurodegeneraation taustalla ovat ilmeisesti neurofilamenttien,

mitokondrioiden ja autofagian häiriöt, joskin tapahtumien syysuhteet tunnetaan vielä puutteellisesti (15).

## Nukleotidivaihtotekijät

J-domeeniproteiinien ohella HSPA-sykliä stimuloivia kokaperoneja ovat nukleotidivaihtotekijät (NEF, nucleotide exchange factor), jotka katalysoivat HSPA:n sitoman ADP:n vaihtumista ATP:ksi ja siten asiakasproteiinin vapautumista (**KUVA 1**) (1). HSPA:n nukleotidivaihtotekijät kuuluvat useisiin eri proteiiniperheisiin, joista yhden muodostavat BAG-proteiinit BAG1–BAG6. Näiden sisältämä BAG-domeeni sitoutuu HSPA:han, kun taas muiden domeenien välittämät interaktiot määräävät eri BAG-proteiinien vaihtelevat vaikutukset asiakasproteiinin kohtaloon. Esimerkiksi BAG1 edistää HSPA:n asiakasproteiinien hajotusta proteasomeissa; BAG3 puolestaan ohjaa niitä autofagiareitille (16).

BAG3 osallistuu proteiinien autofagiseen hajotukseen monella tapaa. Se on keskeinen tekijä CASA-hajotusreitillä (kaitsijaproteiiniavusteinen selektiivinen autofagia, chaperone-assisted selective autophagy), jossa väärin laskostuneet tai sakkautuneet asiakasproteiinit siirretään hajotettavaksi lysosomeihin, minkä lisäksi se stimuloi autofagiaa soluviestinnän tasolla ja osallistuu proteiinisynteesin ja hajotuksen tasapainon säätelyyn (16,17).

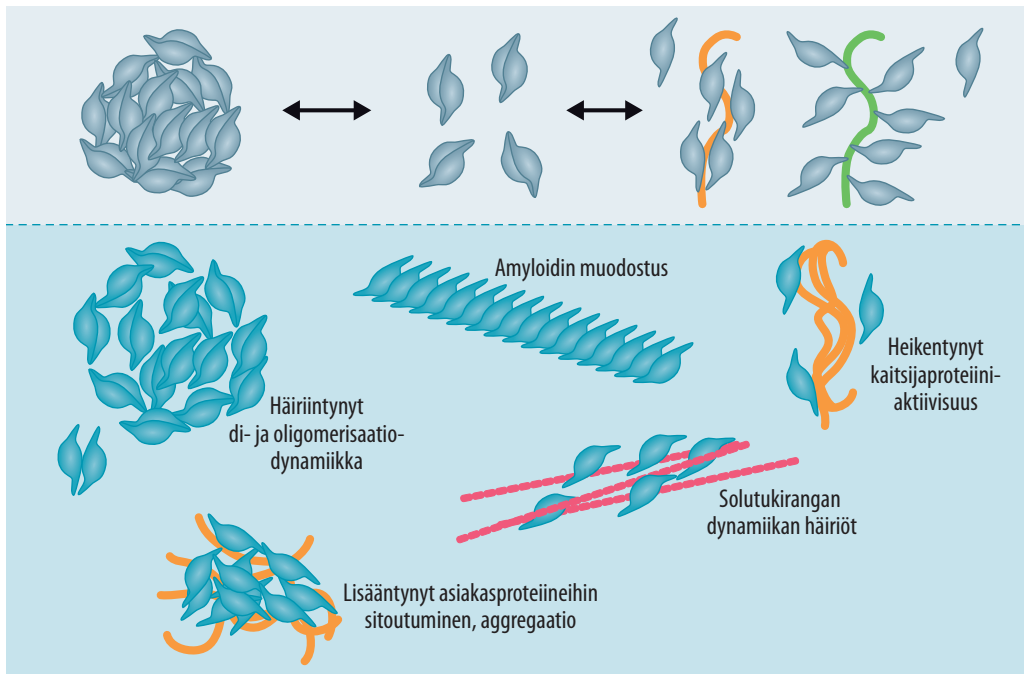
BAG3:n vallitsevia geenivirheitä tunnetaan kolmisenkymmentä. Useimmat näistä liittyvät laajentavaan kardiomyopatiaan; tiettyjen aminohappotähteiden muutokset johtavat kuitenkin myofibrillaarimyopatiaan. Myopatiaa aiheuttavista BAG3-geenivirheistä ensimmäisenä kuvattu ja selvästi yleisin on p.Pro209Leu. Tämä toistuva hotspot-mutaatio aiheuttaa vakavan, lapsuusiässä alkavan ja nopeasti etenevän myofibrillaarimyopatian. Taudinkuvaan kuuluu useimmiten kardiomyopatia ja hengitysvajaus, jotka tyypillisesti johtavat kuolemaan viimeistään nuorella aikuisiällä. Aksonaalista neuropatiaa esiintyy osalla potilaista. Muita, erittäin harvinaisia BAG3:n geenivirheitä on raportoitu taudin syyksi lievemmissä MFM-tapauksissa ja CMT:ssä (16,18).

