

This is the peer reviewed version of the following article:

Del Campo L, Hamczyk MR, Andres V, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C. Mechanisms of vascular aging: What can we learn from Hutchinson-Gilford progeria syndrome? *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(3):120-32

which has been published in final form at: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.12.007>

Mecanismos de envejecimiento vascular: ¿Qué podemos aprender del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford?

Mechanisms of vascular aging: What can we learn from Hutchinson-Gilford progeria syndrome?

Lara del Campo^{1,2,*}, Magda R Hamczyk^{1,2,*}, Vicente Andrés^{1,2}, José Martínez-González^{2,3}, Cristina Rodríguez^{2,4}, en nombre del Grupo de trabajo de Biología Vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

¹ Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain.

² CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain.

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain.

⁴ Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC). IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain.

* ambos autores contribuyeron igualmente

Autores de correspondencia:

Dr Vicente Andrés (vandres@cnic.es). Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). C/ Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid.

Cristina Rodríguez (crodriguez@csic-iccc.org). Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC). IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain.

Abreviaturas:

53BP1; proteína 1 de unión a p53; ADN-PK: proteína quinasa dependiente de ADN; ADN-PKcs: subunidad catalítica de la ADN-PK; AGEs: productos finales de glicación avanzada; ATM: ataxia telangiectasia mutada; ATR: ataxia telangiectasia relacionada con RAD3; BMP: *bone morphogenetic protein*; CE: células endoteliales; CMLV: células musculares lisas de la pared vascular; CSIM: dominio cisteína-serina-isoleucina-metionina; eNTPD1: ectonucleósido trifosfatasa difosfohidrolasa 1; ePPI: pirofosfato inorgánico; FTI: inhibidor de la farnesil transferasa; HGPS: síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford; ICAM1 molécula de adhesión intercelular 1; ICMT: isoprenilcisteína carboxil metiltransferasa; iPSC: *induced pluripotent stem cells*; LMNA: Lamina A/C; MEX: matriz extracelular; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; NHEJ: *non-homologous end joining*; PARP1: poli-(ADP-ribosa)-polimerasa 1; Runx: factor de transcripción 2 relacionado con Runt; TNAP: fosfatasa alcalina no específica de tejido; VOP: velocidad de onda de pulso.

RESUMEN

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su prevalencia está aumentando progresivamente debido en gran parte al incremento de la esperanza de vida a nivel mundial. En este contexto, es fundamental establecer cuáles son los mecanismos por los que el envejecimiento promueve el desarrollo de ECV, con el objetivo de reducir su incidencia. La aterosclerosis y la insuficiencia cardiaca contribuyen de manera significativa a la morbi-mortalidad por ECV asociada a la edad. El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) se caracteriza por un envejecimiento prematuro que cursa también con ECV acelerada. Se trata de un trastorno genético raro causado por la expresión de progerina, una forma mutada de la prelamina A. La progerina induce aterosclerosis masiva y alteraciones electrofisiológicas en el corazón, promoviendo el envejecimiento y finalmente la muerte prematura a una edad media de 14,6 años, principalmente por infarto de miocardio o ictus cerebral. En esta revisión se discuten las principales alteraciones estructurales y funcionales que afectan al sistema vascular durante el envejecimiento fisiológico y prematuro, así como los mecanismos que subyacen a la aterosclerosis y el envejecimiento exagerados inducidos por la prelamina A y la progerina. Dado que ambas proteínas se expresan en individuos sin HGPS y muchas de las características del envejecimiento normal se presentan en la progeria, la investigación en el ámbito del HGPS podría contribuir a la identificación de nuevos mecanismos implicados en el envejecimiento cardiovascular fisiológico.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, calcificación vascular, prelamina A/lamina A, progerina.

ABSTRACT

Aging is the main risk factor for cardiovascular disease (CVD). The increased prevalence of CVD is due in part to the global increase in life expectancy. In this context, it is critical to identify the mechanisms through which aging induces CVD, with the ultimate goal of reducing its incidence. Both atherosclerosis and heart failure significantly contribute to age-associated CVD morbi-mortality. Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare genetic disorder caused by the synthesis of progerin, which is characterized by accelerated aging and CVD. This mutant form of prelamin A induces generalized atherosclerosis, vascular calcification, and cardiac electrophysiological abnormalities, leading to premature aging and death due mainly to myocardial infarction and stroke. This review discusses the main vascular structural and functional abnormalities during physiological and premature aging and the mechanisms involved in the exacerbated CVD and accelerated aging induced by the accumulation of progerin and prelamin A. Both proteins are expressed in non-HGPS individuals and physiological aging shares many features of progeria; research on HGPS could therefore shed light into novel mechanisms involved in physiological aging of the cardiovascular system.

Keywords: Cardiovascular disease, atherosclerosis, vascular calcification, prelamin A/lamin A, progerin

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) están íntimamente relacionadas con el envejecimiento y son responsables de más de un 30% de la mortalidad a nivel mundial.^{1,2} Aunque el envejecimiento está asociado al desarrollo de un amplio abanico de enfermedades, las ECV constituyen la mayor carga para la población anciana, sus cuidadores y los sistemas de salud.³ La elevada prevalencia de las ECV se deriva de la mejora en el tratamiento de estas patologías, lo que ha incrementado la esperanza de vida en los países desarrollados y ha contribuido al envejecimiento progresivo de la población. Si bien este hecho supone un increíble éxito desde el punto de vista individual, el cambio demográfico asociado representa un reto para los sistemas de protección social y asistencia sanitaria de todo el mundo. Por ejemplo, en Estados Unidos se calcula que la población de más de 65 años se duplicará del 12% en 2010 al 22% en el año 2040.⁴ En 2050 se prevé que 19 países tendrán más de un 10% de su población por encima de los 80 años, afectada en gran parte por ECV u otras patologías asociadas al envejecimiento y dependiente del trabajo de terceros.⁵ El coste económico del tratamiento de los pacientes con ECV es enorme y se prevé que se incremente sustancialmente en los próximos años. Por ejemplo, los estados miembros de la Comunidad Europea gastan colectivamente más de 4 billones de € diarios en atención sanitaria.⁶ Asimismo, en Estados Unidos está previsto que se triplique el coste médico directo de las ECV entre 2010 y 2030, y que se incrementen un 61% los costes indirectos debido a la pérdida de productividad asociada a estas enfermedades.⁴ Por tanto, existe una necesidad apremiante de identificar los mecanismos por los que el envejecimiento induce el deterioro del sistema cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo, gran parte de los cuales son modificables. Este conocimiento es esencial para poder ofrecer asistencia médica eficaz y sostenible a una población que envejece rápidamente.

1. Características comunes del envejecimiento fisiológico y el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS)

Se han identificado cuatro factores principales como causantes del daño acumulativo responsable del envejecimiento en mamíferos: la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis.⁷ Estos procesos inducen los llamados mecanismos antagónicos, que comprenden alteraciones en la sensibilidad a los nutrientes, disfunción mitocondrial y senescencia celular. Éstos a su vez promueven el desarrollo de los llamados mecanismos integrales, que son los principales promotores del envejecimiento, e incluyen el agotamiento de células madre y la alteración de la comunicación intercelular. Estos mecanismos de envejecimiento se han identificado mediante análisis comparativos entre individuos o animales jóvenes y aquellos que han envejecido normalmente, o bien como resultado de estudios de intervención en los que se analiza cómo afecta a la esperanza de vida la alteración específica de vías genéticas o procesos bioquímicos durante el envejecimiento fisiológico.

Existen evidencias de que la investigación en HGPS (código OMIM 176670) podría contribuir al conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que promueven el envejecimiento normal y las ECV asociadas. Los pacientes con HGPS muestran un envejecimiento prematuro asociado a una aceleración de la aterosclerosis y la calcificación vascular, junto con el desarrollo de alteraciones en la conductividad eléctrica del miocardio. Estas alteraciones conllevan la muerte de los pacientes normalmente en los primeros años de la adolescencia (esperanza de vida de 14,6 años), principalmente debido a infarto de miocardio o ictus cerebral. La enfermedad está causada por la expresión de progerina, una variante anómala de la prelamina A que se genera como consecuencia de una mutación *de novo* en el gen *LMNA*^{8,9} (véase más abajo). Se han descrito otros síndromes progeroides asociados a mutaciones que conllevan la pérdida de función en el gen *ZMPSTE24* y una acumulación anómala de prelamina A.¹⁰ Cabe destacar que todos los factores característicos del envejecimiento normal propuestos por López-Otín et al.⁷ se han descrito en modelos animales de progeria, algunos de los cuales se han detectado también en pacientes con HGPS^{7,11-14}. Asimismo, el envejecimiento normal en individuos sin HGPS se caracteriza por bajos niveles de expresión de prelamina A y progerina en diversos tipos celulares y tejidos,¹¹⁻¹³ incluyendo células de la adventicia, la media y lesiones ateroscleróticas en arterias

coronarias.¹⁵ Se ha descrito que tanto el estrés oxidativo como el acortamiento de los telómeros, fenómenos que se considera contribuyen al envejecimiento normal,⁷ promueven la expresión de la prelamina A y la progerina en células normales.^{16,17} En esta revisión se resumen las principales alteraciones estructurales y funcionales del sistema vascular durante el envejecimiento, así como los mecanismos moleculares y celulares implicados, basándonos en nuestra reciente revisión sobre cómo el envejecimiento afecta al sistema cardiovascular en su conjunto (61).

