

Trabajo de Fin de Grado
Curso 2019-2020
Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Bases moleculares de la Progeria

Autor: Adrián Crespo López

Tutor: María Teresa Alonso Alonso

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	i
RESUMEN.....	1
PALABRAS CLAVE	1
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	2
METODOLOGÍA.....	2
RESULTADOS	3
1. ORGANIZACIÓN DEL NÚCLEO CELULAR. LAS LÁMINAS	3
2. BASES MOLECULARES DE LA PROGERIA.....	4
i. La mutación.....	4
ii. Consecuencia de la mutación en los pacientes con progeria.....	4
iii. Mecanismos moleculares implicados en la progeria	5
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PROGERIA. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON EL ENVEJECIMIENTO NORMAL	12
4. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS	13
a. Terapia génica.....	13
b. Reducción de los niveles de Progerina	14
c. Terapias dirigidas a los mecanismos moleculares de la enfermedad.....	15
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS	16
ANEXO	21
LAMINOPATÍAS	22
REFERENCIAS ANEXO	23

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ATM**: ataxia-telangiectasia mutated
- **ATP**: adenosín trifosfato
- **BAF**: factor de barrera a la autointegración
- **BAG**: *Bcl2- associated athanogene*
- **BRCA1**: cáncer de mama 1
- **BRD4**: proteína bromodominio 4
- **Cas9**: proteína 9 asociada a CRISPR
- **CDK1**: proteína quinasa dependiente de ciclina tipo 1
- **CK2**: caseína quinasa 2
- **CRISPR**: repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
- **DNA**: ácido desoxirribonucleico
 - **rDNA**: DNA ribosómico
- **EGFR**: receptor del factor de crecimiento epidérmico
- **eNTPD**: ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa
- **EZH2**: histona-lisina metiltransferasa 2
- **FTase**: farnesiltransferasa
- **FTI**: inhibidor de la farnesiltransferasa
- **GFP**: proteína verde fluorescente
- **GTP**: guanosín trifosfato
- **HGPS**: progeria de Hutchinson-Gilford
- **HP1 α** : proteína 1 α de la heterocromatina
- **Hsp**: proteína de choque térmico
- **H3K9me3**: triple metilación de la lisina en posición 9 de la histona 3
- **H3K27me3**: triple metilación de la lisina en posición 27 de la histona 3
- **H4K20me3**: triple metilación de la lisina en posición 20 de la histona 4
- **ICMT**: isoprenilcisteína-carboxil-metiltransferasa
- **IGF1**: factor de crecimiento insulínico tipo 1
- **ING1**: proteína 1 inhibidora del crecimiento
- **iPSC**: célula madre pluripotente inducida
- **JAK 1/2**: janus-quinasa 1/2
- **JAK-STAT**: señal transductora y activadora de proteínas de transcripción de las janus-quinasas
- **LAP-2 α** : proteína 2 α asociada a la lámina
- **LINC**: *linker of nucleoskeleton and cytoskeleton*

- **LPA**: ácido lisofosfatídico
- **LPA3**: receptor tipo 3 del ácido lisofosfatídico
- **miR**: microRNA
- **MSC**: célula madre mesenquimal
- **mTOR**: diana de rapamicina en células de mamífero
- **NAT10**: N-acetiltransferasa 10
- **NFκβ**: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- **NRF2**: factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide
- **NuRD**: complejo de acetilasa y de remodelación del nucleosoma
- **PARP1**: poli-ADP ribosa polimerasa 1
- **PcG**: *polycomb group*
- **PCG1α**: coactivador 1α del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma
- **PCNA**: antígeno nuclear de células en proliferación
- **pRB**: proteína del retinoblastoma
- **P53BP1**: proteína 1 de unión a p53
- **RCE1**: *Ras converting enzyme 1*
- **RNA**: ácido ribonucleico
 - **mRNA**: RNA mensajero
 - **tncRNA**: RNA no codificante telomérico
 - **RNAi**: RNA de interferencia
 - **miRNA**: micro RNA
- **ROCK**: proteína quinasa asociada a Rho
- **ROS**: especies reactivas de oxígeno
- **SIRT**: sirtuina
- **SREBP1**: proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides
- **SRSF1**: factor de splicing rico en serina/arginina tipo 1
- **SUN1**: proteína 1 que contiene el dominio SUN
- **TNAP**: fosfatasa alcalina no específica de tejido
- **TNPO1**: transportina nuclear tipo 1 o importina β2
- **TRF2**: factor 2 de unión a repeticiones teloméricas
- **VDR**: receptor de vitamina D
- **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana
- **XPA**: xeroderma pigmentosum grupo A
- **ZMPSTE24**: zinc metalopeptidasa STE24

RESUMEN

La progeria es una enfermedad devastadora con una fisiopatología aún no del todo esclarecida. Se trata de una enfermedad genética provocada por una mutación *de novo* en el gen *LMNA*, la cual da lugar al procesamiento aberrante de unas proteínas esenciales para el correcto funcionamiento de la célula eucariota, las láminas. Si bien cada vez es mayor el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que dan lugar a las manifestaciones de esta enfermedad, aún son muchas las incógnitas que quedan por resolver. En los últimos años se han logrado muchos avances en este sentido, al tiempo que se han descubierto potenciales dianas y armas terapéuticas que, lejos de haber logrado la curación de estos enfermos, aportan esperanza para el desarrollo futuro de un tratamiento eficaz.

Palabras clave: progeria; láminas; bases moleculares; tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La **progeria** es una enfermedad grave caracterizada por un precoz envejecimiento de los tejidos del paciente. Se producen una serie de cambios similares a los que acontecen durante el envejecimiento normal (**Figura 1**), pero a una edad extremadamente temprana y la esperanza de vida rara vez alcanza los



Figura 1. Fotografía de un enfermo de progeria. Fotografía de Zein, uno de los pocos pacientes de progeria conocidos en el mundo. Tomado de (3).

veinte años. Esta enfermedad está incluida dentro de un grupo de patologías denominadas **laminopatías (ver Anexo)**, provocadas por una alteración en el correcto funcionamiento de las **láminas**, proteínas fundamentales para la normal organización estructural de la envoltura nuclear y la regulación de la expresión génica de las células eucariotas. La progeria es una enfermedad extremadamente rara, con una incidencia de 1/4.000.000 de recién nacidos vivos. Dado el precoz fallecimiento de estos pacientes, la enfermedad no llega a transmitirse a sucesivas generaciones, por lo que la práctica totalidad de los casos se deben a mutaciones *de novo*. Además, en estos enfermos se ha hallado una inmadurez sexual que probablemente impediría su reproducción (1). Actualmente existen 162 enfermos de progeria identificados en el mundo, repartidos a lo largo de 49 países. Sin embargo, dada la incidencia de la enfermedad, se estima que el número real de casos podría ascender hasta los 350-400 a nivel mundial (2). Este escaso

número de enfermos ha supuesto un obstáculo para el estudio de la enfermedad, así como para el desarrollo de terapias eficaces. No obstante, en los últimos años, gracias a la creación de asociaciones de enfermos (3) y a la obtención de distintos modelos experimentales *in vitro* para esta enfermedad, se han realizado grandes avances hacia la comprensión de sus mecanismos moleculares, los cuales se abordarán en esta revisión.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la progeria, la cual se centrará en los mecanismos moleculares que subyacen a esta enfermedad y en los abordajes terapéuticos hasta ahora ensayados y futuros. Adicionalmente, y de manera más somera, se recabará información sobre la estructura nuclear normal de la célula eucariota y las funciones de las láminas, así como sobre la clínica de la progeria. En el documento anexo se incluye una breve descripción y clasificación de las patologías asociadas a las láminas o laminopatías, dentro de las cuales se incluye la progeria.

METODOLOGÍA

Para la búsqueda de bibliografía se emplearon bases de datos y programas de búsqueda científicos como Pubmed y, en menor medida, OvidSP. Tras varias búsquedas en este último, comprobé que los resultados arrojados eran muy similares a los obtenidos en Pubmed empleando los mismos criterios y palabras clave. Es por esto que, dado mi mayor conocimiento y manejo sobre Pubmed, decidí decantarme por este, no volviendo a recurrir a OvidSP como programa de búsqueda de literatura. Se revisaron además los trabajos referentes a este tema publicados en revistas de gran impacto científico como Nature, Cell, Science, EMBO y PNAS. Se consultó además la web oficial de la Fundación para la Investigación de la Progeria (Progeria Research Foundation) para obtener los datos actualizados sobre epidemiología e imágenes reales de pacientes de progeria.

Algunas claves de búsqueda empleadas en la base de datos Pubmed fueron: *Progeria AND (molecular OR biology)*, *Progeria AND (genetics OR genes)*, *Progerin*, *Laminopathies*, *Lamin A*, *LMNA*, *Farnesylation AND disease*, *Prenylation AND progeria*, *ZMPSTE24*.

Palabras similares fueron empleadas en las páginas web de las revistas Nature, Cell y Science. Adicionalmente, se revisaron algunas de las referencias bibliográficas incluidas en los artículos leídos, con el fin de ampliar aquella información considerada relevante para su inclusión en este trabajo. Así, tras la revisión del repositorio reunido con las primeras búsquedas, se amplió la bibliografía con búsquedas más concretas referidas a los datos de estos artículos cuya ampliación fue considerada importante.

Respecto a los criterios de inclusión, fueron incluidos únicamente aquellos artículos publicados en inglés. Además, se filtraron los resultados por fecha de publicación, dando preferencia a aquellos con una antigüedad inferior o igual a 10 años. Fueron excluidos los artículos provenientes de revistas con un factor de impacto inferior a cuatro puntos, así como aquellos orientados hacia manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad.

