

Envoltura nuclear, laminopatías y envejecimiento acelerado

Dámaso Crespo Santiago^a, Laura Alonso García^{a,b}, Vicente González Quintanilla^a, Rosario Verduga Vélez^{a,c} y Carlos Fernández Viadero^{a,d}

^aBiogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander. España.

^bHospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid. España.

^cBioquímica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^dGeriatría. RTE Cueto. Gobierno de Cantabria. Santander. España.

RESUMEN

El síndrome de Hutchinson-Gilford es un síndrome progeroide que se caracteriza por un envejecimiento acelerado que comienza tempranamente en la infancia. El estudio de células de pacientes y el desarrollo de modelos animales (*Zmpste24*^{-/-}, *Zmpste24*^{-/-}*Lmna*^{+/-}, *Lmna*^{CO/CO}) que reproducen esta dolencia ha aportado nuevos conocimientos para entender las bases genéticas de esta enfermedad y así también profundizar en las del envejecimiento fisiológico. El fenotipo característico de este síndrome se debe a alteraciones en la lamina nuclear, estructura formada por un conjunto de filamentos intermedios (laminas A, B y C) que permiten mantener la organización de la envoltura nuclear. Se ha demostrado que una mutación del gen *LMNA*, que sintetiza la lamina A, es la del depósito de lamina A farnesilada (progerina) que es la causante de las alteraciones en la envoltura nuclear y del fenotipo de este raro síndrome. El empleo de moléculas que actúan sobre diferentes pasos en la síntesis de progerina se está revelando como un futuro terapéutico prometedor para revertir los efectos nocivos de su síntesis.

Palabras clave

Envoltura nuclear. Laminopatías. Envejecimiento acelerado.

Nuclear envelope, laminopathies and accelerated ageing

ABSTRACT

Hutchinson-Gilford disease is a progeroid syndrome characterized by accelerated ageing beginning in early childhood. Study of several types of cells from patients with this syndrome and the development of animal models (*Zmpste24*^{-/-}, *Zmpste24*^{-/-}*Lmna*^{+/-}, *Lmna*^{CO/CO}) that mimic this disease have increased knowledge of the genetic foundations of this rare entity and those of normal ageing.

Correspondencia: Prof. D. Crespo Santiago.

Biogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander. España.

Correo electrónico: crespod@unican.es

Recibido el 23-1-2007; aceptado el 16-2-2007.

The phenotypic features of this syndrome are caused by alterations in the fibrillar components of the nuclear lamina (lamins A, B, and C), which maintain the structure of the nuclear envelope. A point mutation in the gene for lamin A (*LMNA*) induces deposit of a farnesylated lamin A (progerin), which causes the nuclear alterations observed in the affected cells. The use of several molecules that interfere with progerin synthesis has been proposed as a promising potential therapeutic approach to reverse the adverse effects of progerin synthesis.

Key words

Nuclear envelope. Laminopathies. Accelerated ageing.

INTRODUCCIÓN

La biogerontología estudia en los seres vivos los cambios moleculares en los que se basa el avance del proceso de envejecimiento. Este conocimiento ayudaría a proponer medidas preventivas contra las complicaciones que pudieran aparecer durante el citado proceso de envejecimiento¹. El campo de estudio de la biogerontología se extiende de los cultivos celulares a una serie de organismos unicelulares simples y más complejos que culmina con el análisis de esos procesos en humanos. En este sentido el envejecimiento fisiológico humano puede analizarse estudiando a todos los niveles de organización (moléculas, células, órganos y sistemas) las características peculiares que se manifiestan en una serie de afecciones que cursan con un envejecimiento acelerado que se denominan síndromes progeroides (SP)².

Los SP se caracterizan por la temprana aparición de las manifestaciones fenotípicas del envejecimiento (primeros años de la vida o adolescencia). Una vez éstas aparecen, el ciclo vital se acelera y se acorta de forma muy significativa la longevidad de las personas afectadas^{3,4}. En biogerontología los SP se denominan segmentales, pues recapitulan partes concretas (segmentos) del proceso de envejecimiento pero nunca la totalidad del florido proceso de envejecimiento mismo. Por esta razón, su conocimiento y discernir sus bases biomédicas nos ayudarán a profundizar en el análisis de los mecanismos genéticos moleculares que gobiernan el envejecimiento⁵.