Myopatiaan liittyvät geenivirheet tuhoavat BAG3:n kyvyn stimuloida HSPA-sykliä, mikä johtaa HSPA–BAG3-kompleksin jumiutumiseen (19) – tautimekanismi muistuttaa siis *DNAJB6*-geenivirheiden aiheuttamaa (**KUVA 1**). Mutantti-BAG3 kasautuu aggregaatteihin, joihin kertyvät myös villityyppinen BAG3 ja useat muut kaitsijaproteiinit sekä näiden asiakasproteiinit (3,19–22). Seepprakalamallien perusteella on esitetty, että BAG3:n toiminnan puuttumisesta seuraava autofagiavaje olisi tautimekanismin keskeinen tekijä (20, 23), mutta myös muiden kaitsijaproteiinien eristyminen aggregaatteihin sekä SQSTM1–KEAP1–Nrf2-viestintäreitien häiriintyminen voivat olla merkityksellisiä (19,21). HSPA:n roolia tautimekanismissa alleviivaa se, että aggregaatio voidaan solumalleissa välttää estämällä BAG3:n ja HSPA:n interaktio geneettisesti tai farmakologisesti (19). HSPA:n estäjät ovat vasta prekliinissä käytössä, mutta vastikään julkaistussa tutkimuksessa myös diabeteslääke metformiinin havaittiin tehostavan autofagiaa, vähentävän BAG3-aggregaatteja ja parantavan lihasoireita seepprakalamalleissa (23). Mikäli metformiinita todetaan olevan apua myös ihmispotilailla, hoito voisi siirtyä potilaskäyttöön nopeastikin.

HSPA-nukleotidivaihtotekijöistä neuromuskulaaritautiin liittyy myös SIL1, jonka peittyvästi periytyvät geenivirheet johtavat vakavaan Marinesco-Sjögrenin oireyhtymään (MSS), jonka piirteisiin kuuluvat pikkuaivoatrofia, kaihi ja myopatia (24). SIL1 toimii nukleotidivaihtotekijänä solulimakalvoston HSPA5:lle (BiP), joten sen toiminnan puuttuminen estää asiakasproteiinin vapautumisen kompleksista HSPA5:n kanssa. Tästä seuraavat väärin laskostuneiden proteiinien kertyminen solulimakalvostoon ja UPR-vasteen (unfolded protein response) krooninen aktivaatio häiritsevät monia solun prosesseja ja johtavat lopulta tautiin useissa kudoksissa. UPR:n hillitsemistä farmakologisesti on kokeiltu MSS:n solu- ja eläinmalleissa lupaavin tuloksin (25).

