



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SÍNDROME HUTCHINSON-GILFORD: ABORDAGEM
TERAPÊUTICA E GENÉTICA**

Trabalho submetido por
Ana Teresa Ramos da Encarnação
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

março de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SÍNDROME HUTCHINSON-GILFORD: ABORDAGEM
TERAPÊUTICA E GENÉTICA**

Trabalho submetido por
Ana Teresa Ramos da Encarnação
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro

março de 2022

Dedicatória

Dedico esta monografia ao meu pai.

“Mesmo quando o coração desiste a obra persiste e a memória perdura...”

- Clara de Sousa

Agradecimentos

Há uns anos atrás, partia do Algarve deixando para trás a minha zona de conforto, o meu porto de abrigo, deixando os meus, carregando na bagagem a imensidão de um sonho, ser farmacêutica. E por isso, agradeço todos os dias à vida, por me ter colocado este desafio à frente, desafio esse que me fez crescer, aprender e até mesmo quase enlouquecer. Tenho a convicção que para viver uma vida feliz, nem sempre é uma questão de sorte, mas sim uma questão de escolha e que não tenho tudo o que quero, mas tenho a certeza que tento tudo o que preciso. Agradeço à minha Mãe, por ser o meu pilar, por me ajudar a levantar quando o meu mundo ameaça ruir. Por me ajudar a levar este sonho para a frente, sem nunca me deixar desistir. Agradeço ao meu Pai, pelo colo que me deu a cada regresso a casa e embora já não me seja possível recebe-lo, sei que hoje no céu estará certamente orgulhoso de mim e de todo o meu percurso. Agradeço aos dois, por tudo aquilo que sempre me ensinaram e por todo o amor e carinho que sempre me deram, para que me sentisse sempre segura, mesmo estando longe de casa. Na vida nada se constrói sozinho, por isso fiz amigos nesta *Muy Noble Academia*, que levarei comigo para a vida. Agradeço à Priscila, por todos os momentos que vivemos juntas, por ser a melhor colega de casa e amiga que alguém pode ter, agradeço-te por me teres ensinado que é fácil colorir os dias mais cinzentos. Agradeço ao Bruno, por ter sido o meu primeiro amigo na faculdade e por saber que será meu amigo para sempre. Agradeço à Inês, por ter cruzado no meu caminho e por ter acreditado em mim, quando eu já só queria desistir, por se ter mantido ao meu lado e por me ter ajudado. Agradeço à Rita e a todos os que a distância separou, por tornarem cada regresso a casa especial, por compreenderem a minha ausência, nos momentos em que deveria ter estado presente e não estive. Agradeço ao Tiago, pelo amigo que é por tudo o que sabe que isso significa. Agradeço ao Duarte, pela amizade, pelo carinho e por todos os momentos que partilhamos. Agradeço à minha Maria, por ser a pessoa luz que é e pela sua generosidade. Agradeço à Padinha, à Patrícia e à Inês por serem as minhas companheiras de aventura. Agradeço a todos os professores por toda a ajuda e auxílio prestado ao longo destes anos. Em especial, à professora Ana Clara Ribeiro por toda a compreensão, paciência, carinho e motivação. Agradeço à *Muy Noble Academia Egas Moniz*, por ter sido a minha segunda casa, por tudo o que me ensinou desde o primeiro dia até ao último. Agradeço em especial ao prof. Doutor José Martins dos Santos. Um obrigado não nunca será suficiente para agradecer à vida pela sorte que tenho e por todos aqueles que me rodeiam e que fizeram parte deste meu percurso.

Resumo

Uma das mais conhecidas síndromes Progeróides é a Progéria, também designada por Síndrome de Hutchinson – Gilford (HGPS).

A Síndrome de Hutchinson – Gilford trata-se de uma patologia genética autossômica dominante resultante de uma mutação no gene LMNA, localizado no cromossoma 1, no locus 1q21.2-q21.2, caracterizada por originar um envelhecimento prematuro, sete vezes mais avançado que o envelhecimento fisiológico normal.

A nível epidemiológico esta é uma doença rara, afetando um a cada quatro a oito milhões de recém-nascidos.

Até ao momento da elaboração desta monografia não existe cura para esta síndrome, sendo que a terapêutica realizada nos portadores de progéria limita-se a atuar nos sintomas da mesma.

Palavras-chave: Síndrome Hutchinson – Gilford, LMNA, envelhecimento precoce, Laminopatias

Abstract

One of the most known progeroid syndromes is Progeria, also known as Hutchinson-Gilford Syndrome (HGPS).

Hutchinson-Gilford Syndrome is a dominant autosomal genetical disease resulting from a mutation in the LMNA gene, located on chromosome 1, locus 1q21.2-q21.2 characterized by a prematurely aging, about seven times faster than the normal physiological aging.

At an epidemiological level this is a rare disease, affecting one in every four or eight newborns.

By the time of elaboration of this monography there are no cure to this syndrome, and the therapy used in patients with progeria only treats the symptoms of the disease.