2. Alteraciones vasculares en el envejecimiento fisiológico

2.1. Alteraciones del sistema nervioso autónomo

El envejecimiento provoca alteraciones importantes en la regulación que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre el sistema cardiovascular. Estas alteraciones incluyen un incremento de la actividad simpática debido al aumento de los niveles de catecolaminas en sangre, así como una disminución de la sensibilidad β -adrenérgica, y una disminución del reflejo baroreceptor en las arterias.¹⁸⁻²⁰ Aunque todavía se desconocen las causas concretas de estas alteraciones, algunos autores han sugerido que la disminución de la sensibilidad β -adrenérgica y de la actividad de los baroreceptores arteriales podría desencadenar el incremento de la actividad simpática como mecanismo compensatorio.^{21,22}

2.2. Hipertensión

La premisa clásica de que el envejecimiento causa hipertensión sigue siendo en la actualidad motivo de intenso debate.²¹ Resultados procedentes de estudios longitudinales han mostrado que la actividad simpática asociada al envejecimiento incrementa la presión arterial;¹⁸ sin embargo, son los valores iniciales de tensión arterial en la juventud los que condicionan que este aumento supere o no el umbral para ser considerada hipertensión.²³ Sun et al. destacan el papel etiológico de la rigidez vascular en la elevación de la presión sanguínea, y propone que la rigidez de las arterias de gran calibre disminuye la actividad de los baroreceptores, que finalmente se compensa con un incremento de la actividad simpática, provocando una subida de la tensión

arterial.²² La regulación aguda, a corto plazo (*beat to beat*) de la presión arterial se lleva a cabo mayoritariamente mediante los baroreflejos. Puesto que la edad se asocia con una disminución en la actividad de los baroreflejos, el envejecimiento se ha asociado también a un incremento de la variabilidad en la presión arterial.^{24,25}

2.3. Rigidez vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis

La rigidez arterial y la disfunción endotelial son dos de las principales alteraciones vasculares relacionadas con la edad.¹⁻³

La disfunción endotelial, conlleva alteraciones en el control del tono y la permeabilidad vascular, favoreciendo los procesos pro-inflamatorios.³ El óxido nítrico, uno de los principales mediadores celulares liberado por el endotelio, ve reducida su biodisponibilidad, lo cual aumenta la permeabilidad y la inflamación endotelial, y desencadena un proceso de retroalimentación positiva que agrava el fenómeno a largo plazo.²⁶ La disfunción endotelial juega un papel primordial tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis, y forma parte del proceso degenerativo que afecta a las grandes arterias durante el envejecimiento.^{2,21,27} Así, el envejecimiento también está asociado con un remodelado vascular que implica un aumento de la luz del vaso y un engrosamiento de la túnica íntima y de la túnica media.²⁸ El incremento de la relación íntima-media es un síntoma temprano de aterosclerosis²¹ y es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares.²⁹ El engrosamiento de la íntima se inicia y mantiene debido al reclutamiento de leucocitos sanguíneos, proceso desencadenado por la activación de moléculas de adhesión en las células endoteliales (CE) disfuncionales.³⁰ Los leucocitos en la neoíntima inducen una respuesta inmune local compleja que promueve un mayor reclutamiento de leucocitos e induce la migración de las células musculares lisas de la pared vascular (CMLV) desde la túnica media hacia la lesión aterosclerótica en crecimiento. Las CMLV activadas en la neoíntima se transforman de un fenotipo “contráctil” a uno “sintético”, caracterizado por desdiferenciación, proliferación y secreción abundante de componentes de la matriz extracelular (MEX).^{31,32}

Existe una importante controversia acerca de si la aterosclerosis es el resultado de la acumulación de factores de riesgo con el envejecimiento o, por el contrario, el envejecimiento por sí mismo promueve aterosclerosis independientemente de otros factores. La ausencia de aterosclerosis entre los ancianos miembros de sociedades tribales aisladas³³ y su presencia en niños con un alto grado de exposición³⁴ atestigua la importante influencia de la exposición a factores de riesgo y sugiere que es posible envejecer sin aterosclerosis. Sin embargo, se han detectado signos de aterosclerosis en restos de momias humanas procedentes de sociedades no expuestas a los factores de riesgo modernos.³⁵ Este hecho, junto a la incidencia de aterosclerosis en individuos con HGPS y otros síndromes de envejecimiento prematuro, apoyan la hipótesis de que el factor de riesgo aterosclerótico más importante es el envejecimiento en sí mismo.

La rigidez arterial es otra característica patológica propia del envejecimiento que se considera promueve el inicio y progresión de la hipertensión y aterosclerosis al inducir disfunción de las CE y las CMLV de la capa media.³⁶ La rigidez vascular se puede medir de manera no invasiva a partir de la velocidad de onda de pulso (VOP). Este parámetro es un indicador de eventos cardíacos muy fiable e independiente de la presión arterial en diversas poblaciones adultas, incluyendo los ancianos.³⁷ La VOP carótido-femoral aumenta progresivamente a partir de los 50 años de edad, pudiendo alcanzar una incidencia de un 64% en hombres y un 74% en mujeres de más de 70 años.^{38,39} El aumento de la rigidez de las grandes arterias incrementa el esfuerzo cardíaco e induce fibrosis e insuficiencia cardíaca.

Entre los mecanismos que contribuyen al aumento de la rigidez arterial durante el envejecimiento, destacan las alteraciones de la MEX y el aumento asociado de fibrosis e inflamación.²² La modificación de la estructura y composición de la MEX de la pared vascular en respuesta a la edad se debe al aumento en la deposición y maduración del colágeno, la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y la ruptura de las fibras elásticas.^{19, 36,40}

3. ECV en pacientes con HGPS

La HGPS es una enfermedad genética humana ultra-rara con una prevalencia estimada de 1 por cada 20 millones de personas (www.progeriaresearch.org). La enfermedad se caracteriza por un envejecimiento acelerado causado por una mutación *de novo* en el gen *LMNA*.^{8,9} En células normales, el *splicing* alternativo del transcrito primario del ARNm del gen *LMNA* da lugar a dos variantes principales de lamina de tipo A (lamina A y lamina C), además de variantes menos abundantes (la lamina A Δ 10 y la lamina C2 específica de células germinales).⁴¹⁻⁴³ La proteína precursora de la lamina A, denominada prelamina A, sufre diversas modificaciones post-traslacionales para dar lugar a la proteína madura (Figura 1). En primer lugar, una farnesiltransferasa farnesila el residuo de cisteína en el dominio C-terminal cisteína-serina-isoleucina-metionina (CSIM). A continuación, se eliminan los 3 aminoácidos en posición C-terminal, lo que permite la metilación del nuevo extremo C-terminal catalizada por la isoprenilcisteína carboxil metiltransferasa (ICMT). Finalmente, la metaloproteínasa dependiente de zinc ZMPSTE24/FACE-1 elimina los 15 residuos C-terminales junto con el grupo farnesil y carboximetil. La lamina A madura se incorpora entonces a la lámina nuclear, una red de proteínas estructurales que se asocia íntimamente a la membrana nuclear interna. Además de proporcionar resistencia mecánica al núcleo, las laminas de tipo A regulan múltiples funciones celulares, incluyendo la replicación y reparación del ADN, la organización de la cromatina, la transducción de señales y la transcripción génica.⁴⁴

La mayoría de los pacientes HGPS presentan en heterocigosis la mutación puntual *de novo* c.1824C>T (p.G608G) en el gen *LMNA*.^{8,9} Aunque esta mutación responsable de la progeria “clásica” es sinónima, crea un sitio de *splicing* aberrante en el exón 11 que elimina 150 nucleótidos y da lugar a la síntesis de una variante truncada de la prelamina A denominada progerina (Δ 50 prelamina A) (Figura 2). La falta de los 50 aminoácidos en el extremo C-terminal de la progerina impide la escisión de los 15 aminoácidos terminales, por lo que las células de los pacientes acumulan progerina permanentemente farnesilada y carboximetilada. A su vez, mutaciones que inactivan el gen *ZMPSTE24/FACE-1* también provocan la acumulación de prelamina A farnesilada y carboximetilada y están asociadas con el desarrollo de síndromes progeroides en humanos.¹⁰

