

Received: 19.06.2018
Accepted: 10.01.2019
Published: 19.12.2019

Zaburzenia różnicowania adipocytów oraz metabolizmu i transportu lipidów w adipocytach – główne przyczyny genetycznie uwarunkowanych lipodystrofii*

Adipocyte differentiation impairment as well as lipid metabolism and transport problems – major causes of genetic lipodystrophies

Agnieszka Dettlaff-Pokora

Katedra i Zakład Biochemii Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Streszczenie

Lipodystrofie są heterogenną grupą chorób tkanki tłuszczowej z jej częściowym lub całkowitym zanikiem. Zwykle wyróżnia się cztery główne grupy lipodystrofii klasycznych: a) wrodzoną uogólnioną; b) nabytą uogólnioną; c) wrodzoną częściową i d) nabytą częściową. W lipodystrofii wrodzonej często dochodzi do pierwotnych zaburzeń adipogenezy i nieprawidłowego różnicowania adipocytów. Powoduje to powstawanie komórek tłuszczowych o funkcji termogenicznej. Lipodystrofia może być wynikiem nieprawidłowej syntezy triacylogliceroli i fosfolipidów, składników kropli lipidowych adipocytów, budujących krople lipidowe, a także nieprawidłowego uwalniania kwasów tłuszczowych czy też ich wewnątrzkomórkowego transportu. Lipodystrofia może być także spowodowana obniżeniem odporności tkanki tłuszczowej na uszkodzenie mechaniczne albo nieprawidłową budową i działaniem cytoszkieletu i blaszki jądrowej. Brak tkanki tłuszczowej prowadzi często do wzrostu poziomu triacylogliceroli w surowicy i ektopowego odkładania się lipidów w różnych narządach; wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy; obniżenia stężenia HDL-cholesterolu w surowicy. Ektopowe odkładanie się lipidów jest szczególnie nasilone w wątrobie. Może doprowadzić do jej stłuszczenia, hepatomegalii, a czasami do marskości. Zaburzenia zależą od masy utraconej tkanki tłuszczowej i mogą się pojawiać we wczesnym okresie życia, zwłaszcza u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną. Patologiami towarzyszącymi lipodystrofii są zwykle insulinooporność i cukrzyca typu 2. W ostatnich latach opisano wiele nowych typów lipodystrofii występujących w Polsce i na świecie. Doskonalenie metod diagnostycznych w genetyce medycznej umożliwia dokładne określenie genotypu choroby i poprawne zdiagnozowanie pacjentów cierpiących na lipodystrofię. Istnieje więc potrzeba przybliżenia molekularnych podstaw tych zespołów chorobowych klinicytom, którzy zajmują się tymi rzadkimi i bardzo rzadkimi chorobami.

Słowa kluczowe: lipodystrofia • metabolizm lipidów

* Finansowano z ST-41.

Summary

Lipodystrophies are heterogenic group of adipose tissue disorders with its general or partial atrophy. In case of congenital lipodystrophies disturbances of adipogenesis or/and alterations of adipocyte differentiation often occur leading to thermogenic adipocytes formation. Basic adipocyte functions can be perturbed, including improper synthesis of triacylglycerols and phospholipids of lipid droplet, but also impaired fatty acids release and intracellular lipid traffic. Lipodystrophy can result from weakening of adipose tissue structure, but also from improper function of both cytoskeleton and nuclear lamina leading to cell dysfunction. Lack of adipose tissue leads to a) increased plasma triacylglycerols level and ectopic fat accumulation in other tissues; b) total plasma cholesterol increase; c) plasma HDL-cholesterol decrease. Ectopic fat accumulation in liver can cause fatty liver and with time can lead to hepatomegaly and liver cirrhosis. Dysfunctions are proportional to the extent of fat tissue loss with generalized lipodystrophies patients developing complications at early ages. Diabetes and insulin resistance are common comorbidities. Improvement of diagnostic methods of medical genetics allows precise determination of their genotypes and correct diagnosis of patients suffering from lipodystrophy. For that reason number of described cases increased in recent years, also in Poland. New lipodystrophy types were described. Therefore there is a need to bring lipodystrophy syndromes for the attention of primary care physicians, pediatricians and endocrinologists.

Keywords: lipodystrophy · lipid metabolism

GICID: 01.3001.0013.6553
DOI: 10.5604/01.3001.0013.6553
Word count: 10340
Tables: 4
Figures: 4
References: 120

Adres autorki: dr hab. Agnieszka Dettlaff-Pokora, Katedra i Zakład Biochemii GUMed, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk; e-mail: agnieszka_dettlaff-pokora@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów: **3T3-L1** – komórkowa ludzkich preadipocytów, **8(S)-HETE** – kwas 8(S)-hydroksyeikozatetraenowy, **ABHD5** – domena-5 α/β -hydrolazy (domain-5 of α/β -hydrolase), **AGL** – nabyta lipodystrofia uogólniona (acquired generalized lipodystrophy), **AGPAT2** – acylotransferaza 1-acylo-3P-glicerolu 2 (1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2), **AKT2** – kinaza serynowo/treoninowa 2 - inaczej PKB, **APL** – nabyta lipodystrofia częściowa (acquired partial lipodystrophy), **ATGL** – lipaza triglicerydowa tkanki tłuszczowej (adipose triglyceride lipase), **BAF1/BANF1** – czynnik barierowy dla autointegracji (barrier-to autointegration factor 1), **BLM** – białko zespołu Blooma (Bloom syndrome protein), **BSCL2** – gen kodujący Seipinę (Bernardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy type 2), **C/EBP- α** – białko wiążące sekwencję wzmacniającą CCAAT izoforma α (CCAAT enhancer-binding protein- α), **C3NeF** – czynnik nefrytyczny C3 (C3 nephritic factor), **CANDLE** – przewlekła atypowa, neutrofilowa dermatoza z towarzyszącą lipodystrofią podskórnej tkanki tłuszczowej i gorączką (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), **CAV1** – gen kodujący kaweolinę-1, **CDP-DAG** – cytydynodifosfodiacyloglicerol, **CGL** – wrodzona lipodystrofia uogólniona (congenital generalized lipodystrophy), **CIDEC** – podobne do DFFA białko efektorowe C indukujące śmierć komórki (cell death-inducing DFFA-like effector C) inaczej FSP27, **cPA** – cykliczny kwas fosfatydowy (c phosphatidic acid), **CSB** – białko B zespołu Cockayne'a (Cockayne syndrome B), **DDIT3** – białko aktywowane przez uszkodzenie DNA (DNA damage-inducible transcript 3), **DAG** – diacyloglicerol, **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor), **ERCC6** – białko 8 systemu naprawy DNA przez wycinanie (DNA excision repair 6), **ERCC8** – białko 8 systemu naprawy DNA przez wycinanie (DNA excision repair 8), **FBN1** – gen kodujący fibrillinę-1, **FKHD** – zespół czynników transkrypcyjnych (forkhead transcription factor), **FPL** – wrodzona lipodystrofia częściowa (familial partial lipodystrophy), **FSP27** – białko specyficzne dla tłuszczu 27 (fat specific protein 27), **FXR1P** – białko związane z zespołem łamiwego chromosomu X 1 (fragile X related protein-1), **GPAT** – acylotransferaza 3-fosfoglicerolu (glycerol-3-phosphate acyltransferase), **HSL** – lipaza wrażliwa na hormony (hormone sensitive lipase), **IGF1R** – receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor receptor 1), **KCNJ6** – kanał potasowy bramkowany napięciem podrodziny J (potassium voltage-gated channel subfamily

J member 6), **LIPE** – gen kodujący hormonozależną lipazę HSL, **LMNA** – gen kodujący laminę A, **LPA** – kwas lizofosfatydowy (1-acylo-3P-glicerol), **MADA** – dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa typu A (mandibuloacral dysplasia type A), **MADB** – dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa typu B (mandibuloacral dysplasia type B), **MAG** – monoacyloglicerole, **MDPL** – zespół MDPL (mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, lipodystrophy), **MGAT** – acylotransferaza monoacyloglicerolowa (monoacylglycerol acyltransferase), **MSC** – multipotentna komórka pnia (mesenchymal stromal/stem cell), **MURC** – białko mięśniowe o strukturze superhelisy – inaczej kawina-4 (muscle-restricted coiled-coil protein), **PA** – kwas fosfatydowy, **PAP-1** – fosfohydrolaza kwasu fosfatydowego, zwana również lipiną-1, **PCYT1A** – cytydylotransferaza CTP: fosfocholina izoforma α (phosphate cytidyltransferase 1, choline, alpha isoform), **PDK1** – kinaza dehydrogenazy pirogronianowej-1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1), **PEMT** – metylotransferaza fosfatydyloetanolaminowa (phosphatidylethanolamine N-methyltransferase), **PIK3R1** – podjednostka R1 3-kinazy fosfatydyloinozytolo (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1), **PIP2** – fosfatydyloinozytolo 4,5 difosforan, **PIP3** – fosfatydyloinozytolo 3,4,5- trisfosforan, **PKA** – kinazy białek A (protein kinase A), **PKB β** – kinaza białek B (protein kinase B β), **PKC** – kinaza białek C (protein kinase C), **PKC ϵ** – kinaza białek C izoforma ϵ (protein kinase C ϵ), **PL** – lipodystrofia częściowa (partial lipodystrophy), **PLIN1** – gen kodujący perilipinę-1, **POLD1** – gen kodujący podjednostkę katalityczną DNA polimerazy δ , **POMP** – białko dojrzewania proteasomów (proteasome maturation protein), **PPAR γ** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **PREF-1** – białkowy czynnik preadipocytarny 1 (protein preadipocyte factor-1), **PSMB8** – białko podjednostki beta proteasomu typu 8 (proteasome subunit beta type-8), **PTRF** – czynnik uwalniający transkrypt z polimerazy, inaczej kawina-1, (polymerase transcript release factor), **RCE1** – proteaza konwertująca ras 1 (Ras converting enzyme 1), **RECQL2** – gen kodujący WRN/RECQL2 - białko podobne do RecQ L2 (RecQ protein-like 2), **RXR** – receptor kwasu retinowego (retinoid X receptor), **SDPR** – białko odpowiadzi na brak surowicy - inaczej kawina-2 (serum deprivation protein response), **SEIPIN** – białko wrodzonej lipodystrofii typu 2 Berardinelli-Seipa (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2 protein), **SHORT** – zespół SHORT (short stature, hyperextensibility, ocular depression, Rieger anomaly, and teething delay), **SPRTN** – białko zawierające domenę terminalną podobną do motywu SprT (SprT-like N-terminal domain), **SRBC** – białko wiążące się z kinazą C – inaczej kawina-3 (Srd-related gene product that binds to C-kinase), **SRC** – kinaza tryozynowa Src (Rous sarcoma oncogene), **SREBP1c** – białko wiążące elementy regulatorowe genów enzymów biorących udział w syntezie steroli izoforma 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), **SRY box9** – białko determinujące płeć, kodowane na chromosomie Y (sex determining region Y box9), **STAT** – wewnątrzkomórkowy przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription), **TAG** – triacyloglicerole, **VEGF** – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor), **WRN** – białko zespołu Wernera (Werner syndrome protein), **ZMPSTE24 (FACE-1)** – metaloproteinaza cynkowa Ste24 (zinc metallo proteinase Ste24)/FACE-1 – enzym konwertujący białka farnezylowane 1 (farnesylated protein converting enzyme 1).

WSTĘP

Lipodystrofie są heterogenną grupą rzadkich i bardzo rzadkich chorób, któ wspólną cechą jest częściowy, a w skrajnych przypadkach całkowity, zanik tkanki tłuszczowej. Klasyczne lipodystrofie zwykle dzieli się ze względu na etiologię na wrodzone i nabyte oraz ze względu na stopień zaniku tkanki tłuszczowej na częściowe i uogólnione. Dlatego najczęściej wyróżnia się cztery główne grupy lipodystrofii klasycznych:

- wrodzona uogólniona (CGL – congenital generalized lipodystrophy),
- nabyta uogólniona (AGL – acquired generalized lipodystrophy),
- wrodzona częściowa (FPL – familial partial lipodystrophy) i
- nabyta częściowa (APL – acquired partial lipodystrophy).

Ogólny podział oraz charakterystyka poszczególnych lipodystrofii zestawione w tabelach 1 i 2.

Uogólnioną lipodystrofię stwierdzono dotąd u mniej niż 500 osób na całym świecie, a częstotliwość jej występowania w populacji szacuje się na 1:10 milionów [52]. Lipodystrofie częściowe są zdecydowanie częstsze, ocenia się je na 1:100 000 osób. Najwięcej opisano przypadków pacjentów z lipodystrofią, której molekularną przyczyną są mutacje genu *LMNA* [57], kodującego laminę – białko blaszki jądra komórkowego.

W Polsce do tej pory opisano kilku pacjentów z FPLD2, u któ stwierdzono mutacje genu *LMNA* [57, 65, 72, 81]. Opublikowano także jeden przypadek zespołu SHORT [56]. Rzeczywista liczba cho na lipodystrofię może być jednak znacznie większa, gdyż u wielu z nich błędnie rozpoznaje się cukrzycę typu 2, a nie właściwą chorobę. Postawienie właściwego rozpoznania cho-

roby ułatwia badanie genetyczne, które należy wykonać w razie stwierdzenia zaburzeń w rozmieszczeniu i grubości tkanki tłuszczowej w badaniu fizykalnym [57].

W lipodystrofii wrodzonej objawy pojawiają się zwykle już w dzieciństwie. Lipodystrofia ujawniająca się w późniejszym okresie życia może być spowodowana czynnikami genetycznymi, ale może też być wtórnym objawem

chorób autoimmunologicznych lub być skutkiem działania niektórych leków (lipodystrofia nabyta) oraz procesów zapalnych tkanki tłuszczowej [14].