Keywords: Hutchinson-Gilford syndrome, LMNA, precocious aging, laminopathies

Índice Geral

Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução.....	13
2. Síndrome de Hutchinson-Gilford	15
3. Epidemiologia da Progéria	19
4. Características fenotípicas da Síndrome de Hutchinson- Gilford	21
4.1 Alterações Cardiovasculares e alterações Cerebrovasculares	22
4.2 Alterações Dermatológicas.....	23
4.2.1 Alteração das Unhas	24
4.2.2 Alteração do Cabelo	24
4.3 Alterações Oculares e Audiológicas.....	26
4.3.1 Alterações Oculares.....	26
4.3.2 Alterações Audiológicas.....	26
4.4 Alterações a níveis do Sistema Esquelético	27
4.5 Alterações Odontológicas.....	28
4.6 Alterações no Crescimento.....	29
4.7 Sistemas não Afetados.....	30
5. Diagnóstico da HGPS.....	31
5.1 Avaliações necessárias após o diagnóstico inicial.....	34
6. Abordagem Genética da Progéria.....	35
6.1 Lâmina Nuclear	35
6.2 As Laminopatias	36
6.3 O Gene e a Proteína LMNA	37
6.4. Mecanismo da Ação da Proteína da HGSP	39
6.5. Estrutura Celular na HGPS.....	40
6.6. Regulação do Ciclo Celular.....	41
6.7 Alterações Teloméricas nos Cromossomas	42
6.8. Histonas na HGPS	44
7. Abordagem Terapêutica	45
7.1 Principais Fármacos Utilizados na HGPS	48
7.1.1 Lonafarnib	48
7.1.2 Pravastatina.....	49
7.1.3 Ácido Zoledrónico.....	49
7.2 Ensaio Clínico para o Tratamento da HGPS	50
7.3. Terapias Genéticas: Perspetivas Futuras	51

8. Conclusão	53
9. Referências Bibliográficas.....	55

Índice de Figuras

Figura 1. Crianças com Síndrome de Hutchinson – Gilford. Fonte: (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).....	17
Figura 2. Distribuição Mundial de Jovens Adultos e Crianças com HGPS, a 21 de Outubro de 2021. Total de 196 indivíduos. A Azul – 133 com HGPS confirmada, a vermelho – 63 com outra Laminopatia Progeróide. (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).....	20
Figura 3. Criança com alterações da face, alopecia total, perda de sobrancelhas e pestanas, olhos proeminentes e nariz pontiagudo com ponte nasal estreita Fonte:(Agarwal et al., 2010).....	21
Figura 4. Hiperpigmentação característica da HGPS e alteração esclerodérmica do abdómen. Fonte: (Agarwal et al., 2010).....	23
Figura 5. Mão característica de uma criança portadora da HGPS. Fonte: (Ullrich & Gordon, 2015).....	24
Figura 6. Evolução do processo de alopecia característica do HGPS. Fonte: (Rork et al., 2014).....	24
Figura 7. Dentição característica de uma criança com HGPS. Fonte: (Gordon et al., 2007).....	28
Figura 8. Imagem representativa das várias etapas que constituem o processo de maturação da lâmina A. Imagem adaptada de (Sinha et al., 2014).....	38
Figura 9. Processo Normal da Pré-lâmina A versus Processo da Mutação da Pré-lâmina A na HGPS Imagem adaptada de (Swahari & Nakamura, 2016).....	39
Figura 10. Estrutura do nucleossoma com o DNA enrolado à volta do octâmero de histonas Imagem adaptada de:(Weber & Henikoff, 2014).....	44
Figura 11. Inibição direta e indireta da prenilação da progerina Imagem adaptada de: (Pereira et al., 2008).....	47
Figura 12. sgRNA-LCS1 (sgRNA sintético desenvolvido para alcançar exclusivamente o gene LCS1 no genoma humano) direciona a nuclease Cas9 até ao exão 11 do gene LMNA, a montante da mutação HGPS, impedindo a produção lâmina A/progerina, sem alterar a lâmina C. Imagem adaptada de : (Santiago-fernández et al., 2019).....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Comparação de Fenótipos Clínicos em relação às Variantes causais de LMNA: Genótipo Clássico da Síndrome de Hutchinson Gilford com o Genótipo Não Clássico da Síndrome de Hutchinson Gilford. Tabela adaptada de: (Gordon et al., 2019)..... 33

Lista de Abreviaturas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CaaX - Cisteína + dois aminoácidos de cadeia alifática + qualquer aminoácido

CPN - Complexo do poro nuclear

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ECG- Eletrocardiograma

FTase - Farnesiltransferase

FTI - Inibidor da farnesiltransferase (do inglês: *Farnesyltransferase inhibitor*)

GGTase-I - Geranylgeranyl transferase I

H3K9me3 - trimetilação da lisina 9 da histona H3

HGPS - Síndrome de Hutchinson – Gilford ou Progéria (do inglês *Hutchinson – Gilford Progeria Syndrome*)

IMCT - Isocarboximetil transferase

IN - Invólucro Nuclear

LAP2 - Polipéptido associado às lâminas 2

LBR - Proteína p58, recetor da lamina B; 3 β -hidroxisterol Δ -14-redutase

LMNA - Gene Lamina A

MNE - Membrana Nuclear Externa

MNI - Membrana Nuclear Interna

NBPs - Aminobifosfonatos

NLS - Sequência de localização nuclear

PRF - Fundação de Pesquisa da Progéria (do inglês *Progeria Research Foundation*)

ZMPSTE24 - Metaloproteína de zinco homóloga à STE24 de *S. cerevisiae* (do inglês: *Zinc Metalloproteinase STE24*)

1. Introdução

O envelhecimento e a morte são acontecimentos imperativos e tem sido um grande alvo de pesquisa científica. Uma das razões pelas quais o envelhecimento passou a ser, um grande alvo de pesquisa passa pelo facto de o envelhecimento resultar numa série de defeitos metabólicos nucleares, que contribuem para a acumulação de mutações e anomalias cromossómicas, resultando em alterações no DNA (Ahmed et al., 2018).