El síndrome de Hutchinson-Gilford (SHG), también denominado progeria infantil (fig. 1), es un SP que presenta su inicio en edades tempranas de la infancia (generalmente, antes de los 2 años) y se caracteriza por un patrón fenotípico de envejecimiento acelerado que determina un corto ciclo vital y la muerte del individuo en la segunda década de la vida⁶. Por esta circunstancia el SHG, que tiene su curso en la infancia-adolescencia, representa un modelo de extraordinario valor para el análisis de los mecanismos genéticos que subyacen al envejecimiento. En este sentido, los recientes hallazgos moleculares obtenidos en el estudio de diversas estirpes celulares de personas con SHG y los modelos animales que las reproducen han servido para correlacionar de forma muy precisa las alteraciones genéticas subyacentes, el patrón de envejecimiento acelerado y posibles enfoques terapéuticos^{7,8}.

SÍNDROMES PROGEROIDES

Los SP segmentales comprenden una serie de afecciones, desde un punto de vista clínico, muy heterogéneas, causadas por alteraciones genéticas que afectan a un gen concreto (monogénicas). Son varios los genes que se han identificado como subyacentes a cada una de estas alteraciones (tabla 1) y se han clasificado en subcategorías que corresponden a alteraciones en los genes que codifican factores de reparación del ADN, y genes que afectan a la estructura o maduración de filamentos intermedios nucleares (laminopatías)⁹⁻¹². Recientemente, diversos estudios han permitido establecer la relación funcional entre la reparación del ADN y los síndromes asociados a las laminas nucleares, lo que evidencia la relación entre estos síndromes, el envejecimiento fisiológico y el cáncer¹³.

SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD

Este proceso de envejecimiento prematuro en la infancia se denomina progeria infantil y fue descrito por primera vez en 1886 por Jonathan Hutchinson¹⁴, que describió los primeros dos casos; posteriormente Gilford¹⁵, en 1904, realizó un nuevo estudio basado en estos dos ca-



Figura 1. Síndrome de Hutchinson-Gilford (SHG) progeria infantil. Figura realizada de fotografías amablemente cedidas a los autores por The Progeria Research Foundation (EE.UU.) de A.F. (12-9-1969; 19-12-1985).

sos y aportó uno nuevo. Este autor propuso el término progeria para este síndrome, que en la actualidad también se denomina síndrome de Hutchinson-Gilford (OMIM: 176660). Se estima que el SHG afecta a 1 de cada 8 millones de recién nacidos y se caracteriza por que los niños afectados tienen un desarrollo fetal y posnatal temprano normal, pero hacia el final del primer año de vida comienzan a presentar las manifestaciones del inicio de un proceso acelerado de envejecimiento^{16,17}. Los signos iniciales del SHG consisten en falta de crecimiento,

TABLA 1. Síndromes progeroides causados por inestabilidad del genoma

Síndrome	Gen afectado y función
Hutchinson-Gilford. Progeria infantil	LMNA (síntesis de lamina A)
Síndrome de Werner atípico	LMNA (síntesis de lamina A)
Dermopatía restrictiva	LMNA (síntesis de lamina A)
Síndrome de Bloom	BLM (recombinación del ADN)
Síndrome de Werner. Progeria del adulto	WRN (recombinación del ADN)
Síndrome de Cockaine	CSA (transcripción del ADN)
Xeroderma pigmentosum	XPB (escisión de nucleótidos)
Ataxia-telangiectasia	ATM (alteración reparación ADN)
Anemia de Fanconi	FANC (reparación del ADN)

lipodistrofia grave, anomalías en la osificación, nariz aguileña y pérdida completa del cabello. Los cambios histológicos más importantes se localizan en los tejidos cutáneos, cartilaginoso, óseo y del sistema cardiovascular, lo que hace que estas personas parezcan tener muchos más años que su edad real (fig. 1). El progreso de la enfermedad se acompaña de una arteriosclerosis grave que determina alteraciones vasculares (infartos) que conducen a la muerte, generalmente, antes de finalizar la segunda década de vida. Un importante aspecto destacable es que las personas con SHG no presentan alteraciones neurológicas y por esta razón su desarrollo cognitivo y emocional no se correlaciona con el envejecimiento fenotípico.