La expresión anómala de prelamina A y progerina causa múltiples alteraciones funcionales y estructurales que afectan a la transducción de señales, la transcripción génica y la organización de la cromatina, y en última instancia ralentizan la proliferación celular, provocan senescencia y muerte celular y aceleran el envejecimiento del organismo (Figura 3).^{12,44} Cabe destacar que muchos de los procesos que intervienen en la HGPS están también implicados en el envejecimiento normal.⁷

Los pacientes con HGPS tienen una apariencia normal al nacer pero empiezan a desarrollar síntomas durante los primeros 12-18 meses de vida. La enfermedad se caracteriza por un retraso en el crecimiento, dentición anormal, alopecia, lipodistrofia, anomalías de la piel, contracturas articulares, osteoporosis y osteolisis que progresivamente conllevan dificultades para caminar y desarrollar otras actividades motoras. Sin embargo, los problemas médicos más grave en los pacientes con HGPS son la aterosclerosis y las anomalías en la conductividad eléctrica del miocardio que causan la muerte prematura a una edad media de 14,6 años, mayoritariamente por infarto de miocardio o ictus.⁴⁵⁻⁴⁹

Muchas de las alteraciones cardiovasculares en pacientes con HGPS también se manifiestan en el envejecimiento fisiológico (Tabla 1). Sin embargo, a diferencia de los ancianos, los pacientes con HGPS muestran elevación del recuento de plaquetas y del tiempo de protrombina ⁴⁸, y normalmente carecen o están solo parcialmente afectados por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Por ejemplo, los pacientes con HGPS tienen niveles de colesterol plasmático, colesterol LDL y HDL, triglicéridos y proteína C reactiva similares a los de los niños sanos.^{47,48,50} Además, aproximadamente el 30% de los pacientes con HGPS presentan únicamente incrementos ligeros en la presión sistólica y diastólica comparado con niños sanos de la misma edad.^{47,48,51} Por tanto, el estudio de la ECV asociada a HGPS ofrece una oportunidad única para identificar los mecanismos que causan el daño cardiovascular asociado a la edad en ausencia de otros factores de riesgo, o de otras enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento, que podrían afectar de forma secundaria a la salud cardiovascular.

Al igual que en el envejecimiento normal, las técnicas de imagen no invasiva en pacientes con HGPS tan solo detectan placas carotídeas evidentes

en estadios avanzados.^{47,48,51} Sin embargo, la estenosis arterial afecta a pacientes con HGPS de todas las edades y se ha sugerido que podría ser un indicador temprano de formación de placa.⁴⁷ Las placas ateroscleróticas de pacientes con HGPS van acompañadas por otras alteraciones vasculares clásicas del envejecimiento normal, tales como inflamación, pérdida de CMLV, y erosión y ruptura de placas.¹⁵ Sin embargo, una característica de los vasos de pacientes con HGPS no frecuente en vasos de sujetos control es la presencia de un importante engrosamiento de la adventicia y fibrosis.^{15,52} Otra característica del envejecimiento fisiológico que también se manifiesta en pacientes con HGPS es la calcificación vascular, la cual se asocia con aumento de la morbimortalidad por ECV en la población general.⁵³ La calcificación afecta a la aorta y a las válvulas aórtica y mitral de algunos pacientes con HGPS y puede provocar regurgitación aórtica y/o mitral.^{15,48,54-57} Los estudios de neuroimagen en una cohorte de 25 pacientes detectaron la presencia de ictus tempranos y clínicamente silentes, lo que sugiere que se trata de una característica prevalente en la HGPS.⁵⁸ Sin embargo, el ictus en pacientes con HGPS puede también provocar secuelas neurológicas.⁵⁹

La HGPS también se caracteriza por la rigidez vascular, una alteración asociada con el envejecimiento fisiológico que predice la incidencia de eventos cardiovasculares futuros de forma independiente a otros factores.³⁷ El análisis de una cohorte de 21 pacientes con HGPS determinó que la rigidez vascular es un fenómeno temprano y generalizado en esta enfermedad, detectándose valores de VOP comparables a los que se presentan habitualmente en adultos de más de 60 años.⁴⁷ Si bien el grosor íntima-media en la arteria carótida de pacientes con HGPS es normal, su eco densidad es superior a lo normal, en especial en la adventicia, en consonancia con la fibrosis vascular detectada en autopsias.^{15,47,48,60} La alteración del índice tobillo-brazo en pacientes con HGPS es un indicador de enfermedad arterial periférica y disfunción vascular;^{47,55} sin embargo, la evaluación no invasiva de la función endotelial mediante la medición de la vasodilatación mediada por flujo parece indicar que los pacientes no presentan disfunción endotelial.⁴⁸ Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios adicionales en los que se analicen con detalle los mecanismos que desencadenan la disfunción vascular inducida por la progerina.

En resumen, las características principales de la ECV en pacientes con HGPS son la rigidez y el remodelado vascular, con una importante fibrosis de la media y la adventicia, pérdida de CMLV, aterosclerosis acelerada, y muerte prematura por infarto de miocardio o ictus. La muerte prematura en la HGPS también puede ir asociada a arritmias derivadas de las alteraciones en la conductividad eléctrica cardíaca, un aspecto que queda fuera del ámbito de esta revisión (revisado en 12, 61).^{12,61} Se requieren nuevos estudios para definir con precisión los mecanismos por los cuales la expresión de la progerina acelera las ECV, y elucidar la contribución relativa de las alteraciones vasculares y cardíacas a la muerte prematura en la HGPS.

4. Mecanismos y tratamiento de la HGPS

Las laminas A/C juegan un papel fundamental en un amplio rango de funciones celulares, incluyendo el mantenimiento de la estabilidad mecánica del núcleo, la transducción de señales, la transcripción génica, la organización de la cromatina, la reparación del ADN, la progresión del ciclo celular y la diferenciación y migración celular.⁴⁴ La acumulación de progerina y prelamina A, por tanto, acelera el envejecimiento debido a diversos mecanismos que afectan a múltiples vías y no son mutuamente excluyentes. Estos mecanismos activados por prelamina A y progerina podrían diferir entre distintos tejidos en función de las diferencias en la expresión de lamina A (y por tanto de prelamina A y progerina), la cual se relaciona con la rigidez tisular.⁶²

Estudios en humanos y en ratón sugieren que la gravedad de la HGPS está determinada tanto por la cantidad total de progerina como por la proporción de progerina farnesilada frente a la lamina A madura. De hecho, las distintas mutaciones puntuales de la *LMNA* humana están asociadas con diferencias importantes en los niveles de progerina y en la gravedad de la enfermedad, que va desde la progeria neonatal (niveles de progerina elevados) a la progeria tardía (niveles bajos de progerina).⁶³⁻⁶⁵ En concordancia, en ratones *Lmna*^{G609G/G609G}, portadores de una mutación en el gen endógeno de la *Lmna* equivalente a la mutación c.1824C>T (p.G608G) que causa la HGPS en humanos, se observó una mejora en el fenotipo de envejecimiento y un aumento de la supervivencia cuando se redujo la expresión de progerina con

morfolinos antisentido dirigidos contra el *splicing* anómalo entre los exones 11 y 12.⁶⁶ Análogamente, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido diseñados para promover el *splicing* alternativo de lamina A hacia lamina C también redujo la producción de progerina, la fibrosis de la adventicia y la pérdida de CMLV en ratones *Lmna*^{G609G/G609G}, aunque no se ha descrito ningún efecto de esta estrategia sobre la longevidad.⁶⁷

A diferencia de la lamina A madura, la progerina permanece farnesilada de forma permanente (Figura 1). La hipótesis que la farnesilación persistente es la principal causa de la progeria se basa en estudios en ratón y en humanos que han demostrado una asociación positiva entre los síntomas progeroides y la acumulación de prelamina A farnesilada derivada de la deficiencia en *ZMPSTE24*.⁶⁸⁻⁷¹ Asimismo, un paciente que presentaba tanto una mutación homocigota de pérdida de función en *ZMPSTE24* como una mutación heterocigota del gen *LMNA* que daba lugar a una elongación del extremo C-terminal de la lamina A, mostró un fenotipo progeroide más leve de lo habitual, posiblemente debido a la reducción de los niveles de prelamina A farnesilada.⁷² El hecho que los ratones *Zmpste24*^{-/-} con haploinsuficiencia del gen *Lmna* no muestren un fenotipo de envejecimiento evidente apoya esta conclusión.⁷³ La importancia de la farnesilación en la patogénesis de la HGPS se ha confirmado gracias a la generación de ratones *Lmna*^{csmlHG/csmlHG}, que producen progerina no farnesilada y no mueren prematuramente.⁷⁴ Asimismo, los ratones *Lmna*^{nPLAO/nPLAO}, que expresan únicamente prelamina A no farnesilada, desarrollan cardiomiopatía pero no progeria.⁷⁵ Además el tratamiento con inhibidores de la farnesil transferasa (FTI) reduce las alteraciones nucleares observadas en las células que expresan progerina,^{76,77} y previene el inicio y la progresión tardía de ECV en los ratones progeroides *G608G BAC*,⁷⁸ animales que contienen la versión del gen de la *LMNA* humana con la mutación c.1824C>T (p.G608G) que causa HGPS.⁷⁹ Análogamente, estos inhibidores prolongan la supervivencia de los ratones progeroides *Zmpste24*^{-/-} y *Lmna*^{HG/+} caracterizados por expresar prelamina A y progerina, respectivamente.^{79,80}