O processo de envelhecimento fisiológico do ser humano, origina o desenvolvimento de fatores de risco, como o aparecimento de doenças associadas à idade, tais como, doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, osteoporose e acidente vascular cerebral. Estas doenças não só contribuem para o decréscimo da qualidade de vida do ser humano, como também conduzem à morte (Swahari & Nakamura, 2016).

Para além do envelhecimento fisiológico natural do ser humano, existem síndromes de envelhecimento precoce, também designadas de síndromes progeróides, estas síndromes são responsáveis pela antecipação do envelhecimento no organismo e pertencem a uma classe de doenças genéticas que esporadicamente acontecem (Ghosh & Zhou, 2014).

A síndrome de Hutchinson – Gilford (HPGS) é uma doença genética rara, fatal e que tem vindo ao longo dos anos a obter, grande destaque no âmbito de pesquisas, não só por se tratar de um tema bastante peculiar, como também por correlacionar o envelhecimento fisiológico normal ao envelhecimento prematuro (Dreesen & Stewart, 2011).

A progéria, é também designada por Síndrome de Hutchinson- Gilford e é caracterizada por apresentar características representativas de um envelhecimento precoce, sete vezes superior ao envelhecimento fisiológico normal do ser humano em crianças a partir dos dois anos de idade. Esta síndrome apresenta como sintomas característicos, a falha no crescimento, perda de gordura corporal, perda de cabelo, rigidez das articulações, doenças cardiovasculares, osteoporose e envelhecimento da pele (Hennekam et al., 2006).

Embora já fossem descritas algumas das características da HPGS, em 1999 foi fundada a Progeria Research Foundation por um casal de médicos juntamente com um

grupo de investigadores, com o objetivo de conhecer e pesquisar mais sobre esta síndrome. A constituição desta fundação, não só contribuiu para a criação de um banco de células de indivíduos com progéria diagnosticada o que possibilitou, descobrir e contactar com crianças portadoras desta síndrome em todo o mundo, bem como também se tornou um papel fundamental na vida destas crianças, e das suas famílias. Em 2003, após um longo período de pesquisas um grupo de investigadores pertencentes a Progeria Research Foundation (PRF) e em conjunto com um grupo de investigadores franceses, descobriram a mutação no gene responsável por esta doença genética, o LMNA. Esta descoberta possibilitou uma abertura de horizontes, tanto no diagnóstico como na procura para uma cura desta patologia genética (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).

Assim, esta revisão bibliografia possui o intuito de conhecer melhor a Síndrome de Hutchinson–Gilford, bem como analisar as suas características genéticas, e o seu atual tratamento.

Para a realização desta monografia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica atual, maioritariamente assente em artigos científicos publicados entre, 2001 e 2019, assim como a utilização da segunda edição do Manual sobre a progéria, disponível na Progeria Research Foundation, Inc.

Como métodos de pesquisa, para a realização desta monografia, utilizaram-se as seguintes bases de dados: Pubmed, PharmGKB e Google Scholar.

Recorreu-se às seguintes palavras chave: “Hutchinson – Gilford Syndrome”, “Premature aging”, “Progeria”, “LMNA gene”, “laminopathies”, “HGPS Treatment”, “HGPS pathology”.

Para uma organização consistente das referências bibliografias e de citações de autores e posterior gestão e inserção das mesmas, foi utilizado o programa Mendeley Desktop®, versão 1.19.8.

2. Síndrome de Hutchinson-Gilford

A designação de Síndrome de Hutchinson – Gilford, deriva da descoberta feita em Inglaterra, no ano de 1886 por um médico de Clínica geral, Jonathan Hutchinson, que ao observar uma criança, diagnosticou que esta apresentava sintomas de envelhecimento precoce, o que posteriormente o levou à elaboração de um artigo onde descrevia as características desta criança (Hutchinson, 1886).

Posteriormente em 1897 e 1904, o médico cirurgião Hastings Gilford deu continuidade ao trabalho desenvolvido, anteriormente por Jonathan Hutchinson. A denominação de progéria, foi atribuída por Hastings Gilford, que conciliou os termos gregos “pros” que significa antes, com o termo “geras” que significa velho, descrevendo assim progéria como o envelhecimento antecipado (Hennekam RCM., 2006). A Progéria, também denominada por Síndrome de Hutchinson–Gilford (HGPS), é uma síndrome genética muito rara e fatal, que provoca um envelhecimento precoce (fig. 1), caracterizando-se por um ritmo de envelhecimento sete vezes mais rápido que o da população não portadora desta doença. A maioria destas crianças nasce aparentemente normal, uma vez que os sintomas só se começam a manifestar, entre os 18-24 meses de idade. Esta síndrome tem uma taxa de incidência de um por cada quatro a oito milhões de recém-nascidos, é universal em todo o mundo e não apresenta predisposição de género, étnica ou geográfica. A expectativa de vida, encontra-se entre os oito e os vinte e um anos de idade e apresenta uma idade média de sobrevivência entre os catorze e os quinze nas raparigas e dezasseis nos rapazes (Ahmed et al., 2018).