W uogólnionych lipodystrofiach wrodzonych (CGL), tkanka tłuszczowa może prawie całkowicie zaniknąć. U chłopców z dużymi ubytkami tkanki tłuszczowej stwierdza się:

Tabela 1. Lipodystrofie uogólnione – klasyfikacja [za 38, 44; zmodyfikowano]

Lipodystrofie uogólnione	Dziedziczenie	Zmutowany gen	Uszkodzone białko
Lipodystrofie uogólnione wrodzone CGL (CGL – congenital generalized lipodystrophy)			
CGL 1	autosomalne recesywne	<i>AGPAT2</i>	AGPAT2 – acylotransferaza 1-acylo-3P-glicerolu 2 (1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2)
CGL 2	autosomalne recesywne	<i>BSCL2</i> – Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2	SEIPIN – białko wrodzonej lipodystrofii typu 2 Berardinelli-Seipa (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2 protein)
CGL 3	autosomalne recesywne	<i>CAV1</i>	Kaweolina 1 (caveolin-1)
CGL 4	autosomalne recesywne	<i>PTRF</i> – polymerase 1 and transcript release factor gene	PTRF/kawina
CGL związany z mutacją w PPAR γ (PPAR γ -associated CGL)	autosomalne recesywne	<i>PPARγ</i>	PPAR γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomalne typu gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)
Progerie z uogólnionym zanikiem tkanki tłuszczowej			
Progeria Hutchinson-Gilforda	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>LMNA</i>	Lamina A
Progeria atypowa	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>LMNA</i>	Lamina A
Dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa typu B MADB (Mandibuloacral dysplasia type B)	autosomalne recesywne	<i>ZMPSTE24</i>	ZMPSTE24 (FACE-1) metaloproteinaza cynkowa Ste24 (zinc metallo proteinase Ste24) FACE-1 – enzym konwertujący białka farnesyloowane 1 (farnesylated protein converting enzyme 1)
Progeria Néstora-Guillermo	autosomalne recesywne	<i>BANF1</i>	BAF1/BANF1 czynnik barierowy dla autointegracji 1 (barrier to autointegration factor 1)
Zespół Marfana z syndromem progerii noworodkowej z towarzyszącą lipodystrofią	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>FBN1</i>	Fibrilina-1
Zespół Keppenów-Lubinskiego	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>KCNJ6</i>	KCNJ6 – kanał potasowy bramkowany napięciem podrodzina J kanał 6 (potassium voltage-gated channel subfamily J member 6)
Zespół Cockayne'a	autosomalne recesywne	<i>ERCC6/CSB</i> – DNA excision repair 6, <i>ERCC8</i> – DNA excision repair 8	Cockayne syndrome B (CSB), ERCC-8 (DNA excision repair)
Zespół Ruijs-Aalfs	autosomalne recesywne	<i>SPRTN</i>	SPRTN – białko zawierające domenę terminalną podobną do motywu SprT (SprT-like N-terminal domain)

Lipodystrofia uogólniona nabyta AGL (acquired generalized lipodystrophy)

- idiopatyczna (50% przypadków AGL);
- zapalenie tkanki tłuszczowej – Panniculitis (25%);
- autoimmunologiczna (25%) w przebiegu np. młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego, choroby reumatoidalnej, układowego tocznia rumieniowatego lub zespołu Sjögrena.

Tabela. 2. Lipodystrofie częściowe - klasyfikacja [za 38, 44; zmodyfikowano]

Lipodystrofie częściowe	Dziedziczenie	Zmutowany gen	Uszkodzone białko
Lipodystrofie częściowe wrodzone FPL (familial partial lipodystrophy)			
FPLD 1	?	?	?
FPLD 2	autosomalne dominujące	<i>LMNA</i>	Lamina A
FPLD 3	autosomalne dominujące	<i>PPARγ</i>	PPAR γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomalne typu gamma (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)
FPLD 4	autosomalne dominujące	<i>PLIN1</i>	Perilipina-1
FPLD 5	autosomalne recesywne	<i>CIDEA</i>	CIDEA – cell death inducing DFFA like effector C
FPLD 6	autosomalne recesywne	<i>LIPE</i>	Lipaza wrażliwa na hormony HSL (hormone sensitive lipase)
Związana z kinazą Akt2	autosomalne dominujące	<i>AKT2</i>	AKT2 – AKT serine/threonine kinase 2
Związana z szlakiem syntezy fosfatydylocholiny	autosomalne recesywne	<i>PCYT1A</i>	PCYT1A – phosphate cytidylyltransferase 1, choline, alpha isoform
Progerie z częściowym zanikiem tkanki tłuszczowej			
Dysplazja żuchwowo-dystalnoocynowa typu A MADA (Mandibuloacral dysplasia type A)	autosomalne recesywne	<i>LMNA</i>	Lamina A
Progeria atypowa	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>LMNA</i>	Lamina A
Zespół Wernera	autosomalne recesywne	<i>RECQL2</i>	WRN/RECQL2 – białko podobne do RecQ 2 (RecQ protein-like 2)
Zespół Blooma	autosomalne recesywne	<i>BLM</i>	BLM – Bloom syndrome protein
Zespół MDPL (Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, lipodystrophy)	autosomalne dominujące <i>de novo</i>	<i>POLD1</i>	POLD1 – polymerase delta 1
Zespoły zapalne o podłożu autoimmunologicznym ALDD (autoinflammation, lipodystrophy dermatosis syndrome)			
Zespół CANDLE, przewlekła atypowa, neutrofilowa dermatoza z towarzyszącą lipodystrofią i gorączką	autosomalne recesywne	<i>PSMB8</i> , <i>PSMB4</i> , <i>PSMA3</i> , <i>PSMB9</i> , <i>POMP</i>	PSMB8 - białko podjednostki beta proteasomu typu 8 (proteasome subunit beta type-8), $\alpha 7$, $\beta 7$, $\beta 1i$, POMP – proteasome maturation protein
Inne			
Zespół SHORT (short stature, hyperextensibility of joints and/or hernias, ocular depression, Rieger anomaly, and delays of tooth eruption)	autosomalne dominujące	<i>PIK3R1</i>	PIK3R1 - podjednostka R1 3-kinazy fosfoatydyloinozytolu 3 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1), kinaza białek C ϵ PRKCE (protein kinase C ϵ), receptor 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF1R
Zespół Wiedemanna-Rautenstraucha (syndrom progerii noworodkowej)	autosomalne recesywne	?	?

Lipodystrofia częściowa nabyta APL (APL – acquired partial lipodystrophy)

- autoimmunologiczna;
- związana z niskim poziomem czynnika komplementu C3;
- związana z C3NeF (C3 nephritic factor).

Tabela 3. Zaburzenia osoczowych poziomów triacylogliceroli, cholesterolu i leptyny w podstawowych lipodystrofiach. Zmiany metaboliczne prowadzą do chorób wątroby oraz cukrzycy/oporności na insulinę

Lipodystrofia	TAG	Cholesterol	Leptyna	Wątroba	Metabolizm węglowodanów	Piśm.
Lipodystrofie uogólnione wrodzone CGL (CGL – congenital generalized lipodystrophy)						
CGL 1	↑	?	↓	Stłuszczenie, marskość	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
CGL 2	↑	CH↑ HDL↓	↓	Stłuszczenie, marskość	cukrzyca/oporność na insulinę	[30]
CGL 3	↑	?	↓	Stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
CGL 4	↑	HDL↓	↓	Hepatosplenomegalia, ALT i AST ↑	Glc ↑, oporność na insulinę	[89]
CGL związany z mutacją w PPARγ	↑	CH↑ HDL↓	↓	Hepatosplenomegalia	cukrzyca/oporność na insulinę	[29]
Lipodystrofie częściowe wrodzone FPL (familial partial lipodystrophy)						
FPLD 1	↑	HDL↓	↓	Hepatomegalia	cukrzyca/oporność na insulinę	[70]
FPLD 2	↑	CH↑ HDL↓	↓	Hepatomegalia, stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[86]
FPLD 3	↑	CH↑ HDL↓	↓	Hepatomegalia, stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[35]
FPLD 4	↑	CH↑ HDL↓	↓	Hepatomegalia, stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[59]
FPLD 5	↑	↔	↓	Hepatomegalia, stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[92]
FPLD 6	↑	HDL↓	?	Stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[120]
Związana z kinazą Akt2	↑	?	↓	Hepatomegalia, stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
Związana ze szlakiem syntezy fosfatydylocholin	↑	HDL↓	?	Stłuszczenie	cukrzyca/oporność na insulinę	[87]

- zaburzenia lipidowe ujawniające się wzrostem stężenia triacylogliceroli (TAG) we krwi,
- obniżenie stężenia leptyny we krwi,
- stłuszczenie wątroby (a w skrajnych przypadkach włóknienie i marskość wątroby),
- wzrost stężenia glukozy we krwi,
- oporność na insulinę i
- cukrzycę.

W niektórych przypadkach pojawia się również hipercholesterolemia (Tab. 3, 4) [25, 26]. W lipodystrofii częściowej (PL), spowodowanej iniekcjami wywołującymi miejscowy stan zapalny, którego skutkiem jest destrukcja adipocytów, stwierdza się tylko lokalny zanik tkanki tłuszczowej. Niewielki zanik tkanki tłuszczowej u pacjentów z lipodystrofią sprawia, że u tych cho inne narządy kompensują miejscowe ubytki tkanki tłuszczowej, nie wywołując zmian patologicznych.

Oprócz klasycznych lipodystrofii, zaniki tkanki tłuszczowej stwierdza się również w progeriach, bardzo rzadkich chorobach genetycznych, charakteryzujących się przyspieszonym starzeniem pacjentów. Do charakterystycznych objawów progerii należą: niski wzrost, makrocefalia, a także zaburzenia budowy skóry (jej ścienienie). W niektórych typach progerii dochodzi do całkowitego lub częściowego zaniku tkanki tłuszczowej. Zmiany metaboliczne (głównie zaburzenia w przemianach lipidów i węglowodanów) w progeriach przebiegających z zanikiem tkanki tłuszczowej są podobne do zmian w klasycznych lipodystrofiach [44].

Lipodystrofie mogą być również wynikiem chorób autoimmunologicznych czy zaburzeń w układzie dopełniacza [14]. Poważne zmiany metaboliczne oraz utratę tkanki tłuszczowej stwierdza się również u pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych skojarzonej terapii antyretrowirusowej z wykorzystaniem inhibitorów proteaz [34].

Tabela 4. Zaburzenia osoczowych poziomów triacylogliceroli, cholesterolu i leptyny w progeriach z towarzyszącą lipodystrofią oraz w innych chorobach genetycznych powodujących lipodystrofię. Zmiany metaboliczne mogą prowadzić do chorób wątroby oraz cukrzycy/oporności na insulinę

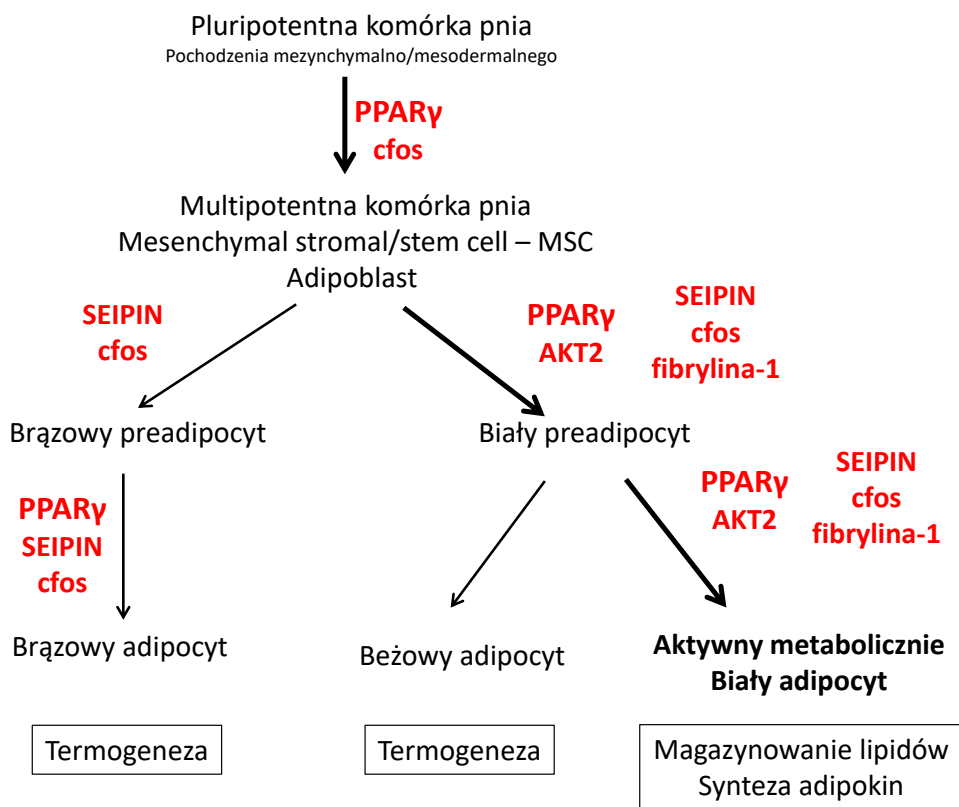
Lipodystrofia	TAG	Cholesterol	Leptyna	Wątroba	Metabolizm węglowodanów	Piśm.
Progerie z uogólnionym zanikiem tkanki tłuszczowej						
Progeria Hutchinson-Gilforda	↑	HDL↓	?	Brak zmian	Glc ↑, oporność na insulinę	[49]
Progeria atypowa	↑	?	?	Hepatomegalia	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
Dysplazja MADB	↑	CH↑ HDL↓	?	Brak zmian	cukrzyca/oporność na insulinę	[98]
Progeria Néstora-Guillermo	↑	?	?	Brak zmian	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
Zespół Marfana	↔	HDL↓	↔	Brak zmian	Brak zmian	[99]
Zespół Keppenów-Lubinskiego	↔	↔	?	Brak zmian	Brak zmian	[22]
Zespół Cockayne'a	↔	HDL↓	?	Brak zmian	Brak zmian	[62]
Zespół Ruijs-Aalfs	↔	?	?	Brak zmian	Brak zmian	[38]
Progerie z częściowym zanikiem tkanki tłuszczowej						
Dysplazja MADA	↑	HDL↓	↓ lub ↔	Brak zmian	cukrzyca/oporność na insulinę	[98]
Progeria atypowa	↑	?	?	Hepatomegalia	cukrzyca/oporność na insulinę	[35]
Zespół Wernera	↑	CH↑ HDL↓	?	Brak zmian	cukrzyca/oporność na insulinę	[78]
zespół Blooma	↔	CH↑ HDL↓	?	Brak zmian	cukrzyca	[27]
Zespół MDPL	↑	CH↑ HDL↓	?	Hepatomegalia	cukrzyca/oporność na insulinę	[93]
Zespoły zapalne o podłożu autoimmunologicznym ALDD (autoinflammation, lipodystrophy dermatosis syndrome)						
Zespół CANDLE	↑	HDL↓	?	Hepatosplenomegalia, ALT i AST ↑	cukrzyca/oporność na insulinę	[39]
Inne						
Zespół SHORT	↔	?	?	Brak zmian	cukrzyca/oporność na insulinę	[38]
Zespół Wiedemanna-Rautenstraucha	↑	↔	?	Brak zmian	Brak zmian	[84]

Niezależnie od etiologii lipodystrofii, postępujący zanik tkanki tłuszczowej znacznie obniża zdolność magazynowania lipidów w tkance tłuszczowej. Z tego powodu lipidy zaczynają ektopowo odkładać się w innych niż tkanka tłuszczowa narządach (np. w wątrobie). Wzrasta również stężenie niektórych frakcji lipidowych we krwi, dochodzi do stłuszczenia wątroby i innych narządów (w tym stłuszczenia trzustki) oraz do rozwoju oporności na insulinę i cukrzycy (Tab. 3, 4).

Celem przeglądu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat lipodystrofii o podłożu genetycznym ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolizmu oraz transportu lipidów prowadzących do zmian patologicznych w obrębie całego organizmu.

