Universidad Marista de Merida

Uso de la Progerinin (SLC-D011) como estrategia dirigida contra la progerina en el Síndrome de Hutchinson-Gilford

Alejandro Chan Sosa, Gabriel Alberto Berman Gómez, Juliana Sarahi López de la Cruz, Gabriel Eduardo Valles Salvador

Antecedentes

El síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad genética asociada principalmente con variantes patogénicas del gen *LMNA*. El procesamiento anómalo de su ARN mensajero produce progerina, una forma alterada de la lámina A que afecta la arquitectura nuclear, favorece la senescencia celular y contribuye al envejecimiento tisular prematuro. Las complicaciones cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad. Progerinin (SLC-D011) es un compuesto experimental desarrollado para interferir con la interacción progerina–lamin A.

Objetivos

Describir el uso de la Progerinin (SLC-D011) como estrategia terapéutica emergente para el síndrome de Hutchinson-Gilford.

Objetivos específicos:

1. Describir el mecanismo de acción celular y molecular de Progerinin
2. Identificar los resultados del tratamiento con Progerinin en ratones Lmna G609G/G609G y G609G/+, modelos murinos del síndrome de Hutchinson-Gilford.

Materiales y métodos

Diseño
Revisión documental descriptiva.

→

Pregunta de investigación
¿Hasta qué punto es posible intervenir terapéuticamente sobre el síndrome de Hutchinson-Gilford mediante la inhibición de la interacción progerina–lamina A sin modificar directamente la mutación del gen LMNA?

→

Búsqueda y selección de fuentes
PubMed; Publicaciones de 2021-2026. Artículos experimentales y registros de investigación clínica

→

Resultados
Se hizo una revisión de los artículos que hablan de progerinin, HGPS, evaluaciones de la progerina en modelos animales o celulares

→

Síntesis
Integración cualitativa de hallazgos moleculares, celulares, murinos y clínico. Descripción de la evidencia y sus limitaciones

Resultados

En células de pacientes, SLC-D011 redujo la interacción progerina–lamin A (**fig. 1**) y la cantidad de progerina (**fig. 2**) sin una reducción equivalente del ARN mensajero, compatible con un efecto postranscripcional relacionado con la degradación proteasómica. Se describieron cambios favorables en morfología nuclear y marcadores de cromatina, senescencia y proliferación (**fig. 2, 5**). En ratones Lmna G609G/G609G y Lmna G609G/+, se reportaron aumentos de peso y supervivencia (**fig 4**), así como mejorías histológicas y fisiológicas (**fig 3, 7**); otro estudio observó efectos cardíacos y vasculares favorables. El ensayo clínico de fase 2a en combinación con lonafarnib concluido sin publicación de resultados aún que permita establecer la eficacia y seguridad clínica de Progerinin.

Mecanismo de acción del progerinin

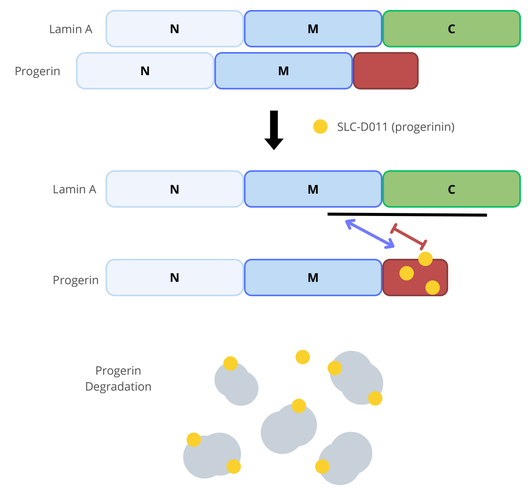


Figura 1. Esquema de interacción entre la lámina A y la progerina. SLC-D011 interrumpe la interacción entre la lamin A y la progerina a través de la unión directa a la región C-terminal de la progerina. Adaptado de Kang *et al.* 2021