Existem vários sistemas do corpo que não são afetados, como por exemplo o sistema imunitário, o sistema endócrino, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso uma vez que este não apresenta alteração a nível cognitivo, embora os vasos sanguíneos cerebrais possam ser afetados. Uma das possíveis razões que permite justificar o facto de estes não serem afetados, passa pelo facto de a progéria só afetar células de origem mesenquimal e mesodérmica. Pois é da responsabilidade destas células a produção da progerina, que é a proteína responsável pelo desenvolvimento da HGPS (Gordon et al., 2019).

Foi em Abril de 2003, que um grupo de investigadores pertencentes à Progeria Research Foundation em conjunto com investigadores franceses descobriram que a

mutação no gene LMNA é o responsável pelo desenvolvimento da síndrome de Hutchinson Gilford. Estes investigadores conseguiram identificar a mutação que ocorre no gene LMNA, contribuindo para que o diagnóstico desta síndrome se tornasse mais específico e permitiu a diferenciação de outras síndromes progeróides. As síndromes progeróides pertencem a um grupo de doenças genéticas consideradas como raras, severas e fatais, definidas pelas manifestações clínicas fenotípicas de envelhecimento precoce. Através desta descoberta, também se tornou possível comprovar a existência de outros tipos de progéria, progéria não clássica ou atípica e progéria clássica ou típica, embora ambas apresentem semelhanças nas características clínicas, tornou-se possível a distinção do nível de severidade e evolução da síndrome (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).

O gene de LMNA é responsável por sintetizar uma proteína designada por lâmina A, esta localiza-se no envelope nuclear e tem como função a manutenção da estrutura e função nuclear. A lâmina A desempenha também um papel com bastante importância, uma vez que está envolvida na reparação, na transcrição e replicação do DNA (Crespo Santiago et al., 2007; De Sandre-Giovannoli et al., 2003).

Dos 23 pares de cromossomas, 22 são autossomas e o par restante é o sexual. Na espécie humana, cada gene detém duas cópias, sendo que cada par de cromossomas provém um do pai e outro mãe. Os casos de HGPS, caracterizam-se por uma mutação autossómica dominante, uma vez que o gene afetado encontra-se localizado no cromossoma 1. Diz-se dominante por considerar-se que afeta unicamente uma cópia do gene para manifestar a doença. No entanto os casos podem ser esporádicos e podem apresentar mutação “de novo”, o que significa que a origem dessa mutação não é transmitida pelos seus progenitores (González Morán, 2014).



Figura 1. Crianças com Síndrome de Hutchinson – Gilford.
Fonte: (Progeria Research Foundation (PRF), 2019)

3. Epidemiologia da Progéria

O conceito de epidemiologia, deriva das palavras gregas *epi*, que significa “sobre”, *demos* que significa “população” e *logos*, significa “estudo”. Por outras palavras, epidemiologia é o estudo da ocorrência e da distribuição de acontecimentos e estados de saúde em populações específicas, bem como a aplicação deste estudo ao controlo nos problemas de saúde (Last, 2001).

A Progéria é uma patologia genética rara e mortal, com uma incidência de um por cada quatro a oito milhões de nascimentos, é universal pois não apresenta nenhuma tendência étnica, geográfica ou de género. A expectativa de vida é reduzida, a idade média de vida situa-se entre os catorze e os quinze anos no sexo feminino e os dezasseis no sexo masculino (Ahmed et al., 2018).

Para a generalidade dos autores e investigadores a hipótese de ser uma doença hereditária não é relevante já que a mutação espontânea, *de novo* não apresenta predisposição para a transmissão nas gerações seguintes. Apresenta predisposição para outras patologias, entre elas a cardiovascular. Esta característica pode contribuir para a morte precoce destas crianças, por volta dos 13,5 anos de idade, na sua maioria devido a enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Estes eventos conduzem a uma taxa de mortalidade para a HGPS de 100% (Merideth et al., 2008).

Embora as crianças portadoras da progéria apresentem características fenotípicas semelhantes, nem todas têm diagnóstico positivo para a HGPS. Atualmente, num total de 51 países existem 133 jovens adultos e crianças diagnosticadas com síndrome de Hutchinson-Gilford (fig.2), todas elas com confirmação da mutação no gene LMNA e 63 pessoas com confirmação de outra síndrome progeróide, uma doença genética, rara, severa e fatal, caracterizada clinicamente por um fenótipo de envelhecimento prematuro. A PRF, têm como uma das principais funções conseguir encontrar, identificar e ajudar a diagnosticar todas as crianças portadoras desta patologia globalmente, deste modo criou em Outubro de 2009 uma campanha “Campanha Encontre Crianças”, conseguindo nessa altura identificar 54 crianças (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).