ROLA ZABURZEŃ RÓŻNICOWANIA ADIPOCYTÓW W POWSTAWANIU LIPODYSTROFII

Przyczyną zaburzeń metabolizmu lipidów w lipodystrofiach jest często niedobór (lub czasami brak) funkcjonalnych adipocytów, spowodowany ich nieprawidłowym różnicowaniem [90]. Upośledzenie funkcji adipocytów w czasie ich rozwoju i różnicowania prowadzi do zmiany typu komórki. Zamiast białych adipocytów (białych u szczura lub myszy laboratoryjnych, a żółtych u człowieka) powstają brązowe (brown) lub beżowe (beige) komórki tłuszczowe zawierające liczne mitochondria o dominującej funkcji termogenicznej [90] (Ryc. 1). Zmiana właściwości biochemicznych powstających komórek tłuszczowych ogranicza zdol-



Ryc. 1. Różnicowanie adipocytów i zaburzenia adipogenezy. Prawidłowe różnicowanie adipocytów z pluripotentnych komórek progenitorowych zależy od obecności wielu czynników komórkowych [90]. Podstawowym typem komórek powstających z multipotentnych komórek pnia są białe adipocyty. Zaburzenia adipogenezy spowodowane brakiem/nieprawidłową funkcją białek biorących udział w procesie różnicowania adipocytów mogą zwiększać powstanie komórek o funkcji termogenicznej, czyli brązowych i beżowych adipocytów. Na czerwono zaznaczono białka, których mutacje mogą powodować lipodystrofię

ność tkanki tłuszczowej do pełnienia podstawowych funkcji, jakimi w warunkach fizjologicznych są:

- synteza i magazynowanie TAG w stanie resorpcyjnym,
- rozkład (lipoliza) zmagazynowanych TAG do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu w stanach postresorpcyjnym i głodu oraz
- biosynteza i wydzielanie adipokyn.

Skutkiem jest przede wszystkim obniżona zdolność tkanki tłuszczowej do: a) magazynowania TAG, b) uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych jako substratów energetycznych dla wielu komórek (głównie mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, wątroby i kory nerki) i c) syntezy i uwalniania adipokyn, np. leptyny [37].

Rola PPARγ – centralnego regulatora różnicowania adipocytów w rozwoju lipodystrofii

Głównym czynnikiem regulującym proces różnicowania białych i brązowych adipocytów jest receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARγ – peroxisome proliferator-activated receptor gamma, oznaczany również symbolem PPARγ). Jest to

receptor jądrowy, regulujący ekspresję genów kodujących białka zaangażowane w metabolizm głównie lipidów i glukozy oraz dojrzewanie adipocytów [51]. Podstawowymi ligandami wiążącymi się z PPARγ są kwasy tłuszczowe, głównie: palmitynowy, oleinowy, linolowy i α-linolenowy [73]. Z PPARγ wiąże się także: a) prostaglandyna J2, b) utlenione fosfolipidy oraz c) kwas 15(S)-hydroksyeikozatetraenowy 15(S)-HETE [96, 119]. PPARγ wiąże również (dzięki czemu jest aktywowany) leki z grupy glitazonów stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 [82]. Z tego względu receptor ten nazywany jest czasami receptorem glitazonowym (glitazone receptor). W czasie różnicowania się adipocytów PPARγ aktywuje i współdziała z czynnikiem transkrypcyjnym C/EBP-α (CCAAT enhancer-binding protein-α) oraz innymi efektorami sygnalizacyjnymi (np. białkami STAT – signal transducer and activator of transcription) [1].

Doświadczalne usunięcie genu (knock-out) kodującego PPARγ jest letalne w czasie rozwoju płodowego myszy, a obumarłe embriony są całkowicie pozbawione adipocytów (białych i brązowych) oraz mają stłuszczone wątroby [8]. Usunięcie czynnego genu *ppary* u dorosłych myszy za pomocą systemu rekombinazy Cre/tamoksi-

fen powoduje stopniowy zanik dojrzałych białych i brązowych adipocytów w ciągu kilku tygodni od podania tamoksifenu [50].

U ludzi z rodzinną częściową lipodystrofią typu 3 (FPLD 3 – familial partial lipodystrophy 3) stwierdzono występowanie heterozygotycznych mutacji genu kodującego PPAR γ [94]. Mutacje te są związane z:

- zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej kończyn i pośladków, przy jednoczesnym zachowaniu tkanki tłuszczowej brzucha (trzewnej i podskórnej),
- ograniczoną zdolnością do uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych w czasie poresorpcyjnym oraz głodu,
- wzrostem stężenia TAG w surowicy,
- niewrażliwością na insulinę oraz
- stłuszczeniem i powiększeniem wątroby.

Podanie pacjentom z heterozygotyczną mutacją genu PPAR γ rosiglitazonu – agonisty PPAR γ – powoduje wzrost masy tkanki tłuszczowej oraz poprawę wrażliwości tkanek na insulinę [94]. W 2014 r. opisano pacjentów z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią związaną z homozygotyczną mutacją w PPAR γ (PPAR γ – associated CGL). U pacjentów tych stwierdzono podwyższone stężenie TAG w surowicy, hepatomegalię oraz zapalenie trzustki [29].

Rola c-fos – regulatora adipogenezy w rozwoju lipodystrofii

W 2013 r. opisano pacjenta z mutacją punktową w promotorze genu kodującego c-fos – ważnego regulatora adipogenezy, wpływającego na rozwój adipocytów na wszystkich etapach ich różnicowania z pluripotentnych

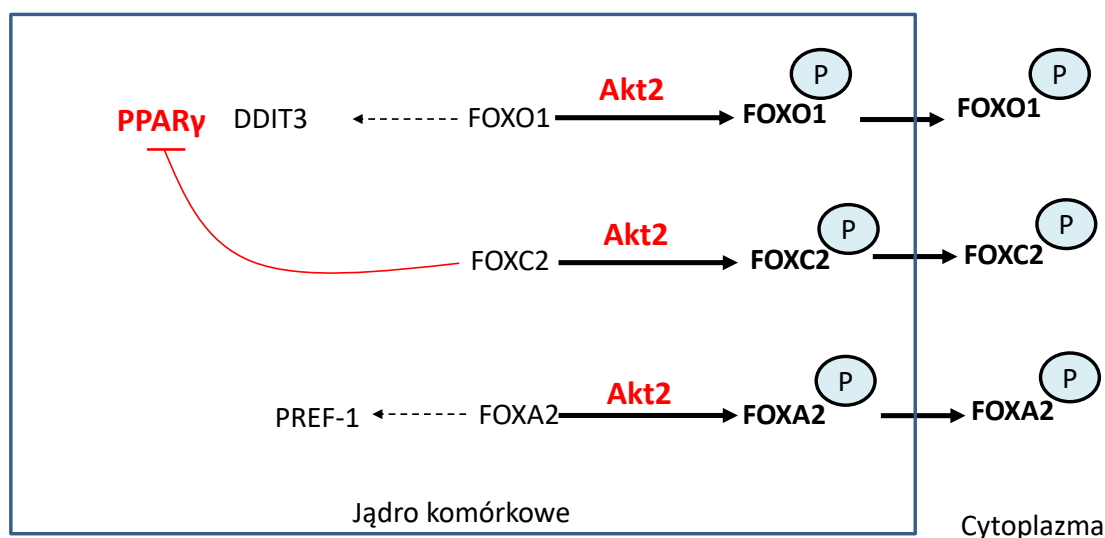
komórek macierzystych. Mutacja ta powoduje powstanie kompleksu białkowego składającego się z:

- helikaz DNA,
- rybonukleoprotein jądrowych,
- białek nukleoszkieletu oraz
- białek szoku termicznego [58].

Kompleks ten wiąże się do promotora genu *c-fos* i blokuje jego ekspresję. Niski poziom białka *c-fos* zaburza ekspresję ponad 600 genów, w tym również genu kodującego PPAR γ [58]. Ogólnie zaburzenia ekspresji genu kodującego *c-fos* mają wpływ na różnicowanie adipocytów, podobnie jak mutacje genu kodującego PPAR γ [41].

Rola genu kodującego kanał potasowy bramkowany napięciem w rozwoju lipodystrofii

Znane są również mutacje genu kodującego kanał potasowy bramkowany napięciem podrodziny J (KCNJ6 – potassium voltage-gated channel subfamily J member 6), związane z rozwojem lipodystrofii [75]. Nieprawidłowa funkcja KCNJ6 powoduje zaburzenie potencjału błonowego adipocytów embrionu, a w konsekwencji prowadzi do patologicznej adipogenezy podskórnej tkanki tłuszczowej w zespole Keppenów-Lubinskiego [75]. W dużym skrócie można to wyjaśnić następująco. Podczas dojrzewania komórek tłuszczowych dochodzi do zmiany stanu polaryzacji błony komórkowej od zdepolaryzowanej do hiperspolaryzowanej. Depolaryzacja błony komórkowej przez napływające do komórki jony potasu hamuje proces różnicowania komórek zależny od PPAR γ na bardzo wczesnych etapach rozwoju adipocytów, a to prowadzi do lipodystrofii [118].



Ryc. 2. Rola kinazy Akt2 w regulacji różnicowania adipocytów: a) W warunkach fizjologicznych Akt2 fosforyluje czynniki transkrypcyjne z grupy FKHD, powodując ich wyjście z jądra do cytoplazmy, umożliwiając prawidłowe działanie PPAR γ ; b) Mutacja w genie *AKT2* powoduje nagromadzenie się w jądrze czynników FKHD i zahamowanie przez nie postępu adipogenezy

Rola genów kodujących kinazy białkowe oraz genów kodujących białka kaskad sygnalizacyjnych z udziałem kinaz białkowych

Innym genem, którego mutacje powodują zaburzenia różnicowania adipocytów jest gen kodujący Akt2 – kinazę serynowo/treoninową, zwaną również kinazą białkową B (PKB β , protein kinase B β). Kinazy Akt są aktywowane w wyniku fosforylacji w odpowiedzi na insulinę i czynniki wzrostu (m.in. przez: VEGF – vascular endothelial growth factor, EGF – epidermal growth factor). Kinazy te regulują głównie metabolizm lipidów i węglowodanów [5]. W procesie adipogenezy niezwykle ważna jest zdolność kinaz Akt do fosforylacji i regulacji aktywności czynników transkrypcyjnych z grupy FKHD (forkhead transcription factor), takich jak:

- FOXO1,
- FOXC2,
- FOXA2.

Czynniki te odgrywają istotną rolę w regulacji różnicowania adipocytów. FOXO1 pośrednio wpływa na aktywność PPAR γ , indukując ekspresję genu kodującego DDIT3 (jedna z izoform C/EBP). Natomiast DDIT3 tworzy z aktywnym C/EBP beta nieaktywny transkrypcyjnie kompleks. W wyniku zwiększenia poziomu DDIT3 dochodzi do zmniejszenia puli aktywnego transkrypcyjnie C/EBP- α i zahamowania ekspresji genów zależnych od PPAR γ [116]. FOXC2 bezpośrednio hamuje kompleksy transkrypcyjne zawierające PPAR γ i C/EBP- α , natomiast FOXA2 jest aktywatorem genu kodującego czynnik antyadipogeny nazywany białkowym czynnikiem preadipocytarnym 1 (PREF-1 – protein preadipocyte factor-1) [19, 112]. PREF-1 jest białkiem transbłonowym, którego domena pozakomórkowa ulega hydrolizie i uwalniają się dwie rozpuszczalne izoformy PREF-1A i PREF-1B. W komórkach docelowych PREF-1 aktywuje kaskadę MEK/ERK indukującą powstawanie białka SRY box9 (sex determining region Y box9), zwanego również SOX9. SOX9 hamuje proces różnicowania komórek przez supresję C/EBP β oraz C/EBP δ , transaktywatorów PPAR γ . W komórkach zróżnicowanych FOXA2 zwiększa ekspresję białek i enzymów związanych z metabolizmem węglowodanów i lipidów, w tym GLUT4, HK2, HSL, UCP2 i UCP3 [112]. Mutacje genu kodującego kinazę Akt hamują prawidłową adipogenezę, ponieważ nieufosforylowane czynniki FKHD zostają w jądrze komórkowym i w czasie adipogenezy wpływają negatywnie na działanie PPAR γ i PREF-1 (Ryc. 2). Osoby, u których opisano tego typu mutacje mają zanik tkanki tłuszczowej kończyn, podwyższone stężenie TAG w surowicy oraz stłuszczenie wątroby [40].

Mutacje mogą występować także w genach kodujących białka aktywnie uczestniczące w kaskadach sygnalizacyjnych wpływających na działanie kinazy Akt. Mutacje w genach kodujących białka kaskady sygnalizacyjnej IGF1R/PIK3/PIP3/PDK1/Akt oraz w kinazie białek C ϵ (PKC ϵ – protein kinase C ϵ) są przyczyną syndromu

SHORT [4]. Nazwa SHORT jest akronimem (short stature, hyperextensibility, ocular depression, Rieger anomaly, and teething delay) od niskiego wzrostu, zwiększonej elastyczności ciała, bardzo głęboko osadzonych oczu, anomalii Riegera (dysgenезja przedniego odcinka oka) oraz opóźnionego ząbkowania. Zaburzenia sygnalizacji w zespole SHORT prowadzą do wystąpienia częściowej lipodystrofii dotyczącej przede wszystkim twarzy. Opisano mutacje w genie kodującym receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R; insulin-like growth factor receptor-1) oraz mutacje w genach kodujących podjednostkę regulatorową 85kDa R1 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PIK3R1 – phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1) [48, 88].

Przedstawione wyżej dane wskazują, że mutacje genów kodujących białka zaangażowane bezpośrednio bądź pośrednio w proces różnicowania adipocytów, mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju genetycznie uwarunkowanej lipodystrofii.

