CIRCULATION: Nunca es demasiado tarde para tratar la progeria

26/10/2021

Investigadores del CNIC y del CIBERCV han creado el primer modelo animal que desarrolla el Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford y permite su reversión de un modo controlado

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), liderados por el Dr. Vicente Andrés, han creado el ratón ***HGPSrev*****,** el primer modelo animal que desarrolla el **Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford** (en inglés, Hutchinson-Gilford progeria síndrome o HGPS) pero que permite suprimir de un modo controlado la expresión de progerina, la proteína anómala causante de la enfermedad. Con este nuevo modelo han podido demostrar que nunca es demasiado tarde para tratar la enfermedad.

En el estudio, que se publicó en *Circulation*, se explica además que las alteraciones cardiovasculares y muerte precoz asociadas a la enfermedad pueden prevenirse con tratamientos restringidos al sistema cardiovascular.

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford es una enfermedad genética ultra rara -afecta a menos de 400 niños en todo el mundo- para la que no hay cura. Está provocada por una mutación en el gen *LMNA* y se caracteriza por envejecimiento acelerado y muerte en la segunda década de vida, principalmente debido a complicaciones cardiovasculares derivadas de la arteriosclerosis.

En ausencia de mutaciones, el gen *LMNA* codifica para las laminas de tipo A (lamina A y C). La mutación presente en los pacientes provoca la síntesis de progerina, una proteína anómala cuya

acumulación en los tejidos provoca alteraciones moleculares y celulares múltiples que hacen que su vida transcurra a un ritmo muy acelerado, donde los minutos son horas, y las horas son días descontados.

Ahora, gracias al ratón *HGPSrev* creado en el laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética del CNIC, los investigadores han logrado suprimir la expresión de progerina y reestablecer la expresión de lamina A a diferentes edades, tanto en todos los tejidos del organismo como en tipos celulares específicos.

En la caracterización del modelo han participado investigadores del Queen Mary University of London.

La **Dra. Amanda Sánchez López y Carla Espinós Estévez**, co-primeras autoras del trabajo, señalan que a pesar de que hay terapias paliativas que han mostrado eficacia en modelos animales, algunas de las cuales están en ensayos clínicos, el beneficio terapéutico conseguido es muy limitado. “La eliminación de la mutación causante de la enfermedad debería ser, teóricamente, la cura real -añaden-. Sin embargo, hasta que esto sea posible, y teniendo en cuenta que la progeria se diagnostica cuando ya son evidentes sus primeros síntomas, quisimos investigar si es posible revertir los síntomas cuando ya están presentes, y cuánto puede retrasarse el inicio del tratamiento para conseguir beneficio terapéutico”.

La investigación expone por primera vez que iniciar el tratamiento cuando los síntomas son leves tiene un gran efecto terapéutico, pero que nunca es demasiado tarde para lograr beneficio

Debido a que actualmente se desconoce el grado de reversibilidad del daño causado por la progerina y a que algunos pacientes empiezan a recibir tratamiento cuando el deterioro corporal es ya muy notorio, los científicos han tratado de dar una respuesta a una cuestión de extrema relevancia: ¿se puede detener o enlentecer el desarrollo de HGPS empezando el tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad, o solo si se inicia cuando los síntomas son leves?

Por otra parte, la progerina se expresa en múltiples tipos celulares, pero no se sabe si las terapias han de dirigirse a todas las células del cuerpo o si sería efectivo tratar solo algún tipo celular específico.

Para responder a estas preguntas, el equipo del Dr. Andrés generó el ratón *HGPSrev* utilizando la tecnología CRISPR-Cas9

Los resultados que hoy se publican en Circulation demuestran que el ratón *HGPSrev* desarrolla los síntomas principales de la enfermedad humana incluyendo problemas de crecimiento, lipodistrofia, alteraciones cardiovasculares y muerte precoz.

Además, constatan que la eliminación de progerina y restauración de lamina A aumenta la esperanza de vida en un 84,5% cuando se realiza en animales que presentan síntomas muy leves, pero también la acrecienta en un 6,7% en ratones con síntomas muy avanzados.

Estos datos, asegura el Dr. Andrés, explican por primera vez que iniciar el tratamiento cuando los síntomas son leves tiene un gran efecto terapéutico, pero que nunca es demasiado tarde para lograr beneficio.

“**Hemos conseguido prevenir las alteraciones vasculares y normalizar la supervivencia de ratones progéricos en los que se eliminó la expresión de progeria y se restauró la expresión de lamina A únicamente en células de músculo liso vascular y cardiomiocitos, a pesar de que el resto de tipos celulares seguía enfermo**”, subraya el Dr. Andrés.

Los investigadores concluyen que estos resultados “pueden ser de gran valor para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas en el ámbito clínico, ya que sugieren que terapias dirigidas exclusivamente al sistema cardiovascular podrían provocar un beneficio muy significativo en la calidad y esperanza de vida de los pacientes”.

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN)/Agencia Estatal de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033 (grants SAF2016-79490-R, PID2019-108489RB-I00, SVP-2014-068334, FJCI-2017-33299); el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; grant AC17/00067-TREAT-HGPS), un proyecto del E-Rare Joint Transnational call, European Union Horizon 2020 Framework Programme 2017); el Fondo Europeo de Desarrollo Regional ("Una manera de construir Europa"); el Wellcome Trust (grant 098291/Z/12/Z); la Comunidad Autónoma de Madrid (grant 2017-T1/BMD-5247); la Asociación Apadrina la Ciencia-Ford España-Ford Motor Company Fund ; y la Fundación "la Caixa".

- *Sánchez-López A, Espinós-Estévez C, González-Gómez C, Gonzalo P, Andrés-Manzano MJ, Fanjul V, Riquelme-Borja R, Hamczyk MR, Macías Á, Del Campo L, Camafeita E, Vázquez J, Barkaway A, Rolas L, Nourshargh S, Dorado B, Benedicto I, Andrés V. (2021). Cardiovascular Progerin Suppression and lamin A Restoration Rescues Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. doi: 10.1161/circulationaha.121.055313*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-nunca-demasiado-tarde-para-tratar-progeria