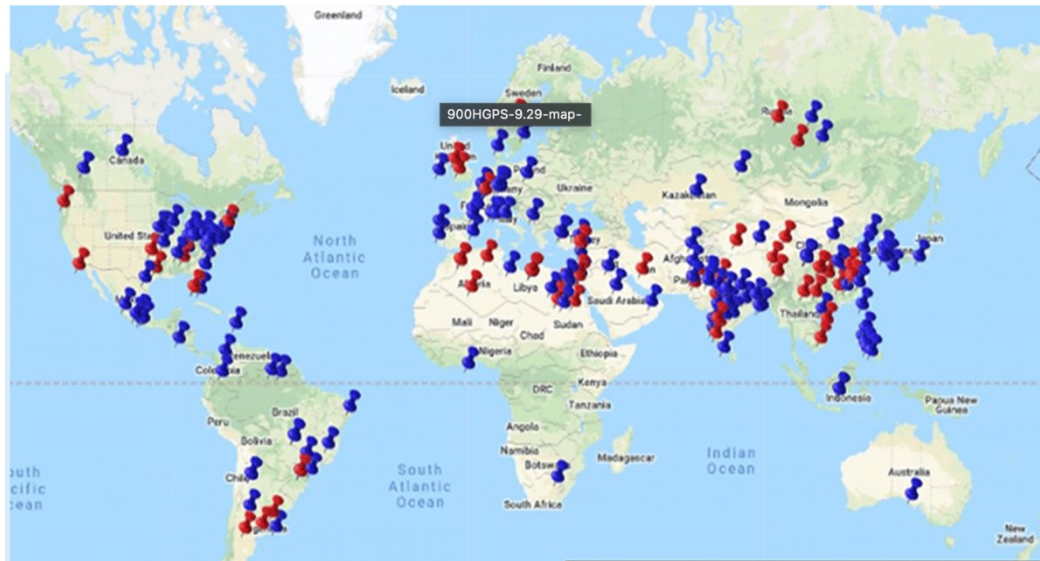


Figura 2. Distribuição Mundial de Jovens Adultos e Crianças com HGPS, a 21 de Outubro de 2021. Total de 196 indivíduos. A Azul – 133 com HGPS confirmada, a vermelho – 63 com outra Laminopatia Progeróide. (Progeria Research Foundation (PRF), 2019)

4. Características fenotípicas da Síndrome de Hutchinson- Gilford

As crianças com a Síndrome de Hutchinson-Gilford, no momento em que nascem assemelham-se aos recém-nascidos saudáveis, embora já apresentem um tamanho inferior para a sua respetiva idade gestacional. Contudo, os sintomas só se começam a manifestar, entre os 18-24 meses de idade (Ahmed et al., 2018).

O principal fenótipo da Síndrome de Hutchinson- Gilford, caracteriza-se pelas alterações no crescimento da criança, o sistema cardiovascular, a diminuição da gordura corporal, o esqueleto, o cabelo e a pele. Os primeiros sintomas começam a surgir por volta de um ano de idade, uma vez que estas crianças se apresentam normais à nascença. As primeiras manifestações da síndrome são, a pele esclerodérmica, que é caracterizada pelo espessamento da pele derivado à excessiva deposição de fibras de colagénio, deixando-a rígida. Em seguida, acontece a perda de gordura subcutânea e alopecia, deixando visível as veias proeminentes do couro cabeludo (Gonzalez-Quereda et al., 2011).

As características fenotípicas mais predominantes desta síndrome são olhos proeminentes, baixa estatura, devido às modificações ósseas, como a osteoartrite, osteólise e enrijamento das articulações, peso baixo, atraso e anormalidade da dentição com apinhamentos, lábios e nariz finos, voz aguda e alopecia parcial e completa (fig. 3) (Rosa Andrea Pardo & Silvia, 2002).



Figura 3. Criança com alterações da face, alopecia total, perda de sobrancelhas e pestanas, olhos proeminentes e nariz pontiagudo com ponte nasal estreita
Fonte:(Agarwal et al., 2010)

4.1 Alterações Cardiovasculares e alterações Cerebrovasculares

As doenças cardiovasculares e as doenças cerebrovasculares, são a principal causa de morbidade e mortalidade nas crianças com a Síndrome de Hutchinson-Gilford, mais concretamente o enfarte agudo do miocárdio (EM), resultante da arteriosclerose e o acidente vascular cerebral (AVC). Estas patologias, são mais frequentes entre as idades de 6 e 20, apesar da expectativa média e vida dessas crianças ser de 14,5 anos (Choi et al., 2018).

A alteração cardiovascular mais comum na progéria é a formação de placas de gordura, de lípidos, na parte interna da parede das artérias, designado por ateroma, presente em todos os vasos, em especial nas artérias coronárias, na aorta e nas mesentéricas (Lima et al., 2011).

Devido ao estreitamento dos vasos sanguíneos, há uma diminuição do fluxo sanguíneo. Deste modo, aumenta a probabilidade de ocorrer acidentes isquémicos transitórios e derrames, uma vez que o fluxo sanguíneo direcionado ao cérebro, passa a fluir de forma mais lenta e gradual. De forma a compensar esta obstrução das artérias, originam-se vasos sanguíneos colaterais, de menor calibre e mais vulneráveis, de modo a compensar o bloqueio do fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos do cérebro. A diminuição desta oxigenação, contribui para o aparecimento de dores de cabeça, fraqueza muscular e convulsões (Silvera et al., 2013).

