## Fármacos que inhiben la farnesilación de la progerina

El fármaco lonafarnib es un inhibidor de las farnesil-transferasa (FTI), y no permite que se una el grupo farnesilo a la progerina. Varios investigadores probaron el efecto del lonafarnib en cultivos celulares y en modelos animales con HGPS, logrando revertir las alteraciones de la estructura nuclear, así como mejorar la condición cardiaca de los ratones tratados con el FTI al compararlos con ratones no tratados. El fármaco impide que la proteína anormal (progerina) se una al núcleo de las células y así los síntomas de la progeria disminuyen. Otras investigaciones pusieron de manifiesto la posibilidad de mejorar este tratamiento experimental a base de lonafarnib mediante la combinación con prevastatina y ácido zoledrónico.

La prevastatina pertenece a la clase de fármacos denominados estatinas, comúnmente se usa para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares. Por lo general, los niños con progeria no tienen colesterol alto, pero este fármaco se utiliza porque inhibe la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa bloqueando la síntesis de la molécula de farnesilo, y el ácido zoledrónico es un bifosfonato, utilizado para la osteoporosis, debido a que los niños con progeria tienen baja densidad ósea este fármaco puede ayudar a mejorarla con el tiempo. El ácido zoledrónico inhibe la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa y al igual que la prevastatina bloquea la síntesis de la molécula de farnesilo. La combinación de estos tres fármacos en modelos de ratones demostró su eficacia al mejorar el aspecto de los animales e incrementar su esperanza de vida.

Verstraeten y colaboradores demostraron efectos negativos al tratamiento con FTI, el cual induce la formación de núcleos en forma de dona tanto in vitro en células no transformadas y tumorales como in vivo en células intestinales y de piel de ratones tratados con FTI por 6–12 meses. Estas células con núcleos en forma de dona presentan defectos en la cariocinesis, desarrollan aneuploidias (cambio en el número cromosómico) y a menudo son binucleadas con proliferación lenta, lo que se ha atribuido a un defecto en la separación del centrosoma y a los niveles bajos de pericentrina (proteína del centrosoma, esencial para la correcta división celular), ya que el tratamiento con FTI incrementa la degradación proteosomal de esta proteína e inhibe la farnesilación de la lámina B1 y B2, provocando consecuencias en las funciones celulares y defectos en el desarrollo del cerebro y notables anormalidades nucleares en neuronas. Cuando se utilizan la combinación de 3 FTIs distintos inducen más núcleos en forma de dona que cuando se utiliza un solo FTI

Aunque se ha reportado que los niños con HGPS que tomaron el FTI dos veces al día presentaron efectos secundarios leves como diarrea y cambios en algunas pruebas de función hepática, deben ser revisados cuidadosamente, e ir modificando la dosis del fármaco según aparezcan efectos secundarios inesperados.

**Posibles vías terapéuticas en el HGPS**

Una de ellas es la terapia antisentido que consiste en la utilización de un oligonucleótido diseñado para ser parte complementaria (antisentido) de determinado ARNm, para evitar la expresión de la correspondiente proteína y con ella la actividad del gen involucrado. En el caso del HGPS se utiliza un oligonucleótido sinsentido que contiene la secuencia complementaria del exón 11, para evitar el corte del ARNm mutado que produce la progerina y así evitar la producción de esta proteína mutada. Se ha demostrado que estos oligonucleótidos sinsentido cuando se añaden a fibroblastos de pacientes con HGPS, reducen la expresión del ARNm mutado y, en consecuencia, disminuye la producción de progerina y las alteraciones morfológicas del núcleo celular. Usando modelos animales con terapia de oligonucleótidos sinsentido, se comprobó que los ratones mutantes, disminuyen la acumulación de progerina, mejoran el fenotipo progeroide y aumentan su sobrevida. Estos resultados son el primer paso hacia el desarrollo de un futuro ensayo clínico con oligonucleótidos antisentido en pacientes con HGPS.

También recientemente la rapamicina ha ganado su atención como nuevo candidato para el tratamiento del HGPS. La rapamicina (también conocido como sirolimus), es un inmunosupresor que se utiliza para evitar el riesgo de rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplantes. Recientes investigaciones demostraron que la rapamicina puede prolongar la vida en ratones sanos, y reducir lesiones ateroescleróticas en ratones a pesar de severa hipercolesterolemia, incluso cuando los ratones tienen una dieta rica en grasas. Además se ha reportado que la rapamicina elimina la progerina a través de la autofagia y revierte el fenotipo celular en fibroblastos de niños con HGPS, y en consecuencia retrasa el envejecimiento celular. Estos resultados siguieren los beneficios de la rapamicina en la longevidad, pero sus efectos deben ser estudiados cuidadosamente en modelos de ratón con HGPS, para ser considerada como una posible terapia para pacientes con HGPS. Ya que se ha reportado que el tratamiento con rapamicina en pacientes trasplantados provoca efectos secundarios como: síntomas gastrointestinales, edema, infección, niveles altos de colesterol y triglicéridos, anemia y neumonitis intersticial. Otro inconveniente para usar la rapamicina en niños con HGPS es el efecto sobre el crecimiento y desarrollo ya que este fármaco inhibe la proteína mTOR (siglas en inglés de *mammalian target of rapamycin*), el cual es un regulador del crecimiento y proliferación celular.

Sin embargo, considerando la severidad de la enfermedad, los beneficios pueden compensar los efectos secundarios, y quizás se pueda controlar con dosis y horarios muy controlados, por ejemplo periodos intermitentes de tratamiento, seguidos por periodos de recuperación, más que tratamientos crónicos. Se ha considerado la co-administración de rapamicina con FTIs en tratamientos clínicos para el HGPS, ya que la rapamicina elimina la progerina farnesilada por autofagia, y los FTIs limitan la producción de progerina farnesilada en primer lugar.

**Pruebas clínicas en humanos**

Con base en los resultados obtenidos en estudios celulares y ratones HGPS con fármacos que inhiben la farnesilación de la progerina, en mayo del 2007 se inicio un período de pruebas clínicas en niños con progeria utilizando lonafarnib como (FTI). El ensayo finalizó en diciembre del 2009 y los resultados se publicaron en octubre del 2012. En este ensayo participaron 26 niños de 16 países, los niños recibieron dos veces al día lonafarnib por vía oral durante dos años y medio. Los niños que terminaron su tratamiento mostraron mejoría en uno o varios aspectos como el aumento de peso, la rigidez esquelética y sobre todo en su sistema cardiovascular. Con estos resultados se pudo demostrar que el lonafarnib no solo puede retrasar el daño en los vasos sanguíneos, sino también revertirse parcialmente, en tan sólo 2.5 años de tratamiento, lo que representa un gran avance porque las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los niños con progeria. Posteriormente se han iniciado dos estudios clínicos adicionales de tratamiento en niños con progeria. En Francia, desde el 2008 se están tratando niños con HGPS con los fármacos prevastatina y ácido zoledrónico. Otro estudio en Boston comenzó en el 2009, y en él están tratando a los niños con los tres fármacos (lonafarnib, prevastatina y ácido zoledrónico). La fundación para la investigación de la progeria espera que las tres drogas actúen en conjunto, complementándose y puedan proporcionar la oportunidad de ampliar la eficacia sobre los fármacos usados individualmente. En la primera etapa se aplicó a cinco niños y como sus efectos secundarios fueron tolerados, ahora el equipo se aboca a ampliar el ensayo a 45 pacientes de 19 países.