

29 DE AGOSTO DE 2005

## Bloqueo de un síndrome de envejecimiento prematuro con drogas anticancerígenas

Una clase de drogas anticancerígenas que se está evaluando actualmente en ensayos clínicos de fase 3 también podría servir como tratamiento eficaz para el síndrome progeria Hutchinson-Gilford (HGPS, por sus siglas en inglés), trastorno genético fatal que causa envejecimiento prematuro. Si los próximos estudios que se realizarán en un modelo en ratón del HGPS validan los resultados de los experimentos en cultivos de células en el laboratorio, un ensayo clínico de estas drogas en niños con HGPS podría empezar tan pronto como la próxima primavera.

Brian Capell, estudiante de medicina de la Universidad de Nueva York que participa en el Programa de Becarios de Investigación del Instituto Médico Howard Hughes/Institutos Nacionales de la Salud y que es el primer autor del estudio, publicó los resultados en la publicación adelantada de Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*, de la semana del 29 de agosto de 2005. El Programa de Becarios de Investigación del HHMI-NIH ofrece a estudiantes de medicina y odontología excepcionales la oportunidad de realizar investigación biomédica con la guía directa de científicos de investigación senior del NIH.

---

"Esta es una sorpresa impresionante, parecido a descubrir que la llave de tu casa también funciona para arrancar tu coche."

— Francis Collins

---

Aunque el HGPS es una enfermedad rara que afecta sólo a uno de cada 4 millones de niños, la enfermedad ha recibido mucha publicidad debido a su llamativa naturaleza. Los niños que nacen con el HGPS parecen normales, pero experimentan retraso en el crecimiento y presentan síntomas de envejecimiento acelerado -específicamente, pérdida de pelo, piel arrugada y pérdida de grasa- alrededor del primer año de vida. Lo que también continúa con enfermedad cardiovascular acelerada, la que típicamente causa la muerte alrededor de los 12 años.

En 2003, investigadores del laboratorio de Francis Collins en el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano descubrieron que mutaciones en el gen de la lámina A ( *LMNA* ) causan el HGPS. El descubrimiento ha incitado un renovado interés entre los investigadores para estudiar este raro síndrome.

Cuando Capell entró en el laboratorio de Collins en julio de 2004, se propuso inmediatamente comprender la base molecular del HGPS. “Lo que realmente me interesó de esta investigación en primer lugar fueron las relaciones posibles entre el envejecimiento y la enfermedad aterosclerótica”, dice Capell. De hecho, la comprensión del HGPS a nivel molecular podría iluminar los procesos generales involucrados en el envejecimiento humano normal.

La mutación en el gen *LMNA* que está involucrada en el HGPS hace que se elimine una porción interna de 50 aminoácidos de la proteína lámina A que codifica el gen. Esta proteína mutada se llama “progerina”. La lámina A normalmente constituye un componente importante de la red de tipo andamiaje de proteínas que se encuentra justo adentro de la membrana nuclear y se llama lámina. Sin embargo, cuando la lámina A se muta a progerina, no se puede integrar correctamente en la lámina, interrumpiendo de esta forma el andamiaje nuclear y causando una desfiguración grosera del núcleo. Las células con progerina tienen un núcleo con una forma “globular” o lobulada característica.

Para encontrar su camino hasta la lámina, la lámina A lleva dos señales, algo así como códigos postales, que la ayudan a dirigir su viaje. Una señal en el final de la lámina A le ordena a otra proteína que la modifique a través de un proceso llamado farnesilación. La farnesilación une la lámina A a la membrana nuclear interna. Una vez allí, una segunda señal dentro de la proteína le indica a una enzima que corte la porción terminal de la proteína, incluyendo el grupo farnesil, liberando la lámina A para que se integre correctamente a la lámina nuclear.

Debido a que la progerina lleva la señal de farnesilación pero carece de la segunda señal de corte, Capell especuló que la progerina se quedaba pegada de forma permanente a la membrana nuclear interna. Sospechó que allí se enredaba con otras proteínas del andamiaje, evitando su integración apropiada con la lámina. Si el pegado de progerinas a la membrana nuclear interna es realmente el culpable de la globulación nuclear y la raíz del defecto del HGPS, Capell pensó que él podría evitar estos defectos al bloquear la farnesilación de la progerina.

La corazonada de Capell resultó ser correcta. Cuando cambió un aminoácido dentro de la señal de farnesilación de las progerinas para evitar la adición del grupo farnesil y probó el efecto en células crecidas en el laboratorio, la progerina no se ancló a la membrana nuclear interna y, en cambio, se agrupó dentro del núcleo. Además, Capell no observó ninguna globulación nuclear.

Entonces, Capell intentó tratar a las células que llevaban a la progerina con inhibidores de farnesiltransferasa (FTI, por sus siglas en inglés), drogas

desarrolladas originalmente para inhibir ciertas proteínas que producen cáncer y que requieren de la farnesilación para funcionar, como la famosa oncoproteína *ras*. Estas drogas ahora están siendo probadas en ensayos clínicos de fase III en pacientes con leucemia mieloide. Una vez más, no observó ninguna globulación. Lo que es más importante es que observó el mismo efecto cuando trató a células crecidas de biopsias de piel de pacientes con HGPS: La globulación celular de HGPS disminuyó a niveles casi normales.

“Los FTI, desarrollados originalmente para el cáncer, son capaces de revertir las anomalías dramáticas de la estructura nuclear que son características de las células de niños con progeria. Esta es una sorpresa impresionante, parecido a descubrir que la llave de tu casa también funciona para arrancar tu coche”, dice Collins, el investigador principal.

El trabajo de Capell sobre la progerina lo ha inspirado tanto que ha decidido pasar otro año en el laboratorio de Collins, siendo su próxima tarea el analizar los efectos de los FTI en su modelo de HGPS en ratón.