EL NÚCLEO CELULAR Y EL ENVEJECIMIENTO ACELERADO

El núcleo celular representa el compartimento que aloja las cadenas de ADN que contienen la información genética para la síntesis de proteínas. El mantenimiento de la integridad del genoma, por medio de un complejo sistema de reparación, y el control de su expresión durante el ciclo vital son funciones importantes para mantener la integridad celular y del individuo en general¹⁹.

Recientemente se ha comprobado que la envoltura nuclear, que representa la estructura membranosa que separa el contenido nuclear del citoplasmático y desempeña un papel fundamental en el mecanismo de regulación de los intercambios moleculares entre el núcleo y el citoplasma, también participa en procesos de mantenimiento de la correcta estructura del ADN²⁰. Para mantener la integridad de la envoltura nuclear, un grupo de filamentos intermedios, las laminas, polimerizan en la vertiente nuclear de esa envoltura formando la denominada lamina nuclear, cuya misión es mantener la correcta estructura y morfología del núcleo celular. La lamina nuclear era considerada como un elemento pasivo que sólo intervenía en el mantenimiento de la estructura nuclear pero en la actualidad se considera un elemento multifuncional que actúa en la transducción de señales de tipo mecánico al núcleo, la transcripción, replicación y reparación del ADN, acciones que cobran máxima importancia durante el proceso de envejecimiento. La lamina nuclear está formada por la agregación en la faceta nuclear de la envoltura nuclear de un grupo de filamentos intermedios que se denominan laminas, de los cuales existen 4 tipos diferentes (laminas A, B1, B2, y C). Las laminas A y C están codificadas por el mismo gen (*LMNA*), que se localiza en el cromosoma 1 mientras que la B se codifica en un gen (*LMNB*) ubicado en el cromosoma 5²³.

El estudio de fibroblastos de personas con SHG ha puesto de manifiesto que el núcleo de esas células presentaba alteraciones morfológicas consistentes en profundas invaginaciones de la envoltura nuclear y abundante heterocromatina periférica. Se ha visto que la base

molecular de estas alteraciones morfológicas está causada por una alteración en el proceso de polimerización de los componentes fibrilares de la lamina nuclear y, concretamente, en la expresión del gen *LMNA* que contiene la información para la síntesis de las laminas A y C. No obstante, aunque aquí nos centramos en el SHG, mutaciones del gen *LMNA* pueden originar otras enfermedades progeroides (tabla 1) o enfermedades variadas, entre las que destacan; la distrofia muscular tipo IB, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la cardiomiopatía dilatada, la lipodistrofia tipo Dunningan y la displasia acromandibular²⁵. El descubrimiento de alteraciones en la síntesis de algunos de los componentes de la lamina nuclear y su relación con el proceso de envejecimiento patológico ha abierto la puerta de estudio a un grupo de modificaciones moleculares denominadas laminopatías.

LAMINOPATÍAS Y ENVEJECIMIENTO

Las laminopatías comprenden un grupo de enfermedades genéticas (tabla 1) que incluyen el SHG y son causadas por mutaciones en el gen *LMNA* que codifica la información para la síntesis de las laminas A-C. El ARN mensajero (ARNm) que contiene la información para la síntesis de la lamina C se forma por la transcripción del gen *LMNA* hasta el exón 10, mientras que para la lamina A continúa la transcripción hasta el exón 12. Esto origina dos ARNm de diferente longitud que, al ser traducidos en los ribosomas del citoplasma, originarán las dos laminas: C o A. Por este origen común, la lamina A ($\Delta 150$ LMNA) se considera como una lamina C a la que se añade un segmento extra de 77 aminoácidos. En el caso concreto de la lamina A, su segmento carboxiterminal posee 4 aminoácidos (CAAX, donde C es cisteína, A un aminoácido alifático y X cualquier aminoácido) que le confieren unas importantes particularidades porque son asiento de una serie de cambios postraduccionales (farnesilación, metilación), que serán fundamentales para originar la lamina A madura y correctamente activa (fig. 2)²⁸. Este grupo característico de aminoácidos terminales no existe en la lamina C.