4.2 Alterações Dermatológicas

No que respeita às alterações dermatológicas, a progéria é definida por modificações cutâneas diferentes. A pele destas crianças, demonstra uma aparência envelhecida com o passar do tempo, pois esta fica mais firme. As características idênticas à esclerodermia são visíveis após o nascimento, na região das nádegas, abdómen inferior e coxa. Entende-se por esclerodermia, como uma patologia que se caracteriza, por fibrose da pele e dos órgãos internos, alterações vasculares e formação de auto-anticorpos (Saxena & Kumar, 2020).

A pele também pode apresentar alterações de hiperpigmentação (fig. 4), com o aumento da idade, podem se desenvolver manchas acastanhadas nas zonas mais expostas ao sol. As crianças com Progéria, por volta dos 6-12 meses de idade, normalmente apresentam uma pele espessa, inchada e com edema. Com o passar do tempo a pele tem tendência a tornar-se ainda mais rígida e mais fina, seca e esclerodérmica (Ahmed et al., 2018). Ocorre uma alteração metabólica por designada por lipodistrofia na forma generalizada, que é caracterizada pela alteração na deposição de gordura no organismo, em locais onde não é saudável aparecer, como por exemplo no fígado e ao mesmo tempo na ausência de tecido adiposo subcutâneo. Esta perda de tecido adiposo, contribui para a pele fique cada vez mais fina, o que faz com que os vasos sanguíneos, fiquem mais proeminentes (Caron et al., 2007).

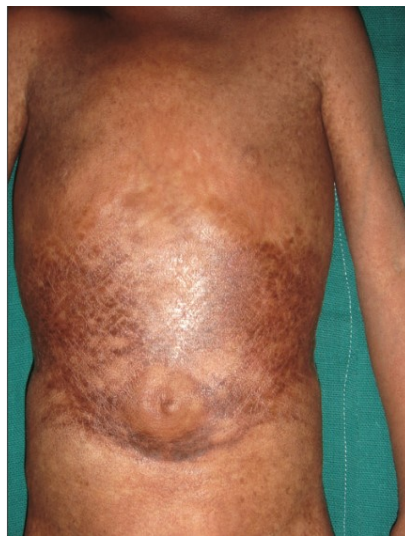


Figura 4. Hiperpigmentação caraterística da HGPS e alteração esclerodérmica do abdómen.
Fonte: (Agarwal et al., 2010)

4.2.1 Alteração das Unhas

As unhas tornam-se muito rígidas, apresentando, alteração da forma da unha (deformação), alteração na cor e na textura da unha ou em ambas (distrofia) e descamação da unha (fig. 5). O crescimento das unhas nas crianças com HGPS, é muito lento comparativamente ao crescimento natural das unhas em crianças sem HGPS. As doenças da pele muitas vezes afetam a unidade ungueal o que contribui para o desenvolvimento destas alterações (Ullrich & Gordon, 2015).



Figura 5. Mão característica de uma criança portadora da HGPS.
Fonte: (Ullrich & Gordon, 2015)

4.2.2 Alteração do Cabelo

Em relação à alopecia característica da HGPS, começa por ser parcial e ao longo do tempo torna-se completa, embora as crianças quando nascem, apresentem um cabelo normal (Saxena & Kumar, 2020).



Figura 6. Evolução do processo de alopecia característica do HGPS.
Fonte: (Rork et al., 2014)

Na figura 6, é possível observar o processo evolução da alopecia num bebê recém-nascido diagnosticado com HGPS até aos seus 3 anos de idade. Na imagem A, a criança recém-nascida apresenta uma distribuição normal do cabelo, na imagem B e C, respectivamente às 7 e 8 semanas de idade, já é possível observar a queda de cabelo em particular na área temporal. Aos 8 meses, imagem D a queda do cabelo continua a evoluir já na área occipital. Na imagem E e F, que corresponde aos 2 anos de idade, o processo de alopecia já se apresenta praticamente completo. Por sua vez, nas imagens G-F, a criança aos 3 anos de idade já apresenta alopecia total (Rork et al., 2014).

4.3 Alterações Oculares e Auditológicas

4.3.1 Alterações Oculares

Uma das principais características das crianças com esta síndrome são os olhos proeminentes, que é devido à falta de gordura orbital subcutânea e simultaneamente com a firmeza da pele do rosto. Outra característica é a lagofalmia noturna, que se entende pela incapacidade de fechar completamente os olhos durante o sono. Deste modo uma parte da superfície ocular está constantemente exposta, o que contribui para o aparecimento de problemas e desconfortos oculares, como infecções oculares, irritação, vermelhão, síndrome do olho seco, retração da pálpebra superior (Mantagos et al., 2017).

A exposição ocular deixa o olho mais desprotegido à entrada de corpos estranhos, logo podem surgir complicações oculares mais graves, como é o caso de úlceras da córnea, perda de visão e fotofobia. É recomendado que estas crianças sejam submetidas a avaliações oftalmológicas anuais (Pachajoa et al., 2020).

4.3.2 Alterações Auditológicas

As crianças com HGPS, apresentam características auditológicas, muito específicas, como pequenos lóbulos das orelhas e cartilagens auriculares rígidas. Do mesmo modo, apresentam tecido mole, não muito desenvolvido, sendo esta a causa responsável para o canal auditivo se apresentar reduzido. Os canais auditivos apresentam cartilagem não complacente e pele inflexível, o que dificulta a avaliação auditiva, devido à alta sensibilidade à pressão do pavilhão auricular. Tendo em consideração estas características, é extremamente importante avaliar anualmente a capacidade auditiva, uma vez que podem existir perdas auditivas condutivas a baixas frequências sem ser necessariamente bilateral ou simétrica e perda neurosensorial bilateral moderada (Guardiani et al., 2011).