Trabajos posteriores mostraron que el tratamiento con FTI provocaba la prenilación alternativa de la prelamina A y la progerina como consecuencia de una geranilgeraniltransferasa,⁸¹ El tratamiento combinado con estatinas y

aminobisfosfonatos para bloquear tanto la farnesilación como la geranilgeranilación de la prelamina A mejoró el fenotipo progeroide y prolongó la vida de ratones *Zmpste24^{-/-}*.⁸² En base a los hallazgos en células y ratones que expresan progerina y prelamina A,¹¹ se han desarrollado estudios clínicos en pacientes con HGPS para analizar el efecto del tratamiento con un FTI (lonafarnib) solo o combinado con estatinas (pravastatina) y bisfosfonatos (zoledronato).^{45,51,60} La monoterapia con lonafarnib proporcionó una cierta mejora sobre la rigidez vascular, la estructura ósea y el estado auditivo y se estimó que incrementa la supervivencia en 1,6 años.^{45,60} El tratamiento basado en la combinación de tres fármacos, lonafarnib, pravastatina y zoledronato ('triple drug trial') mostró una mejora adicional en la densidad ósea pero no hubo mejoría en los parámetros cardiovasculares en comparación con la monoterapia con lonafarnib.⁵¹ Por tanto, aunque la progerina farnesilada parece jugar un papel fundamental en la HGPS, las terapias actuales dirigidas a prevenir la farnesilación de la progerina únicamente aportan un beneficio moderado.

La observación que tanto la progerina farnesilada como no farnesilada se acumula en la membrana nuclear impulsó a Kalinowski et al. a proponer que la asociación de la progerina con la membrana nuclear interna también aumentaría las interacciones electrostáticas y la agregación.⁸³ Además, las propiedades de la cola de la progerina, menos heterogénea y más compacta en comparación con la lamina A normal, podrían alterar su interacción con el ADN y con otras proteínas.⁸⁴

Otro factor que podría contribuir a la toxicidad de la progerina es la alteración de su estructura proteica debido a la eliminación de 50 aminoácidos cerca de la región C-terminal. Las interacciones anormales de la progerina con otros componentes nucleares provocan la formación de protuberancias (*blebbing*) nucleares, un incremento del grosor y la rigidez de la lámina nuclear, la localización anómala de la heterocromatina y la alteración de los complejos de poro nuclear.^{85,86} Recientemente, Lee et al.⁸⁷ han descrito que la progerina interacciona fuertemente con la lamina A/C y que la disrupción química de los heterodímeros progerina-lamina A/C reduce las aberraciones nucleares,

previene la senescencia celular, limita los rasgos progeroides y alarga la esperanza de vida en los ratones *Lmna*^{G609G/G609G}.

La carboximetilación de la farnesilcisteína C-terminal de la progerina catalizada por la ICMT también podría contribuir a la progeria. La reducción de la expresión y actividad de la ICMT en un 70-90% en ratones hipomórficos *Zmpste24*^{-/-}*Icmt*^{hm/hm} mejoró el peso corporal, la fuerza de agarre y la estructura ósea y alargó la supervivencia en comparación con ratones control *Zmpste24*^{-/-}*Icmt*^{+/+} con la ICMT intacta.⁸⁸ La disminución de la actividad ICMT en los ratones *Zmpste24*^{-/-}*Icmt*^{hm/hm} se asoció con una alteración en la localización de la prelamina A y con la activación de la señalización mediada por AKT (proteína quinasa B, *protein kinase B*) y mTOR (*mammalian target of rapamycin*), lo que a su vez retrasó la senescencia celular. Sin embargo, conviene señalar que la rapamicina, inhibidor de mTOR activó la eliminación de la progerina mediante autofagia y redujo las anomalías nucleares.^{89,90} Estos resultados muestran claramente que ICMT y mTOR están implicados en el envejecimiento prematuro, sin embargo se requerirán nuevos estudios para poder definir de forma precisa los mecanismos implicados, y la relación entre ICMT, AKT y mTOR.

5. Mecanismos implicados en el desarrollo de ECV en progeria

Esta sección recoge la información disponible hasta el momento sobre los mecanismos celulares y moleculares mediante los cuales la prelamina A y la progerina dañan el sistema cardiovascular. Este conocimiento es fundamental para comprender los mecanismos implicados en el desarrollo de ECV durante el envejecimiento normal, puesto que tanto la prelamina A como la progerina se expresan en niveles bajos en células y tejidos de individuos sanos no progerícos, incluyendo CMLV de la media y lesiones ateroscleróticas.^{15,16,91}

5.1. Pérdida de CMLV

La pérdida progresiva de CMLV es una característica de los pacientes con HGPS^{15,52,92} y de los modelos de progeria en ratón,^{66,67,79} lo que sugiere su contribución en la enfermedad vascular progeroide. Aunque menos grave, la

reducción en el contenido de CMLV en la media también tiene lugar durante el envejecimiento fisiológico.⁹³

Las CMLV están sujetas a un elevado estrés mecánico relacionado con el flujo sanguíneo. En condiciones normales las células responden al aumento del estrés de cizalladura (*shear stress*) aumentando la expresión de la lamina A/C y modificando su localización nuclear.^{62,94,95} En células que expresan progerina las respuestas anómalas al estrés físico pueden conllevar daño y muerte celular.^{86,96} En concordancia con esta idea, se ha descrito que el estrés mecánico aplicado a fibroblastos de pacientes con HGPS reduce la viabilidad e incrementa la muerte celular por apoptosis.⁹⁷ Las alteraciones en la mecanotransducción inducidas por la progerina podrían explicarse por los cambios en la expresión de proteínas que controlan la organización del citoesqueleto, la mecanotransducción y la producción de la MEX.^{98,99} De hecho, la aorta ascendente de ratones transgénicos *BAC G608G* que expresan progerina presenta una disminución en la expresión de vimentina, una proteína de citoesqueleto que se une al núcleo, al retículo endoplásmico y a la mitocondria y que es esencial para el mantenimiento de la integridad celular.¹⁰⁰ Esta correlación entre reducción de la expresión de proteínas de mecanotransducción, y aumento del estrés de cizalladura podría explicar parcialmente la pérdida de CMLV en HGPS.

Los mecanismos que subyacen a la pérdida de CMLV provocada por la progerina pueden analizarse utilizando protocolos de diferenciación a partir de células madre pluripotentes inducidas (*induced pluripotent stem cells*, iPSC) derivadas de individuos sanos y de pacientes con HGPS. Liu et al. observaron que las CMLV diferenciadas a partir de iPSC que expresan progerina presentan senescencia prematura como consecuencia de la interacción de la progerina con la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PKcs), una subunidad catalítica de la ADN-PK nuclear que participa en la reparación del ADN mediante recombinación no homóloga (*non-homologous end joining*, NHEJ).¹⁰¹ En cambio, Kinoshita et al. describieron que la progerina, a diferencia de la lamina A, no puede interactuar con la ADN-PK o con otras proteínas implicadas en la respuesta al daño del ADN.¹⁰² También observaron que la expresión de la progerina en CMLV, pero no en CE, induce la activación de la ADN-PK, lo que frenaría el crecimiento de las CMLV e induciría su

senescencia. En vista de estas discrepancias, es evidente que se necesitarán nuevos estudios para aclarar la interacción entre la progerina y la ADN-PK y sus subunidades en diferentes tipos celulares y establecer las consecuencias fisiopatológicas.