RESULTADOS

1. ORGANIZACIÓN DEL NÚCLEO CELULAR. LAS LÁMINAS

La envoltura nuclear está formada por dos membranas, cada una de ellas constituida por una bicapa lipídica y una serie de proteínas transmembrana con función reguladora. La membrana externa es una continuación del retículo endoplásmico. La membrana interna se encuentra internamente tapizada por la **lámina nuclear** (4). Esta última es un entramado de proteínas de la superfamilia de los filamentos intermedios tipo V denominadas **láminas**. Atravesando todo el espesor de la envoltura nuclear encontramos los poros nucleares, con una función de transporte entre el citoplasma y el núcleo celular.

Existen distintos tipos de **láminas**, las láminas de tipo A, codificadas por el gen *LMNA* y las láminas de tipo B, codificadas por los genes *LMNB1* y *LMNB2*. Las láminas de tipo A incluyen dos variantes mayores (lámina A y lámina C) y otras variantes menores ($A\Delta 10$ y C2, y las recientemente descubiertas $LMNA\Delta 447$ y $LMNA\Delta 297$). Las láminas de tipo B incluyen los subtipos B1, B2 y B3 (5,6). Las láminas de tipo A, además de tapizar la periferia nuclear, atraviesan el interior del núcleo, manteniendo la posición de la cromatina y de los factores de transcripción, al tiempo que participan en la compartimentalización del genoma (6). Las láminas de tipo B, por el contrario, permanecen íntimamente asociadas a la membrana nuclear incluso durante la mitosis (4). Por otra parte, mientras que las láminas de tipo B se expresan tanto en células diferenciadas como no diferenciadas, las láminas de tipo A están ausentes en las células indiferenciadas (5). Por su mayor interés en las laminopatías y en la progeria, esta revisión se centrará en las **láminas de tipo A**.

El gen *LMNA* se localiza en el brazo largo del cromosoma 1, en la posición 1q22. Este gen consta de 12 exones, siendo los diez primeros comunes para las láminas A y C, y los dos últimos exclusivos de la lámina A (1). De esta manera, por medio de un **splicing alternativo** del mRNA transcrito, se obtienen ambos subtipos de lámina. La lámina C es, por tanto, ligeramente más corta que la lámina A, siendo ambas idénticas en sus primeros 574 aminoácidos (6). La forma madura de la lámina C se obtiene directamente tras el *splicing* y la traducción del mRNA. Sin embargo, la lámina A se sintetiza como un precursor inmaduro de 664 aminoácidos denominado **prelámina A**, la cual deberá sufrir

una serie de **modificaciones postraduccionales** (1) para ser activa (Figura 2):

- 1- En primer lugar interviene una **farnesiltransferasa**, la cual reconoce motivos -CaaX (cisteína, dos aminoácidos alifáticos y un aminoácido cualquiera) carboxiterminales. Este enzima farnesila la cisteína del extremo -CSIM (cisteína, serina, isoleucina, metionina) carboxiterminal de la prelámina (6). Esta modificación pertenece al grupo de las **prenilaciones**, que consisten en la adición de un grupo lipídico, principalmente farnesilo y geranil-geranilo, que dota a la molécula de una región lipofílica y permite su migración a distintas localizaciones celulares, como la membrana nuclear (7).
- 2- Una proteasa (principalmente **ZMPSTE24**, aunque puede intervenir RCE1) rompe los últimos tres residuos (-SIM), resultando en un extremo carboxiterminal conformado por una cisteína. A continuación, una isoprenilcisteína-carboxil-metiltransferasa (ICMT) cataliza la carboximetilación de esta cisteína carboxiterminal.
- 3- Finalmente, la misma proteasa **ZMPSTE24** escinde los 15 últimos residuos, disociándose el extremo farnesilado y carboximetilado.

La **lámina nuclear** contribuye a mantener la estructura del núcleo celular e interviene en la regulación de la expresión génica (8). En íntimo contacto con la lámina se encuentran las **proteínas asociadas a las láminas**, entre las que se incluyen las proteínas LAP-2 y SUN1, que podrían actuar como reguladores de la expresión de determinados genes (9).

2. BASES MOLECULARES DE LA PROGERIA

i. La mutación

Se han descrito más de 400 mutaciones relacionadas con la progeria (6), sin embargo, el 90% de los casos se deben a la sustitución de una citosina por una timina en la posición 1824 del gen (C1824T) (9). Se trata de una mutación silenciosa, pues da lugar al cambio de un codón GGC por un codón GGT, codificando ambos para la glicina (G608G). La mutación se localiza en el exón 11, por lo que únicamente la lámina A se ve afectada, al carecer la lámina C de los dos últimos exones del gen.

ii. Consecuencia de la mutación en los pacientes con progeria

La consecuencia de esta mutación es la aparición de un nuevo sitio de *splicing* en el exón 11 que omite los 50 últimos aminoácidos del mismo. Dentro de este fragmento perdido se encuentra la secuencia específicamente reconocida por la proteasa ZMPSTE24 (10). El motivo -CaaX, sin embargo, está conservado, por lo que los procesos de farnesilación y carboximetilación descritos para la proteína salvaje se llevan a cabo normalmente. El resultado es el acúmulo de una forma aberrante de prelámina A permanentemente farnesilada y carboximetilada, conocida como **Progerina** (11) (Figura 2).

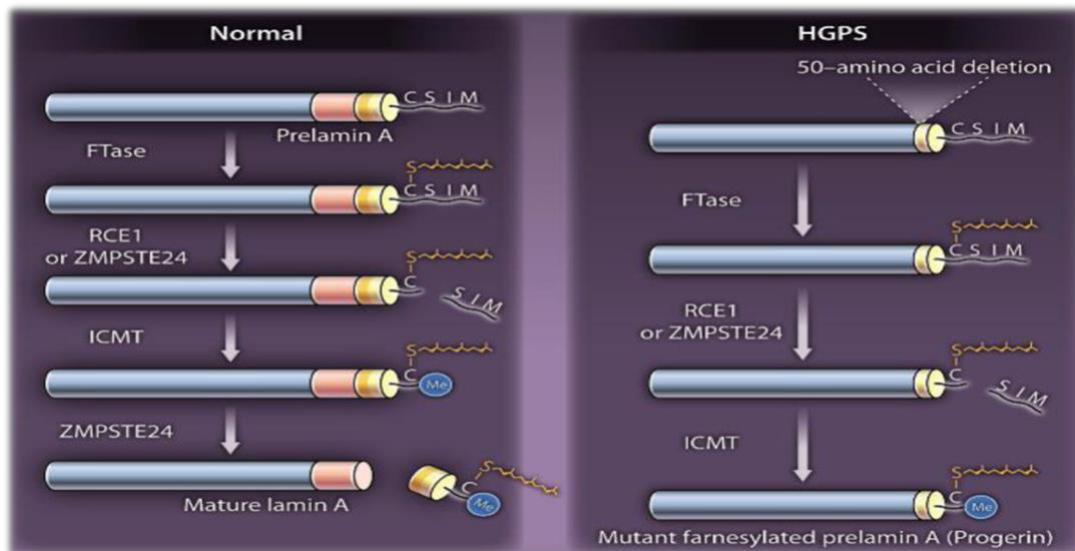


Figura 2. Procesamiento normal y aberrante de la forma inmadura de la lámina A. A la izquierda de la imagen, representación esquemática del procesamiento normal de la prelámina A tipo salvaje. A la derecha, representación del procesamiento aberrante de la forma inmadura de la lámina A mutada en la progeria. *HGPS*: progeria de Hutchinson-Gilford. *FTase*: farnesiltransferasa; *CSIM*: cisteína-serina-isoleucina-metionina; *RCE1* y *ZMPSTE24*: proteasas; *ICMT*: isoprenilcisteína-carboxil-metiltransferasa. En color rojo y naranja, el fragmento de 50 aminoácidos perdidos debido al *splicing* aberrante que contiene la secuencia de reconocimiento (naranja) por la proteasa *ZMPSTE24*. En amarillo, los 15 aminoácidos terminales eliminados por *ZMPSTE24*, que persisten en la Progerina. Como una línea amarilla en zig-zag, grupo farnesilo. Círculo azul: grupo metilo. Modificado de (11).

iii. Mecanismos moleculares implicados en la progeria

a. **Disrupción de la estructura nuclear**

La **Progerina** se acumula en la periferia nuclear y provoca una disrupción de la normal disposición de la lámina, llevando a la aparición de **invaginaciones** y anomalías en la estructura del núcleo celular (6) (Figura 3). Es la farnesilación persistente de la Progerina la que, por las propiedades lipofílicas del grupo farnesilo, favorece la interacción de esta forma mutada de la lámina A con la membrana nuclear, llevando a su acúmulo (10).

b. **Alteración del transporte nuclear**

La alteración más conocida es la disminución de la **transportina nuclear 1 (TNPO1)** o **importina β2** en las células de progeria. En el descenso de TNPO1 se ha implicado a la **N-acetiltransferasa 10 (NAT10)**, que estabiliza los microtúbulos citoplasmáticos, los cuales secuestran a la TNPO1 fuera del núcleo (12).

c. **Disfunción del nucleoesqueleto y alteraciones de la polaridad celular**

Existe una disfunción de las proteínas que intervienen en la adaptación a los estímulos mecánicos, la cimentación y el movimiento nuclear, entre las que se encuentra el complejo **Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton (LINC)** de la envoltura nuclear (9). Algunos estudios muestran un **acúmulo patológico de la proteína SUN1** en las células de progeria. Su ausencia en ratones knock-out y en células *in vitro* deficitarias

restaura la estructura nuclear y disminuye la morbimortalidad (13). Además, SUN1 se une a los microtúbulos y fija el núcleo celular, dificultando la movilización del mismo. Esto da lugar a una deficiente adquisición de la polaridad normal de las células en los tejidos (14).