El primer paso que debe experimentar la proteína inicialmente traducida del ARNm (prelamina A) es la farnesilación (unión de un grupo farnesilo [lípidico de 15 carbonos] al grupo tiol del aminoácido cisteína (C) del segmento CAAX (fig. 2). Esta unión ocurre en el citoplasma, se realiza por la intervención de una farnesiltransferasa (FTasa) citosólica que cataliza ese enlace, lo que representa un proceso fundamental para dirigir esta molécula hacia el núcleo celular y su correcto posicionamiento en la envoltura nuclear. En un segundo paso, el grupo de 3 aminoácidos terminales (-AAX) se separa de la prelamina dejando del aminoácido terminal la cisteína farnesilada. Este paso se realiza en la membrana del retículo endoplásmico por acción de una enzima denominada FACE-1 en humanos y Zmpste24 en ratones. El tercer paso consiste en la metilación de la cisteína farnesilada por la ac-

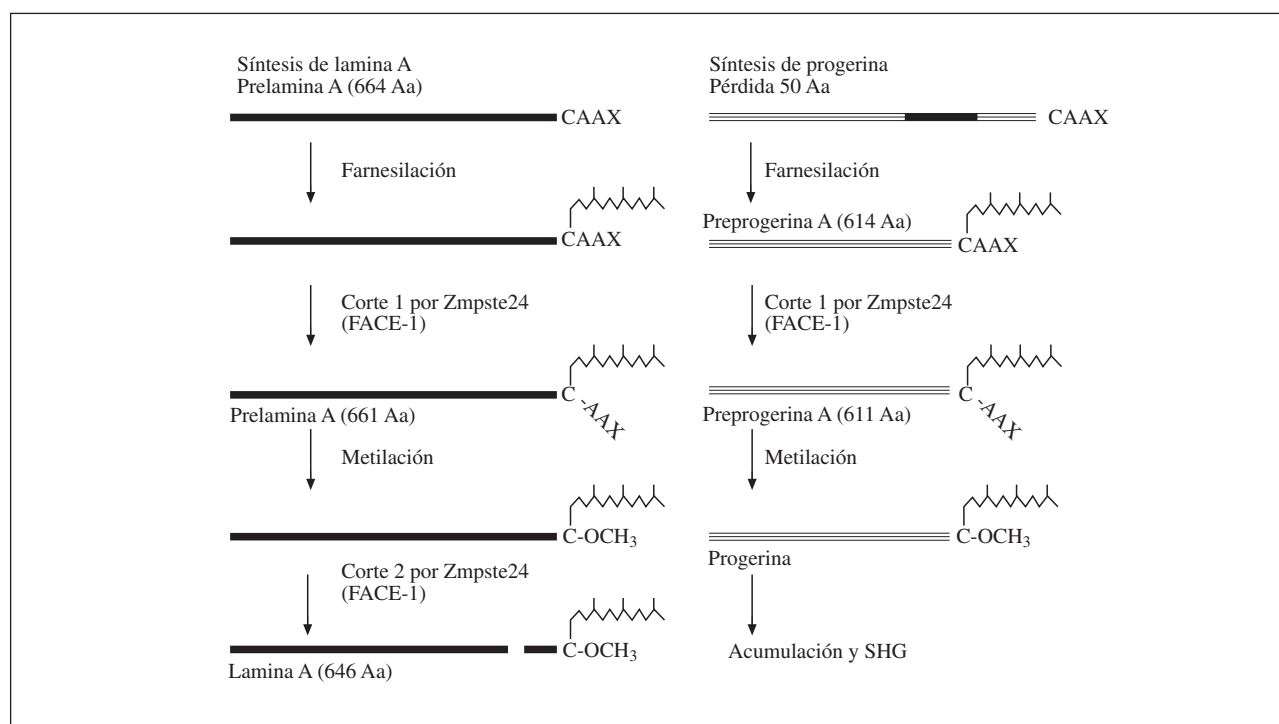


Figura 2. En la columna de la izquierda aparece esquematizada la vía de síntesis de lamina A. En la columna de la derecha se muestran las alteraciones más significativas de dicha síntesis que conducen a la formación de progerina, cuya acumulación es la causante de la patología asociada al SHG.

ción de una isoprenilcisteína también localizada en el retículo endoplásmico. Finalmente, por una proteólisis por acción, nuevamente de la FACE1 (Zmpste24) se corta la prelamina A (RSY-LLG) en dos segmentos; uno que es degradado contiene los últimos 15 aminoácidos de la prelamina A, incluida la cisteína farnesilada y metilada, y el otro forma la lamina A madura²⁹. Cada uno de los cambios postraducción convierte a la prelamina A en una molécula más hidrófuga, lo cual es importante para su fijación a la membrana de envoltura nuclear por intermedio de diversas proteínas de unión (p. ej., emerina)³⁰.