## Pienet lämpösokkiproteiinit

Pienten lämpösokkiproteiinien (sHSP, Hsp20) ryhmä käsittää ihmisen genomissa kymmenen



**KUVA 2.** Pienet lämpöshokkiproteiinit ja geenivirheiden vaikutuksia. Ylhäällä: Klassisten pienten lämpöshokkiproteiinien toimintamalli. Ne sitoutuvat erittäin tehokkaasti aggregaatioherkkiin asiakasproteiineihin ja estävät niiden peruuttamatonta aggregaatiota. Erilaiset sitoutumistavat mahdollistavat interaktiot monentyyppisten asiakasproteiinien kanssa. Dynaaminen di- ja oligomerisaatio säätelee sitoutumispintojen saatavuutta. Alhaalla: Vallitsevilla geenivirheillä voi olla monenlaisia haitallisia vaikutuksia sHSP:n ominaisuuksiin ja toimintaan.

jäsentä (HSPB1–10). Näiden kaitsijaproteiinien yhteinen nimittäjä on niiden sisältämä  $\alpha$ -kristalliinidomeeni, jota reunustavat vaihtelevat N- ja C-terminaaliset alueet. sHSP:t toimivat solun ensivasteena proteiinistressiä vastaan: sitoutumalla tehokkaasti ja ATP:stä riippumattomasti monen tyyppisiin asiakasproteiineihin ne pitävät asiakasproteiineja liukoisessa muodossa tai muokkaavat syntyvien aggregaattien rakennetta helpottaen niiden myöhempää hajotusta. Sitoutumispintojen saatavuutta ja siten kaitsijaproteiiniaktiivisuutta säätelee sHSP-proteiineille tunnusomainen dimerisaatio ja edelleen homo- sekä hetero-oligomerisaatio suuriksi jopa kymmenien alayksikköjen komplekseiksi (KUVA 2). Useilla sHSP-proteiineilla on myös erikoistuneita tehtäviä esimerkiksi solutukirangan säätelyssä (26).

HSPB1 (Hsp27) on laajalti ilmentyvä sHSP, jonka päätehtävät näyttävät liittyvän solutukirangan säätelyyn ja suojeluun. HSPB1 on yleisin dHMN-tautigeeni; sen osuus tapauk-

sista on viiden prosentin luokkaa (27,28). Suomesta on raportoitu kolme geenivirhettä (29). HSPB1-geenivirheet vaikuttavat useimmiten vallitsevasti ja johtavat tyyppillisesti myöhään alkavaan ja suhteellisen lievään ääreisneuropatiaan, jonka kliininen kuva vaihtelee dHMN:stä CMT2:een. Pienellä osalla potilaista voi kuitenkin esiintyä myös myopatiaa, pyramidaalitaipikkuaivo-oireita. Jotkut geenivirheet liittyvät vakavampaan ALS:n tyyppiseen motoneuronitautiin (3,27,28).

Kolmisenkymmentä tunnettua HSPB1-geenivirhettä sijaitsevat eri osissa proteiinia, ja niiden molekyyllitason vaikutukset vaihtelevat (KUVA 2). Geenivirheet voivat muuttaa HSPB1:n dimerisaatio- ja oligomerisaatio-ominaisuuksia tai johtaa mutanttiproteiinin sakkautumiseen. Joidenkin yllättävä vaikutus on lisääntynyt kaperoniaktiivisuus, johon liittyy poikkeuksellisen voimakas sitoutuminen asiakasproteiineihin (3,30). Neuropatia aiheutuu näistä molekyyllitason muutoksista useiden ala-

### Ydinasiat

- ▶ Kaitsijaproteiinit ovat välttämättömiä solujen proteiinihomeostaasin ylläpidossa.
- ▶ Monet neuromuskulaaritaudit johtuvat kaitsijaproteiinien geenivirheistä.
- ▶ Vallitsevilla geenivirheillä on laajoja haitallisia vaikutuksia proteiinihomeostaasiin ja solun prosesseihin.
- ▶ Tautimekanismien selviäminen avaa hoitomahdollisuuksia kaitsijaproteiinitauteihin.