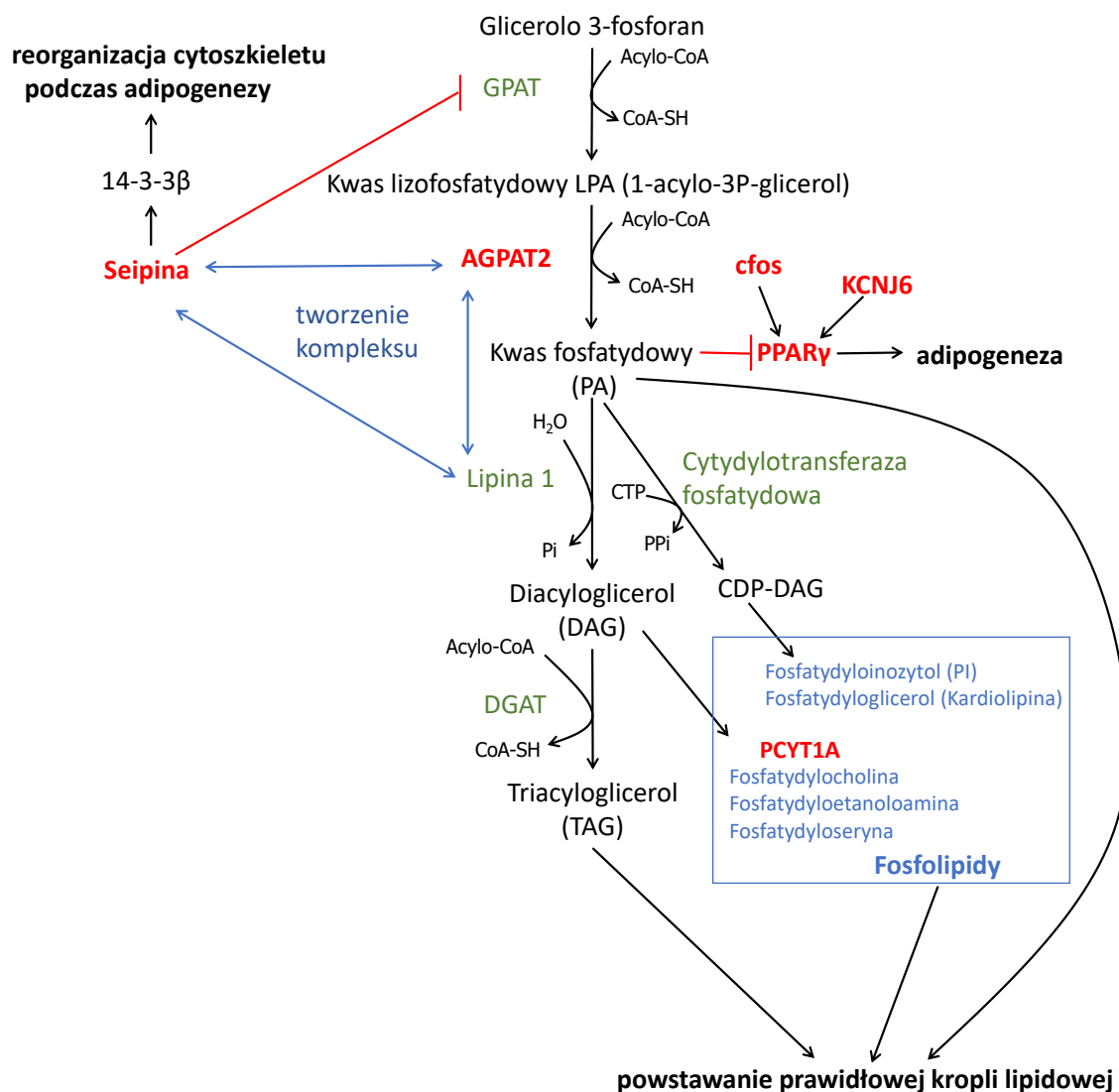
ZABURZENIA W SYNTEZIE LIPIDÓW W ADIPOCYTACH JAKO PRZYCZYNA ROZWOJU LIPODYSTROFII

Drugą grupą przyczyn rozwoju lipodystrofii są zaburzenia w procesach syntezy TAG i fosfolipidów w adipocytach, prowadzące do powstania nieprawidłowych kropli lipidowych (Ryc. 3).

Rola seipiny w rozwoju lipodystrofii

Gen *BSDL2* (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2) jest genem kodującym seipinę, którego mutacje zaburzają adipogenezę. Seipina jest białkiem hamującym aktywność acylotransferazy 3-fosfoglicerolu (GPAT – glycerol-3-phosphate acyltransferase; EC 2.3.1.15), enzymu ograniczającego (regulującego) szlak biosyntezy acylogliceroli (zarówno TAG, jak i fosfolipidów), a w konsekwencji regulującego powstawanie prawidłowej kropli lipidowej (w zachodzącej w retikulum endoplazmatycznym syntezie TAG najważniejszą rolę odgrywają izoformy GPAT3 i GPAT4). Tempo powstawania prawidłowej kropli lipidowej w tkance tłuszczowej jest ściśle skorelowane w czasie z procesem różnicowania adipocytów. Te dwa procesy (powstawanie kropli lipidowej i różnicowanie komórek) mają istotny wpływ na powstawanie adipocytów [83].

Ponadto zahamowanie aktywności GPAT (jako skutek wiązania GPAT przez seipinę) zmienia poziom kwasu fosfatydowego w adipocytach. Związek ten jest inhibitorem PPAR γ oraz czynnikiem warunkującym powstawanie prawidłowych kropli lipidowych w retikulum endoplazmatycznym (ER). W czasie prawidłowej adipogenezy, seipina (o prawidłowej budowie) wiąże je, a następnie hamuje aktywność GPAT. Obniża to poziom kwasu fosfatydowego, naturalnego (fizjologicznego) inhibitora PPAR γ . Dzięki temu w czasie kilku pierwszych, krytycznych dla procesu adipogenezy, godzin PPAR γ może spełniać swoją regulacyjną funkcję [83]. Brak seipiny (spowodowany mutacją genu *BSDL2*) zwiększa



Ryc. 3. Podstawowa rola biosyntezy TAG w powstawaniu prawidłowej kropli lipidowej w adipocycie. Na czerwono zaznaczono białka, których mutacje mogą powodować lipodystrofię

sza aktywność GPAT (spowodowany brakiem naturalnego inhibitora tego enzymu), powoduje wzrost syntezy kwasu fosfatydowego i hamowanie biologicznej funkcji PPARγ [83]. Ponadto, w pełni zróżnicowanych adipocytach, seipina reguluje wielkość i liczbę powstających kropli lipidowych, gdyż kwas fosfatydowy promuje łączenie („zlewanie się”) kropli lipidowych w retikulum endoplazmatycznym. Zwiększenie aktywności GPAT spowodowane brakiem seipiny zwiększa syntezę kwasu fosfatydowego i powstawanie kropli lipidowych o nieprawidłowej budowie i nieprawidłowej liczbie [83].

Seipina wiąże się również z acylotransferazą-1 – acylo-3-fosfoglicerolu 2 (AGPAT2 - 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase 2; EC 2.3.1.51) i fosfohydrolazą kwasu fosfatydowego (zwaną również lipiną-1, oznaczaną symbolem PAP-1; EC:2.7.7.19), enzymami szlaku

syntezy acylogliceroli. AGPAT2 jest enzymem bezpośrednio odpowiedzialnym za syntezę kwasu fosfatydowego, a lipina-1 za przemianę kwasu fosfatydowego w diacyloglicerol (Ryc. 2). Dlatego aktywności AGPAT2 i lipiny-1 wpływają na poziom kwasu fosfatydowego w tkance tłuszczowej, który – jak wykazano wyżej – wpływa na aktywność PPARγ i powstawanie kropli lipidowych. W odróżnieniu od GPAT3/4, AGPAT2 i lipina-1 są aktywowane przez seipinę. Na podstawie najnowszych danych seipina pełni funkcję rusztowania, wpływając w ten sposób na inne białka, w tym AGPAT2 i lipinę-1. Kwas fosfatydowy, powstający w reakcji katalizowanej przez AGPAT2, jest przekazywany za pośrednictwem seipiny do lipiny-1, katalizującej jego przekształcanie w diacyloglicerol, zapobiegając w ten sposób akumulacji kwasu fosfatydowego. W przypadku braku seipiny (z powodu mutacji BSCL2) dochodzi do

akumulacji kwasu fosfatydowego. Można więc sądzić, że w warunkach fizjologicznych, seipina, wpływając na aktywność enzymów szlaku biosyntezy acylogliceroli (hamując na GPAT i pośrednio stymulując na AGPAT2 i lipinę-1), reguluje (utrzymuje na właściwym poziomie) stężenie kwasu fosfatydowego w komórkach. W razie braku seipiny (spowodowanej mutacją *BSCL2*) zmienia się stężenie kwasu fosfatydowego i zaburza adipogeneza, co prowadzi do lipodystrofii [67].

Zmiany aktywności enzymów odpowiedzialnych za syntezę kwasu fosfatydowego lub przekształcających go w metabolity (głównie diacyloglicerole i fosfolipidy) pozwalają zrozumieć metaboliczne podłoże zmian w budowie kropli lipidowych obserwowanych w lipodystrofiach, którą pierwotną przyczyną jest zaburzona synteza acylogliceroli [31]. Niska podaż fosfolipidów zaburza powstawanie kropli lipidowych. Jeśli podaż jest zbyt mała, powstają nietypowe, duże krople lipidowe o niższym stosunku pola powierzchni kropli do jej objętości. Najbardziej krytyczną dla tego procesu wydaje się podaż fosfatydylocholino [31].

Potwierdzeniem regulacyjnej roli seipiny w procesie biosyntezy acylogliceroli są wyniki doświadczeń przeprowadzonych na modelu mysich preadipocytów 3T3-L1. Wyciszenie genu kodującego seipinę z użyciem siRNA zwiększa syntezę TAG. Nadekspresja seipiny zmniejsza syntezę TAG i powstawanie kropli lipidowych [31].

Stwierdzono, że w czasie adipogenezy dochodzi również do interakcji seipiny z białkiem adaptorowym oznaczanym symbolem 14-3-3 β . Białko to akumuluje się podczas różnicowania adipocytów oraz uczestniczy w sygnalizacji komórkowej [42]. W wyniku tej interakcji, seipina może przekazywać sygnał o konieczności reorganizacji cytoszkieletu w kierunku błony komórkowej, aby utworzyć miejsce dla powstającej kropli lipidowej. Proces ten jest jednym z głównych etapów dojrzewania adipocytów. Ponadto seipina koordynuje powstawanie dojrzałego cytoszkieletu aktynowego bezpośrednio pod błoną adipocyta, tworząc w ten sposób miejsca w cytoplazmie, w które może się rozpocząć tworzenie kropli lipidowych [115].

Podsumowując, z powodu nieprawidłowej budowy (lub braku) seipiny następuje:

- wzrost aktywności GPAT,
- wzrost stężenia kwasu fosfatydowego w komórkach,
- zaburzenie w tworzeniu kropli lipidowych.

Następstwem tych zdarzeń jest hamowanie biologicznej funkcji PPAR γ oraz zmiany w strukturze i liczbie kropli lipidowych. To zaburza proces adipogenezy i lipodystrofii typu 2 (CGL2), charakteryzującej się całkowitym brakiem tkanki tłuszczowej. Podwyższony poziom TAG i stłuszczenie wątroby są stwierdzane od wczesnego dzieciństwa, przy towarzyszących zaburzeniach funkcji intelektualnych i kardiomiopatii [2, 38].

Rola AGPAT2 w rozwoju lipodystrofii

Białkiem, którego dysfunkcja może powodować lipodystrofię jest acylotransferaza 1-acylo 3 fosfoglicerolu 2 (AGPAT2). Jak już wspomniano, jest to enzym szlaku biosyntezy lipidów, katalizujący przemianę 1-acylo 3-fosfoglicerolu do kwasu fosfatydowego (Ryc. 2). Zahamowanie syntezy kwasu fosfatydowego powoduje akumulację kwasu lizofosfatydowego (substratu do biosyntezy kwasu fosfatydowego). Gromadzony w nadmiarze kwas lizofosfatydowy jest przekształcany do cyklicznego kwasu fosfatydowego (cPA). Powstały cykliczny metabolit (cPA) jest silnym inhibitorem PPAR γ [109]. Zahamowanie aktywności PPAR γ wywołuje zaburzenia w procesie adipogenezy. Ponadto dochodzi do zaburzeń (osłabienia) sygnalizacji z udziałem kinazy Akt. Przyczyną tego jest niedobór (lub brak) kwasu fosfatydowego (bezpośredniego produktu reakcji katalizowanej przez AGPAT2), substratu do biosyntezy fosfatydyloinozytolo 4,5 difosforanu (PIP $_2$), z którego powstaje fosfatydylo-inozytolo 3,4,5- trisfosforan (PIP $_3$), pośredni aktywator kinazy Akt [101].

Dysfunkcja AGPAT2 prowadzi do wrodzonej lipodystrofii uogólnionej (CGL1). Pacjenci charakteryzują się niemal całkowitym brakiem tkanki tłuszczowej, wysokim stężeniem TAG w surowicy i postępującym stłuszczeniem wątroby. Wskazuje to, że AGPAT2 jest bardzo ważny również w procesie prawidłowego dojrzewania adipocytów, a jego znaczenie w tych procesach zmienia się wraz ze stadium rozwoju adipocytów. Mimo że mutacja genu kodującego AGPAT2 powoduje zanik tkanki tłuszczowej, komórki inne niż adipocyty (np. hepatocyty) przeżywają. Jest to możliwe dzięki zwiększonej aktywności alternatywnego szlaku syntezy diacylogliceroli, zwanego drogą monoacyloglicerolową, w której główną rolę odgrywają acylotransferazy monoacyloglicerolowe (MGAT). W warunkach fizjologicznych droga monoacyloglicerolowa jest podstawowym szlakiem resyntezy TAG z 2-monoacylogliceroli powstających w świetle jelita cienkiego z TAG pokarmowych. Izoforny MGAT 2 i 3 odpowiadają za ten proces w enterocytach, a izoforma MGAT1 ulega ekspresji głównie w żołądku, nerce i adipocytach [97]. Wskazuje to, że MGAT1 odgrywa ważną rolę w syntezie TAG w tkance tłuszczowej w warunkach obniżonej aktywności AGPAT2. W tych warunkach synteza acylogliceroli z udziałem MGAT1 w adipocytach nie jest jednak tak wydajna jak droga z udziałem AGPAT 2. Komórki wytwarzają wiele przypominających liposomy małych kropli lipidowych pozbawionych hydrofobowego rdzenia zbudowanego z TAG. U myszy pozbawionych genu *Atpat2* stwierdzono również prawie czterokrotne (prawdopodobnie kompensacyjne) zwiększenie prędkości syntezy lipidów *de novo* w wątrobie. Kilukrotnemu podwyższeniu uległa ekspresja genów kodujących: syntazę kwasów tłuszczowych, karboksylazę acetylo-CoA, desaturazę i elongazę [16]. Może to być przyczyną metabolicznego stłuszczenia wątroby, obserwowanego u pacjentów z CGL1.

Rola izoformy α cytydylotransferazy CTP: fosfocholiny (PCYT1A) w rozwoju lipodystrofii

Cytydylotransferaza CTP: fosfocholiny (PCYT; EC 2.7.7.15) jest enzymem katalizującym reakcję: CTP + fosfocholiny \rightarrow CDP-cholina + difosforan. W tkance tłuszczowej izoforma α tego enzymu (PCYT1A) ulega około 10-krotnie wyższej ekspresji niż izoforma β [87]. Wydaje się więc, że PCYT1A jest podstawowym enzymem dominującej w adipocytach drogi syntezy fosfatydylocholine. Dysfunkcja tego szlaku upośledza funkcję adipocytów, prowadząc do ich częściowego zaniku. Mutacje pojawiające się w obrębie genu kodującego PCYT1A, mogą być jedną z wielu przyczyn lipodystrofii wrodzonych częściowych [87].

W wątrobie jest możliwa synteza fosfatydylocholine w wyniku reakcji metylacji fosfatydylo-etanolaminy katalizowanej przez metylotransferazę fosfatydylo-etanolaminową (PEMT – phosphatidylethanolamine N-methyltransferase; EC: 2.1.1.17). Mimo to w przypadku mutacji genu kodującego PCYT1A w wątrobie powstaje za mało fosfatydylocholine, a skutkiem tego jest postępujące stłuszczenie wątroby wynikające z zaburzeń fizykochemicznych i funkcjonalnych kropli lipidowych. Wątrobowa lipogeneza *de novo* ulega kilkukrotnemu podwyższeniu. U pacjentów bardzo istotnemu obniżeniu ulega poziom HDL w surowicy krwi oraz pojawia się insulinooporność [87].

ROLA BIAŁEK ZWIĄZANYCH Z LIPOLIZĄ W ROZWOJU LIPODYSTROFII

Mutacje prowadzące do lipodystrofii mogą występować również w genach kodujących białka tkanki tłuszczowej związane z lipolizą.