El SHG se origina por una mutación de novo en el exón 11 del gen de la prelamina A (*LMNA*) que consiste en la sustitución de una citosina por una timina en la tercera base del codón 608. Esta mutación no cambia el aminoácido codificado (G608G), pero activa un punto de corte (GTGGGC>GTGGGT) que origina la pérdida de una región en la molécula de ARNm y se forma una proteína (lamina AΔ50) que carece de 50 aminoácidos cerca de la región carboxiterminal (607-656). Esto no afecta al motivo CAAX que es codificado por el exón. Esta proteína más corta sufre los cambios de farnesilación y metilación ya comentados pero su segmento terminal de 15 aminoácidos no puede cortarse y origina una proteína «anormal», que se denomina progerina (fig. 2). Es la acumulación nuclear de progerina lo que ocasiona la afección asociada al SHG, ya que esta proteína altera la estructura íntima de la envoltura nuclear y, consiguientemente, la función nuclear^{21,31}. El conocimiento de la síntesis de la lamina A y de sus altera-

ciones en el SHG ha abierto una esperanzadora puerta de investigación que, basándose en los comentados descubrimientos en humanos, ha iniciado una vía de experimentación en modelos animales con el objetivo de profundizar en el conocimiento de esta afección. En los apartados siguientes analizaremos esos conocimientos.

EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Dada la importancia de la endonucleasa *Zmpste24* (FACE-1) para el correcto procesamiento de la lamina A (primero libera los 3 aminoácidos terminales -AAX localizados tras la cisteína farnesilada y, posteriormente, corta el segmento final de 15 aminoácidos para originar la lamina A madura), se procedió a utilizar ratones *knockout Zmpste24^{-/-}* para esa enzima y así poder analizar los efectos de su ausencia^{32,33}. En los animales experimentales esta ausencia determina la acumulación de una prelamina A farnesilada que no es cortada en ninguno de los segmentos de aminoácidos. Los resultados han mostrado que estos animales tienen una apariencia normal hasta las 3 semanas de vida posnatal, momento en el cual comienzan a manifestar un proceso de envejecimiento acelerado caracterizado por alopecia, cifosis, osteólisis, deficiencias dentales, debilidad muscular y artritis, y suelen morir entre las 24 y 32 semanas. Esto sugiere que la acumulación de prelamina A farnesilada puede ser la causa de las alteraciones fenotípicas en los núcleos celulares asociadas al SHG.

Para comprobar si la prelamina A farnesilada era el verdadero agente causante de las alteraciones nucleares se desarrolló un ratón de tipo mixto (ratón *Zmpste24^{-/-}Lmna^{+/-}*)³⁴, es decir no expresa la proteína ZMPSTE24, pero por otra parte expresa el 50% de la lamina A farnesilada al ser heterocigótico para el alelo *Lmna*. La comparación de este ratón con el *knockout* exclusivo (*Zmpste24^{-/-}*) mostró que los fibroblastos de los ratones mixtos (ratón *Zmpste24^{-/-}Lmna^{+/-}*) tenían menos alteraciones en la morfología del núcleo celular y la cantidad de prelamina A también se encontraba disminuida. Estos resultados en su conjunto sugieren una forma bastante convincente, la acumulación de prelamina A farnesilada, la causa de las alteraciones asociadas a su almacenamiento intranuclear y que cuando se disminuye su síntesis reduciendo la expresión del gen *Lmna* se disminuye los efectos tóxicos de esta proteína. En una continuación de estos estudios utilizando el mismo tipo de ratón mixto (*Zmpste24^{-/-}Lmna^{+/-}*) se ha mostrado que durante su desarrollo posnatal no presenta las alteraciones fenotípicas observadas en los animales homocigóticos para el gen *Zmpste24*.