Presencia de progerin en células de paciente en western blot

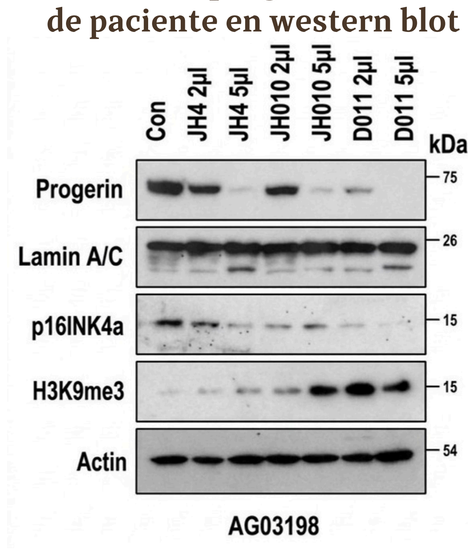


Figura 2. Después de siete días de tratamiento, SLC-D011 redujo la expresión de progerina en células HGPS de paciente femenina de 10 años de edad. Adaptado de Kang *et al.* 2021

Cambios histológicos en modelos murinos

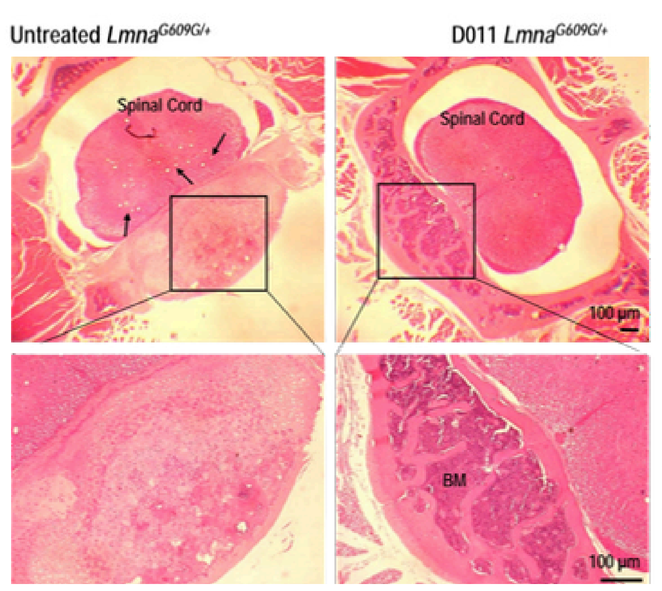


Figura 3. E. Los ratones LmnaG609G/+ sin tratamiento presentan alteraciones en la médula ósea y la médula espinal de las vértebras. Las flechas negras indican la pérdida de células de la médula espinal. La progerinina revierte las alteraciones vertebrales de los ratones transgénicos LmnaG609G.

Supervivencia en modelos murinos

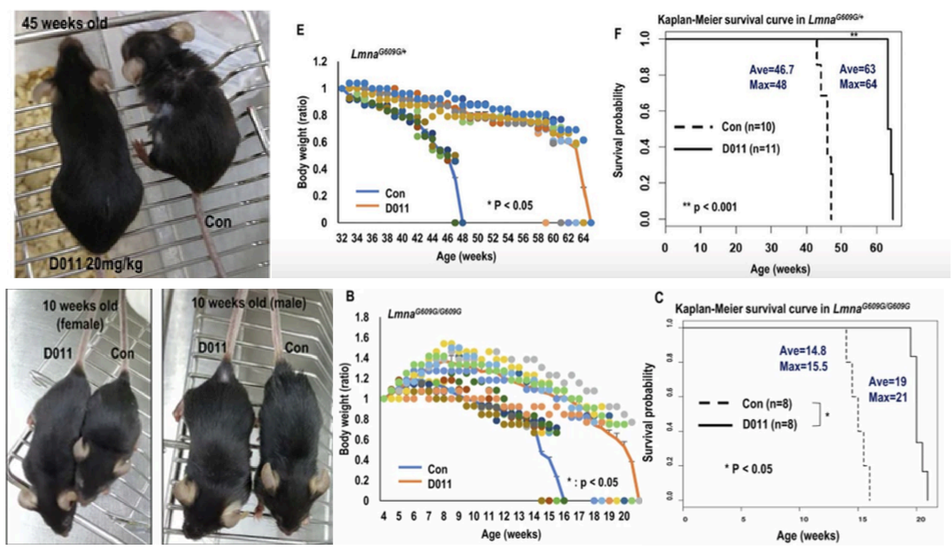


Figura 4. Efecto de SLC-D011 in vivo. (A, D) Mejora de la apariencia física en ratones LmnaG609G/G609G y LmnaG609G/+. (B, C, E, F) Aumento del peso corporal y prolongación de la supervivencia tras el tratamiento con SLC-D011.