Rola lipazy wrażliwej na hormony (HSL) w rozwoju lipodystrofii

Lipaza wrażliwa na hormony (HSL – hormone sensitive lipase; EC: 3.1.1.79) jest enzymem odpowiedzialnym za uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z kropli lipidowych zmagazynowanych w tkance tłuszczowej. Do jego naturalnych substratów należą: diacyloglicerole (główny substrat), triacyloglicerole, monoacyloglicerole, estry cholesterolu i retinolu. Genem kodującym HSL jest *LIPe*. U osób z mutacją tego genu (głównie u osób należących do społeczności Amisów) dochodzi do powstania nieaktywnej postaci HSL, zawierającej 86 aminokwasów więcej w porównaniu do enzymu o prawidłowej budowie. W wyniku tej modyfikacji zarówno podstawowa, jak i stymulowana hormonalnie lipoliza ulega drastycznemu obniżeniu [3]. Chorobę spowodowaną mutacją w genie *LIPe* nazwano rodzinną częściową lipodystrofią typu 6 (FPLD 6). Nieprawidłowa funkcja HSL, spowodowana mutacjami w genie *LIPe*, wpływa bezpośrednio na lipolizę oraz pośrednio na adipogenezę [99]. Nosiciele mutacji mają:

- postępujący zanik podskórnej tkanki tłuszczowej kończyn dolnych,
- stłuszczenie wątroby,
- zwiększoną oporność na insulinę oraz
- cukrzycę.

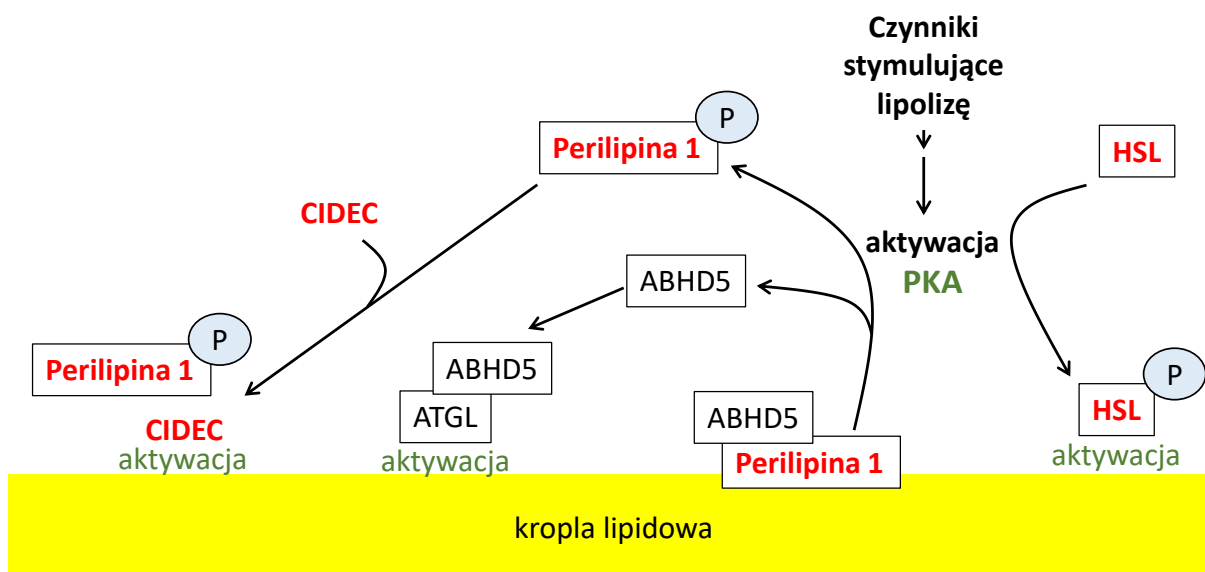
Tkanka tłuszczowa ulega redystrybucji z nóg do otrzewnej. Adipocyty osób z mutacjami w genie *LIPe* są bardzo małe, a w tkance tłuszczowej występują liczne makrofagi. U tych osób nie dochodzi do zmian w poziomie ekspresji genu kodującego PPAR γ . Dochodzi natomiast do obniżenia ekspresji genu kodującego RXR (retinoid X receptor), który z PPAR γ tworzy aktywny heterokompleks jądrowy [100].

U myszy pozbawionych HSL transport wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej do wątroby jest znacznie ograniczony [113]. Tkanka tłuszczowa zawiera wiele makrofagów i stopniowo zanika. Liczba lipidów w wątrobie jest obniżona, a w surowicy krwi występuje mniejsze stężenie TAG i większe stężenie HDL-cholesterolu [113]. Ogólnie tego typu zmiany można uznać za bardzo korzystne. Prawdopodobnie w początkowym okresie życia podobne zmiany występują również u ludzi z mutacją genu kodującego HSL [113]. Z wpływem lat, postępujący zanik tkanki tłuszczowej powoduje ektopowe odkładanie lipidów w innych tkankach, podobnie jak to się dzieje w innych rodzajach lipodystrofii.

Rola perylipiny-1 w rozwoju lipodystrofii

Perylipina-1 jest białkiem wiążącym się z powierzchnią kropli lipidowych w adipocytach, tworząc barierę utrudniającą działanie enzymów lipolitycznych (głównie ATGL – adipose triglyceride lipase (EC: 3.1.1.3) i HSL). Ponadto w komórkach niestymulowanych hormonalnie, w któ jest tendencja do tworzenia kropli lipidowych, perylipina-1 wiąże ABHD5 (domain-5 of α/β -hydrolase) – aktywator ATGL, zmniejszając w ten sposób aktywność tego enzymu. Po zadziałaniu hormonu (np. adrenaliny) i wzrostu stężenia cAMP w adipocytach dochodzi do aktywacji kinazy białkowej A (PKA) (Ryc. 4). PKA fosforyluje perylipinę-1, która oddysocjowuje od kropli lipidowej oraz uwalnia aktywator ATGL. Jednocześnie PKA fosforyluje lipazę HSL, która wiąże się również z kroplą lipidową i katalizuje rozkład TAG w niej zawartych. ATGL i HSL wraz z lipazą monoacyloglicerolową (MGL) uwalniają wolne kwasy tłuszczowe i zmniejszają kroplę lipidową [12].

U ludzi perylipina-1 jest kodowana przez gen *PLIN1*. Mutacje w tym genie są przyczyną częściowej wrodzonej lipodystrofii typu 4 (FPLD 4). W opisanych dotychczas przypadkach FPLD 4, perylipina-1, produkt zmutowanego genu, nie wiązała ABHD5 i nie hamowała podstawowej lipolizy katalizowanej przez ATGL [37]. Adipocyty osób ze zmutowanym genem *PLIN1* mają niewielkie krople lipidowe [36]. Podobnie u pacjentów z mutacją genu kodującego HSL, tkanka tłuszczowa zawierała liczne makrofagi [36]. Ponadto



Ryc. 4. Aktywowana w stymulowanej lipolizie kinaza białkowa A fosforyluje białka i enzymy związane z lipolizą prowadząc zarówno do zmiany ich aktywności, jak i umiejscowienia. Zaburzenia funkcji białek i enzymów związanych z tymi procesami (kolor czerwony) mogą być przyczyną lipodystrofii

u tych pacjentów dochodzi do zaniku tkanki tłuszczowej kończyn, podwyższenia stężenia TAG w surowicy krwi, stłuszczenia wątroby, insulinooporności oraz nadciśnienia tętniczego [36].

Perylipina-1 jest aktywatorem CIDECA (cell death-inducing DFFA-like effector c). Dzięki temu zwiększa prędkość wymiany lipidów oraz tempo przyrostu kropli lipidowych [104]. Jest to prawdopodobnie związane ze zwiększeniem średnicy połączeń między kroplami lipidowymi wchodzącymi ze sobą w interakcję.

Białko CIDECA w lipodystrofii

Białko CIDECA albo inaczej białko swoiste dla tłuszczu 27 FSP27 (fat specific protein 27) jest regulatorem metabolizmu lipidów w tkance tłuszczowej [43]. Szczególnie ważną rolę białko to odgrywa w tworzeniu kropli lipidowych i w związku z tym akumulacji TAG [105]. Białko to kodowane jest przez gen *CIDECA*; w promotorze tego genu znajduje się element odpowiedzi dla PPAR γ [54], a jego ekspresja wzrasta po podaniu agonistów PPAR γ .

Znana jest mutacja genu *CIDECA*, powodująca częściową wrodzoną lipodystrofię typu 5 (FPLD5), charakteryzująca się zanikiem tkanki tłuszczowej kończyn, hipertriglicydemią, insulinoopornością i nadciśnieniem tętniczym [92]. Adipocyty pacjenta z tą mutacją charakteryzowały się: a) większą liczbą mniejszych kropli lipidowych; b) upośledzoną zdolnością do magazynowania lipidów; c) ich objętość w hodowli prawie nie zmieniała się po podaniu do środowiska oleinianu w odróżnieniu od adipocytów kontrolnych [54].

LIPODYSTROFIE WRODZONE ZWIĄZANE Z NIEPRAWIDŁOWĄ BUDOWĄ KAWEOOLI

Mutacje genów kodujących kaweoliny-1 i kawiny-1 jako przyczyna lipodystrofii

Przyczyną lipodystrofii mogą być również zaburzenia transportu błonowego i sygnalizacji z udziałem receptorów błonowych spowodowane nieprawidłowym działaniem kaweoli błonowych. Kaweole są wgłębieniami w błonie komórkowej, zaangażowanymi w procesy transdukcji sygnału i procesy transportu lipidów [91]. Tworzą białka pełniące głównie funkcje strukturalne zwane kaweolinami i kawinami [71]. Kaweoliny-1 i -2 występują w większości narządów (z wyjątkiem mięśnia szkieletowego), a kaweolina-3 jest charakterystyczna dla mięśnia szkieletowego. Kaweoliny-1, -2, -3 są produktami różnych genów [106]. Mimo to poziom homologii sekwencji aminokwasowej kaweolin wynosi około 65% (a podobieństwa 85%). Umożliwia to tworzenie oligomerów w czasie tworzenia kaweoli. Kaweolina-1 należy do białek wiążących cholesterol i jest prawdopodobnie odpowiedzialna za utrzymanie struktury kaweoli [80]. Białko to ma kluczowe znaczenie w procesie magazynowania lipidów w adipocycie. Bierze udział w transporcie lipidów (w tym wolnego cholesterolu) oraz w redystrybucji lipidów z kaweoli do kropli lipidowych oraz w fuzji powstałych w kaweolach małych kropli lipidowych transportowych z główną kroplą lipidową komórki. Transport ten jest mediowany przez dynaminę, kinazę tryrozynową SRC (Rous sarcoma oncogene) i PKC (protein kinase C), a brak kaweoliny-1 zwiększa ilość cholesterolu w błonie komórkowej [64]. Kaweolina-1 aktywuje mobilizację kwasów tłuszczowych z kropli lipidowych, biorąc udział w fosforylacji

perylipiny-1 przez PKA. Receptor insulinowy znajduje się w kaweolach, podobnie jak inne receptory błonowe. Kaweolina-1 jest pozytywnym regulatorem sygnalizacji receptora insulinowego w adipocytach [63]. Ta funkcja kaweoliny jest prawdopodobną przyczyną zaburzającą sygnalizację insuliny w mysim modelu knock-out kaweoliny-1 (*Cav1^{-/-}*). U tych myszy poziom białka receptora insuliny na powierzchni komórek jest bardzo niski, przy niezmiennym poziomie mRNA [63].

W skład kaweoli wchodzi również kawiny, białka tworzące heterooligomery dokujące się do kaweolin. Wśród kawin występują 4 izoformy: a) kawina-1 (PTRF: polymyrase transcript release factor), b) kawina-2 (SDPR: serum deprivation protein response), c) kawina-3 (SRBC: Srd-related gene product that Binds to C-kinase) oraz d) charakterystyczna dla mięśnia szkieletowego kawina-4 (MURC: muscle-restricted coiled-coil protein) [10, 21, 76].

Kaweolina-1 i kawina-1 tworzą funkcjonalne kompleksy, a mutacje w genach kodujących te białka zaburzają wspólne nierozdzielne funkcje. Kaweole występują najobficiej w adipocytach i komórkach śródbłonna, a w mniejszych ilościach np. w hepatocytach. Kaweolina-1 jest umiejscowiona we wszystkich błonowych organellach hepatocyta, gdzie wraz z kawiną-1 bierze udział w procesach transportu kwasów tłuszczowych u ssaków [33]. Kaweole biorą również udział w reorganizacji macierzy pozakomórkowej, procesie niezbędnym w prawidłowym funkcjonowaniu adipocytów, które mogą niezwykle szybko zwiększać swoją wielkość (hipertrofia adipocytów). W procesach reorganizacji biorą udział zarówno kaweoliny, jak i kawiny (zwłaszcza kawina-1), które w czasie reorganizacji są uwalniane do cytoplazmy pod wpływem rozciągania i wygładzania błony w obrębie kaweoli. Zaburzenia funkcji kaweoli mogą doprowadzić do uszkodzenia błony. Zmiany fizykochemiczne właściwości adipocytów myszy *Cav1^{-/-}* są tak poważne, że próby ich izolacji z tkanki tłuszczowej klasyczną metodą trawienia tkanki kolagenazą, kończą się ich natychmiastową lizą [74].

Niedobór kaweoliny-1 bardzo uwrażliwia adipocyty na uszkodzenia mechaniczne, co prawdopodobnie jest podstawową przyczyną lipodystrofii u ludzi [74]. Mutacje genu *CAV1*, kodującego kaweolinę-1 są przyczyną wrodzonej lipodystrofii uogólnionej typu 3 (CGL3). Ze względu na różne funkcje mutacje kaweoliny-1 mogą wywoływać różne skutki kliniczne, w tym również przypadki lipodystrofii częściowej, jak i nadciśnienie płucne. Zazwyczaj dochodzi do obniżenia masy podskórnej oraz trzewnej tkanki tłuszczowej oraz hipertriglicydemii [45].

Mutacje genu kawiny-1 (*PTRF*) powodują wrodzoną uogólnioną lipodystrofię typu 4. Pacjenci z nieprawidłową budową kawiny-1 mają powiększoną i stłuszczoną wątrobę, prawdopodobnie na skutek kompensacyjnego gromadzenia lipidów w tym narządzie. Proces postępuje szybciej pod wpływem głodzenia czy po zastosowaniu diety wysokotłuszczowej [32]. Mysie mutanty kawiny-1

charakteryzują się hiperinsulinemią w wieku 8-12 tygodni [66]. Dotychczas nie stworzono mysiego modelu knock-out kaweoliny-1 tylko w hepatocytach, co utrudnia zrozumienie swoistych dla wątroby procesów [32].