El estudio de ratones que sólo sintetizan lamina C (*Lmna^{LCO/LCO}*)³⁶ ha puesto de manifiesto que en el aspecto fenotípico macroscópico no presentan alteraciones morfológicas, están sanos y son fértiles. En el aspecto morfológico microscópico, la frecuencia de núcleos alterados fue ligeramente superior que en los animales controles, pero inferior a los de las células del ratón *Lmna^{-/-}*. Además la unión de la lamina C y la emerina a la envoltura nuclear en el ratón *Lmna^{LCO/LCO}* era normal. Estos resultados indican que ni la prelamina A farnesilada ni la lamina A son indispensables para el mantenimiento de la estructura y función nuclear.

Basándose en estas observaciones se ha comenzado a realizar pruebas terapéuticas que permitan, en un primer estadio, revertir las alteraciones morfológicas de las células in vitro de estos animales; en un segundo estadio, actuar sobre el animal completo para, finalmente, trasladar esos resultados a humanos. En este sentido, una aproximación terapéutica fue inhibir la FTasa por medio de un inhibidor (IFT). Con este acercamiento diversos grupos de investigación han demostrado que se reducen en su totalidad las alteraciones en los núcleos de los fibroblastos in vitro de ratones experimentales, de humanos con SHG e incluso células de un paciente que presentaba otro tipo de SP, la dermatopatía restrictiva^{37,38}.

En ratones *Zmpste24^{-/-}* el IFT producía una reducción de un 20-50% en la formación de prelamina A farnesilada. El análisis de los efectos in vivo de un IFT (ABT-100) ha mostrado resultados un tanto desalentadores, ya que sólo se producía un 5% de inhibición en la formación de prelamina A farnesilada. Los estudios de los fibroblastos de estos ratones muestran alteraciones en la morfología nuclear (herniaciones y protrusiones) que se van acumulando con cada división mitótica. Además se ha observado el depósito de prelamina A farnesilada en la periferia del nú-

cleo celular, lo que sugirió que esta proteína era tóxica para la célula.

En los estudios in vivo de ratones *Zmpste24^{-/-}*, el tratamiento con IFT aún mantiene ciertas alteraciones morfológicas. Una explicación a este fenómeno puede ser que pequeñas reducciones en la cantidad de prelamina A farnesilada pueden ser suficientes para reducir las alteraciones fenotípicas en los fibroblastos pero no en otras estirpes celulares, entre las que podrían encontrarse las células del tejido óseo.

EXPERIMENTACIÓN HUMANA

En 2003, Eriksson et al²² describieron la base genética del SHG y sugieren que la acumulación de progerina podría causar una reducción en la resistencia de la envoltura nuclear a las diferentes fuerzas de tensión que se ejercen sobre ella (estrés mecánico). Esto concordaría con el hecho de que las neuronas no sufrieran alteraciones al ser células fijas posmitóticas, mientras que son los tejidos afectados los que albergan las células que están sometidas a cambios constantes de su morfología (piel, fibras musculares y vasos sanguíneos). Además, el hecho de que las laminas se relacionan con algunos genes del ADN nuclear parece indicar que sería a nivel de esta relación donde se podría producir una alteración en la expresión genética. El hecho de que se han encontrado genes que responden al estrés mecánico por medio de la transducción de señales vía el citoesqueleto, y que están alterados en las células que no poseen lamina A, sugiere que ambos procesos podrían estar interrelacionados. Recientemente, se ha demostrado que en las células de las personas afectadas de SHG existe un incremento en la inestabilidad del genoma, y el consiguiente aumento en el daño del ADN, y que la maquinaria de reparación del dúplex no funciona de una forma tan eficaz como en las células control⁴¹.