Zhang et al. describieron una proliferación defectuosa de las CMLV derivadas de iPSC de pacientes con HGPS, como consecuencia de mecanismos independientes de la activación de caspasas.¹⁰³ Estos autores también observaron que la expresión de la progerina en CMLV inhibe la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa 1 (PARP1), un regulador clave de la reparación del ADN, y que activa la respuesta NHEJ propensa a errores, lo que prolonga la mitosis y provoca catástrofe mitótica y muerte celular. La prelamina A también induce daño en el ADN e incrementa la respuesta celular al daño del ADN en CMLV envejecidas.^{16,104} Esta respuesta podría ser consecuencia de un reclutamiento defectuoso de la proteína 1 de unión a p53 (53BP1) a regiones dañadas del ADN, lo que perturbaría el transporte al núcleo debido a una alteración de la localización de la nucleoporina 153.¹⁰⁵ La alteración de la reparación del ADN dañado también se ha descrito en células no vasculares procedentes de pacientes con HGPS y en modelos de progeria en ratón.¹⁰⁶⁻⁸ Todos estos hallazgos confirman que la muerte de CMLV inducida por progerina e debe, al menos en parte, a defectos en la reparación del ADN, una alteración que también juega un papel fundamental en el envejecimiento normal.¹⁰⁹

5.2. Calcificación vascular

Al igual que los pacientes con HGPS,^{15,54-56} los ratones progeroides *G608G BAC* y *Lmna*^{G609G/+} desarrollan calcificación aórtica.^{79,110} Las aortas calcificadas de los ratones *Lmna*^{G609G/+} mostraron una expresión anormalmente elevada de marcadores osteogénicos, entre ellos la proteína morfogénica ósea 2 (*bone morphogenetic protein, Bmp2*) y el factor de transcripción 2 relacionado con Runt (*Runt-related transcription factor 2, Runx2*), sin que existiera alteración en agentes anticalcificantes, como la proteína Matrix-Gla y la fetuina A.¹¹⁰ Asimismo, CMLV primarias derivadas de ratones *Lmna*^{G609G/+} mostraron menor capacidad para inhibir la deposición de calcio *in vitro*, lo que se asoció con una

menor concentración extracelular de pirofosfato inorgánico (ePPi), el principal inhibidor endógeno de la calcificación vascular. La reducción de los niveles de ePPi en CMLV en cultivo estaba relacionada con una reducción de su síntesis causada por la disminución de la producción de ATP (el principal sustrato en la síntesis de ePPi) y la inducción tanto de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (*tissue-nonspecific alkaline phosphatase*, TNAP, el enzima fundamental en la hidrólisis del PPI), como de la ectonucleósido trifosfatasa difosfohidrolasa 1 (*ectonucleoside triphosphatase diphosphohydrolase 1*, eNTPD1, un enzima que hidroliza ATP para liberar Pi). De hecho, los ratones *Lmna*^{G609G/+} mostraron concentraciones plasmáticas de ePPi y ATP inferiores a las de sus hermanos de camada *Lmna*^{+/+}, mientras que el tratamiento con PPI exógeno previno la calcificación vascular en los ratones *Lmna*^{G609G/G609G}.¹¹⁰

La expresión de la prelamina A en CMLV promueve la calcificación vascular mediante la activación de la ataxia telangiectasia mutada (ATM)/ataxia telangiectasia relacionada con Rad3 (ATR),¹⁰⁴ una vía de señalización asociada con el daño del ADN. La activación de esta vía en CMLV induce el fenotipo secretor asociado a la senescencia celular, con liberación de factores pro-calcificantes tales como BMP2 que pueden desencadenar la calcificación tanto a nivel local como en regiones remotas.¹⁰⁴ Además, el cultivo de CMLV en un medio pro-calcificante conlleva la inducción de la expresión de la lamina A y la prelamina A, junto a un incremento de la expresión de factores pro-calcificantes como Runx2, osteocalcina y osteopontina y un aumento de la deposición de calcio.¹¹¹ Hay que destacar, que células madre mesenquimales humanas que expresan progerina también presentan niveles elevados de osteopontina y muestran un aumento de la diferenciación osteogénica.¹¹²

En resumen, la lamina A y sus formas mutadas o no procesadas participan en la diferenciación osteoblástica y en la calcificación de las CMLV, lo que pone de manifiesto la necesidad de profundizar en nuestro conocimiento acerca del papel de la progerina y la prelamina A en la calcificación vascular durante el envejecimiento prematuro.

5.3. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial juega un papel fundamental en todas las fases de la aterosclerosis, la patología que compromete la vida de los pacientes con HGPS. Las CE detectan y responden a diferentes tipos de flujo sanguíneo, y las regiones aórticas sometidas a un flujo sanguíneo turbulento y a un elevado estrés de cizalladura, tales como la aorta ascendente, son más susceptibles al desarrollo de aterosclerosis.^{113,114} Song et al. detectaron monocapas de CE intactas en zonas de la aorta ascendente de ratones *G608G BAC* prácticamente sin CMLV.⁹⁸ Las CE que expresan progerina próximas a regiones que han sufrido una pérdida masiva de CMLV presentan una expresión de vimentina más de 8 veces superior que las CEs localizadas en regiones que conservan su contenido de CMLV, lo que las hace más resistentes al estrés de cizalladura y puede explicar la presencia de un endotelio bien preservado en vasos de pacientes con HGPS.¹⁵

La expresión elevada de moléculas de adhesión en las CE disfuncionales desencadena la adhesión de los monocitos, una etapa importante en el inicio y la progresión de la aterosclerosis.³⁰ Estudios recientes muestran que la acumulación de prelamina A en CE debida al bloqueo de la maduración de la lamina A, induce senescencia celular y promueve la adhesión de monocitos de forma dependiente de la molécula de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM1).¹¹⁵ Es evidente que la caracterización de la conexión entre las CE, la expresión de progerina y prelamina A y la progresión de la placa de ateroma requerirá nuevos estudios.

6. Conclusiones finales y perspectivas

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de ECV. Ante el envejecimiento progresivo de nuestra sociedad y puesto que la ECV constituye la principal causa de morbilidad a nivel mundial, es urgente mejorar nuestro conocimiento acerca de los mecanismos que contribuyen al envejecimiento. Esta información es fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias que reduzcan la aparición y el desarrollo de enfermedad en la vejez y por tanto promover un envejecimiento saludable. La intensa labor realizada en el ámbito de la investigación básica, clínica y epidemiológica ha permitido identificar los mecanismos generales implicados en el envejecimiento. El reto en la investigación sobre envejecimiento es identificar cuáles de estos

mecanismos contribuyen principalmente a explicar la elevada variabilidad interindividual en el envejecimiento biológico humano. Este conocimiento contribuirá al desarrollo de nuevas terapias y a mejorar la prevención mediante la identificación temprana de aquéllos individuos que presenten un mayor riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la edad, antes de que aparezcan los primeros síntomas. Estas actuaciones promoverán una vejez saludable y reducirán el impacto socio-económico y sobre los sistemas de salud que provoca el envejecimiento.

El envejecimiento y la ECV están fuertemente acelerados en pacientes con HGPS, un desorden genético muy raro causado por la progerina, una forma no procesada de la lamina A. La progeria en humanos también se asocia con la acumulación anormal de la prelamina A debido a mutaciones que inactivan la proteasa *ZMPSTE24*. Es importante destacar que tanto la prelamina A como la progerina se expresan, aunque a niveles bajos, en células y tejidos de ancianos, incluidas células de la pared vascular. En células de individuos sin HGPS se ha propuesto que el estrés oxidativo y el acortamiento de los telómeros inducen la expresión de la prelamina A y la progerina, respectivamente. La investigación en progeria puede por tanto ayudar a identificar los mecanismos celulares y moleculares que dirigen el envejecimiento normal y la ECV asociada. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tales como la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, la hipertensión y el tabaquismo habitualmente están ausentes o tan sólo son leves en los pacientes con HGPS; por tanto, la investigación en esta enfermedad ofrece una oportunidad única para diferenciar aquellos mecanismos que inducen daño cardiovascular de forma directamente dependiente de la edad de aquellos factores de riesgo modificables que progresivamente deterioran las células y tejidos durante la vejez y que pueden afectar a la salud cardiovascular de forma secundaria.

La identificación de los mecanismos, tanto específicos como comunes, implicados en el desarrollo del envejecimiento normal y prematuro requerirá estudios genómicos, epigenómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos a gran escala. Asimismo, se podrán establecer relaciones causales mediante estrategias de pérdida y ganancia de función dirigidas contra los factores candidatos identificados en los estudios “ómicos”.

Considerando el gran número de tipos celulares que participan en la ECV y en el envejecimiento normal y prematuro, será fundamental la generación de nuevos modelos animales condicionales y/o específicos de tejido, con especial énfasis en aquellas células que juegan un papel crítico en la aterosclerosis (ej. monocitos/macrófagos, linfocitos, CE, y CMLV). Puesto que los modelos animales de progeria generados hasta el momento no desarrollan aterosclerosis, la principal causa de muerte en pacientes con HGPS, será fundamental la generación de modelos de progeria que presenten aterosclerosis, tanto en animales de pequeño como de gran tamaño. Los retos del futuro estarán centrados en establecer cómo el envejecimiento fisiológico conduce a la acumulación de formas no procesadas de la lamina A y en determinar si las anomalías nucleares inducidas por estas proteínas contribuyen al envejecimiento normal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores piden disculpas a todos aquellos investigadores cuyo trabajo no ha podido ser citado debido a las limitaciones de espacio.