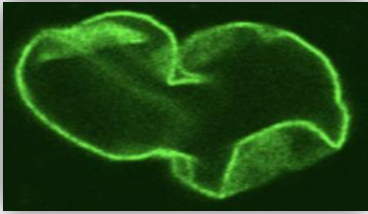


Figura 3. Fotografía del núcleo de una célula progeroide tomada con microscopía óptica de fluorescencia. La imagen representa el núcleo celular de una célula progeroide. La Progerina se ha marcado con proteína verde fluorescente (GFP). Obsérvese la alteración morfológica, con las características invaginaciones que presentan los núcleos de las células progeroides. Tomado de (10).

d. Inestabilidad genómica y alteración de los sistemas de reparación del DNA

En las células de los pacientes de progeria se han encontrado distintos signos de **inestabilidad genómica**, como un incremento en el marcador γ H2AX (15) o una mayor tasa de lesiones del DNA, en concreto, de roturas de doble cadena (16). Además, existe una deficiente reparación de estas lesiones (17).

La **deficiente reparación de errores del DNA** se ha relacionado con la disfunción de distintas proteínas que intervienen en este proceso. Un ejemplo es la quinasa **Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM)**, fundamental para fosforilar proteínas diana que intervienen en la reparación de errores del DNA, como p53. Se ha evidenciado que esta proteína se encuentra permanentemente activada en los pacientes con progeria (17).

Un segundo ejemplo es el de la proteína **poli-ADP ribosa polimerasa 1 (PARP1)** que, por un lado, favorece la reparación de roturas del DNA de cadena sencilla y, por otro, inhibe la reparación por unión de extremos no homólogos. Su expresión está disminuida en la progeria, lo cual aumenta el empleo de la segunda vía, mucho más errática (18).

Otros ejemplos de proteínas implicadas en la reparación del DNA que están disminuidas en la progeria son la **proteína 1 de unión a p53 (P53BP1)** o la proteína **RAD51** (17). Finalmente, se ha encontrado un acúmulo aberrante de la proteína **Xeroderma Pigmentosum grupo A (XPA)** a nivel de las roturas de doble cadena, el cual podría interferir con la reparación del DNA, puesto que el bloqueo de su expresión por medio de RNA de interferencia tiene un efecto beneficioso en las células progeroides (19).

e. Cambios epigenéticos y organización de la cromatina

En líneas generales, las células de progeria muestran una **disminución de la heterocromatina**, especialmente la asociada a la lámina (16). Se han descrito alteraciones en el patrón de metilación, acetilación y desacetilación. En primer lugar, los **cambios en el patrón de metilación**, secundarios a la presencia de Progerina, alteran la compartimentalización de los cromosomas y provocan una pérdida de la heterocromatina

periférica (20). En algunas regiones se ha observado una pérdida del marcador de heterocromatina H3K27me3 (triple metilación del residuo de lisina en posición 27 de la Histona 3), responsable del empaquetamiento de la cromatina. Esta pérdida se ha asociado a una inactivación de la proteína encargada de llevar a cabo dicha trimetilación, la Histona-lisina metiltransferasa 2 (EZH2), por parte de la Progerina (20). Se ha descrito también una disminución de marcadores de represión como H3K9me3 y otras proteínas asociadas, como HP1 α (16), y un incremento de H4K20me3 (9).

En segundo lugar, tanto la **acetilación** como la **deacetilación** de histonas se pueden ver alteradas en la progeria (16). Como ejemplo de la segunda, se ha encontrado que **NuRD**, un complejo multidominio con función deacetilasa de histonas, puede estar alterada en las células progeroides (21). Otra familia de enzimas con función deacetilasa alteradas en la progeria son las **sirtuinas (SIRT)**. **SIRT1** necesita unirse a la lámina A para ser activa, interfiriendo la Progerina con su normal función (22). **SIRT6** es una proteína pro-longevidad con función deacetilasa que interviene, además, en otros muchos procesos celulares, entre los que se encuentran la activación de PARP1 para la reparación del DNA (23). Además, SIRT6 forma un complejo con el factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide (NRF2) e interviene en la respuesta antioxidante (24).

Finalmente, se han encontrado alteraciones de otras familias de proteínas asociadas a la cromatina en las células de progeria. Algunos ejemplos son la **proteína 2 α asociada a la lámina (LAP2 α)** (25) o el **factor de barrera a la autointegración (BAF)** (26).

f. Alteraciones en la expresión génica

Algunos de los genes cuya expresión se encuentra más afectada son los genes de los factores de transcripción y los de las proteínas de la matriz extracelular (6). Entre los primeros destacan los **Polycomb Group (PcG)**, cuya función podría estar alterada debido a que su correcta localización nuclear y acción represora de la expresión génica dependen de su unión a las láminas de tipo A y C, que están alteradas en la progeria (27). Otros ejemplos son (9) la **proteína del retinoblastoma (pRb)**, la **proteína 1 inhibidora del crecimiento (ING1)**, la **proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP1)** y algunos factores relacionados con la diferenciación celular y la respuesta inflamatoria, como la vía Notch, Wnt- β catenina o NF κ β , los cuales se desarrollarán más adelante.

g. Acortamiento de los telómeros

En condiciones normales, las láminas de tipo A interactúan con el **factor 2 de unión a repeticiones teloméricas (TRF2)** y contribuyen a la protección de los extremos del DNA,

impidiendo que estos sean reconocidos como roturas del DNA de doble cadena. La Progerina, por el contrario, no interactúa con TRF2 y da lugar a una disminución de sus niveles, lo que lleva a una inestabilidad y acortamiento telomérico acelerados (28), junto a una desprotección que es interpretada como rotura y erróneamente reparada, dando lugar a fusiones y reordenamientos aberrantes (17). De manera inversa, se ha observado que la inducción de un acortamiento y disfunción telomérica en células *in vitro* provoca un aumento de los niveles de Progerina (29). Por el contrario, la sobreexpresión de **telomerasa** en estas mismas células reduce las concentraciones de Progerina (17).

La disfunción telomérica provocada por la Progerina conlleva la expresión de unos **RNAs no codificantes teloméricos (tncRNAs)** (30), que activan señales de respuesta al daño del DNA como p53, las cuales eventualmente contribuyen a la senescencia celular y al daño mitocondrial, en lo que se ha denominado el “**eje telómero-p53-mitocondria**” (9).

h. Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

Las células de progeria presentan una morfología mitocondrial aberrante, con un tamaño aumentado y numerosas fragmentaciones (16). Se ha hallado una disminución de la expresión de varios de los enzimas que participan en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, dando lugar a una dependencia de la vía glucolítica para la obtención de energía, generándose una cantidad de ATP significativamente menor (31).

También se ha comprobado que las células progeroides generan una mayor cantidad de **especies reactivas de oxígeno (ROS)** (16). Además, presentan alteraciones en algunas de las proteínas que intervienen en la eliminación de estas ROS, como el **factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide (NRF2)** (32) o el **coactivador 1 α del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PCG1 α)**. Este último promueve la síntesis de nuevas mitocondrias en sustitución de aquellas dañadas y activa la vía de NRF2 para disminuir el estrés oxidativo (33). Recientemente se ha hallado también una disminución de la eliminación de ROS por los peroxisomas, con una hipoactividad del enzima **catalasa**, en las células de progeria (34).

Finalmente, se ha encontrado una disminución del **receptor tipo 3 del ácido lisofosfatídico (LPA3)**. La unión del ácido lisofosfatídico (LPA) a LPA3 promueve la expresión de varios genes con función antioxidante, entre ellos NRF2. Las células de progeria muestran una elevada degradación lisosomal de LPA3 (35).

i. Alteraciones durante la mitosis

El acúmulo de Progerina lleva a un defecto en la migración del material genético durante la mitosis. Se ha descrito también un deficiente ensamblaje de la envoltura nuclear y los

componentes de la lámina tras la división celular, debido a su secuestro en el retículo endoplásmico durante la mitosis (36). Además, se ha hallado una mayor tasa de errores durante el proceso de recombinación homóloga de los cromosomas (16).

j. Senescencia acelerada

La presencia de Progerina lleva a un mal funcionamiento de la maquinaria de replicación del DNA. Un ejemplo de ello es el secuestro del **antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA)**, un cofactor de la polimerasa δ , por la Progerina (37). Esto aumenta la tasa de errores y activa el **factor de transcripción p53** quien, a su vez, activa a otros factores como **p21**, que bloquean de la transcripción de genes esenciales para la división celular, entrando la célula en un estado de **senescencia precoz** (16). Recientemente, un estudio ha descrito la importancia del equilibrio entre **dos isoformas de p53: $\Delta 133p53$ y $p53\beta$** , que inhiben y activan, respectivamente, la entrada en el estado de senescencia (38).

Como se ha mencionado previamente (sección f), la alteración de la **proteína del retinoblastoma (Rb)**, la cual es liberada desde la periferia nuclear al nucleoplasma debido a la pérdida de lámina A sana, favorece la entrada en un estado de senescencia celular prematura, debido a su rol inhibitor sobre algunos factores de transcripción (21).

k. Depleción del reservorio de células madre mesenquimales

Se ha observado que mutaciones en el gen *LMNA* dan lugar a una alteración de algunas vías de diferenciación celular, afectando a la renovación tisular. Un primer ejemplo es la hiperactivación de la **vía de diferenciación a través de Notch**, dando lugar a una prematura y excesiva progresión de las MSCs hacia células diferenciadas, contribuyendo así a la depleción de la reserva de células con potencial autorrenovable (39).

Otras ejemplos son la alteración de la **vía de señalización de Wnt- β -catenina** (21) o la disfunción del **receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**. La alteración de este último daría lugar a una deficiente proliferación epidérmica durante la reparación tisular (40). Además, las ya mencionadas alteraciones en la polaridad (sección c) dificultarían la renovación celular desde los estratos más profundos del tejido (14).

l. Exacerbación de la respuesta inflamatoria

El estado proinflamatorio hallado en la progeria se ha relacionado con una hiperactivación de algunas vías proinflamatorias como la vía del **factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B)** (41) o la **señal transductora y activadora de proteínas de transcripción de las janus-quininas (JAK-STAT)** (42).

m. Homeostasis proteica

La vía de señalización de la **diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)** regula numerosos procesos celulares en respuesta a estímulos hormonales y nutricionales (43). Entre ellos se encuentra la regulación de la homeostasis proteica por medio del proceso de **autofagia**, el cual se encuentra alterado en la progeria (44,45).