La mayoría de las investigaciones en células humanas del SHG se han realizado en fibroblastos. Se ha demostrado que in vitro estas células tienen muy reducida la capacidad proliferativa (límite de Hayflick) y entran en apoptosis a las pocas divisiones mitóticas⁴². Un hecho significativo es que algunos fibroblastos en cultivo pueden inmortalizarse por la expresión de la enzima telomerasa, pero otros clones no se inmortalizan aunque expresen telomerasa⁴³. Finalmente, se ha observado que los fibroblastos del SHG tienen alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, con la consiguiente acumulación de roturas en las cadenas de ADN y la activación de p53. Todos estos procesos, en su conjunto, son indicativos de que las células de los pacientes con SHG envejecen prematuramente en cultivo, tal y como sucede en los fibroblastos humanos controles en cultivo y en ratones envejecidos⁴⁴. Además, se ha observado la presencia de progerina en los tejidos envejecidos de humanos control.

La ausencia total de ZMPSTE24 en humanos (homocigótico^{-/-}) cursa con la enfermedad llamada dermatopatía restrictiva, enfermedad progeroide que se caracteriza por un retardo en el crecimiento intrauterino, alteraciones cutáneas y defectos en la osificación. De forma similar a lo observado en los fibroblastos de los ratones *Zmpste24*^{-/-}, los fibroblastos humanos poseen alteraciones en la morfología nuclear con numerosos pliegues y protrusiones y una gran acumulación de prelamin A farnesilada y falta total de lamina A madura⁴⁴.

La utilización de inhibidores de la farnesiltransferasa, actualmente en uso como agentes antitumorales, ha abierto el camino a una posible vía terapéutica para este síndrome, pero no es la única aproximación posible. La utilización de morfolidos (oligonucleótidos sinsentido que contienen la secuencia complementaria del exón 11) para evitar el corte del ARNm mutado que produce la progerina se ha mostrado como otro avance terapéutico. Se ha observado que estas moléculas, cuando se transfieren a fibroblastos de pacientes con SHG, reducen la expresión de ARNm mutado y, en consecuencia, las alteraciones morfológicas en el núcleo celular^{45,46}. También la utilización de dianas específicas frente a la progerina, por medio del ARN de interferencia (ARNi), reduce la transcripción de progerina, mejorando la morfología nuclear y el potencial mitótico, y reduce la senescencia de los fibroblastos de personas con SHG. Finalmente, el hecho de que la lamina A no sea absolutamente necesaria para el funcionamiento celular, como ha demostrado el ratón^{LCO/LCO} ha abierto una nueva vía que pretende la inhibición total de la expresión del gen *LMNA*.

El SHG, por ser una afección muy rara, ha sido poco estudiado. El reciente descubrimiento de una mutación en el gen *LMNA*, que contiene la información para la síntesis de lamina A, el inicio de aproximaciones terapéuticas y su extrapolación al proceso de envejecimiento en la población general (se acumula progerina en el envejecimiento) han abierto una nueva área de investigación que se vislumbra muy prometedora y que, sin duda, ayudará a profundizar en el conocimiento de las bases biomoleculares que subyacen al envejecimiento y que son objeto de estudio de la biogerontología.