virran tautimekanismien yhdistelmänä. Vaikka jotkut geenivirheistä heikentävät kaitsijaproteiinitoimintaa, *HSPB1*-poistogeenisen hiirimallin suhteellinen oireettomuus osoittaa, että taudin kannalta merkityksellisempiä ovat gain-of-function-mekanismit. Solutason seurauksiin kuuluvat neurofilamenttien ja mikrotubulusten muutoksista aiheutuva proteiinien ja organellien aksonikuljetuksen häiriintyminen, mitokondriomuutokset ja heikentynyt autofagia (3,30). Solu- ja eläinmalleissa aksonikuljetusta ja neuropatiaoireita on pystytty parantamaan HDAC6:n estäjillä, joten näillä syöpälääkkinäkin tutkituilla molekyyleillä voi tulevaisuudessa olla potentiaalia *HSPB1*-neuropatioiden hoidossa (31).

$\alpha$ B-kristalliini (*CRYAB*, *HSPB5*) ilmenee erittäin voimakkaasti sydän- ja luurankolihasessa, joissa se on yksi runsaimmista proteiineista. Lihaksessa *CRYAB*:n päätehtävä on solutukirangan ja sarkomeerien stabilointi, mutta sillä on myös rakenteellinen rooli silmän linssissä. *CRYAB*-geenivirheet aiheuttavatkin kliiniseltä kvaltaan vaihtelevaa myofibrillaarimyopatiaa, kardiomyopatiaa ja harmaakaihia eri yhdistelminä. Lisäksi useat geenivirheet johtavat yksinomaan kaihiin ilman lihasoireita (3,32). Suomessa on toistaiseksi tavattu yksi *CRYAB*-mutaatio, c.326A>G (p.Asp109Gly), ilmiänsuna restriktiivinen kardiomyopatia ja distaalimyopatia.

Vallitsevasti periytyvät geenivirheet lisäävät *CRYAB*:n taipumusta amyloidiaggregaatioon.

Tämän seurauksia ovat solumyrkyllisyys, joka johtuu amyloidin monista haitallisista vaikutuksista muun muassa solukalvoihin, mitokondrioihin ja proteasomeihin sekä desmiinin eristyminen *CRYAB*-sakkaumiin (3,33,34). Hiirimalleissa autofagian tehostaminen kokeellisesti on vähentänyt amyloidin määrää ja parantanut oireita. Hyviä tuloksia hiirikokeissa on saavutettu myös potilaille sovellettavissa olevilla autofagiaa lisäävillä interventioilla – liikunnalla ja jaksoittaisella paastoamisella (33,34). Nämä menetelmät voisivat tarjota hoitomahdollisuuksia  $\alpha$ B-kristallinopatian lisäksi myös muissa kaitsijaproteiinitaudeissa, joiden tautimekanismeihin kuuluvat sakkautuminen ja autofagiavaje.

*HSPB8* (*Hsp22*) on epätyypillinen sHSP, jonka tehtävät liittyvät pääosin autofagiaan. Se ohjaa asiakasproteiineja aggresseihin ja edelleen autofagiareitille. Kompleksissa *BAG3*:n kanssa se toimii *CASA*-reitin asiakasproteiineja sitovana alayksikkönä ja osallistuu autofagiaa edistävään soluviestintään (3,28,35).

