



PROGERIA, EL ENVEJECIMIENTO ACELERADO. *T* EN LUGAR DE *C*



Aparece de manera espontánea en 1 de cada 4 millones de niños antes de nacer. Y Alexandra Peraut es, con tan solo 5 años, la única niña en España que padece esta mutación genética. Avanzar en la investigación del también conocido como Síndrome de Hutchinson-Gilford se convierte en una necesidad imperiosa para la vida de esta minoría.

Daniel Maeso Miguel, biomédico del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo

IMAGINA QUE LAS AGUJAS DE TU RELOJ GIRAN MÁS RÁPIDO DE LO NORMAL. Los días pasan a una velocidad vertiginosa. Otoño, invierno, primavera, verano y otoño de nuevo. El tiempo transcurre de manera diferente y lo que para una persona puede ser un año, para otra pueden ser diez.

Esta sensación es la que experimentan los 132 niños que padecen progeria en el mundo entero. Una enfermedad extremadamente rara también denominada Síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS). Un trastorno genético que causa envejecimiento acelerado y acorta la esperanza de vida.

Los niños con esta enfermedad tienen una vida media de 14 años, y a partir de los 2 años empiezan a presentar características propias de la vejez: alopecia, disminución de la grasa subcutánea, aterosclerosis, fragilidad ósea y articulaciones rígidas, además de diferentes problemas cardiovasculares, siendo estos últimos la mayor causa de muerte de los pacientes con progeria.

Este trastorno es causado por una mutación en el ADN, en el gen *LMNA*. Un pequeño cambio en su lectura, de una letra por otra que hace que, donde debería de situarse una *C*, haya una *T*. Un pequeño cambio que aparece de manera espontánea en 1 de cada 4 millones de niños antes de nacer. Un pequeño cambio que puede parecer insignificante, pero que no lo es.

EL ADN ESTÁ COMPUESTO POR CUATRO LETRAS, cuatro moléculas que conocemos como nucleótidos. Estas letras son la *A* de adenina, la *T* de timina, la *C* de citosina y la *G* de guanina; las cuales se emparejan entre sí formando la doble hélice de ADN. La secuencia de estas letras, leídas siguiendo un código universal, dará



lugar a las proteínas, encargadas de llevar a cabo las diferentes funciones de nuestro organismo.

Nuestras células tienen más de 3 mil millones de nucleótidos, los cuales se organizan en genes, y a su vez en cromosomas. Nuestra especie tiene 23 pares de cromosomas y es en el primero, en el cromosoma 1, donde se encuentra el gen *LMNA*, que codifica las proteínas lamina A y lamina C.

Los niños con progeria presentan este pequeño cambio de una *C* por una *T* en el gen *LMNA*. Esta modificación hace que la lectura del gen sea diferente y en vez de que se genere la proteína funcional lamina A, se forme una más pequeña y aberrante denominada progerina.

La función de la lamina A es mantener la correcta estructura de la membrana del núcleo, donde se encuentra almacenada toda la información genética de las células. La forma tóxica de la progerina no es capaz de llevar a cabo esta función y por ello los pacientes con HGPS tienen la envoltura nuclear irregular. Esto, sin embargo, no ocurre en todas las células de su organismo: las células del cerebro no expresan el gen *LMNA*, por lo que los

niveles de progerina son mucho menores y no presentan sus efectos nocivos. Debido a lo cual, el desarrollo intelectual de los niños con envejecimiento acelerado no se ve afectado.

ENTRE FINALES DEL SIGLO XIX Y PRINCIPIOS DEL XX, el Dr. Jonathan Hutchinson y su colega el Dr. Hastings Gilford, describieron por primera vez la enfermedad, basándose en una serie de rasgos morfológicos y fisiológicos característicos del envejecimiento, pero presentes en niños a partir de los dos años.

En 1999 la Dra. Leslie Gordon y su marido, el Dr. Scott Berns, pusieron en marcha la Progeria Research Foundation (PRF). El matrimonio (que tuvo un hijo con progeria llamado Sam) decidió crear esta fundación para impulsar la investigación, el diagnóstico y la difusión de la enfermedad en todo el mundo, teniendo en cuenta el desconocimiento de esta patología minoritaria.