LIPODYSTROFIE WRODZONE ZWIĄZANE Z NIEPRAWIDŁOWĄ BUDOWĄ ADIPOCYTÓW I TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Lipodystrofia związana z mutacją genów kodujących laminy – białka blaszki jądrowej

Mutacje genu *LMNA* zaburzające budowę i funkcję laminy A są przyczyną wrodzonej lipodystrofii częściowej typu 2. Laminy są białkami tworzącymi blaszkę jądrową („siatkę” białkową położoną pod wewnętrzną błoną jądrową) [79]. Podstawowymi białkami tworzącymi blaszkę jądrową są laminy typu A. W ich skład wchodzi lamina A i C, które ulegają oligomeryzacji, tworząc rusztowanie podtrzymujące błonę jądra komórkowego [61]. Poza funkcją strukturalną wykazano interakcję lamin z białkami heterochromatyny i jądra komórkowego. Powstawanie dojrzałej laminy A jest procesem skomplikowanym. Laminy typu A są kodowane przez ten sam gen (*LMNA*). Różnice w budowie laminy A i C wynikają głównie z potranskrypcyjnych modyfikacji cząsteczki mRNA. W procesie alternatywnego składowania z cząsteczki mRNA laminy C usuwane są eksony 11 i 12. Ponadto w laminie C występuje 6 aminokwasów na C-końcu, które nie ma w laminie A. W wyniku tych modyfikacji prelamina A jest dłuższa o 98 aminokwasów i zakończona na C-końcu motywem CaaX, rozpoznawanym przez farnesylotransferazę. Farnesylicacja prelaminy A następuje na czwartej od C-końca cysteinie. Następnie aminokwasy na C-końcu są usuwane przez proteazę RCE1 (ras converting enzyme-1) lub proteazę ZMPSTE24 (zinc metallo proteinase ste24), a odsłonięta farnesylovana cysteina ulega metylacji przez metylotransferazę (ICMT-isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase). Ostateczna modyfikacja laminy A jest katalizowana przez ZMPSTE24 i polega na hydrolizie (odcięciu) 15 aminokwasów na C-końcu. Umożliwia to uwolnienie dojrzałej laminy A zbudowanej z 646 aminokwasów [18].

Znanych jest wiele mutacji genów *LMNA* i *ZMPSTE24* powodujących laminopatie, a w niektórych przypadkach lipodystrofie. Molekularne podłoże tych zaburzeń jest wciąż mało poznane [11]. Wydaje się, że istotne w genetyce lipodystrofii są interakcje lamin z wieloma czynnikami transkrypcyjnymi [23]. Stwierdzono, że do lamin (w prawidłowych warunkach) wiąże się czynnik SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein 1 c), bezpośrednio uczestniczący w różnicowaniu adipocytów i zwiększający ekspresję wielu genów (w tym genów kodujących enzymy lipogenne) dojrzałego adipocyta oraz pośrednio aktywujący PPAR γ [9]. Aktywacja SREBP1c polega na jego uwolnieniu z prekursora zakotwiczonego w błonie retikulum endoplazmatycznego. Uwolniony SREBP1c (tzw. dojrzały SRBP1c) przemieszcza się do jądra komórkowego, aby związać się do promotorów odpowiednich genów. W procesie

sie tym bierze udział lamina A. Istnieją przesłanki, że prelamina A wpływa na aktywność SREBP1c i jego wiązanie się z DNA [16]. W przypadku mutacji zachodzi akumulacja zmutowanych prelaminy, a wiązanie laminy A z SREBP1c jest znacznie zmniejszone [15, 69]. Wydaje się, że utrata/brak rozwoju tkanki tłuszczowej może być związana z zaburzeniami interakcji prelaminy A/lamina A/SREBP1c powodującymi obniżenie ekspresji genu kodującego PPAR γ . Szczegółowe wyjaśnienie wpływu poszczególnych mutacji na składanie mRNA, a potem na wiązanie z białkami biorącymi udział w potranslacyjnej modyfikacji prelaminy A to dopiero przyszłość. Podobnie trudne jest zrozumienie molekularnego podłoża mutacji genu kodującego proteazę ZMPSTE24 [17]. Lamina A wiąże również inne czynniki transkrypcyjne związane z adipogenezą, takie jak białko związane z zespołem łamliwego chromosomu X 1 – FXR1P (fragile X related protein 1). Niektóre warianty laminy A lub nadekspresja FXR1P doprowadzają do zmiany kierunku różnicowania adipocytów z adipogenezy do miogenezy. Może to tłumaczyć występowanie hipertrofii mięśni w miejscach zaniku adipocytów u pacjentów choro- na FPLD2 [46]. Laminy wiążą również czynnik barierowy dla autointegracji BAF1/BANF1 (barrier-to autointegration) oddziałujący z metylotransferazą histonową G9a wyciszającą gen *PPAG γ* kończąc proces adipogenezy [38]. Gen kodujący BAF1/BANF1 jest kolejnym genem, w którym mutacje mogą powodować lipodystrofię towarzyszącą progeriom [85].

Utratę tkanki tłuszczowej stwierdza się również u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych lekami zawierającymi inhibitory proteaz [34]. Inhibitory proteaz hamują działanie proteazy ZMPSTE24, a to wpływa na prawidłowe dojrzewanie laminy A. W adipocytach dochodzi do akumulacji prekursorowej, farnazylowanej prelaminy A, stresu oksydacyjnego i zaburzeń metabolizmu. Powoduje to nabytą, lekopochną lipodystrofię, często oszpecającą twarz cho.

Lipodystrofia związana z zespołem Marfana

Lipodystrofia podskórnej tkanki tłuszczowej jest czę- stym objawem w zespole Marfana, którego podstawą molekularną są mutacje w genie kodującym fibrylinę-1. Mutacje zaburzają budowę C-końcowego fragmentu fibryliny-1 i uniemożliwiają jej transport do macierzy pozakomórkowej. Z doświadczeń przeprowadzonych na hodowli fibroblastów izolowanych od pacjentów z zespołem Marfana wynika, że wytwarzane przez te komórki włókna fibryliny-1 mają nieprawidłową budowę (są cieńsze i zdeorganizowane). Może to mieć wpływ na zmniejszoną odporność tkanki tłuszczowej na urazy mechaniczne i prowadzić do lipodystro- fii [102]. Stwierdzono, że ekspresja fibryliny-1 zmienia się w czasie różnicowania adipocytów [103]. Ilość fibry- liny-1 w tkance tłuszczowej u dorosłych otyłych osób jest większa, a jej poziom jest skorelowany z objętością komórek [20], wskazuje to na potencjalny udział fibry- liny-1 w procesie adipogenezy.

Inną potencjalną przyczyną lipodystrofii związanej z zespołem Marfana jest asprozyna. Jest to C-końcowy, 170-aminokwasowy fragment fibryliny-1, uwalniany do krwi z dojrzałych adipocytów [28]. Brak asprozyny zmniejsza apetyt, a przez to obniża masę ciała. Obniżenie poziomu asprozyny w surowicy stwierdza się również w innych lipo- dystrofiach [28]. Natomiast podanie asprozyny stymuluje apetyt i przez długi okres pozwala na utrzymanie masy tkanki tłuszczowej u myszy z knock-outem fibryliny-1, a zatem powstrzymuje rozwój lipodystrofii [28].

NIETYPOWE LIPODYSTROFIE

Lipodystrofię przeważnie są chorobami wynikającymi z zaburzenia metabolizmu lipidowego i są z tym metaboli- zmem (bądź też budową adipocytów) w sposób jednoznaczny związane. Istnieje jednak kilka rodzajów nietypowych lipo- dystrofii, które przyczyną są bardziej uogólnione.

Zespół CANDLE

Charakterystyczną i nietypową lipodystrofią jest przewle- kła, atypowa, neutrofilowa dermataza z towarzyszącą lipo- dystrofią podskórnej tkanki tłuszczowej i gorączką, czyli zespół CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature). Infek- cje wirusowe czy niska temperatura otoczenia powodują uwolnienie interferonu- γ z komórek układu immunologicz- nego. Interferon ulega związaniu ze swoistym receptorem i aktywuje kaskadę JAK/STAT, zwiększając wytwarzanie interferonu- γ i wzmacniając stan zapalny [114]. W podda- nych stresowi (spowodowanemu przez infekcję, czy niską temperaturę) komórkach stwierdzono zwiększone wytwa- rzanie wolnych rodników tlenowych. Ma to niekorzystny wpływ na białka komórkowe, które ulegają uszkodzeniu i wymagają szybkiego usunięcia. W czasie masywnego uszkodzenia białek, aktywność podstawowa proteaso- mów odpowiedzialnych za usuwanie uszkodzonych bia- łek komórkowych może się okazać niewystarczająca. Konieczne jest wówczas zbudowanie immunoproteasomu, kompleksu o większej wydajności [95]. Kompozycja podjed- nostek proteasomu i immunoproteasomu jest odmienna, a do ich prawidłowego złożenia są potrzebne różne zestawy białek. Nieprawidłowa budowa białek charakteryzyc- znych dla immunoproteasomu jest molekularnym podłó- żem zespołu CANDLE [13, 68]. Mutacje występują głównie w genie *PSMB8* (proteasome subunit beta type-8) kodują- cym indukowalną podjednostkę β 5i (i = inducible) oraz w genach kodujących inne białka immunoproteasomu (np. α 7, β 7, β 1i, proteasome maturation protein) [13, 68]. Mała skuteczność nieprawidłowego immunoproteasomu pro- wadzi do samonapędzającej się pętli odpowiedzi immu- nologicznej, przejawiającej się w postaci podwyższenia poziomu interferonu- γ w surowicy [47]. Pacjenci cierpią na przewlekłą hipertermię, która zaostrza się pod wpływem lekkich infekcji lub w czasie przebywania w niższej tempe- raturze [107]. Chroniczny stan zapalny ulega częstym miej- scowym zaostrzeniom (zapalenia mózgu, stawów, mięśnia sercowego) i w ciągu kilku lat wyniszcza organizm. Cha- rakterystycznym i szybko pojawiającym się objawem jest

uogólniona lipodystrofia podskórnej tkanki tłuszczowej. Skóra dzieci pokryta jest czerwonymi plamami, mikroskopowo naciekniętymi neutrofilami i limfocytami, odpowiadającymi regionom lipodystroficznym [108]. Uważa się, że bezpośrednio interferon- γ jest toksyczny w stosunku do adipocytów, ponieważ jego miejscowe iniekcje wywołują miejscowy stan zapalny i lipoatrofię [7]. Zaburzenia metabolizmu lipidów pojawiają się i pogłębiają wraz ze stopniem zaniku tkanki tłuszczowej. Stopniowemu podwyższeniu ulega poziom TAG w surowicy i pogarsza się funkcja wątroby: dochodzi do wzrostu poziomu aminotransferaz w surowicy i stłuszczenia wątroby [107].

Bardzo rzadkie lipodystrofie związane z mutacjami genów kodujących białka uczestniczące w procesie biosyntezy i naprawy DNA

Lipodystrofia może być również skutkiem zaburzeń w procesie biosyntezy DNA (replikacji DNA) powodujących progerie. Mutacje występują w genie *POLD1*, kodującym podjednostkę katalityczną DNA polimerazy δ [111], odpowiedzialną za syntezę nici opóźnionej. W zależności od *loci* mutacje powodują zespół MDPL – hipoplazja zuchwy, głuchota, progeria (M – mandibular hypoplasia, D – deafness, P – progeroid features, L – lipodystrophy) o różnym nasileniu.

W zespole Cockayne'a mutacje występują w genach kodujących helikazy uczestniczące w naprawie DNA z rodziny ERCC (excision repair) [53]. Lipodystrofię stwierdzono również u pacjentów z zaburzoną funkcją helikaz z rodziny RecQ (RecQ C-terminal), WRN (Werner syndrome protein) i BLM (Bloom syndrome protein) wiążących się do struktury Hollidaya i biorących udział w rekombinacji i naprawie DNA [55]. W zespole Wernera występuje mutacja helikazy/egzonukleazy WRN, zaangażowanej w procesy, w które powstają kwadrupleksy DNA [117], a w zespole Blooma białka zespołu Blooma BLM. Białko BLM powstaje tylko w komórkach dzielących się, jego dysfunkcja powoduje niestabilność genetyczną [24]. W naprawę połączeń DNA-białko jest zaangażowana metaloproteinaza SPRTN/DVC1, której mutacje powodują zespół Ruijsa-Aalfsa [110]. Zaburzenia genetyczne obserwowane w powyższych chorobach dotyczą wszystkich tkanek organizmu i nie są swoiste dla tkanki tłuszczowej. Podobnie jak w innych lipodystrofiach często stężenie TAG w surowicy ulega podwyższeniu, a obniżeniu poziom leptyny [6].

PIŚMIENNICTWO

[1] Ahmadian M., Suh J.M., Hah N., Liddle C., Atkins A.R., Downes M., Evans R.M.: PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat. Med.*, 2013; 19: 557–566

[2] Akinci B., Onay H., Demir T., Ozen S., Kayserili H., Akinci G., Nur B., Tuysuz B., Nuri Ozbek M., Gungor A., Yildirim Simsir I., Altay C., Demir L., Simsek E., Atmaca M. i wsp.: Natural history of congenital generalized lipodystrophy: A nationwide study from Turkey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101: 2759–2767

[3] Albert J.S., Yerges-Armstrong L.M., Horenstein R.B., Pollin T.I., Sreenivasan U.T., Chai S., Blaner W.S., Snitker S., O'Connell J.R., Gong D.W., Breyer R.J. 3rd, Ryan A.S., McLenithan J.C., Shuld-

PODSUMOWANIE

Lipodystrofie tworzą bardzo heterogenną grupę chorób związaną z zanikiem czy niewykształceniem tkanki tłuszczowej. Pierwszy kontakt lekarza z pacjentem z lipodystrofią jest często spowodowany innymi towarzyszącymi chorobami (np. cukrzycą). Ścienienie podskórnej tkanki tłuszczowej, jej nietypowe przemieszczenie, czy punktowe zaniki (np. wokół oczu) powinny sugerować pogłębioną diagnostykę medyczną w kierunku lipodystrofii. W wielu przypadkach lipodystrofii nieprawidłowo działają białka pośrednio lub bezpośrednio wpływające na główny regulator adipogenezy, jakim jest PPAR γ , białka związane z syntezą triacylogliceroli i fosfolipidów oraz białka związane z lipolizą. Nieprawidłowości dotyczą również budowy tkanki tłuszczowej, której struktura może być osłabiona, tak jak w nieprawidłowej funkcji kaweoliny-1. W czasie różnicowania się dojrzalego adipocytu potrzebna jest również skoordynowana przebudowa cytoszkieletu i blaszki jądrowej. Poza procesami poniekąd swoistymi dla tkanki tłuszczowej w lipodystrofiach może dochodzić do nieprawidłowego działania powszechnie spotykanych białek uczestniczących w procesach syntezy i naprawy DNA. Tkanka tłuszczowa może zanikać także z powodu uogólnionego stanu zapalnego spowodowanego nieprawidłowym działaniem immunoproteasomów komórkowych w zespole CANDLE oraz w wyniku wielu innych opisanych wyżej zaburzeń. Pacjenci cierpiący na genetycznie uwarunkowane lipodystrofie, poza zmianami w obrębie komórki, cierpią na zespół chorób spowodowany długotrwałym bardzo podwyższonym poziomem TAG w surowicy. Lipidy są gromadzone ektopowo w wielu narządach i tkankach doprowadzając do ich stłuszczenia, podobnie jak to obserwuje się w otyłości.