*HSPB8*:n vallitsevasti periytyvät geenivirheet aiheuttavat tyypillisesti motorista ja motosensorista neuropatiaa, joka muistuttaa *HSPB1*-geenivirheiden aiheuttamaa tautia (3,28). Valtaosa tapauksista liittyy saman hotspot-aminohappotähteen (*Lys141*) muutoksiin. Tautimekanismi, jolla on yhtymäkohdia *HSPB1*- ja *CRYAB*-geenivirheisiin, näyttää liittyvän virheellisen proteiinin amyloidiaggregaatioon ja moninaisiin sytotoksisisiin vaikutuksiin, joihin kuuluvat häiriintynyt autofagia ja mitokondriomuutokset (3,28). Viime vuosina *HSPB8*-geenivirheiden on havaittu aiheuttavan myös myofibrillaarimyopatiaa, joko itsenäisenä tai yhdessä neuropatian kanssa (36–38). Neuromyopatiapotilaille spesifisiä ovat lukekehystä muuttavat geenivirheet, jotka aiheuttavat proteiinin C-terminaalisen pidentymisen (36). Myös tavallinen neuropatiamutaatio p.*Lys141Glu* voi aiheuttaa myogeenisiä muutoksia (36). Tautimekanismit neuroneissa ja lihassyissä lienevät siis ainakin osittain samoja, eikä kliinisen fenotyypin määrääviä tekijöitä tunneta.

*HSPB3*:n vallitsevia geenivirheitä on raportoitu yksittäisissä perheissä aksonaalisen neu-

ropatian tai myopatian syynä. Tautimekanismi vaikuttaa olevan poikkeus sHSP-mutaatioiden joukossa. Voimakkaimmin sydän- ja luurankolihasessa ilmentyvä *HSPB3* muodostaa heterotetrameerejä *HSPB2*:n kanssa ja säätelee näin *HSPB2*:n neste-neste-faasiseparaatiota, jonka normaali tehtävä liittyyneen tuman rakenteen muokkaukseen lihaksen erilaistumisen aikana. Ainakin osa *HSPB3*-geenivirheistä näyttää johtavan *HSPB2*:n hallitsemattomaan faasiseparaatioon – ilmiöön, jonka merkitys solubiologiassa ja sairauksien synnyssä onkin viime vuosina herättänyt laajaa mielenkiintoa (39,40). *HSPB3*-geenivirheiden tautimekanismi on siis sukua monijärjestelmäproteinoatialle ja muille prioninkaltaisten proteiinien aiheuttamille neuromuskulaaritaudeille.

**JAAKKO SARPARANTA, FT, tutkijatohtori (lihastautien solu- ja molekyylibiologia)**

Folkhälsanin tutkimuskeskus ja Medicum,  
Helsingin yliopisto  
Twitter: @JSarparanta

**BJARNE UDD, LKT, professori, tutkimusryhmän johtaja**

Folkhälsanin tutkimuskeskus ja Medicum,  
Helsingin yliopisto  
Tampereen lihastautikeskus, TAYS

**VASTUUTOIMITTAJA**

Seppo Meri

## Lopuksi

Monien neuromuskulaaritautilien geneettiset syyt ovat vielä tuntemattomia, ja kaitsijaproteiinien geenivirheitä nähdään varmasti uusien tautigeenien joukossa. Uusia tähän ryhmään kuuluvia tautigeenejä ja -mekanismeja onkin tutkimuksen kohteena omassa tutkimusryhmässämme samoin kuin maailmalla. Geneettisen tiedon karttuessa myös tiettyyn tautigeeniin liittyvien taudinkuvien kirjo tulee laajentumaan, kuten on jo nähty vaihtelevasti hermo- ja lihasoireita aiheuttavien *sHSP*-geenivirheiden kohdalla. Kliinisen fenotyypin määräävien tekijöiden ymmärtämisessä olemme vielä alkumetreillä, mutta genomitiedon avulla voitaneen valottaa näitäkin mekanismeja. ■