FINANCIACIÓN

El trabajo desarrollado en el laboratorio de V. A. se ha financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC; SAF2016-79490-R) y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (RD12/0042/0028 y AC16/00091), con co-financiación por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), y por la Fundació Marató de TV3 (122/C/2015) y la *Progeria Research Foundation (Established Investigator Award 2014-52)*. El CIBER de Enfermedades Cardiovasculares es una iniciativa del ISCIII. L.d C. recibió una ayuda del programa de becas post-doctorales Jordi Soler de la Red de Investigación Cardiovascular (ISCIII), y M.R.H una ayuda predoctoral del programa FPI del MEIC (BES-2011-043938). El CNIC cuenta con el apoyo del MEIC y de la Fundación Pro-CNIC y ha sido acreditado como Centro de Excelencia Severo Ochoa (MEIC SEV-2015-0505).

REFERENCIAS

1. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;**117**:743-53.
2. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a

- population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1736-43.
3. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF1, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1952-67.
 4. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;**123**:933-44.
 5. Population Division D, United Nations. 2002. World Population Ageing, 1950-2050. New York, United Nations. 2002
 6. Future Health Manifesto 2016. www.futurehealthurope.eu.
 7. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;**153**:1194-217
 8. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;**423**:293-8.
 9. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003;**300**:2055.
 10. Barrowman J, Wiley PA, Hudon-Miller SE, Hrycyna CA, Michaelis S. Human ZMPSTE24 disease mutations: residual proteolytic activity correlates with disease severity. *Hum Mol Genet* 2012;**21**:4084-93
 11. Gordon LB, Rothman FG, Lopez-Otin C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell* 2014;**156**:400-7.
 12. Dorado B, Andres V. A-type lamins and cardiovascular disease in premature aging syndromes. *Curr Opin Cell Biol* 2017;**46**:17-25
 13. Reddy S, Comai L. Lamin A, farnesylation and aging. *Exp Cell Res* 2012;**318**:1-7.
 14. Capell BC, Tlougan BE, Orlow SJ. From the rarest to the most common: insights from progeroid syndromes into skin cancer and aging. *J Invest Dermatol* 2009;**129**:2340-50.
 15. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;**30**:2301-9.
 16. Ragnauth CD, Warren DT, Liu Y, McNair R, Tajsic T, Figg N et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010;**121**:2200-10.
 17. Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhaefer 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**:2833-44.
 18. Taylor JA, Tan CO. 2014. BP regulation VI: elevated sympathetic outflow with human aging: hypertensive or homeostatic? *Eur J Appl Physiol* 2014;**114**:511-9.
 19. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* (1985) 2003;**95**:2591-7.
 20. Schulman SP, Lakatta EG, Fleg JL, Lakatta L, Becker LC, Gerstenblith G. 1992. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol* **263**:H1932—38.

21. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;**107**:139-46.
22. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension* 2015;**65**:252-6.
23. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;**96**:308-15
24. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension* 1994;**24**:120-30.
25. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;**293**:R3-R12.
26. Huvencuers S, Daemen MJ, Hordijk PL. Between Rho(k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2015;**116**:895-908.
27. Alenghat FJ. The Prevalence of Atherosclerosis in Those with Inflammatory Connective Tissue Disease by Race, Age, and Traditional Risk Factors. *Sci Rep* 2016;**6**:20303.
28. Bae JH, Kim WS, Lee MS, Kim KS, Park JB, Youn HJ, et al. The changes of individual carotid artery wall layer by aging and carotid intima-media thickness value for high risk. *Cardiovasc Ther* 2016;**34**:397-403.
29. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:14-22.
30. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;**116**:307-11
31. Sanz-Gonzalez SM, Poch E, Perez-Roger I, Diez-Juan A, Ivorra C, Andres V. Control of vascular smooth muscle cell growth by cyclin-dependent kinase inhibitory proteins and its implication in cardiovascular disease. *Front Biosci* 2000;**5**:D619-28.
32. Fisher SA. Vascular smooth muscle phenotypic diversity and function. *Physiol Genomics* 2010;**42a**:169-87.
33. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;**389**:1730-1739.
34. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol* 1998;**153**:1023-33.
35. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto MI, Nur El-Din Ael H, El-Maksoud GA, et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:315-27.
36. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Proinflammation of aging central arteries: a mini-review. *Gerontology* 2014;**60**:519-29.
37. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1318-27.

38. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;**115**:2628-36.
39. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;**121**:505-11.
40. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet* 2015;**6**:112.
41. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 1993;**268**:16321-6.
42. Furukawa K, Inagaki H, Hotta Y. Identification and cloning of an mRNA coding for a germ cell-specific A-type lamin in mice. *Exp Cell Res* 1994;**212**:426-30.
43. Machiels BM, Zorenc AH, Endert JM, Kuijpers HJ, van Eys GJ, Ramaekers FC, et al. An alternative splicing product of the lamin A/C gene lacks exon 10. *J Biol Chem* 1996;**271**:9249-53.
44. Andres V, Gonzalez JM. Role of A-type lamins in signaling, transcription, and chromatin organization. *J Cell Biol* 2009;**187**:945-57.
45. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB, Sr., Campbell SE, Brazier J, Brown WT, et al. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation* 2014;**130**:27-34.
46. Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015;**132**:249-64.
47. Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, Kieran MW, Kleinman ME, Miller DT, et al. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Hypertension* 2012;**59**:92-7.
48. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith AC, Perry MB, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med* 2008;**358**:592-604.
49. Rivera-Torres J, Calvo CJ, Llach A, Guzman-Martinez G, Caballero R, González-Gómez C, et al. Cardiac electrical defects in progeroid mice and Hutchinson-Gilford progeria syndrome patients with nuclear lamina alterations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;**113**: E7250-E59.
50. Gordon LB, Harten IA, Patti ME, Lichtenstein AH. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *J Pediatr* 2005;**146**:336-41.
51. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, D'Agostino RB, Sr., 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**:114-25.
52. Stehbens WE, Delahunt B, Shozawa T, Gilbert-Barness E. Smooth muscle cell depletion and collagen types in progeric arteries. *Cardiovasc Pathol* 2001;**10**:133-6.
53. Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, Hachinski V, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly. *Circulation* 2011;**123**:1900-10.
54. Hanumanthappa NB, Madhusudan G, Mahimarangaiah J, Manjunath CN. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with severe calcific aortic valve stenosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2011;**4**:204-6.

55. Nair K, Ramachandran P, Krishnamoorthy KM, Dora S, Achuthan TJ. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with severe calcific aortic valve stenosis and calcific mitral valve. *J Heart Valve Dis* 2004;**13**:866-9.
56. Salamat M, Dhar PK, Neagu DL, Lyon JB. Aortic calcification in a patient with hutchinson-gilford progeria syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010;**31**:925-6.
57. Ha JW, Shim WH, Chung NS. Cardiovascular findings of Hutchinson-Gilford syndrome--a Doppler and two-dimensional echocardiographic study. *Yonsei Med J* 1993;**34**:352-5.
58. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, Campbell SE, Machan JT, Ullrich NJ. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;**34**:1091-7.
59. Hennekam RC. 2006. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A* 2006;**140**:2603-24.
60. 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**:16666-71.
61. Hamczyk MR, Del Campo L, Andrés V. Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annu Rev Physiol* 2017 Sep 20. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121454.
62. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, Harada T, Dingal PC, Pinter J, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science* 2013;**341**:1240104.
63. Moulson CL, Fong LG, Gardner JM, Farber EA, Go G, Passariello A, et al. Increased progerin expression associated with unusual LMNA mutations causes severe progeroid syndromes. *Hum Mutat* 2007;**28**:882-9.
64. Reunert J, Wentzell R, Walter M, Jakubiczka S, Zenker M, Brune T, et al. Neonatal progeria: increased ratio of progerin to lamin A leads to progeria of the newborn. *Eur J Hum Genet* 2012;**20**:933-7.
65. Hisama FM, Lessel D, Leistriz D, Friedrich K, McBride KL, Pastore MT, et al. Coronary artery disease in a Werner syndrome-like form of progeria characterized by low levels of progerin, a splice variant of lamin A. *Am J Med Genet A* 2011;**155A**:3002-6.
66. Osorio FG, Navarro CL, Cadinanos J, Lopez-Mejia IC, Quiros PM, Bartoli C, et al. Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. *Sci Transl Med* 2011;**3**:106ra07.
67. Lee JM, Nobumori C, Tu Y, Choi C, Yang SH, Jung HJ, et al. Modulation of LMNA splicing as a strategy to treat prelamin A diseases. *J Clin Invest* 2016;**126**:1592-602.
68. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Geneviève D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 2004;**13**:2493-503.
69. Navarro CL, Cadinanos J, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Courrier S, Boccaccio I, et al. Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet* 2005;**14**:1503-13.
70. Bergo MO, Gavino B, Ross J, Schmidt WK, Hong C, Kendall LV, et al. Zmpste24 deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle

- weakness, and a prelamin A processing defect. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:13049-54.
70. Pendas AM, Zhou Z, Cadinanos J, Freije JM, Wang J, Hultenby K, et al. Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in *Zmpste24* metalloproteinase-deficient mice. *Nat Genet* 2002;**31**:94-9.
 72. Denecke J, Brune T, Feldhaus T, Robenek H, Kranz C, Auchus RJ, et al. A homozygous ZMPSTE24 null mutation in combination with a heterozygous mutation in the LMNA gene causes Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS): insights into the pathophysiology of HGPS. *Hum Mutat* 2006;**27**:524-31.
 73. Fong LG, Ng JK, Meta M, Cote N, Yang SH, Stewart CL, et al. Heterozygosity for *Lmna* deficiency eliminates the progeria-like phenotypes in *Zmpste24*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;**101**:18111-6.
 74. Yang SH, Chang SY, Ren S, Wang Y, Andres DA, Spielmann HP, et al. 2011. Absence of progeria-like disease phenotypes in knock-in mice expressing a non-farnesylated version of progerin. *Hum Mol Genet* 2011;**20**:436-44.
 75. Davies BS, Barnes RH, 2nd, Tu Y, Ren S, Andres DA, Spielmann HP et al. An accumulation of non-farnesylated prelamin A causes cardiomyopathy but not progeria. *Hum Mol Genet* 2010;**19**:2682-94.
 76. Yang SH, Bergo MO, Toth JI, Qiao X, Hu Y, Sandoval S, et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:10291-6.
 77. Toth JI, Yang SH, Qiao X, Beigneux AP, Gelb MH, Moulson CL, et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblasts from humans with progeroid syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:12873-8.
 78. Capell BC, Olive M, Erdos MR, Cao K, Faddah DA, Tavarez UL, et al. A farnesyltransferase inhibitor prevents both the onset and late progression of cardiovascular disease in a progeria mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:15902-7.
 79. Varga R, Eriksson M, Erdos MR, Olive M, Harten I, Kolodgie F, et al. Progressive vascular smooth muscle cell defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:3250-5.
 80. Yang SH, Meta M, Qiao X, Frost D, Bauch J, Coffinier C, et al. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest* 2006;**116**:2115-21.
 81. Fong LG, Frost D, Meta M, Qiao X, Yang SH, Coffinier C, et al. 2006. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science* 2006;**311**:1621-3.
 82. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suarez MF, Cau P, et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med* 2008;**14**:767-72.
 83. Kalinowski A, Yaron PN, Qin Z, Shenoy S, Buehler MJ, Lösche M, et al. Interfacial binding and aggregation of lamin A tail domains associated with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biophys Chem* 2014;**195**:43-8.

84. Qin Z, Kalinowski A, Dahl KN, Buehler MJ. Structure and stability of the lamin A tail domain and HGPS mutant. *J Struct Biol* 2011;**175**:425-33.
85. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:8963-8.
86. Dahl KN, Scaffidi P, Islam MF, Yodh AG, Wilson KL, Misteli T. Distinct structural and mechanical properties of the nuclear lamina in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:10271-6.
87. Lee SJ, Jung YS, Yoon MH, Kang SM, Oh AY, Lee JH, et al. Interruption of progerin-lamin A/C binding ameliorates Hutchinson-Gilford progeria syndrome phenotype. *J Clin Invest* 2016;**126**:3879-93.
88. Ibrahim MX, Sayin VI, Akula MK, Liu M, Fong LG, Fong LG, et al. 2013. Targeting isoprenylcysteine methylation ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science* 2013;**340**:1330-3.
89. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, Mazzulli JR, Erdos MR, Krainc D, et al. 2011. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *Sci Transl Med* 2011;**3**:89ra58.
90. Graziotto JJ, Cao K, Collins FS, Krainc D. 2012. Rapamycin activates autophagy in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: implications for normal aging and age-dependent neurodegenerative disorders. *Autophagy* 2012;**8**:147-51.
91. Leopold JA. 2013. Vascular calcification: an age-old problem of old age. *Circulation* 2013;**127**:2380-2.
92. Stehbens WE, Wakefield SJ, Gilbert-Barness E, Olson RE, Ackerman J. Histological and ultrastructural features of atherosclerosis in progeria. *Cardiovasc Pathol* 1999;**8**:29-39.
93. Lee SJ, Park SH. Arterial ageing. *Korean Circ J* 2013;**43**:73-9.
94. Buxboim A, Swift J, Irianto J, Spinler KR, Dingal PC, Athirasala A, et al. Matrix elasticity regulates lamin-A,C phosphorylation and turnover with feedback to actomyosin. *Curr Biol* 2014;**24**:1909-17.
95. Philip JT, Dahl KN. Nuclear mechanotransduction: response of the lamina to extracellular stress with implications in aging. *J Biomech* 2008;**41**:3164-70.
96. Booth EA, Spagnol ST, Alcoser TA, Dahl KN. 2015. Nuclear stiffening and chromatin softening with progerin expression leads to an attenuated nuclear response to force. *Soft Matter* 2015;**11**:6412-8.
97. Verstraeten VL, Ji JY, Cummings KS, Lee RT, Lammerding J. Increased mechanosensitivity and nuclear stiffness in Hutchinson-Gilford progeria cells: effects of farnesyltransferase inhibitors. *Aging Cell* 2008;**7**:383-93.
98. Song M, San H, Anderson SA, Cannon RO, 3rd, Orlic D. Shear stress-induced mechanotransduction protein deregulation and vasculopathy in a mouse model of progeria. *Stem Cell Res Ther* 2014;**5**:41.
99. Brassard JA, Fekete N, Garnier A, Hoesli CA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model for vascular aging. *Biogerontology* 2016;**17**:129-45.
100. Katsumoto T, Mitsushima A, Kurimura T. The role of the vimentin intermediate filaments in rat 3Y1 cells elucidated by immunoelectron microscopy and computer-graphic reconstruction. *Biol Cell* 1990;**68**:139-46.

101. Liu GH, Barkho BZ, Ruiz S, Diep D, Qu J, Yang SL, et al. Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2011;**472**:221-5.
102. Kinoshita D, Nagasawa A, Shimizu I, Ito TK, Yoshida Y, Yoshida Y, et al. Progerin impairs vascular smooth muscle cell growth via the DNA damage response pathway. *Oncotarget* 2017;**8**:34045-56.
103. Zhang H, Xiong ZM, 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**:E2261-70.
104. Liu Y, Drozdov I, Shroff R, Beltran LE, Shanahan CM. Prelamin A accelerates vascular calcification via activation of the DNA damage response and senescence-associated secretory phenotype in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2013;**112**:e99-109.
105. Cobb AM, Larrieu D, Warren DT, Liu Y, Srivastava S, Smith AJO, et al. 2016. Prelamin A impairs 53BP1 nuclear entry by mislocalizing NUP153 and disrupting the Ran gradient. *Aging Cell* 2016;**15**:1039–50.
106. Liu B, Wang J, Chan KM, Tjia WM, Deng W, Guan X, et al. Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nat Med* 2005;**11**:780-5.
107. Liu B, Wang Z, Ghosh S, Zhou Z. Defective ATM-Kap-1-mediated chromatin remodeling impairs DNA repair and accelerates senescence in progeria mouse model. *Aging Cell* 2013;**12**:316-8.
108. Liu B, Wang Z, Zhang L, Ghosh S, Zheng H, Zhou Z. 2013. Depleting the methyltransferase Suv39h1 improves DNA repair and extends lifespan in a progeria mouse model. *Nat Commun* 2013;**4**:1868.
109. Garinis GA, van der Horst GT, Vijg J, Hoeijmakers JH. 2008. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nat Cell Biol* 2008;**10**:1241-7.
110. Villa-Bellostá R, Rivera-Torres J, Osorio FG, Acin-Perez R, Enriquez JA, López-Otín C, et al. Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation* 2013;**127**:2442-51.
111. Quiros-Gonzalez I, Roman-Garcia P, Alonso-Montes C, Barrio-Vazquez S, Carrillo-Lopez N, Naves-Díaz M, et al. Lamin A is involved in the development of vascular calcification induced by chronic kidney failure and phosphorus load. *Bone* 2016;**84**:160-8.
112. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing. *Nat Cell Biol* 2008;**10**:452-9.
113. Frangos SG, Gahtan V, Sumpio B. Localization of atherosclerosis: role of hemodynamics. *Arch Surg* 1999;**134**:1142-9.
114. Rouleau L, Rossi J, Leask RL. The response of human aortic endothelial cells in a stenotic hemodynamic environment: effect of duration, magnitude, and spatial gradients in wall shear stress. *J Biomech Eng* 2010;**132**:071015.
115. Bonello-Palot N, Simoncini S, Robert S, Bourgeois P, Sabatier F, Levy N, et al. Prelamin A accumulation in endothelial cells induces premature senescence and functional impairment. *Atherosclerosis* 2014;**237**:45-52.