Postępy w diagnostyce genetycznej pozwalają na coraz lepszą identyfikację mutacji, a w przypadku mutacji wcześniej nieznanych, pozwalają na coraz głębsze poznanie biologii adipocytów. W ostatnim czasie lawinowo pojawiają się prace opisujące nowe, kazuistyczne mutacje, które przy szybkim rozwoju metabolomiki wnoszą wiele do naszej wiedzy biochemicznej. Może się to przyczynić do poprawienia skuteczności terapii i jej dostosowania do konkretnych chorób.

iner A.R., Sztalryd C., Dancott C.M.: Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 2307–2315

[4] Alcantara D., Elmslie F., Tetreault M., Bareke E., Hartley T.; Care4Rare Consortium, Majewski J., Boycott K., Innes A.M., Dyment D.A., O'Driscoll M.: SHORT syndrome due to a novel de novo mutation in PRKCE (protein kinase C ϵ) impairing TORC2-dependent AKT activation. *Hum. Mol. Genet.*, 2017; 26: 3713–3721

[5] Altomare D.A., Khaled A.R.: Homeostasis and the importance for a balance between AKT/mTOR activity and intracellular signaling. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19: 3748–3762

- [6] Arai Y, Takayama M, Abe Y, Hirose N.: Adipokines and aging. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2011; 18: 545-550
- [7] Ball N.J., Cowan B.J., Hashimoto S.A.: Lobular panniculitis at the site of subcutaneous interferon beta injections for the treatment of multiple sclerosis can histologically mimic pancreatic panniculitis. A study of 12 cases. *J. Cutan. Pathol.*, 2009; 36: 331-337
- [8] Barak Y, Nelson M.C., Ong E.S., Jones Y.Z., Ruiz-Lozano P., Chien K.R., Koder A., Evans R.M.: PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol. Cell.*, 1999; 4: 585-595
- [9] Bastard J.P., Caron M., Vidal H., Jan V., Auclair M., Vigouroux C., Luboinski J., Laville M., Maachi M., Girard P.M., Rozenbaum W., Levan P., Capeau J.: Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet*, 2002; 359: 1026-1031
- [10] Bastiani M., Liu L., Hill M.M., Jedowski M.P., Nixon S.J., Lo H.P., Abankwa D., Luetterforst R., Fernandez-Rojo M., Breen M.R., Gygi S.P., Vinten J., Walser P.J., North K.N., Hancock J.F., Pilch P.F., Parton R.G.: MURC/Cavin-4 and cavin family members form tissue-specific caveolar complexes. *J. Cell. Biol.*, 2009; 185: 1259-1273
- [11] Bergo M.O., Gavino B., Ross J., Schmidt W.K., Hong C., Kendall L.V., Mohr A., Meta M., Genant H., Jiang Y., Wisner E.R., Van Bruggen N., Carano R.A., Michaelis S., Griffey S.M., Young S.G.: Zmpste24 deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness and a prelamins A processing defect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13049-13054
- [12] Bickel P.E., Tansey J.T., Welte M.A.: PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1791: 419-440
- [13] Brehm A., Liu Y., Sheikh A., Marrero B., Omoyinmi E., Zhou Q., Montealegre G., Biancotto A., Reinhardt A., Almeida de Jesus A., Pelletier M., Tsai W.L., Remmers E.F., Kardava L., Hill S. i wsp.: Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J. Clin. Invest.*, 2015; 125: 4196-4211
- [14] Brown R.J., Arajuo-Vilar D., Cheung P.T., Dunger D., Garg A., Jack M., Mungai L., Oral E.A., Patni N., Rother K.I., von Schnurbein J., Sorkina E., Stanley T., Vigouroux C., Wabitsch M., Williams R., Yorifuji T.: The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101: 4500-4511
- [15] Capanni C., Mattioli E., Columbaro M., Lucarelli E., Parnaik V.K., Novelli G., Wehnert M., Cenni V., Maraldi N.M., Squarzoni S., Lattanzi G.: Altered pre-lamins A processing is a common mechanism leading to lipodystrophy. *Hum. Mol. Genet.*, 2005; 14: 1489-1502
- [16] Cortés V.A., Curtis D.E., Sukumaran S., Shao X., Parameswara V., Rashid S., Smith A.R., Ren J., Esser V., Hammer R.E., Agarwal A.K., Horton J.D., Garg A.: Molecular mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance in the AGPAT2-deficient mouse model of congenital generalized lipodystrophy. *Cell Metab.*, 2009; 9: 165-176
- [17] Davies B.S., Coffinier C., Yang S.H., Barnes R.H. 2nd, Jung H.J., Young S.G., Fong L.G.: Investigating the purpose of prelamins A processing. *Nucleus*, 2011; 2: 4-9
- [18] Davies B.S., Fong L.G., Yang S.H., Coffinier C., Young S.G.: The posttranslational processing of prelamins A and disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2009; 10: 153-174
- [19] Davis K.E., Moldes M., Farmer S.R.: The forkhead transcription factor FoxC2 inhibits white adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 42453-42461
- [20] Davis M.R., Arner E., Duffy C.R., De Sousa P.A., Dahlman I., Arner P., Summers K.M.: Expression of FBN1 during adipogenesis: Relevance to the lipodystrophy phenotype in Marfan syndrome and related conditions. *Mol. Genet. Metab.*, 2016; 119: 174-185
- [21] Dávalos A., Fernández-Hernando C., Sowa G., Derakhshan B., Lin M.I., Lee J.Y., Zhao H., Luo R., Colangelo C., Sessa W.C.: Quantitative proteomics of caveolin-1-regulated proteins: characterization of polymerase I and transcript release factor/CAVIN-1 in endothelial cells. *Mol. Cell. Proteomics.*, 2010; 9: 2109-2124
- [22] De Brasi D., Brunetti-Pierri N., Di Micco P., Andria G., Sebastio G.: New syndrome with generalized lipodystrophy and a distinctive facial appearance: confirmation of Keppen-Lubinski syndrome? *Am. J. Med. Genet. A*, 2003; 117:194-195
- [23] Dechat T., Pflieger K., Sengupta K., Shimi T., Shumaker D.K., Solimando L., Goldman R.D.: Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes. Dev.*, 2008; 22: 832-853
- [24] de Renty C., Ellis N.A.: Bloom's syndrome: Why not premature aging?: A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Res. Rev.*, 2017; 33: 36-51
- [25] Dettlaff-Pokora A., Sledzinski T., Swierczynski J.: Up-regulation of Mtp and Apob gene expression in rat liver is related to post-lipectomy hypertriglyceridemia. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015; 36: 1767-1777
- [26] Dettlaff-Pokora A., Sledzinski T., Swierczynski J.: Up-regulation of orexigenic and down-regulation of anorexigenic neuropeptide gene expression in rat hypothalamus after partial lipectomy. *J. Appl. Biomed.*, 2015; 13: 105-112
- [27] Diaz A., Vogiatzi M.G., Sanz M.M., German J.: Evaluation of short stature, carbohydrate metabolism and other endocrinopathies in Bloom's syndrome. *Horm. Res.*, 2006; 66: 111-117
- [28] Duerschmid C., He Y., Wang C., Li C., Bournat J.C., Romere C., Saha P.K., Lee M.E., Phillips K.J., Jain M., Jia P., Zhao Z., Farias M., Wu Q., Milewicz D.M. i wsp.: Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.*, 2017; 23: 1444-1453
- [29] Dymont D.A., Gibson W.T., Huang L., Bassyouni H., Hegele R.A., Innes A.M.: Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. *Eur. J. Med. Genet.*, 2014; 57: 524-526
- [30] Faria C.A., Moraes R.S., Sobral-Filho D.C., Rego A.G., Baracho M.F., Egito E.S., Brandão-Neto J.: Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Europace*, 2009; 11: 763-769
- [31] Fei W., Li H., Shui G., Kapterian T.S., Bielby C., Du X., Brown A.J., Li P., Wenk M.R., Liu P., Yang H.: Molecular characterization of seipin and its mutants: implications for seipin in triacylglycerol synthesis. *J. Lipid. Res.*, 2011; 52: 2136-2147
- [32] Fernandez-Rojo M.A., Ramm G.A.: Caveolin-1 function in liver physiology and disease. *Trends. Mol. Med.*, 2016; 22: 889-904
- [33] Fernández-Rojo M.A., Restall C., Ferguson C., Martel N., Martin S., Bosch M., Kassar A., Leong G.M., Martin S.D., McGee S.L., Muscat G.E., Anderson R.L., Enrich C., Pol A., Parton R.G.: Caveolin-1 orchestrates the balance between glucose and lipid-dependent energy metabolism: implications for liver regeneration. *Hepatology*, 2012; 55: 1574-1584
- [34] Finkelstein J.L., Gala P., Rochford R., Glesby M.J., Mehta S.: HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J. Int. AIDS. Soc.*, 2015; 18: 19033
- [35] Francis G.A., Li G., Casey R., Wang J., Cao H., Leff T., Hegele R.A.: Peroxisomal proliferator activated receptor- γ deficiency in a Canadian kindred with familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3). *BMC Med. Genet.*, 2006; 7: 3
- [36] Gandotra S., Le Dour C., Bottomley W., Cervera P., Giral P., Reznik Y., Charpentier G., Auclair M., Delépine M., Barroso I., Semple R.K., Lathrop M., Lascols O., Capeau J., O'Rahilly i wsp.: Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 740-748
- [37] Gandotra S., Lim K., Girousse A., Saudek V., O'Rahilly S., Savage D.B.: Human frame shift mutations affecting the carboxyl terminus of perilipin increase lipolysis by failing to sequester the adipose triglyceride lipase (ATGL) coactivator AB-hydrolase-containing 5 (ABHD5). *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 34998-35006
- [38] Garg A.: Lipodystrophies. *Am. J. Med.*, 2000; 108: 143-152

- [39] Garg A, Hernandez M.D., Sousa A.B., Subramanyam L., Martínez de Villarreal L., dos Santos H.G., Barboza O.: An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: E58–E63
- [40] George S., Rochford J.J., Wolfrum C., Gray S.L., Schinner S., Wilson J.C., Soos M.A., Murgatroyd P.R., Williams R.M., Acerini C.L., Dunger D.B., Barford D., Umpleby A.M., Wareham N.J., Davies H.A., Schafer A.J., Stoffel M., O'Rahilly S., Barroso I.: A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science*, 2004; 304: 1325–1328
- [41] Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R.: Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, 2007; 131: 242–256
- [42] Gojanovich A.D., Bustos D.M., Uhart M.: Differential expression and accumulation of 14-3-3 paralogs in 3T3-L1 preadipocytes and differentiated cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016; 7: 106–112
- [43] Grahn T.H., Kaur R., Yin J., Schweiger M., Sharma V.M., Lee M.J., Ido Y., Smas C.M., Zechner R., Lass A., Puri V.: Fat-specific protein 27 (FSP27) interacts with adipose triglyceride lipase (ATGL) to regulate lipolysis and insulin sensitivity in human adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 12029–12039
- [44] Guillín-Amarelle C., Sánchez-Iglesias S., Araújo-Vilar D.: Uncommon lipodystrophic syndromes. *Med. Clin.*, 2015; 144: 80–87
- [45] Han B., Copeland C.A., Kawano Y., Rosenzweig E.B., Austin E.D., Shahmirzadi L., Tang S., Raghunathan K., Chung W.K., Kenworthy A.K.: Characterization of a caveolin-1 mutation associated with both pulmonary arterial hypertension and congenital generalized lipodystrophy. *Traffic*, 2016; 17: 1297–1312
- [46] Hegele R.A., Anderson C.M., Wang J., Jones D.C., Cao H.: Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and diabetes. *Genome Res.*, 2000; 10: 652–658
- [47] Heink S., Ludwig D., Kloetzel P.M., Krüger E.: IFN- γ -induced immune adaptation of the proteasome system is an accelerated and transient response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 9241–9246
- [48] Huang-Doran I., Tomlinson P., Payne F., Gast A., Sleight A., Bottomley W., Harris J., Daly A., Rocha N., Rudge S., Clark J., Kwok A., Romeo S., McCann E., Müksch B. i wsp.: Insulin resistance uncoupled from dyslipidemia due to C-terminal PIK3R1 mutations. *JCI Insight*, 2016; 1: e88766
- [49] Hussain I., Patni N., Ueda M., Sorkina E., Valerio C.M., Cochran E., Brown R.J., Peeden J., Tikhonovich Y., Tiulpakov A., Stender S.R.S., Klouda E., Tayeh M.K., Innis J.W., Meyer A. i wsp.: A novel generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome due to recurrent heterozygous LMNA p.T10I mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018; 103: 1005–1014
- [50] Imai T., Takakuwa R., Marchand S., Dentz E., Bornert J.M., Messaddeq N., Wendling O., Mark M., Desvergne B., Wahli W., Chambon P., Metzger D.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 4543–4547
- [51] Janani C., Ranjitha Kumari B.D.: PPAR gamma gene – a review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015; 9: 46–50
- [52] Jéru I., Vatié C., Araujo-Vilar D., Vigouroux C., Lascols O.: Clinical utility gene card for: congenital generalized lipodystrophy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2016; 24: 1649
- [53] Karikkineth A.C., Scheibye-Knudsen M., Fivenson E., Croteau D.L., Bohr V.A.: Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res. Rev.*, 2017; 33: 3–17
- [54] Kim Y.J., Cho S.Y., Yun C.H., Moon Y.S., Lee T.R., Kim S.H.: Transcriptional activation of Cidec by PPAR γ 2 in adipocyte. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 377: 297–302
- [55] Kitano K.: Structural mechanisms of human RecQ helicases WRN and BLM. *Front. Genet.*, 2014; 5: 366
- [56] Klatka M., Rysz I., Kozyra K., Polak A., Kołłątaj W.: SHORT syndrome in a two-year-old girl – case report. *Ital. J. Pediatr.*, 2017; 43: 44
- [57] Klupa T., Szopa M., Skupien J., Wojtyczek K., Cyganek K., Kowalska I., Malecki M.T.: LMNA gene mutation search in Polish patients: new features of the heterozygous Arg482Gln mutation phenotype. *Endocrine*, 2009; 36: 518–523
- [58] Knebel B., Kotzka J., Lehr S., Hartwig S., Avci H., Jacob S., Nitzgen U., Schiller M., März W., Hoffmann M.M., Seemanova E., Haas J., Müller-Wieland D.: A mutation in the c-fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 2013; 8: 119
- [59] Kozusko K., Tsang V., Bottomley W., Cho Y.H., Gandotra S., Mimmack M.L., Lim K., Isaac I., Patel S., Saudek V., O'Rahilly S., Srinivasan S., Greenfield J.R., Barroso I., Campbell L.V., Savage D.B.: Clinical and molecular characterization of a novel PLIN1 frameshift mutation identified in patients with familial partial lipodystrophy. *Diabetes*, 2015; 64: 299–310
- [60] Krawiec P., Mełges B., Pac-Kożuchowska E., Mroczkowska-Juchkiewicz A., Czarska K.: Fitting the pieces of the puzzle together: a case report of the Dunnigan-type of familial partial lipodystrophy in the adolescent girl. *BMC Pediatr.*, 2016; 16: 38
- [61] Lammerding J., Schulze P.C., Takahashi T., Kozlov S., Sullivan T., Kamm R.D., Stewart C.L., Lee R.T.: Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 370–378
- [62] László A., Simon M.: Serum lipid and lipoprotein levels in premature ageing syndromes: total lipodystrophy and Cockayne syndrome. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1986; 5: 189–196
- [63] Le Lay S., Blouin C.M., Hajdich E., Dugail I.: Filling up adipocytes with lipids. Lessons from caveolin-1 deficiency. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1791: 514–518
- [64] Le Lay S., Hajdich E., Lindsay M.R., Le Lièvre X., Thiele C., Ferré P., Parton R.G., Kurzchalia T., Simons K., Dugail I.: Cholesterol-induced caveolin targeting to lipid droplets in adipocytes: a role for caveolar endocytosis. *Traffic*, 2006; 7: 549–561
- [65] Lewandowski K.C., Lewiński A., Dąbrowska K., Jakubowski L., Gach A.: Familial partial lipodystrophy as differential diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 2015; 66: 550–554
- [66] Liu L., Brown D., McKee M., Lebrasseur N.K., Yang D., Albrecht K.H., Ravid K., Pilch P.F.: Deletion of cavin/PTRF causes global loss of caveolae, dyslipidemia, and glucose intolerance. *Cell. Metab.*, 2008; 8: 310–317
- [67] Liu L., Jiang Q., Wang X., Zhang Y., Lin R.C., Lam S.M., Shui G., Zhou L., Li P., Wang Y., Cui X., Gao M., Zhang L., Lv Y., Xu G. i wsp.: Adipose-specific knockout of SEIPIN/BCL2 results in progressive lipodystrophy. *Diabetes*, 2014; 63: 2320–2331
- [68] Liu Y., Ramot Y., Torreló A., Paller A.S., Si N., Babay S., Kim P.W., Sheikh A., Lee C.C., Chen Y., Vera A., Zhang X., Goldbach-Mansky R., Zlotogorski A.: Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis. Rheum.*, 2012; 64: 895–907
- [69] Lloyd D.J., Trembath R.C., Shackleton S.: A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11: 769–777
- [70] Lotta L.A., Gulati P., Day F.R., Payne F., Ongen H., van de Bunt M., Gaulton K.J., Eicher J.D., Sharp S.J., Luan J., De Lucia Rolfe E., Stewart I.D., Wheeler E., Willems S.M., Adams C. i wsp.: Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat. Genet.*, 2017; 49: 17–26
- [71] Ludwig A., Howard G., Mendoza-Topaz C., Deerinck T., Mackey M., Sandin S., Ellisman M.H., Nichols B.J.: Molecular composition and ultrastructure of the caveolar coat complex. *PLoS Biol.*, 2013; 11: e1001640