**SIDONNAISUUDET**

**Jaakko Sarparanta:** Ei sidonnaisuuksia

**Udd Bjarne:** Luottamustoimet (Aivosäätiön hallituksen jäsen, Neuromuscular Disorders associate executive editor, EURO-NMD member of the executive committee, EAN neuromuscular section member)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Rosenzweig R, Nillegoda NB, Mayer MP, ym. The Hsp70 chaperone network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:665–80.
2. Kampinga HH, Andreasson C, Barducci A, ym. Function, evolution, and structure of J-domain proteins. *Cell Stress Chaperones* 2019;24:7–15.
3. Sarparanta J, Jonson PH, Kawan S, ym. Neuromuscular diseases due to chaperone mutations: a review and some new results. *Int J Mol Sci* 2020;21:1409.
4. Hageman J, Rujano MA, van Waarde MA, ym. A DNAJB chaperone subfamily with HDAC-dependent activities suppresses toxic protein aggregation. *Mol Cell* 2010;37:355–69.
5. Ruggieri A, Saredi S, Zanotti S, ym. DNAJB6 myopathies: focused review on an emerging and expanding group of myopathies. *Front Mol Biosci* 2016;3:63.
6. Findlay AR, Bengoechea R, Pittman SK, ym. Lithium chloride corrects weakness and myopathy in a preclinical model of LGMD1D. *Neurol Genet*, julkaistu verkossa 19.4.2019. DOI:10.1212/NXG.0000000000000318.
7. Sarparanta J, Jonson PH, Golzio C, ym. Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 2012;44:450–5.
8. Palmio J, Jonson PH, Inoue M, ym. Mutations in the J domain of DNAJB6 cause dominant distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2020;30:38–46.
9. Karamanos TK, Tugarinov V, Clore GM. Unraveling the structure and dynamics of the human DNAJB6b chaperone by NMR reveals insights into Hsp40-mediated proteostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:21529–38.
10. Bengoechea R, Findlay AR, Bhadra AK, ym. Inhibition of DNAJ-HSP70 interaction improves strength in muscular dystrophy. *J Clin Invest* 2020;130:4470–85.
11. Gess B, Auer-Grumbach M, Schirmacher A, ym. HSP11-related hereditary neuropathies: novel mutations and extended clinical spectrum. *Neurology* 2014; 83:1726–32.
12. Westhoff B, Chapple JP, van der Spuy J, ym. HSP11 is a neuronal shuttling factor for the sorting of chaperone clients to the proteasome. *Curr Biol* 2005;15:1058–64.
13. Anderson JF, Siller E, Barral JM. The neurodegenerative-disease-related protein saccin is a molecular chaperone. *J Mol Biol* 2011;411:870–80.
14. Palmio J, Kärrpää M, Baumann P, ym. Novel compound heterozygous mutation in SACS gene leads to a milder autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS, in a Finnish family. *Clin Case Rep* 2016;4:1151–6.
15. Larivière R, Gaudet R, Gentil BJ, ym. Sacs knockout mice present pathophysiological defects underlying autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Hum Mol Genet* 2015;24:727–39.
16. Stürner E, Behl C. The Role of the Multifunctional BAG3 protein in cellular protein quality control and in disease. *Front Mol Neurosci* 2017;10:177.
17. Arndt V, Dick N, Tawo R, ym. Chaperone-assisted selective autophagy is essential for muscle maintenance. *Curr Biol* 2010; 20:143–8.
18. Selcen D, Muntoni F, Burton BK, ym. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2009;65:83–9.
19. Meister-Broekema M, Freilich R, Jagadeesan C, ym. Myopathy associated BAG3 mutations lead to protein aggregation by stalling Hsp70 networks. *Nat Commun* 2018;9:5342.
20. Ruparella AA, Oorschot V, Vaz R, ym. Zebrafish models of BAG3 myofibrillar myopathy suggest a toxic gain of function leading to BAG3 insufficiency. *Acta Neuropathol* 2014;128:821–33.