Las células progeroides muestran, además, alteraciones en el **sistema de chaperonas** y una menor **degradación proteica proteosómica**. Se ha hallado una disminución en los niveles de algunas de las proteínas que intervienen en estas vías, como las **proteínas de choque térmico (Hsp70, 90 y 27)**, así como en las **proteínas de la familia BAG** (44). En conjunto, esta deficiente actividad proteolítica contribuiría al acúmulo de Progerina, así como de otras proteínas, con un efecto deletéreo sobre la homeostasis celular.

n. Disfunción metabólica

Se ha descrito una disfunción del eje somatotropo en los modelos murinos de progeria, consistente en una disminución de los niveles de **factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)** (46). Esto tiene un efecto deletéreo, provocando un envejecimiento acelerado.

Por otro lado se encuentra la desregulación del **metabolismo hidrocarbonado** ya descrita, con una mayor la producción de ROS y una menor síntesis de ATP (31). El déficit de ATP, junto con un desequilibrio en la relación fosfato/pirofosfato, en detrimento de este último, podrían favorecer la calcificación de los vasos de los pacientes con progeria, ya que el pirofosfato es un potente inhibidor de la calcificación vascular (47).

Por último, estudios en ratones han revelado una alteración en el **metabolismo lipídico**, con una reducción de los niveles de ácidos biliares, los cuales se cree que podrían intervenir en la regulación metabólica o la respuesta inflamatoria (48,49).

o. Otras alteraciones

- **Láminas y miRNA:** algunos miRNA hiperexpresados en la progeria son el **miR-1**, que interacciona con IGF1 e interfiere con la correcta función del eje somatotropo (46) o el **miR-29**, que lleva a una activación de p53 en respuesta al daño del DNA (50).
- **Alteraciones en procesos de fosforilación:** recientemente se han descrito alteraciones en la proteína quinasa dependiente de ciclina tipo 1 (CDK1) (51) o la caseína quinasa 2 (CK2) (52), las cuales intervienen en procesos de fosforilación.
- **Alteraciones nucleolares y ribosomales:** se ha descrito un aumento del tamaño nucleolar en las células progeroides, lo cual se correlaciona con un incremento en la transcripción del DNA ribosómico (rDNA), así como con un aumento de la actividad de la maquinaria traduccional de síntesis proteica. La demanda energética que esta

síntesis proteica supone tendría efectos negativos sobre el metabolismo celular (53).

- **El papel de la vitamina D y su receptor (VDR):** se ha evidenciado una disminución de la expresión del receptor de vitamina D (VDR) subsecuente al aumento de Progerina. De manera inversa, ratones knock-out para el VDR desarrollan un fenotipo progeroide. La interacción vitamina D-VDR inhibiría la expresión del gen *LMNA*, además de contribuir al funcionamiento de proteínas reparadoras del ADN como la proteína cáncer de mama 1 (BRCA1) o P53BP1 (54).
- **Cambios en la flora intestinal:** recientemente se ha descubierto una alteración de la microbiota fecal tanto en ratones como en humanos afectados de progeria. Esto se ha relacionado con un envejecimiento prematuro debido a la intervención de las bacterias intestinales en la regulación del metabolismo y la transformación de los ácidos biliares que, como ya se ha visto, se hallan disminuidos en la progeria (49).

En la **Figura 4** se representan esquemáticamente y de manera resumida los mecanismos moleculares anteriormente desarrollados.

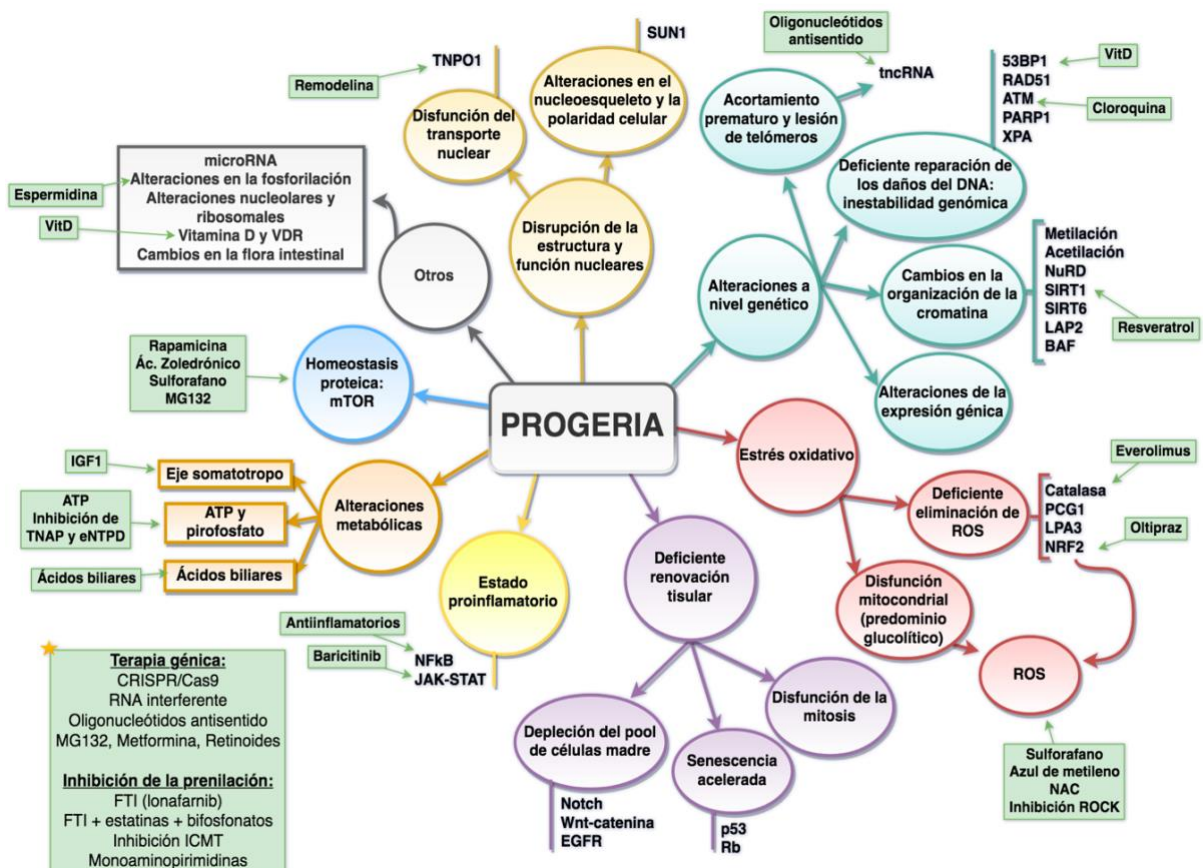


Figura 4. Representación esquemática de los mecanismos moleculares implicados en la progeria y potenciales armas terapéuticas. Se han agrupado artificialmente por colores los mecanismos moleculares estudiados como posibles participantes en el desarrollo del fenotipo progeroide característico. El recuadro verde señalado con una estrella recoge aquellas terapias cuya diana no se encuentra representada en el diagrama. Elaboración propia.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PROGERIA. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON EL ENVEJECIMIENTO NORMAL

Los pacientes con progeria desarrollan un amplio abanico de manifestaciones clínicas que llevan a una muerte prematura en la adolescencia, con el infarto agudo de miocardio como causa principal. La ausencia de signos y síntomas al nacimiento se ha asociado a que la prelámina A mutada únicamente se expresa en células diferenciadas, requiriendo tiempo para alcanzar un umbral a partir del cual se desarrolle el fenotipo completo. Por esta razón, las manifestaciones aparecen en torno al año de edad, con una detención del crecimiento y un desarrollo progresivo de las características clínicas típicas: alopecia, pérdida de grasa subcutánea, rigidez articular, osteoporosis, aterosclerosis y una facies típica caracterizada por una nariz afilada, ojos prominentes, microstomía y micrognatia, acompañados de palidez y prominencia del árbol venoso del macizo craneofacial (6).

La enfermedad afecta preferentemente a los **tejidos de origen mesenquimal** (óseo, muscular, cardiovascular y, en definitiva, todo el tejido conectivo). Esto concuerda con el hallazgo de una mayor concentración de Progerina en las células madre mesenquimales, seguidas de las células musculares lisas vasculares y los fibroblastos (55). Tejidos como el pulmonar, digestivo, hepático o renal apenas se ven afectados (6).

La similitud de las manifestaciones clínicas con las características propias del envejecimiento ha hecho de la progeria un modelo de estudio del proceso normal de senescencia celular y tisular. Muchas de las ya descritas vías que intervienen en la patogénia de la progeria están presentes también en las células senescentes sanas (40). Las células senescentes normales paulatinamente aumentan sus niveles de progerina debido a una progresiva utilización del sitio de *splicing* alternativo que da lugar a la forma de prelámina A aberrante (29). Sin embargo, algunas manifestaciones típicas de los individuos añosos no se desarrollan en la progeria. Algunos ejemplos son la enfermedad renal crónica, la diabetes o las cataratas (16,55), pero, sin duda, lo más destacable es el efecto protector contra la carcinogénesis y la inexistencia de clínica neurológica.

a. Progeria y cáncer.

