PNAS: Identifican defectos en el corazón de pacientes con progeria que aumentan el riesgo de arritmias y muerte prematura

02/11/2016

La información permitirá abrir nuevas líneas de investigación para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a corregir estos defectos que caracterizan a la progeria

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), en colaboración con científicos de otras instituciones nacionales e internacionales, han identificado defectos en el corazón de los pacientes afectados de progeria que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de padecer arritmias e incluso de provocar muerte prematura. El estudio, que se publica en *The Proceedings of the National Academy of Sciences* (*PNAS*), ha determinado que dicho riesgo de arritmias y muerte prematura se relaciona con anomalías en la transmisión del impulso eléctrico en el corazón de las personas con el síndrome de envejecimiento prematuro Hutchinson-Gilford (HGPS), también llamado progeria. Los hallazgos también se han visto en un modelo murino de esta enfermedad con el que trabajan los investigadores. La información de este trabajo permitirá abrir nuevas líneas de investigación para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a corregir estos defectos que caracterizan a la progeria. Además, el estudio también podría dar pistas sobre los mecanismos implicados en el envejecimiento normal y en la enfermedad cardiovascular asociada.

La progeria es una enfermedad genética muy rara causada por una mutación en el gen LMNA -se estima que en todo el mundo hay menos de 400 personas afectadas-. “Debido al procesamiento incorrecto del ARN mensajero, la mutación provoca la síntesis de progerina, una forma anómala de pre-lamina A que se acumula en el núcleo de las células”, señala el Dr. Vicente Andrés, coordinador del estudio. A pesar de que se ha desarrollado un test genético para el diagnóstico en niños que presentan los síntomas de la enfermedad, no existen actualmente tratamientos eficaces y los pacientes fallecen inevitablemente en la primera o segunda década de vida. Aunque la muerte se debe principalmente a problemas cardiovasculares, “existe un gran desconocimiento sobre los mecanismos responsables de estas anomalías características de la progeria”, añade el Dr. José Rivera-Torres, primer autor del trabajo.

La progeria es una enfermedad genética muy rara causada por una mutación en el gen LMNA -se estima que en todo el mundo hay menos de 400 personas afectadas-

En el estudio que se publica en *PNAS* se demuestra por primera vez la presencia de alteraciones similares en pacientes afectados de HGPS y ratones deficientes para la metalopeptidasa ZMPSTE24/FACE1, un modelo experimental de progeria. Así, tanto los pacientes como los ratones progéricos desarrollan progresivamente anomalías en el electrocardiograma. En concreto, “las

anomalías en la conducción en el corazón de ratones progéricos se acompañan de alteraciones en la localización subcelular de la proteína conexina 43, que también se han apreciado en el corazón de pacientes HGPS", afirma el Dr. Andrés. Normalmente, continúa, la conexina 43 se acumula en estructuras de unión célula-célula ('gap-junctions') que son esenciales para la propagación correcta del impulso eléctrico. Su expresión anómala se ha asociado con diversas patologías cardíacas en la población general, e incluso con el envejecimiento fisiológico. Y también provoca alteraciones eléctricas en el miocardio que favorecen el desarrollo de arritmias. El estudio publicado en *PNAS* demuestra una localización incorrecta de la conexina 43 en corazón progérico, concretamente lateralización y acumulación en la región perinuclear del citoplasma.

Nuevas terapias

Según explican los Dres. José Jalife y David Filgueiras, coautores del trabajo, "estos hallazgos abren un nuevo capítulo hacia el mejor entendimiento de las consecuencias cardiovasculares de esta enfermedad". Por ejemplo, comentan, las similitudes entre pacientes y el modelo murino de HGPS sugieren que la deslocalización de conexina 43 disminuye la conectividad entre cardiomiocitos, aumentando así el riesgo de arritmias y muerte prematura. "Partiendo de estos hallazgos, ahora vamos a estudiar por qué se localiza incorrectamente la conexina 43 en el corazón de los ratones y los pacientes progéricos. Además, estos estudios pueden facilitar el desarrollo de nuevas terapias para corregir los defectos eléctricos cardíacos en progeria", aclara el Dr. Andrés.

En este sentido, la Dra. Eva Delpón, investigadora de la Universidad Complutense de Madrid, y también coautora del trabajo destaca "que este estudio es un excelente ejemplo de investigación colaborativa, puesto que en su desarrollo ha sido indispensable el abordaje multidisciplinar del problema y la combinación de estrategias experimentales que lo han enriquecido".

Por otro lado, algunas de las anomalías en progeria son asimismo características del envejecimiento normal, lo que sugiere que existen mecanismos comunes que provocan alteraciones cardiovasculares en pacientes HGPS y en la población geriátrica. De acuerdo con esta idea, comenta el Dr. Rivera-Torres, algunos estudios han demostrado la producción de prelamina A y progerina en células y tejidos de individuos no afectados de HGPS. En este sentido, los investigadores esperan que el estudio de una enfermedad rara aporte información relevante sobre los mecanismos implicados en envejecimiento normal y la enfermedad cardiovascular asociada.

"Cardiac electrical defects in progeroid mice and Hutchinson–Gilford progeria syndrome patients with nuclear lamina alterations". http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1603754113

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/pnas-identifican-defectos-corazon-pacientes-con-progeria-que-aumentan-riesgo-arritmias