Tabla 1. Cambios estructurales y funcionales del sistema vascular durante el envejecimiento fisiológico y prematuro.

Parámetro	Envejecimiento fisiológico	Envejecimiento prematuro
Aumento de la actividad simpática	+	+
Menor sensibilidad barorrefleja	+	+
Engrosamiento íntima/media	+	+
Rigidez vascular	+	+
Fibrosis vascular	+	+
Disfunción endotelial	+	-
Aterosclerosis	+	+
Calcificación vascular	+	+
Hipertensión	+	+
Recuento plaquetario elevado	-	+
Aumento del tiempo de protrombina	-	+

+: presencia, -: ausencia

PIES DE FIGURAS

Figura 1. Síntesis y procesamiento de la prelamina A en células normales. El *splicing* normal entre los exones 11 y 12 del gen *LMNA* permite la síntesis de la prelamina A, la cual sufre una serie de modificaciones post-traduccionales que culminan en la producción de la lamina A madura. El procesamiento proteolítico de la pre-lamina A catalizado por la proteasa ZMPSTE24 elimina su extremo C-terminal farnesilado y carboximetilado. Las mutaciones que inactivan ZMPSTE24 producen la acumulación de prelamina A permanentemente farnesilada y carboximetilada y aceleran el envejecimiento celular. Ex: exón; FTasa: Farnesil transferasa; ICMT: isoprenilcisteína carboxil metiltransferasa; Far: residuo farnesilado.

Figura 2. Síntesis y procesamiento de la prelamina A en pacientes con HGPS. La progeria clásica se asocia con una mutación heterocigota puntual *de novo* en el gen *LMNA* (c.1824C>T) que provoca un *splicing* anómalo y la síntesis de la progerina. La ausencia de la región de 50 aminoácidos que incluye el sitio de reconocimiento para ZMPSTE24 impide la eliminación del extremo C-terminal de la progerina, la cual permanece permanentemente farnesilada y causa múltiples alteraciones celulares que conducen al envejecimiento prematuro y la muerte. Ex: exón; FTasa: Farnesil transferasa; ICMT: isoprenilcisteína carboxil metiltransferasa; Far: residuo farnesilado.

Figura 3. Principales alteraciones en la estructura y función nuclear provocadas por la acumulación de progerina. Se detallan las principales alteraciones nucleares inducidas por la progerina que conducen a la senescencia celular.

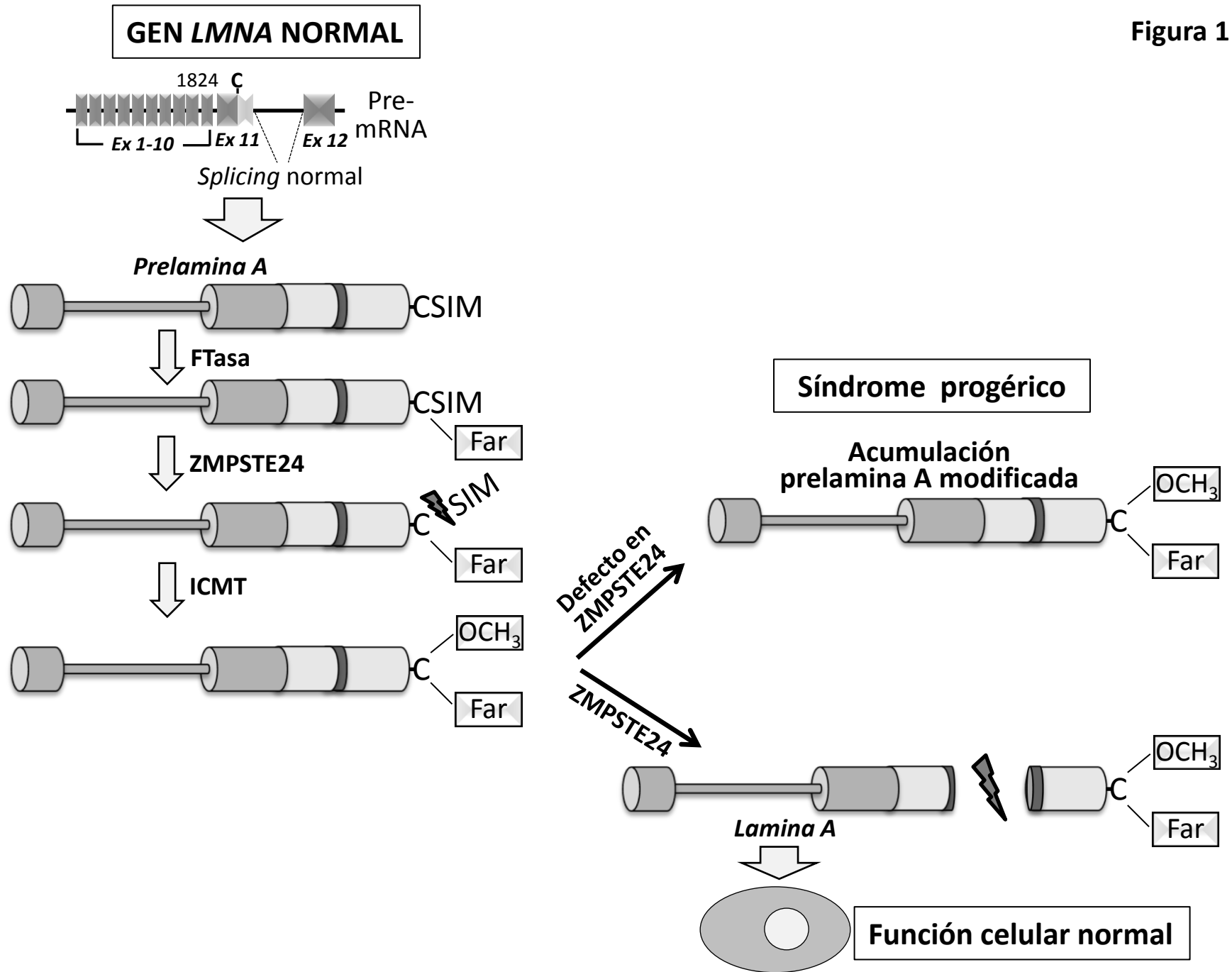
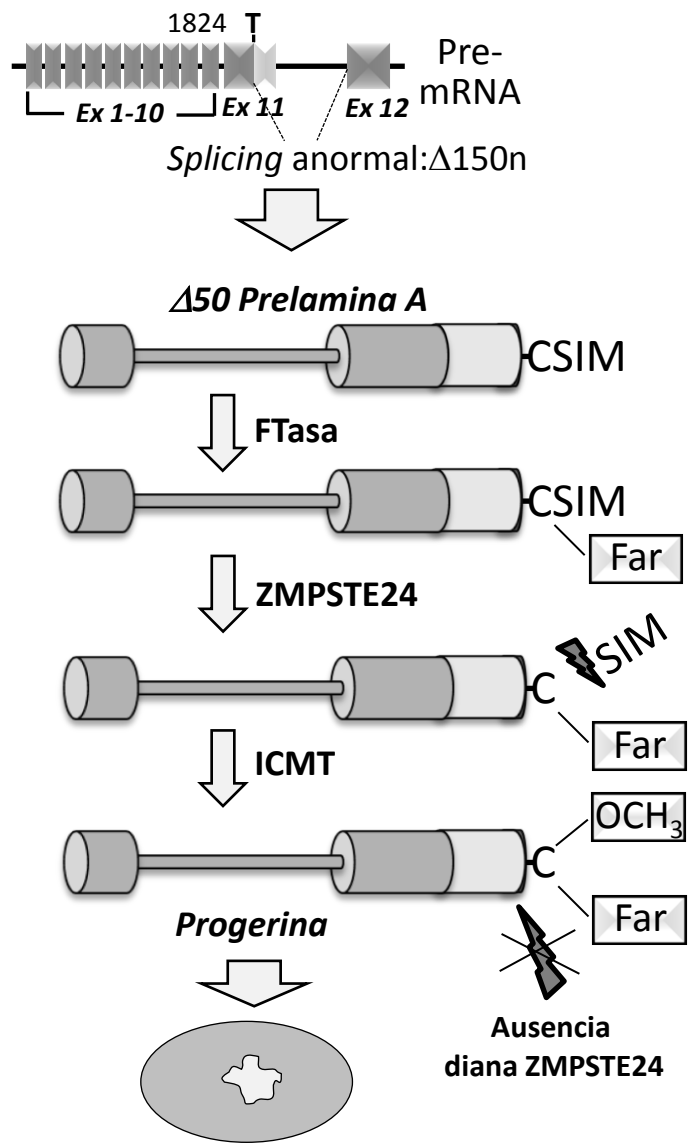


Figura
Figura 2

HGPS: MUTACIÓN CLÁSICA DE LMNA



Envejecimiento prematuro y muerte

Figura
Figura 3