Proliferación celular y deformación nuclear de células de fibroblastos de paciente

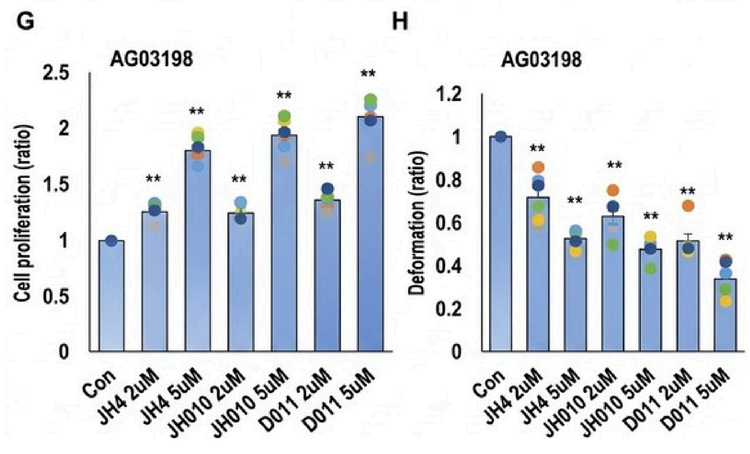


Figura 5. G. El ensayo MTT mostró un aumento de la viabilidad o actividad metabólica celular tras el tratamiento con JH4, JH010 y SLC-D011. H. Los tres compuestos mostraron efectos similares en la mejoría de la deformación nuclear en células HGPS. Adaptado de Kang et al. 2021

Cambios histológicos en modelos murinos

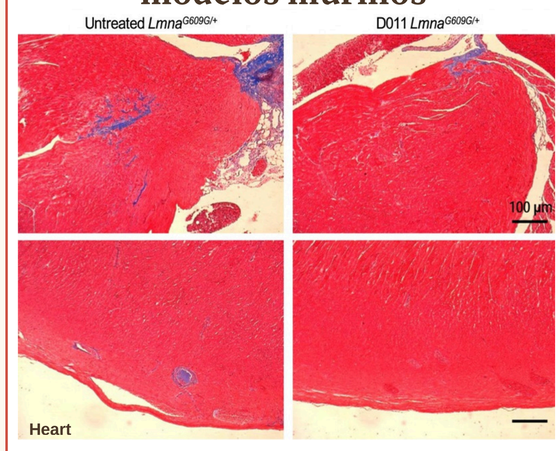


Figura 7. Efecto de la Progerinin sobre la fibrosis cardíaca en un modelo murino. La tinción histológica muestra una mayor distribución de áreas fibróticas ricas en colágeno (azul) en los corazones de ratones LmnaG609G/+ no tratados. En contraste, los animales tratados con Progerinin presentan una menor extensión de estas áreas. Estos hallazgos sugieren un efecto protector frente a la fibrosis cardíaca en este modelo preclínico.

Discusión

Progerinin (SLC-D011) ha mostrado resultados prometedores contra el HGPS, mejorando alteraciones celulares y la supervivencia en modelos murinos sin corregir la mutación de LMNA. Sin embargo, su eficacia y seguridad en humanos aún no están confirmadas, por lo que se necesitan más estudios para determinar su beneficio clínico y compararlo con lonafarnib.

Conclusión

Progerinin (SLC-D011) ha mostrado efectos favorables en modelos celulares y murinos de HGPS, mejorando la morfología nuclear, el peso corporal y la supervivencia, sin corregir directamente la mutación de *LMNA* . Sin embargo, aún no se ha demostrado su eficacia clínica ni su superioridad frente a lonafarnib. Aunque el ensayo de fase 2a NCT06775041 se completó, sus resultados siguen pendientes de publicación. Por ello, Progerinin continúa siendo un candidato experimental cuya seguridad y eficacia deben confirmarse mediante estudios clínicos adicionales.

Referencias

1. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. GeneReviews [Internet]. Updated 2025 Mar 13. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/
2. Kang SM, Yoon MH, Ahn J, et al. Progerinin, an optimized progerin-lamin A binding inhibitor, ameliorates premature senescence phenotypes of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Commun Biol. 2021;4(1):5. doi:10.1038/s42003-020-01540-w.
3. Kang SM, Seo S, Song EJ, et al. Progerinin, an inhibitor of progerin, alleviates cardiac abnormalities in a model mouse of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Cells. 2023;12(9):1232. doi:10.3390/cells12091232