BIBLIOGRAFÍA

- Crespo Santiago D. Biogerontología. Serie Textos Universitarios. Cantabria: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; 2006.
- Alonso García I, Crespo Santiago D. El envejecimiento de los organismos: modelos. En: Crespo Santiago D, editor. Biogerontología. Serie Textos Universitarios. Cantabria: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; 2006. p. 135-65.
- Brown WT. Genetic diseases of premature aging as models of senescence. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 1990;10:23-42.
- Navarro CL, Cau P, Levy N. Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet*. 2006;2:151-61.
- Lindahl T, Karran P, Wood RD. DNA excision repair pathways. *Curr Opin Genet Dev*. 1997;7:158-69.
- Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Postgrad Med J*. 2001;77:312-7.
- Brune T, Bonne G, Denecke J, Elcioglu N, Hennekam RC, Marquardt T, et al. Progeria: a new kind of laminopathy. Report of the First European Symposium on Progeria and creation of EURO-Progeria, a European Consortium on Progeria and related disorders. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:39-45.
- Cadinanos J, Varela I, Lopez-Otin C, Freije JM. From immature lamin to premature aging: molecular pathways and therapeutic opportunities. *Cell Cycle*. 2005;4:1732-5.
- Corso C, Parry EM, Faragher RG, Seager A, Green MH, Parry JM. Molecular cytogenetic insights into the ageing syndrome Hutchinson-Gilford Progeria (HGPS). *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:27-33.
- Kudlow BA, Kennedy BK. Aging: progeria and the lamin connection. *Curr Biol*. 2006;16:652-4.
- Lans H, Hoeijmakers JH. Cell biology: ageing nucleus gets out of shape. *Nature*. 2006;440:32-4.
- Rankin J, Ellard S. The laminopathies: a clinical review. *Clin Genet*. 2006;70:261-74.
- Ramirez CL, Cadinanos J, Varela I, Freije JM, Lopez-Otin C. Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. *Cell Mol Life Sci*. 2006;11:1-16.
- Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet*. 1884;1:923.
- Gilford H. Ateleiosis and progeria: continuous youth and premature old age. *Br Med J*. 1904;2:914-8.
- Del Río Vazquez A, Carrera Carbo F, Romero Burgos R, Salgado Rodríguez C, Vidal Carreira J. Progeria: report of a case. *Rev Clin Esp*. 1978;148:315-8.
- Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet*. 2006;140:2603-24.
- Pollex RL, Hegele RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clin Genet*. 2004;66:375-81.
- Heinrichs A. Ageing: connected clues? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:624.
- Mounkes LC, Stewart CL. Aging and nuclear organization: lamins and progeria. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16:322-7.
- Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genet*. 2006;7:940-52.
- 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.
- Coffeen CM, McKenna CE, Koeppe AH, Plaster NM, Maragakis N, Mihaelopoulou J, et al. Genetic localization of an autosomal dominant leukodystrophy mimicking chronic progressive multiple sclerosis to chromosome 5q31. *Hum Mol Genet*. 2000;9:787-93.
- Giro M, Davidson JM. Familial co-segregation of the elastin phenotype in skin fibroblasts from Hutchinson-Gilford progeria. *Mech Ageing Dev*. 1993;70:63-136.
- Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, Shumaker DK, Wilson KL. The nuclear lamina comes of age. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;1:21-31.
- Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18:335-1.
- Burke B, Stewart CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:575-85.
- Young SG, Meta M, Yang SH, Fong LG. Prelamin A Farnesylation and Progeroid Syndromes. *J Biol Chem*. 2006;281:39741-5.
- Liu Y, Rusinol A, Sinensky M, Wang Y, Zou Y. DNA damage responses in progeroid syndromes arise from defective maturation of prelamin A. *J Cell Sci*. 2006;119:4644-9.
- Ellis JA. Emery-Dreifuss muscular dystrophy at the nuclear envelope: 10 years on. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:2702-9.
- Reddel CJ, Weiss AS. Lamin A expression levels are unperturbed at the normal and mutant alleles but display partial splice site selection in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Genet*. 2004;41:715-7.
- Leung GK, Schmidt WK, Bergo MO, Gavino B, Wong DH, Tam A, et al. Biochemical studies of *Zmpste24*-deficient mice. *J Biol Chem*. 2001;276:29051-8.
- 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 USA*. 2002;99:13049-54.
- 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 USA*. 2004;101:18111-6.

35. 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 USA*. 2004;101:8963-8.
36. Fong LG, Ng JK, Lammerding J, Vickers TA, Meta M, Cote N, et al. Prelamin A and lamin A appear to be dispensable in the nuclear lamina. *J Clin Invest*. 2006;116:743-52.
37. Meta M, Yang SH, Bergo MO, Fong LG, Young SG. Protein farnesyltransferase inhibitors and progeria. *Trends Mol Med*. 2006;10:480-7.
38. Levy N, Lopez-Otin C, Hennekam RC Defective prelamin A processing resulting from LMNA or ZMPSTE24 mutations as the cause of restrictive dermopathy. *Arch Dermatol*. 2005;141:1473-4.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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 USA*. 2006;103:10271-6.
43. Wallis CV, Sheerin AN, Green MH, Jones CJ, Kipling D, Faragher RG. Fibroblast clones from patients with Hutchinson-Gilford progeria can senesce despite the presence of telomerase. *Exp Gerontol*. 2004;39:461-7.
44. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Genevieve 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.
45. Scaffidi P, Gordon L, Misteli T. The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises. *PLoS Biol*. 2005;11:1855-9.
46. Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med*. 2005;11:440-5.
47. Kyng KJ, Bohr VA. Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human Ageing. *Res Rev*. 2005;4:579-602.