Paradójicamente, a pesar de la inestabilidad genómica que caracteriza a las células progeroides, el desarrollo de cáncer en estos pacientes es extremadamente raro (17). El mecanismo protector se ha relacionado con la hiperactivación de p53, el rápido acortamiento de los telómeros, la deficiente capacidad proliferativa o la depleción de células madre pluripotentes y su precoz conversión en células senescentes. Se ha especulado también que la lámina A, al expresarse únicamente en células diferenciadas, podría impedir la regresión hacia el estado indiferenciado propio de las células tumorales

(4). Por otro lado, se ha relacionado la disfunción de la matriz extracelular existente en la progeria con una menor invasividad tumoral (56). Finalmente, se ha hallado una hiperactividad de la **proteína bromodominio 4 (BRD4)** en las células progeroides, la cual interfiere con el proceso de desdiferenciación y transformación maligna que acontece durante la carcinogénesis (57). A pesar de todo, puede que la ausencia de tumorogénesis se deba, en realidad, a la corta esperanza de vida de estos enfermos (9).

b. Ausencia de síntomas neurológicos.

A nivel celular, los estudios en iPSCs muestran una producción muy baja de Progerina y una ausencia del fenotipo progeroide en las células neuronales (55). Esto se explica por una limitada expresión de la lámina A en las neuronas en condiciones normales debida al efecto represor de un micro RNA, el **miR-9**, restringido a este tejido. De hecho, se ha observado una regresión de las características progeroides mediante la inducción de la expresión ectópica del miR-9 en otras líneas celulares de modelos de progeria (58).

4. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Son múltiples las terapias que se están ensayando para atenuar las manifestaciones de esta enfermedad y prolongar la esperanza de vida de los enfermos (**Figura 4**).

a. TERAPIA GÉNICA

La identificación de la mutación causal ha permitido desarrollar estrategias específicamente dirigidas a la corrección del gen mutado.

- **Bloqueo del mRNA aberrante mediante RNA de interferencia (RNAi).** Ya en el año 2005 se empleó RNAi para bloquear el mRNA codificante para la Progerina y corregir así las manifestaciones de un modelo *in vitro* de fibroblastos de progeria, siendo una de las primeras estrategias de terapia génica ensayadas (59).
- **Terapias dirigidas al *splicing* aberrante.** Se han ensayado estrategias basadas en la utilización de **oligonucleótidos antisentido** para la omisión del sitio de *splicing* alternativo que da lugar a la forma aberrante de la prelámina A, con resultados prometedores en ratones (60).
- **Modificación génica con tecnología CRISPR/Cas9.** Se ha empleado esta tecnología en modelos murinos para introducir una mutación en los últimos exones del gen *Lmna*, impidiendo la síntesis de lámina A sin afectar a la lámina C. La carencia de lámina A y de su forma mutada aumenta la supervivencia y alivia las alteraciones fenotípicas en estos ratones (61).

b. REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PROGERINA

• **Inhibición de los procesos de prenilación**

Una de las primeras herramientas estudiadas fue el **lonafarnib**, un inhibidor de la Farnesiltransferasa (FTI), con resultados esperanzadores *in vitro*. Sin embargo, los resultados en ratones fueron más heterogéneos. El alcance del **lonafarnib** *in vivo* resultó ser limitado, existiendo, a pesar de su administración, niveles elevados de Progerina (11).

Posteriormente se llevó a cabo un ensayo clínico que incluía 25 pacientes. Los resultados fueron prometedores, aunque no permitieron obtener conclusiones en términos de morbilidad global y supervivencia (62). Recientemente, se ha publicado un estudio de cohortes que comparaba un grupo de pacientes tratados con **Lonafarnib** frente a otro sin tratamiento alguno, con resultados significativos en cuanto al aumento de supervivencia en el grupo tratado. Sin embargo, debido al diseño observacional y a la corta duración del seguimiento, se deberán confirmar estos resultados en estudios próximos (63).

Uno de los problemas hallados fue que la inhibición de la farnesilación ponía en marcha una prenilación alternativa de la prelámina mediante geranilgeranilación (11). Por ello, se trató de abordar el proceso de prenilación a otros niveles, empleando **estatinas** y **bifosfonatos**. Un ensayo con 37 pacientes comparó la eficacia de la combinación de **lonafarnib, pravastatina y zolendronato** con el tratamiento aislado con **lonafarnib** (64). Se observó una mejoría de la densidad ósea, pero no existieron diferencias significativas que recomendasen la adición de estas terapias al tratamiento con lonafarnib.

Otras terapias ensayadas han sido la **inhibición del enzima ICMT** (65), que lleva a cabo la segunda modificación de la prelámina, o el papel de las **monoaminopirimidinas** como potenciales inhibidores del proceso de prenilación (66).

• **Reducción de la expresión de Progerina**

El **factor de splicing rico en serina/arginina de tipo 1 (SRSF1)** interviene en el *splicing* alternativo del gen LMNA que acontece en las células progeroides. Recientemente se han descrito varios compuestos capaces de inhibir la transcripción de este factor, disminuyendo la producción de Progerina. Entre ellos se encuentran la **metformina** (67) o el **inhibidor del proteosoma MG132** (68). Por otro lado, pruebas *in vitro* han hallado un posible papel de los **retinoides** en la reducción de la expresión de Progerina a nivel del mRNA (69).

• **Aumento de la eliminación de Progerina**

Una de las primeras herramientas destinadas a este fin fue la inhibición de la vía mTOR por medio de la **rapamicina**. Estudios *in vitro* mostraron una reducción de los niveles de

Progerina tras la inhibición de mTOR debida a un mayor aclaramiento de la misma por medio del proceso de autofagia (43). El mismo efecto se logró con fármacos análogos de la rapamicina, como **everolimus** (70). En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase I/II en pacientes para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de **everolimus** y **lonafarnib** en el tratamiento de estos enfermos (71). Se ha descrito también una inhibición de mTOR por el **ácido zoledrónico** (72).

Otros compuestos que han demostrado aumentar la degradación de la Progerina son el ya mencionado **inhibidor del proteosoma MG132** (68) o el **sulforafano** (44), el cual además tiene un efecto antioxidante y reduce las roturas del DNA de las células progeroides.

c. TERAPIAS DIRIGIDAS A LOS MECANISMOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD

- **Restauración de la función mitocondrial y reducción del daño oxidativo.** Varios compuestos con poder antioxidante se han mostrado beneficiosos en los modelos *in vitro* de progeria. Entre ellos se encuentran la **N-acetilcisteína** (73) o el **azul de metileno** (33). La **activación de LPA3** mediante el uso de agonistas también ha demostrado reducir el daño oxidativo en células progeroides *in vitro* (35). Por otro lado, la activación de NRF2 con **Oltipraz** aumenta la respuesta antioxidante y reduce el estrés oxidativo tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* (32). Finalmente, se han descrito efectos beneficiosos en la inhibición de la **proteína quinasa asociada a Rho (ROCK)** para la restauración de la función mitocondrial (74) y en el tratamiento con **everolimus** para la restauración de la actividad del enzima catalasa (34).
- **Restauración del transporte nuclear.** La inhibición de NAT10 con la molécula **Remodelina** impide el secuestro de la transportina TNPO1 por los microtúbulos citoplasmáticos y mejora el transporte nuclear tanto *in vitro* (12) como *in vivo* (75).
- **Inhibición de las señales de daño del DNA teloméricas.** La inhibición del RNA no codificante telomérico (tncRNA) mediante oligonucleótidos antisentido ha demostrado mejorar la supervivencia de modelos de progeria tanto *in vitro* como *in vivo* (30).
- **Restauración del eje somatotropo.** La inoculación de **IGF-1 recombinante** demostró una disminución de la morbimortalidad en ratones progeroides (46).
- **ATP y reserva extracelular de pirofosfato.** La administración de ATP, junto con el aumento de la concentración de pirofosfato mediante la inhibición de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP) y de la ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa (eNTPD), han demostrado disminuir la calcificación vascular y aumentar la supervivencia en modelos murinos de progeria (47).
- **Inhibición de la respuesta inflamatoria.** La inhibición farmacológica de la vía de

señalización $\text{NF}\kappa\beta$ ha demostrado prolongar la supervivencia de ratones con progeria. Esto apunta a los **antiinflamatorios** como una posible herramienta terapéutica para el tratamiento de la progeria (41). Se han hallado también resultados beneficiosos *in vitro* con **baricitinib**, un inhibidor de las janus-quinasas 1 y 2 (JAK 1 y 2) (42).

- **Restauración de la función de SIRT1.** **Resveratrol** prolonga la supervivencia de ratones con progeria al aumentar la unión de SIRT1 a la prelámina A (22).
- **Activación de ATM.** Ensayos *in vitro* y en modelos murinos de progeria han encontrado un papel del antipalúdico **cloroquina** en la restauración de la función de ATM, recuperándose así la capacidad de respuesta al daño del DNA (76).
- **Vitamina D.** Su administración ha demostrado una reducción significativa de los niveles de Progerina y una mejoría del fenotipo de células progeroides *in vitro* (54).
- **Tratamiento dietético:** se han encontrado beneficios en una dieta **pobre en metionina**, así como en un aumento de la ingesta de **ácido fólico** (48) y en una dieta **rica en espermidina** (poliamina especialmente abundante en vegetales) (52).
- **Trasplante de microbiota fecal:** el trasplante de microbiota fecal de ratones sanos a ratones afectados de progeria provoca una mejoría en la morbimortalidad de estos (49).

CONCLUSIONES

La progeria continúa siendo una enfermedad devastadora a día de hoy. A falta de una explicación completa de los mecanismos que subyacen a esta patología, cada vez son más las teorías y los hallazgos que justifican las alteraciones observadas tanto a nivel molecular como celular y sistémico. Lejos aún de haber encontrado un tratamiento eficaz para la progeria, son muchos los compuestos que han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos, tanto *in vitro* como en modelos animales, pero que aún están pendientes de demostrar su eficacia en humanos. Los tratamientos ensayados hasta ahora en pacientes, a pesar de haber presentado efectos positivos, no han logrado una mejoría notable en términos de supervivencia. Por otro lado, el hecho de que muchas de las características moleculares y clínicas sean comunes a la progeria y a la senescencia normal hace de la primera un modelo excelente para comprender los mecanismos del envejecimiento y desarrollar potenciales terapias para el tratamiento de algunas de las enfermedades propias de la vejez, como la aterosclerosis, la osteoporosis o la artrosis.