No fue hasta 2003 cuando los laboratorios del Dr. Francis Collins, del National Institute of Health (NIH, Estados Unidos), y del Dr. Nicolas Lévy, en la Marseille Université (Francia), descubrieron que la progeria estaba causada por una mutación en el gen de la lamina A.

En la actualidad, el único fármaco aprobado para el tratamiento de la progeria es el lonafarnib, un inhibidor de la farnesiltransferasa (FTI), que ayuda a prevenir la acumulación de la progerina. Mediante el uso de este fármaco, se ha observado un aumento de la esperanza de vida en los pacientes de hasta tres meses durante los primeros tres años de tratamiento, y hasta dos años y medio durante un tiempo máximo de seguimiento de once años.

A día de hoy, los resultados de la investigación sobre este síndrome son cada vez más prometedores. Gracias a laboratorios como el del Dr. Carlos López Otín en la Universidad de Oviedo se han generado diferentes modelos murinos con los que entender mejor el curso de la patología.

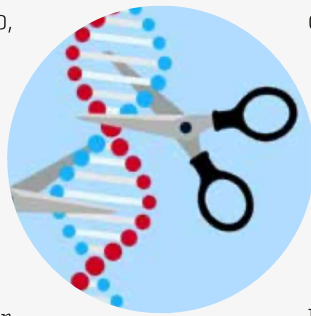
Uno de estos modelos murinos es deficiente en una proteína (Zmpste24), la cual es la encargada del procesamiento de la lamina A. La falta de Zmpste24 genera una maduración deficiente de la lamina, produciendo así una proteína aberrante similar a la progerina, mimetizando de esta forma la enfermedad en los ratones.

Otro de los modelos murinos generados tiene la misma mutación en su genoma que la de los pacientes

con HGPS, el cambio de *C* por *T*, siendo un modelo más cercano a la patología humana.

La utilización de animales de experimentación es una herramienta muy útil y necesaria para generar conocimiento sobre diferentes enfermedades. Gracias a este último modelo que presenta la mutación *C > T*, se ha generado un nuevo tratamiento basado en la innovadora herramienta molecular CRISPR-Cas9. Esta terapia consiste en el uso de unas "tijeras moleculares" dirigidas específicamente hacia la mutación, las cuales son capaces de hacer un pequeño cambio y corregirla. El uso de este tratamiento aumenta en un 25% la esperanza de vida de los ratones progeroides.

Avances como este nos dan esperanza para pensar que, en un futuro no muy lejano, personas como Sammy Basso, un joven investigador italiano de 25 años con progeria, que colaboró en este proyecto, se puedan ver beneficiadas por el uso clínico de estas terapias.



¡CUÁN RÁPIDO PASA EL TIEMPO VIVIENDO CON EL SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD

lo sabe de primera mano Alexandra, una niña de Barcelona, que, con tan solo 5 años, es la única persona con progeria de España. Alexandra es risueña, espabilada y apasionada de la música, el baile y los idiomas. Junto con su familia y amigos, ha impulsado en marzo de 2019 la Asociación Progeria Alexandra Peraut, una asociación sin ánimo de lucro con el objetivo de fomentar la divulgación y el conocimiento del síndrome HGPS. Y en su libro "Una niña entre 20 millones" podemos adentrarnos en las aventuras de la pequeña protagonista y sus amigos.

La vida de Alexandra transcurre como la de cualquier niño de su edad, pero con un envejecimiento que no corresponde con el de su cuerpo en desarrollo, algo que, sin embargo, no le impide disfrutar, bailar y cantar, como ella misma nos cuenta en el vídeo que nos ha cedido la Asociación.

El Síndrome de Hutchinson-Gilford puede ser una enfermedad rara, una enfermedad minoritaria, una enfermedad en la cual hay un cambio de una *C* por una *T* en uno de cada cuatro millones de niños, pero su estudio nos permite entender las claves moleculares del envejecimiento. Y con este fin y el de mejorar la vida de los niños con progeria, es necesario el avance en investigación y la generación de nuevo conocimiento sobre la patología ☺