4.4 Alterações a níveis do Sistema Esquelético

As crianças com Progéria, apresentam alterações esqueléticas muito características, principalmente nos ossos e nas articulações. Estas características são, clavículas mais curtas e finas, ombros estreitos e costelas mais finas e o fecho tardio da fontanela anterior do crânio. O tórax é estreito, ou apresenta “forma de pêra”, com abdómen proeminente. Estas alterações a nível esqueléticas, incluem alterações degenerativas, como osteólise, que afeta as clavículas e as falanges distais, como também o acetábulo. Osteólise refere-se a uma reabsorção do tecido ósseo por células especializadas (osteoclastos). (De Paula Rodrigues et al., 2002)

A rigidez articular é outra das alterações neste sistema, devido à presença de tecido fibroso anormal em algumas articulações, como as dos pés, joelhos, cotovelos, mãos e coluna, dando origem a uma proeminência incomum, que limita a amplitude dos movimentos. Normalmente, ocorre a perda generalizada da densidade óssea, osteoporose, o que proporciona fraturas repetidas por pequenos traumas. (Merideth et al., 2008)

Na HGPS, maioritariamente todas as crianças sofrem de coxa valga bilateral progressiva. Estas crianças têm diversas complicações nos pés. Normalmente, os pés destas crianças, assumem características específicas, como o facto de os pés serem muito estreitos, a escassa gordura na superfície plantar, maioritariamente traduz-se na carência de acolchoamento plantar. Esta carência faz com que até nos movimentos mais simples, como caminhar, estas crianças sintam dor, sendo esta a razão pelo qual os pés tendem a ser mais sensíveis a superfícies duras e, em alguns casos, a alguns sapatos. Desta forma, é aconselhado uma consulta anual a um podologista, com o objetivo de avaliar a necessidade de utilização de palmilhas, a fim de mitigar o desconforto (Cleveland et al., 2012).

4.5 Alterações Odontológicas

Em relação à cavidade oral, as crianças com esta síndrome apresentam a mandíbula mais pequena relativamente ao tamanho da cabeça. Do mesmo modo, o tamanho da face e do crânio exibem uma desproporção característica, sendo que a face é mais pequena em comparação ao crânio. Quando esta desproporção é acompanhada por uma mandíbula pequena é normal originar apinhamento dentário, tendo em conta os fenótipos craniofaciais e orais característicos da HGPS. O atraso na erupção dos dentes de leite ou mesmo a sua ausência também é uma característica comum. Esporadicamente, os dentes definitivos podem surgir na parte posterior dos dentes de leite, originando duas filas de dentes, ou, em alguns casos, podem nem surgir (Buyse et al., 2020; Sharma & Shukla, 2020).

De outra forma, as crianças podem exibir pouca elasticidade nos lábios e bochechas, uma vez que há uma grande produção de colagénio no tecido conjuntivo, diminuindo a capacidade de abrir a boca, sendo esta limitada. A higiene oral diária é dificultada pela insuficiente habilidade motora, facilitando a acumulação de biofilme nos dentes, favorecendo o aparecimento de cáries. Assim sendo, é recomendado visitar o médico dentista de 6 em 6 meses, com o objetivo de aplicar flúor e realizar uma destartarização dentária, a fim de prevenir o surgimento de cáries. Adicionalmente, é sugerido que a primeira consulta com o médico dentista aconteça antes do primeiro ano de vida da criança (Ahmed et al., 2018).

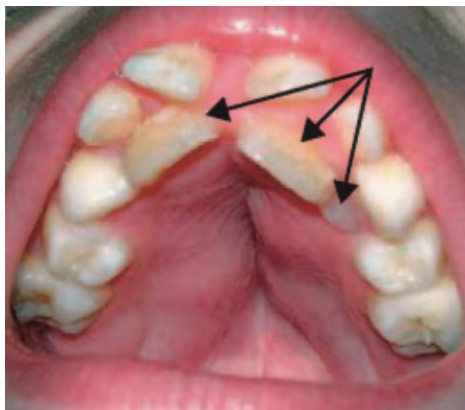


Figura 7. Dentição caraterística de uma criança com HGPS.
Fonte: (Gordon et al., 2007)

Na figura 7 é possível verificar a hipoplasia mandibular e maxilar típica da HGPS, contribui para que os dentes destas crianças fiquem apinhados e sobrepostos. As setas indicam a sobreposição dos dentes definitivos aos dentes de leite.

4.6 Alterações no Crescimento

Na HGPS, as crianças podem apresentar um desenvolvimento fetal e pós-natal aparentemente normal. A ausência de sintomatologia evidente no nascimento pode estar relacionada com a ausência de progerina no decorrer do desenvolvimento fetal inicial, ou seja, quando as células não estão totalmente diferenciadas. No primeiro ano de vida, tornam-se evidentes as alterações no crescimento e na composição corporal. A falta de gordura subcutânea origina problemas clínicos, como a resistência à insulina, incômodo nos pés e sensibilidade a temperaturas frias. Normalmente, estas crianças atingem uma altura de aproximadamente 1 metro e um peso de 14 kg (Ullrich & Gordon, 2015).