REFERENCIAS

1. Ahmed MS, Ikram S, Bibi N, Mir A. Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):4417-27.
2. PRF-By-the-Numbers_-July2019-1.pdf [Internet]. [citado 2 de enero de 2020]. Disponible en:

https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/08/PRF-By-the-Numbers_-July2019-1.pdf

3. The Progeria Research Foundation | Together, We Will Find the Cure! [Internet]. The Progeria Research Foundation. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.progeriaresearch.org/>
4. Schreiber KH, Kennedy BK. When Lamins Go Bad: Nuclear Structure and Disease. *Cell*. 2013;152(6):1365-75.
5. Worman HJ. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol*. 2012;226(2):316-25.
6. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017;33:18-29.
7. Wang M, Casey PJ. Protein prenylation: unique fats make their mark on biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(2):110-22.
8. Zheng X, Hu J, Yue S, Kristiani L, Kim M, Sauria M, et al. Lamins Organize the Global Three-Dimensional Genome from the Nuclear Periphery. *Mol Cell*. 2018;71(5):802-815.e7.
9. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson–Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell*. 2013;12(4):533-43.
10. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: A Paradigm for Translational Medicine. *Cell*. 2014;156(3):400-7.
11. Young SG, Yang SH, Davies BSJ, Jung H-J, Fong LG. Targeting Protein Prenylation in Progeria. *Sci Transl Med*. 2013;5(171):171ps3.
12. Larrieu D, Viré E, Robson S, Breusegem SY, Kouzarides T, Jackson SP. Inhibition of the acetyltransferase NAT10 normalizes progeric and aging cells by rebalancing the Transportin-1 nuclear import pathway. *Sci Signal* [Internet]. 2018 [citado 6 de diciembre de 2019];11(537). Disponible en: <https://stke.sciencemag.org/content/11/537/eaar5401>
13. Chen C-Y, Chi Y-H, Mutalif RA, Starost MF, Myers TG, Anderson SA, et al. Accumulation of the Inner Nuclear Envelope Protein Sun1 Is Pathogenic in Progeric and Dystrophic Laminopathies. *Cell*. 2012;149(3):565-77.
14. Chang W, Wang Y, Luxton GWG, Östlund C, Worman HJ, Gundersen GG. Imbalanced nucleocytoplasmic connections create common polarity defects in progeria and physiological aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116(9):3578-83.
15. Miller JD, Ganat YM, Kishinevsky S, Bowman RL, Liu B, Tu EY, et al. Human iPSC-Based Modeling of Late-Onset Disease via Progerin-Induced Aging. *Cell Stem Cell*. 2013;13(6):691-705.
16. Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(10):595-609.
17. Gonzalo S, Kreienkamp R. DNA repair defects and genome instability in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;34:75-83.
18. Zhang H, Xiong Z-M, Cao K. Mechanisms controlling the smooth muscle cell death in progeria via down-regulation of poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(22):E2261-70.
19. Liu Y, Wang Y, Rusinol AE, Sinensky MS, Liu J, Shell SM, et al. Involvement of Xeroderma Pigmentosum Group A (XPA) in Progeria Arising from Defective Maturation of Prelamin A. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2008;22(2):603-11.
20. McCord RP, Nazario-Toole A, Zhang H, Chines PS, Zhan Y, Erdos MR, et al. Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA–lamin A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome Res*. 2013;23(2):260-9.
21. Serebryanny L, Misteli T. Protein sequestration at the nuclear periphery as a potential regulatory mechanism in premature aging. *J Cell Biol*. 2018;217(1):21-37.
22. Liu B, Ghosh S, Yang X, Zheng H, Liu X, Wang Z, et al. Resveratrol Rescues SIRT1-Dependent Adult Stem Cell Decline and Alleviates Progeroid Features in Laminopathy-Based Progeria. *Cell Metab*. 2012;16(6):738-50.
23. Ghosh S, Liu B, Wang Y, Hao Q, Zhou Z. Lamin A Is an Endogenous SIRT6 Activator and

- Promotes SIRT6-Mediated DNA Repair. *Cell Rep.* 2015;13(7):1396-406.
24. Gorbunova V, Rezazadeh S, Seluanov A. Dangerous Entrapment for NRF2. *Cell.* 2016;165(6):1312-3.
 25. Gesson K, Rescheneder P, Skoruppa MP, von Haeseler A, Dechat T, Foisner R. A-type lamins bind both hetero- and euchromatin, the latter being regulated by lamina-associated polypeptide 2 alpha. *Genome Res.* 2016;26(4):462-73.
 26. Loi M, Cenni V, Duchi S, Squarzone S, Lopez-Otin C, Foisner R, et al. Barrier-to-Autointegration Factor (BAF) involvement in prelamin A-related chromatin organization changes. *Oncotarget.* 2015;7(13):15662-77.
 27. Cesarini E, Mozzetta C, Marullo F, Gregoret F, Gargiulo A, Columbaro M, et al. Lamin A/C sustains PcG protein architecture, maintaining transcriptional repression at target genes. *J Cell Biol.* 2015;211(3):533-51.
 28. Wood AM, Danielsen JMR, Lucas CA, Rice EL, Scalzo D, Shimi T, et al. TRF2 and lamin A/C interact to facilitate the functional organization of chromosome ends. *Nat Commun [Internet].* 2014 [citado 13 de enero de 2020];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4235626/>
 29. Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhafer JE, Olive M, Erdos MR, et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2833-44.
 30. Aguado J, Sola-Carvajal A, Cancila V, Revêchon G, Ong PF, Jones-Weinert CW, et al. Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *Nat Commun.* 2019;10(1):1-11.
 31. Rivera-Torres J, Acín-Perez R, Cabezas-Sánchez P, Osorio FG, Gonzalez-Gómez C, Megias D, et al. Identification of mitochondrial dysfunction in Hutchinson–Gilford progeria syndrome through use of stable isotope labeling with amino acids in cell culture. *J Proteomics.* 2013;91:466-77.
 32. Kubben N, Zhang W, Wang L, Voss TC, Yang J, Qu J, et al. Repression of the Antioxidant NRF2 Pathway in Premature Aging. *Cell.* 2016;165(6):1361-74.
 33. Xiong Z, Choi JY, Wang K, Zhang H, Tariq Z, Wu D, et al. Methylene blue alleviates nuclear and mitochondrial abnormalities in progeria. *Aging Cell.* 2016;15(2):279-90.
 34. Mao X, Bharti P, Thaivalappil A, Cao K. Peroxisomal abnormalities and catalase deficiency in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Aging [Internet].* 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/102941/text>
 35. Chen W-M, Chiang J-C, Lin Y-C, Lin Y-N, Chuang P-Y, Chang Y-C, et al. Lysophosphatidic acid receptor LPA3 prevents oxidative stress and cellular senescence in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Aging Cell.* 2020;19(1):e13064.
 36. Eisch V, Lu X, Gabriel D, Djabali K. Progerin impairs chromosome maintenance by depleting CENP-F from metaphase kinetochores in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(17):24700-18.
 37. Hilton BA, Liu J, Cartwright BM, Liu Y, Breitman M, Wang Y, et al. Progerin sequestration of PCNA promotes replication fork collapse and mislocalization of XPA in laminopathy-related progeroid syndromes. *FASEB J.* 2017;31(9):3882-93.
 38. von Muhlinen N, Horikawa I, Alam F, Isogaya K, Lissa D, Vojtesek B, et al. p53 isoforms regulate premature aging in human cells. *Oncogene.* 2018;37(18):2379-93.
 39. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing. *Nat Cell Biol.* 2008;10(4):452-9.
 40. Aliper AM, Csoka AB, Buzdin A, Jetka T, Roumiantsev S, Moskalev A, et al. Signaling pathway activation drift during aging: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome fibroblasts are comparable to normal middle-age and old-age cells. *Aging.* 2015;7(1):26-37.
 41. Osorio FG, Bárcena C, Soria-Valles C, Ramsay AJ, de Carlos F, Cobo J, et al. Nuclear lamina defects cause ATM-dependent NF-κB activation and link accelerated aging to a systemic inflammatory response. *Genes Dev.* 2012;26(20):2311-24.
 42. Liu C, Arnold R, Henriques G, Djabali K. Inhibition of JAK-STAT Signaling with Baricitinib