21. Guilbert SM, Lambert H, Rodrigue MA, ym. HSPB8 and BAG3 cooperate to promote spatial sequestration of ubiquitinated proteins and coordinate the cellular adaptive response to proteasome insufficiency. *FASEB J* 2018;32:3518–35.
22. Adriaenssens E, Tedesco B, Mediani L, ym. BAG3 Pro209 mutants associated with myopathy and neuropathy relocate chaperones of the CASA-complex to aggregates. *Sci Rep* 2020;10:8755.
23. Ruparella AA, McKaige EA, Williams C, ym. Metformin rescues muscle function in BAG3 myofibrillar myopathy models. *Autophagy*, julkaistu verkossa 19.10.2020. DOI:10.1080/15548627.2020.1833500.
24. Anttonen AK, Mahjneh I, Hämäläinen RH, ym. The gene disrupted in Marinesco-Sjögren syndrome encodes SIL1, an HSPA5 cochaperone. *Nat Genet* 2005;37:1309–11.
25. Chiesa R, Sallèse M. Review: protein misfolding diseases - the rare case of Marinesco-Sjögren syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020;46:323–43.
26. Carra S, Alberti S, Benesch JLP, ym. Small heat shock proteins: multifaceted proteins with important implications for life. *Cell Stress Chaperones* 2019;24:295–308.
27. Rossor AM, Morrow JM, Polke JM, ym. Pilot phenotype and natural history study of hereditary neuropathies caused by mutations in the HSPB1 gene. *Neuromuscul Disord* 2017;27:50–6.
28. Vendredy L, Adriaenssens E, Timmerman V. Small heat shock proteins in neurodegenerative diseases. *Cell Stress Chaperones* 2020;25:679–99.
29. Ylikallio E, Tyynismaa H, Auranen M. Perinöllinen neuropatia ja spastinen parapareesi. *Duodecim* 2018;134:1484–92.
30. Muranova LK, Sudnitsyna MV, Strelkov SV, ym. Mutations in HspB1 and hereditary neuropathies. *Cell Stress Chaperones* 2020;25:655–65.
31. Rossaert E, Van Den Bosch L. HDAC6 inhibitors: Translating genetic and molecular insights into a therapy for axonal CMT. *Brain Res* 2020;1733:146692.
32. Dimauro I, Antonioni A, Mercatelli N, ym. The role of αB-crystallin in skeletal and cardiac muscle tissues. *Cell Stress Chaperones* 2018;23:491–505.
33. Maloyan A, Gulick J, Glabe CG, ym. Exercise reverses preamyloid oligomer and prolongs survival in αB-crystallin-based desmin-related cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:5995–6000.
34. Ma X, Mani K, Liu H, ym. Transcription factor EB activation rescues advanced αB-crystallin mutation-induced cardiomyopathy by normalizing desmin localization. *J Am Heart Assoc*, julkaistu verkossa 19.2.2019. DOI:10.1161/JAHA.118.010866.
35. Rusmini P, Cristofani R, Galbiati M, ym. The role of the heat shock protein B8 (HSPB8) in motoneuron diseases. *Front Mol Neurosci* 2017;10:176.
36. Ghaoui R, Palmio J, Brewer J, ym. Mutations in HSPB8 causing a new phenotype of distal myopathy and motor neuropathy. *Neurology* 2016;86:391–8.
37. Echaniz-Laguna A, Lornage X, Lannes B, ym. HSPB8 haploinsufficiency causes dominant adult-onset axial and distal myopathy. *Acta Neuropathol* 2017;134:163–5.
38. Nicolau S, Liewluck T, Elliott JL, ym. A novel heterozygous mutation in the C-terminal region of HSPB8 leads to limb-girdle rimmed vacuolar myopathy. *Neuromuscul Disord* 2020;30:236–40.
39. Morelli FF, Verbeek DS, Bertacchini J, ym. Aberrant compartment formation by HSPB2 mislocalizes lamina and compromises nuclear integrity and function. *Cell Rep* 2017;20:2100–15.
40. Babinchak WM, Surewicz WK. Liquid-liquid phase separation and its mechanistic role in pathological protein aggregation. *J Mol Biol* 2020;432:1910–25.