- [72] Madej-Pilarczyk A., Niezgoda A., Janus M., Wojnicz R., Marchel M., Fidiańska A., Grajek S., Hausmanowa-Petrusewicz I.: Limb-girdle muscular dystrophy with severe heart failure overlapping with lipodystrophy in a patient with LMNA mutation p.Ser334del. *J. Appl. Genet.*, 2017; 58: 87–91
- [73] Marion-Letellier R., Savoye G., Ghosh S.: Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 785: 44–49
- [74] Martin S., Fernandez-Rojo M.A., Stanley A.C., Bastiani M., Okano S., Nixon S.J., Thomas G., Stow J.L., Parton R.G.: Caveolin-1 deficiency leads to increased susceptibility to cell death and fibrosis in white adipose tissue: characterization of a lipodystrophic model. *PLoS One*, 2012; 7: e46242
- [75] Masotti A., Uva P., Davis-Keppen L., Basel-Vanagaite L., Cohen L., Pisaneschi E., Celluzzi A., Bencivenga P., Fang M., Tian M., Xu X., Cappa M., Dallapiccola B.: Keppen-Lubinsky syndrome is caused by mutations in the inwardly rectifying K⁺ channel encoded by KCNJ6. *Am. J. Hum. Genet.*, 2015; 96: 295–300
- [76] McMahon K.A., Zajicek H., Li W.P., Peyton M.J., Minna J.D., Hernandez V.J., Luby-Phelps K., Anderson R.G.: SRBC/cavin-3 is a caveolin adapter protein that regulates caveolae function. *EMBO J.*, 2009; 28: 1001–1015
- [77] Montes de Oca R., Andreassen P.R., Wilson K.L.: Barrier-to-autointegration factor influences specific histone modifications. *Nucleus*, 2011; 2: 580–590
- [78] Mori S., Yokote K., Morisaki N., Saito Y., Yoshida S.: Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990; 20: 137–142
- [79] Muchir A., Worman H.J.: The nuclear envelope and human disease. *Physiology*, 2004; 19: 309–314
- [80] Murata M., Peränen J., Schreiner R., Wieland F., Kurzchalia T.V., Simons K.: VIP21/caveolin is a cholesterol-binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 10339–10343
- [81] Nabrdalik K., Strózik A., Minkina-Pėdras M., Jarosz-Chobot P., Młynarski W., Grzeszczak W., Gumprecht J.: Dunnigan-type familial partial lipodystrophy associated with the heterozygous R482W mutation in LMNA gene - case study of three women from one family. *Endokrynol. Pol.*, 2013; 64: 306–311
- [82] Nanjan M.J., Mohammed M., Prashantha Kumar B.R., Chandrasekar M.J.: Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg. Chem.*, 2018; 77: 548–567
- [83] Pagac M., Cooper D.E., Qi Y., Lukmantara I.E., Mak H.Y., Wu Z., Tian Y., Liu Z., Lei M., Du X., Ferguson C., Kotevski D., Sadowski P., Chen W., Boroda S. i wsp.: SEIPIN regulates lipid droplet expansion and adipocyte development by modulating the activity of glycerol-3-phosphate acyltransferase. *Cell Rep.*, 2016; 17: 1546–1559
- [84] Paolacci S., Bertola D., Franco J., Mohammed S., Tartaglia M., Wollnik B., Hennekam R.C.: Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A*, 2017; 173: 1763–1772
- [85] Paquet N., Box J.K., Ashton N.W., Suraweera A., Croft L.V., Urquhart A.J., Bolderson E., Zhang S.D., O'Byrne K.J., Richard D.J.: Néstor-Guillermo progeria syndrome: a biochemical insight into barrier-to-autointegration factor 1, alanine 12 threonine mutation. *BMC Mol. Biol.*, 2014; 15: 27
- [86] Park J.Y., Javor E.D., Cochran E.K., DePaoli A.M., Gorden P.: Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism*, 2007; 56: 508–516
- [87] Payne F., Lim K., Girousse A., Brown R.J., Kory N., Robbins A., Xue Y., Sleigh A., Cochran E., Adams C., Dev Borman A., Russel-Jones D., Gorden P., Semple R.K., Saudek V. i wsp.: Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014; 111: 8901–8906
- [88] Prontera P., Micale L., Verrotti A., Napolioni V., Stangoni G., Merla G.: A new homozygous IGF1R variant defines a clinically recognizable incomplete dominant form of SHORT syndrome. *Hum. Mutat.*, 2015; 36: 1043–1047
- [89] Rajab A., Straub V., McCann L.J., Seelow D., Varon R., Barresi R., Schulze A., Lucke B., Lützkendorf S., Karbasiyan M., Bachmann S., Spuler S., Schuelke M.: Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet.*, 2010; 6: e1000874
- [90] Rosen E.D., Spiegelman B.M.: What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 2014; 156: 20–44
- [91] Rothberg K.G., Heuser J.E., Donzell W.C., Ying Y.S., Glenney J.R., Anderson R.G.: Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*, 1992; 68: 673–682
- [92] Rubio-Cabezas O., Puri V., Murano I., Saudek V., Semple R.K., Dash S., Hyden C.S., Bottomley W., Vigouroux C., Magré J., Raymond-Barker P., Murgatroyd P.R., Chawla A., Skepper J.N., Chatterjee V.K. i wsp.: Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEA. *EMBO Mol. Med.*, 2009; 1: 280–287
- [93] Sasaki H., Yanagi K., Ugi S., Kobayashi K., Ohkubo K., Tajiri Y., Maegawa H., Kashiwagi A., Kaname T.: Definitive diagnosis of mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome caused by a recurrent de novo mutation in the *POLD1* gene. *Endocr. J.*, 2018; 65: 227–238
- [94] Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L., Jebb S.A., Agostini M., Gurnell M., Williams R.L., Umpleby A.M., Thomas E.L., Bell J.D., Dixon A.K., Dunne F., Boiani R., Cinti S., Vidal-Puig A. i wsp.: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Diabetes*, 2003; 52: 910–917
- [95] Seifert U., Bialy L.P., Ebstein F., Bech-Otschir D., Voigt A., Schröter F., Prozorovski T., Lange N., Steffen J., Rieger M., Kuckelkorn U., Aktas O., Kloetzel P.M., Krüger E.: Immunoproteasomes preserve protein homeostasis upon interferon-induced oxidative stress. *Cell*, 2010; 142: 613–624
- [96] Shappell S.B., Gupta R.A., Manning S., Whitehead R., Boeglin W.E., Schneider C., Case T., Price J., Jack G.S., Wheeler T.M., Matusik R.J., Brash A.R., Dubois R.N.: 15S-Hydroxyeicosatetraenoic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor γ and inhibits proliferation in PC3 prostate carcinoma cells. *Cancer Res.* 2001; 61: 497–503
- [97] Shi Y., Cheng D.: Beyond triglyceride synthesis: the dynamic functional roles of MGAT and DGAT enzymes in energy metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E10–E18
- [98] Simha V., Garg A.: Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 776–785
- [99] Soto M.E., Iturriaga Hernández A.V., Guarner Lans V., Zuñiga-Muñoz A., Aranda Fraustro A., Velázquez Espejel R., Pérez-Torres I.: Participation of oleic acid in the formation of the aortic aneurysm in Marfan syndrome patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2016; 123: 46–55
- [100] Ström K., Gundersen T.E., Hansson O., Lucas S., Fernandez C., Blomhoff R., Holm C.: Hormone-sensitive lipase (HSL) is also a retinyl ester hydrolase: evidence from mice lacking HSL. *FASEB J.*, 2009; 23: 2307–2316
- [101] Subauste A.R., Das A.K., Li X., Elliott B.G., Evans C., El Azzouny M., Treutelaar M., Oral E., Leff T., Burant C.F.: Alterations in lipid signaling underlie lipodystrophy secondary to *AGPAT2* mutations. *Diabetes*, 2012; 61: 2922–2931
- [102] Summers K.M., Nataatmadja M., Xu D., West M.J., McGill J.J., Whight C., Colley A., Adès L.C.: Histopathology and fibrillin-1 distribution in severe early onset Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2005; 139: 2–8

- [103] Summers K.M., Raza S., van Nimwegen E., Freeman T.C., Hume D.A.: Co-expression of FBN1 with mesenchyme-specific genes in mouse cell lines: implications for phenotypic variability in Marfan syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010; 18: 1209–1215
- [104] Sun Z., Gong J., Wu H., Xu W., Wu L., Xu D., Gao J., Wu J.W., Yang H., Yang M., Li P.: Perilipin1 promotes unilocular lipid droplet formation through the activation of Fsp27 in adipocytes. *Nat. Commun.*, 2013; 4: 1594
- [105] Tan J.S., Seow C.J., Goh V.J., Silver D.L.: Recent advances in understanding proteins involved in lipid droplet formation, growth and fusion. *J. Genet. Genomics*, 2014; 41: 251–259
- [106] Tang Z., Scherer P.E., Okamoto T., Song K., Chu C., Kohtz D.S., Nishimoto I., Lodish H.F., Lisanti M.P.: Molecular cloning of caveolin-3, a novel member of the caveolin gene family expressed predominantly in muscle. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 2255–2261
- [107] Torello A.: CANDLER syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. *Front. Immunol.*, 2017; 8: 927
- [108] Torrello A., Patel S., Colmenero I., Gurbindo D., Lendínez F., Hernández A., López-Robledillo J.C., Dadban A., Requena L., Paller A.S.: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLER) syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 62: 489–495
- [109] Tsukahara T., Tsukahara R., Fujiwara Y., Yue J., Cheng Y., Guo H., Bolen A., Zhang C., Balazs L., Re F., Du G., Frohman M.A., Baker D.L., Parrill A.L., Uchiyama A. i wsp.: Phospholipase D2-dependent inhibition of the nuclear hormone receptor PPAR γ by cyclic phosphatidic acid. *Mol. Cell.*, 2010; 39: 421–432
- [110] Vaz B., Popovic M., Newman J.A., Fielden J., Aitkenhead H., Halder S., Singh A.N., Vendrell I., Fischer R., Torrecilla I., Drobnitzky N., Freire R., Amor D.J., Lockhart P.J., Kessler B.M. i wsp.: Metalloprotease SPRTN/DVC1 orchestrates replication-coupled DNA-protein crosslink repair. *Mol. Cell.* 2016; 64: 704–719
- [111] Weedon M.N., Ellard S., Prindle M.J., Caswell R., Lango Allen H., Oram R., Godbole K., Yajnik C.S., Sbraccia P., Novelli G., Turnpenny P., McCann E., Goh K.J., Wang Y., Fulford J. i wsp.: An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat. Genet.*, 2013; 45: 947–950
- [112] Wolfrum C., Shih D.Q., Kuwajima S., Norris A.W., Kahn C.R., Stoffel M.: Role of Foxa-2 in adipocyte metabolism and differentiation. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 345–356
- [113] Xia B., Cai G.H., Yang H., Wang S.P., Mitchell G.A., Wu J.W.: Adipose tissue deficiency of hormone-sensitive lipase causes fatty liver in mice. *PLoS Genet.*, 2017; 13: e1007110
- [114] Xirotagaros G., Hernández-Ostiz S., Aróstegui J.I., Torrello A.: Newly described autoinflammatory diseases in pediatric dermatology. *Pediatr. Dermatol.*, 2016; 33: 602–614
- [115] Yang W., Thein S., Wang X., Bi X., Ericksen R.E., Xu F., Han W.: BSCL2/seipin regulates adipogenesis through actin cytoskeleton remodelling. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 502–513
- [116] Yang Y., Liu L., Naik I., Braunstein Z., Zhong J., Ren B.: Transcription factor C/EBP homologous protein in health and diseases. *Front. Immunol.*, 2017; 8: 1612
- [117] Yokote K., Chanprasert S., Lee L., Eirich K., Takemoto M., Watanabe A., Koizumi N., Lessel D., Mori T., Hisama F.M., Ladd P.D., Angle B., Baris H., Cefle K., Palanduz S. i wsp.: WRN mutation update: mutation spectrum, patient registries, and translational prospects. *Hum. Mutat.*, 2017; 38: 7–15
- [118] You M.H., Song M.S., Lee S.K., Ryu P.D., Lee S.Y., Kim D.Y.: Voltage-gated K⁺ channels in adipogenic differentiation of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2013; 34: 129–136
- [119] Yousefnia S., Momenzadeh S., Seyed Forootan F., Ghaedi K., Nasr Esfahani M.H.: The influence of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligands on cancer cell tumorigenicity. *Gene*, 2018; 649: 14–22
- [120] Zolotov S., Xing C., Mahamid R., Shalata A., Sheikh-Ahmad M., Garg A.: Homozygous LIPE mutation in siblings with multiple symmetric lipomatosis, partial lipodystrophy, and myopathy. *Am. J. Med. Genet. A*, 2017; 173: 190–194

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.