- Reduces Inflammation and Improves Cellular Homeostasis in Progeria Cells. *Cells* [Internet]. 2019 [citado 21 de marzo de 2020];8(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829898/>
43. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, Mazzulli JR, Erdos MR, Krainc D, et al. Rapamycin Reverses Cellular Phenotypes and Enhances Mutant Protein Clearance in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome Cells. *Sci Transl Med*. 2011;3(89):89ra58–89ra58.
 44. Gabriel D, Roedl D, Gordon LB, Djabali K. Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson–Gilford progeria fibroblasts. *Aging Cell*. 2015;14(1):78–91.
 45. Chiarini F, Evangelisti C, Cenni V, Fazio A, Paganelli F, Martelli AM, et al. The Cutting Edge: The Role of mTOR Signaling in Laminopathies. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):847.
 46. Mariño G, Ugalde AP, Fernández AF, Osorio FG, Fueyo A, Freije JMP, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(37):16268–73.
 47. Villa-Bellosta R. ATP-based therapy prevents vascular calcification and extends longevity in a mouse model of Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116(47):23698–704.
 48. Bárcena C, Quirós PM, Durand S, Mayoral P, Rodríguez F, Caravia XM, et al. Methionine Restriction Extends Lifespan in Progeroid Mice and Alters Lipid and Bile Acid Metabolism. *Cell Rep*. 2018;24(9):2392–403.
 49. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, Garabaya C, Durand S, Rodríguez F, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med*. 2019;25(8):1234–42.
 50. Ugalde AP, Ramsay AJ, de la Rosa J, Varela I, Mariño G, Cadiñanos J, et al. Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53. *EMBO J*. 2011;30(11):2219–32.
 51. Moiseeva O, Lopes-Paciencia S, Huot G, Lessard F, Ferbeyre G. Permanent farnesylation of lamin A mutants linked to progeria impairs its phosphorylation at serine 22 during interphase. *Aging*. 2016;8(2):366–81.
 52. Ao Y, Zhang J, Liu Z, Qian M, Li Y, Wu Z, et al. Lamin A buffers CK2 kinase activity to modulate aging in a progeria mouse model. *Sci Adv*. 2019;5(3):eaav5078.
 53. Buchwalter A, Hetzer MW. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. *Nat Commun* [Internet]. 2017 [citado 17 de enero de 2020];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577202/>
 54. Kreienkamp R, Croke M, Neumann MA, Bedia-Diaz G, Graziano S, Dusso A, et al. Vitamin D receptor signaling improves Hutchinson–Gilford progeria syndrome cellular phenotypes. *Oncotarget*. 2016;7(21):30018–31.
 55. Zhang J, Lian Q, Zhu G, Zhou F, Sui L, Tan C, et al. A Human iPSC Model of Hutchinson Gilford Progeria Reveals Vascular Smooth Muscle and Mesenchymal Stem Cell Defects. *Cell Stem Cell*. 2011;8(1):31–45.
 56. Rosa J de la, Freije JMP, Cabanillas R, Osorio FG, Fraga MF, Fernández-García MS, et al. Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion. *Nat Commun*. 2013;4(1):1–9.
 57. Fernandez P, Scaffidi P, Markert E, Lee J-H, Rane S, Misteli T. Transformation resistance in a premature aging disorder identifies a tumor-protective function of BRD4. *Cell Rep*. 2014;9(1):248–60.
 58. Nissan X, Blondel S, Navarro C, Maury Y, Denis C, Girard M, et al. Unique Preservation of Neural Cells in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome Is Due to the Expression of the Neural-Specific miR-9 MicroRNA. *Cell Rep*. 2012;2(1):1–9.
 59. Huang S, Chen L, Libina N, Janes J, Martin GM, Campisi J, et al. Correction of cellular phenotypes of Hutchinson–Gilford Progeria cells by RNA interference. *Hum Genet*. 2005;118(3):444–50.
 60. Osorio FG, Navarro CL, Cadiñanos J, López-Mejía IC, Quirós PM, Bartoli C, et al. Splicing-Directed Therapy in a New Mouse Model of Human Accelerated Aging. *Sci Transl Med*.

2011;3(106):106ra107-106ra107.

61. Santiago-Fernández O, Osorio FG, Quesada V, Rodríguez F, Basso S, Maeso D, et al. Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nat Med.* 2019;25(3):423-6.
62. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberg DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(41):16666-71.
63. Gordon LB, Shappell H, Massaro J, D’Agostino RB, Brazier J, Campbell SE, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *JAMA.* 2018;319(16):1687-95.
64. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, D’Agostino RB, Shappell H, Gerhard-Herman M, et al. Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *Circulation.* 2016;134(2):114-25.
65. Ibrahim MX, Sayin VI, Akula MK, Liu M, Fong LG, Young SG, et al. Targeting Isoprenylcysteine Methylation Ameliorates Disease in a Mouse Model of Progeria. *Science.* 2013;340(6138):1330-3.
66. Blondel S, Egesipe A-L, Picardi P, Jaskowiak A-L, Notarnicola M, Ragot J, et al. Drug screening on Hutchinson Gilford progeria pluripotent stem cells reveals aminopyrimidines as new modulators of farnesylation. *Cell Death Dis.* 2016;7(2):e2105-e2105.
67. Egesipe A-L, Blondel S, Lo Cicero A, Jaskowiak A-L, Navarro C, Sandre-Giovannoli AD, et al. Metformin decreases progerin expression and alleviates pathological defects of Hutchinson–Gilford progeria syndrome cells. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016;2:16026.
68. Harhour K, Navarro C, Depetris D, Mattei M, Nissan X, Cau P, et al. MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation. *EMBO Mol Med.* 2017;9(9):1294-313.
69. Kubben N, Brimacombe KR, Donegan M, Li Z, Misteli T. A high-content imaging-based screening pipeline for the systematic identification of anti-progeroid compounds. *Methods San Diego Calif.* 2016;96:46-58.
70. DuBose AJ, Lichtenstein ST, Petrash NM, Erdos MR, Gordon LB, Collins FS. Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):4206-11.
71. Phase I/II Trial of Everolimus in Combination With Lonafarnib in Progeria - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 21 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579044>
72. Misra J, Mohanty ST, Madan S, Fernandes JA, Hal Ebetino F, Russell RGG, et al. Zoledronate Attenuates Accumulation of DNA Damage in Mesenchymal Stem Cells and Protects Their Function. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2016;34(3):756-67.
73. Richards SA, Muter J, Ritchie P, Lattanzi G, Hutchison CJ. The accumulation of un-repairable DNA damage in laminopathy progeria fibroblasts is caused by ROS generation and is prevented by treatment with N-acetyl cysteine. *Hum Mol Genet.* 2011;20(20):3997-4004.
74. Kang HT, Park JT, Choi K, Choi HJC, Jung CW, Kim GR, et al. Chemical screening identifies ROCK as a target for recovering mitochondrial function in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Aging Cell.* 2017;16(3):541-50.
75. Balmus G, Larrieu D, Barros AC, Collins C, Abrudan M, Demir M, et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging syndrome. *Nat Commun.* 2018;9(1):1-14.
76. Qian M, Liu Z, Peng L, Tang X, Meng F, Ao Y, et al. Boosting ATM activity alleviates aging and extends lifespan in a mouse model of progeria. *eLife [Internet].* [citado 21 de marzo de 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957528/>

ANEXO

LAMINOPATÍAS

Las **laminopatías** comprenden un amplio abanico de patologías relacionadas con la disfunción de las láminas (1,2) (**Tabla 1, Anexo**). La mayor parte de las laminopatías se deben a mutaciones del gen *LMNA*, teniendo los genes *LMNB1* y *LMNB2* un menor protagonismo en estas patologías (1). Asimismo, mutaciones en la maquinaria encargada de llevar a cabo las modificaciones postraduccionales de las láminas inmaduras, como la proteasa **ZMPSTE24**, también se asocian a laminopatías. De hecho, se han descrito formas adquiridas de estas laminopatías relacionadas con la administración de inhibidores de la proteasa en pacientes VIH, quienes desarrollan lipodistrofia y aterosclerosis precoz (3).

En la mayor parte de las **laminopatías** existe una pérdida de la integridad estructural del núcleo. Además, tienen una especial predisposición por afectar al tejido conectivo y de sostén, como el tejido muscular, óseo o cardiovascular, en los cuales las concentraciones de las láminas A y C son mayores. Esto se atribuye a la intervención de estas **láminas** en la adaptación celular a los estímulos mecánicos, promoviendo cambios epigenéticos destinados a aumentar la concentración de colágeno y la rigidez de la matriz celular (4).

Patologías del músculo estriado	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia muscular de cinturas. LMNA • Distrofia muscular de Emery-Dreifuss. LMNA, EDMD, SYNE1, SYNE 2, TMEM43, TMPO • Distrofia muscular congénita. LMNA • Miocardiopatía dilatada. LMNA, EDMD, SYNE1, SYNE 2, TMEM43, TMPO • Síndrome corazón-mano. LMNA
Lipodistrofias	<ul style="list-style-type: none"> • Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan. LMNA • Displasia mandibuloacral. LMNA, ZMPSTE24 • Lipodistrofia parcial adquirida o Síndrome de Barraquer-Simons. LMNB2 • Lipoatrofia generalizada, insulinorresistencia, esteatosis hepática y miocardiopatía. LMNA
Neuropatías	<ul style="list-style-type: none"> • Charcot-Marie-Tooth. LMNA • Leucodistrofia del adulto. LMNB1 • Ataxia espinocerebelosa tipo 8. SYNE1
Síndromes de envejecimiento prematuro	<ul style="list-style-type: none"> • Forma típica de Progeria de Hutchinson-Gilford. LMNA (G608G) • Formas atípicas de Progeria de Hutchinson-Gilford. LMNA (otras mutaciones) • Síndrome de Werner. LMNA • Dermopatía restrictiva. LMNA, ZMPSTE24 • Progeria de Néstor-Guillermo. BANF1 • Otros síndromes progeroides.
Osteopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Buschke-Ollendorff. LEMD3 • Mielorreostosis. LEMD3 • Displasia de Greenberg. LBR • Osteopoiquilosis. LEMD3
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalia de Pelguer-Huet. LBR • Artrogriposis. SYNE2

Tabla 1, Anexo. Clasificación de las laminopatías. La columna de la izquierda reúne los distintos grupos de laminopatías según el tejido afectado. A la derecha se muestran los nombres de las laminopatías y los genes responsables de cada una de ellas (en negrita). Elaboración propia.

REFERENCIAS ANEXO

1. Schreiber KH, Kennedy BK. When Lamins Go Bad: Nuclear Structure and Disease. *Cell*. 2013;152(6):1365-75.
2. Worman HJ. Nuclear lamins and laminopathies. *The Journal of Pathology*. 2012;226(2):316-25.
3. Afonso P, Auclair M, Boccara F, Vantyghem M-C, Katlama C, Capeau J, et al. LMNA mutations resulting in lipodystrophy and HIV protease inhibitors trigger vascular smooth muscle cell senescence and calcification: Role of ZMPSTE24 downregulation. *Atherosclerosis*. 2016;245:200-11.
4. Nuclear Lamin-A Scales with Tissue Stiffness and Enhances Matrix-Directed Differentiation | *Science* [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/341/6149/1240104>

Resumen

La progeria es una enfermedad devastadora con una fisiopatología aún no del todo esclarecida. Se trata de una enfermedad genética provocada por una mutación *de novo* en el gen *LMNA*, la cual da lugar al procesamiento aberrante de unas proteínas esenciales para el correcto funcionamiento de la célula eucariota, las láminas. Si bien cada vez es mayor el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que subyacen a esta enfermedad, aún son muchas las incógnitas que quedan por resolver. En los últimos años se han logrado muchos avances en este sentido, al tiempo que se han descubierto potenciales armas terapéuticas que, lejos de haber logrado la curación de estos enfermos, aportan esperanza para el desarrollo futuro de un tratamiento eficaz.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada acerca de los **mecanismos moleculares y celulares** de la Progeria, así como de las **terapias** ensayadas y futuras.



Metodología

Base de datos de Pubmed.

Repositorio online de revistas científicas: Science, Cell, Nature.

Criterios de inclusión:

- Artículos en inglés.
- Prioridad a los trabajos con antigüedad inferior a diez años.

Criterios de exclusión:

- Factor de impacto inferior a cuatro puntos.
- Artículos referidos a manifestaciones clínicas concretas de la enfermedad.

Resultados

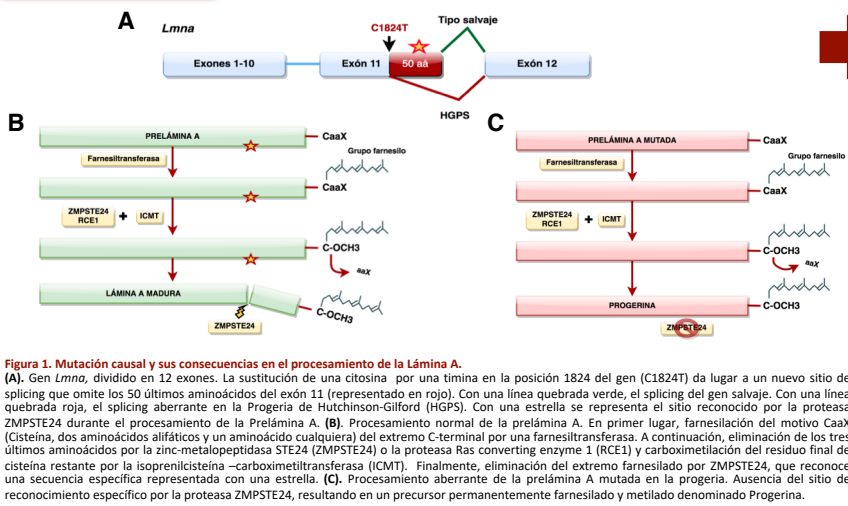


Figura 1. Mutación causal y sus consecuencias en el procesamiento de la Lámina A.

(A). Gen *Lmna*, dividido en 12 exones. La sustitución de una citosina por una timina en la posición 1824 del gen (C1824T) da lugar a un nuevo sitio de splicing que omite los 50 últimos aminoácidos del exón 11 (representado en rojo). Con una línea quebrada verde, el splicing del gen salvaje. Con una línea quebrada roja, el splicing aberrante en la Progeria de Hutchinson-Gilford (HGFS). Con una estrella se representa el sitio reconocido por la proteasa ZMPSTE24 durante el procesamiento de la Prelamina A. (B). Procesamiento normal de la prelámina A. En primer lugar, farnesilación del motivo CaaX (Cisteína, dos aminoácidos alifáticos y un aminoácido cualquiera) del extremo C-terminal por una farnesiltransferasa. A continuación, eliminación de los tres últimos aminoácidos por la zinc-metaloproteasa STE24 (ZMPSTE24) o la proteasa Ras converting enzyme 1 (RCE1) y carboximetilación del residuo final de cisteína restante por la isoprenilcisteína-carboximetiltransferasa (ICMT). Finalmente, eliminación del extremo farnesilado por ZMPSTE24, que reconoce una secuencia específica representada con una estrella. (C). Procesamiento aberrante de la prelámina A mutada en la progeria. Ausencia del sitio de reconocimiento específico por la proteasa ZMPSTE24, resultando en un precursor permanentemente farnesilado y metilado denominado Progerina.

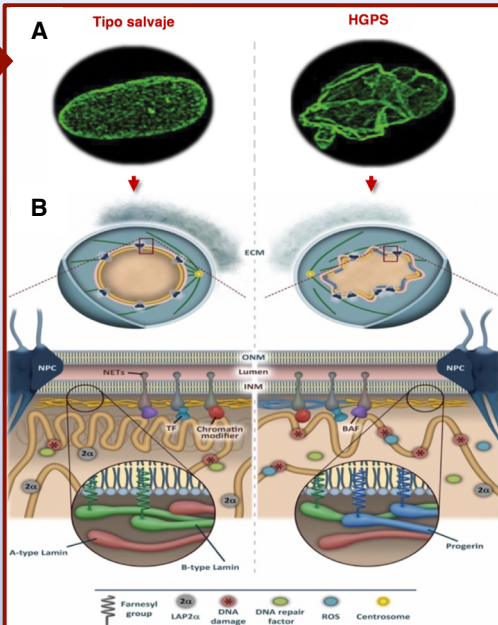
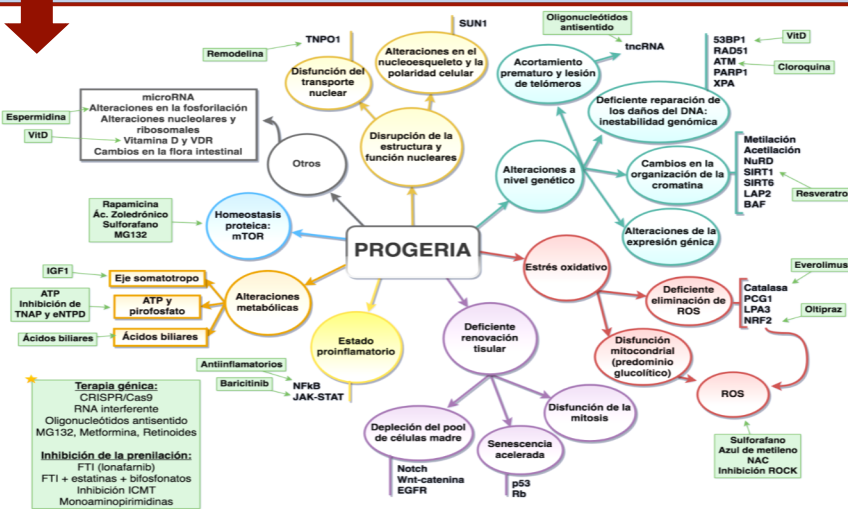


Figura 2. Fotografías reales y esquemas comparativos entre una célula normal y una célula de progeria (HGFS).

(A). Microscopía óptica de fluorescencia con marcaje específico de la lámina A. A la izquierda, núcleo celular normal. A la derecha, núcleo celular de progeria de Hutchinson-Gilford (HGFS), en el que se muestra la aberrante disposición de la lámina y la alteración de la estructura nuclear debidas a la presencia de Progerina. (B). Representación esquemática de una célula normal y de una célula de progeria, con ampliación de la envoltura nuclear. A la izquierda, una célula normal. En la parte inferior de la imagen se representa la envoltura nuclear ampliada y, a su vez, una mayor ampliación de la lámina. La cromatina se representa como una línea ondulada bajo la lámina. A la derecha, el mismo esquema en una célula de Progeria. Obsérvese la existencia de ondulaciones nucleares, la alteración de la matriz extracelular (ECM) y de los microtúbulos citoplasmáticos (en color verde en la imagen superior), la pérdida de cromatina periférica, la mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de lesiones del DNA, la deficiente migración de los factores de reparación del DNA a las lesiones y la menor expresión de la proteína 2-alfa asociada a la lámina (LAP2 α). La Progerina también afecta al funcionamiento de las proteínas transmembrana asociadas a la envoltura nuclear (NETs) y a su interacción con otras proteínas como los factores de transcripción (TF) o el factor de barrera a la autoinjección (BAF). NPC, complejo del poro nuclear; ONM, membrana nuclear externa; INM, membrana nuclear interna. Modificado de (1).

Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos moleculares implicados en la Progeria y terapias ensayadas. Se han dividido artificialmente por colores las distintas alteraciones encontradas en células progeroides. Asimismo, se han incluido (en color verde) las distintas terapias ensayadas hasta ahora. En el recuadro verde señalado con una estrella se incluyen las armas terapéuticas cuya diana no se encuentra representada en el esquema.



Conclusiones

- Existen aún muchas **incógnitas sin resolver** respecto a los mecanismos de esta enfermedad
- Muchas de las alteraciones halladas son **comunes tanto en las células de Progeria como en las células senescentes sanas**, por ejemplo el progresivo aumento de la concentración de Progerina, el daño telomérico, el aumento del estrés oxidativo o la deficiente reparación de errores del DNA. Esto hace de esta enfermedad un **modelo** perfecto para el estudio de los mecanismos relacionados con el envejecimiento.
- Múltiples **armas terapéuticas** han mostrado resultados prometedores en modelos experimentales y algunas, como los inhibidores de la prenilación (Lonafarnib), han sido ya probadas en humanos. Sin embargo, no se han logrado aún resultados significativos respecto al aumento de supervivencia en estos enfermos, lo que reafirma la necesidad de seguir investigando en busca de una cura para esta devastadora enfermedad.

Bibliografía principal

1. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Research Reviews*. 2017;33:18-29.
2. Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(10):595-609.
3. Gonzalo S, Kreienkamp R. DNA repair defects and genome instability in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015;34:75-83.

Agradecimientos

Trabajo de fin de grado tutorizado por Dra M^a Teresa Alonso Alonso.