4.7 Sistemas não Afetados

A Síndrome de Hutchinson Gilford, não afeta todos os sistemas do corpo humano. Existem determinados sistemas que não são afetados, permitindo a funcionalidade. Uma vez que esta síndrome está presente somente nas células de origem mesenquimal, mesodérmica e é nestas que ocorre a produção da mutação da proteína causadora da doença (Gonzalo et al., 2017).

As crianças portadoras de HGPS, não manifestam quaisquer alterações neurológicas, mantendo o seu funcionamento cognitivo e emocional, contrastando com o habitual envelhecimento fenotípico. A nível educacional, o convívio entre crianças com a mesma idade é um fator bastante relevante para o seu desenvolvimento (Crespo Santiago et al., 2007).

Do mesmo modo, outros órgãos como o fígado, rins, sistema gastrointestinal e imunológico mantêm o normal funcionamento. Desta forma, o correto funcionamento destes viabiliza a realização de ensaios clínicos para o tratamento da doença. O processo de cicatrização de feridas e fraturas ósseas também acontece normalmente (Ullrich & Gordon, 2015)

5. Diagnóstico da HGPS

As síndromes progeróides podem classificar-se como clássicas ou atípicas. Relativamente às síndromes progeróides clássicas a mais estudada é a HGPS. Por outro lado, as atípicas são a síndrome de Werner, de Cockayne, de Rothmund-Thomson e de Wiedemann-Rautenstrauch. A síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch é caracterizada por apresentar sintomas no período neonatal, por sua vez as síndromes de Werner, de Cockayne e Rothmund-Thomson são caracterizadas por apresentarem problemas a nível oftálmico. Deste modo, o diagnóstico desempenha um papel bastante importante, uma vez que a síndrome de Hutchinson-Gilford apresenta características fenotípicas semelhantes a outras síndromes progeróides, tornando-se assim essencial diferenciá-las (Sinha et al., 2014).

Um bom diagnóstico só é bem executado, quando existe a junção de um teste molecular genético com um exame clínico. Este teste molecular genético pode ser efetuado através do Programa de Teste de Diagnóstico da *Progeria Research Foundation* (PRF), que é cedido gratuitamente às famílias. Para a realização deste teste é necessário que uma pequena amostra de sangue seja enviada para a PRF e o resultado demora, em média, entre dez a quatro semanas, dependendo da dimensão dos testes genéticos necessários (Progeria Research Foundation (PRF), 2019).

Após a confirmação de que a criança apresenta a alteração genética e a expressa é necessário ter em consideração a idade da mesma, uma vez que a intensidade e as expressões das manifestações podem variar consoante a idade, através do teste genético. A análise mutacional consiste em localizar no gene LMNA, no codão 1824, a substituição nucleótida da G → por T (Sinha et al., 2014).

A realização deste teste genético, não só é utilizado para detetar a mutação heterozigótica típica da progéria (c.1824C>T), como também é utilizado para confirmar se existe presença de mutações heterozigóticas, no gene LMNA, que originam a progéria atípica (c.1822G>A, c.1821G>A ou c.1968+1G>C, c.1968+1G>A e c.1968+5G>1) (Eriksson et al., 2003).

Os testes genéticos moleculares devem incluir uma combinação de testes direcionados a genes, estes tanto podem ser testes de um gene único e painel multigénico, como também podem ser dirigidos para testes genómicos mais abrangentes, como é o caso da sequenciação completa do exoma e sequenciação do genoma. Entende-se por painel multigénico, como o teste que permite uma análise simultânea de 2 a mais de 150 genes. Os métodos utilizados neste teste podem incluir a análise de sequência e análise de deleção/duplicação. Por sua vez, o teste de gene único trata-se de uma análise completa a apenas um gene de cada vez, sendo utilizado para pesquisas mais específicas (Wallace & Bean, 2019).

No teste de gene único é realizada uma análise direcionada para a variante patogénica do LMNA clássico c.1824C>T, em indivíduos com suspeita de HGPS. Por sua vez, podem ser realizadas outras análises de sequência de LMNA, caso não se verifique a presença de nenhuma variante patogénica, na análise direcionada. Caso ainda não tenha sido concluída a análise direcionada, deve ser incluída uma análise de sequência do intrão 11. A análise do painel multigénico deve incluir, o gene LMNA, ZMPSTE24 e outros genes, uma vez que este painel tem uma grande probabilidade de identificar a causa genética da doença, a um custo mais razoável e de forma mais limitante na identificação das variantes incertas e de outras variantes patogénicas em genes sem explicação para o fenótipo subjacente (Gordon et al., 2019).

Embora existam outros testes genómicos mais abrangentes, neste caso a sequenciação completa do exoma e a sequenciação do genoma, a análise do painel multigénico apresenta maiores vantagens, devido à sensibilidade clínica ser superior na identificação de variantes patogénicas em locais não codificantes direcionadas, que na sequenciação completa do exoma se podem perder (Yang et al., 2014).

Genótipo	Variante patogénica LMNA	Características Fenótipicas em comparação com o HGPS Clássico	Identificação das pessoas afectadas
HGPS Clássico	c.1824C>T	*	113
	c.1822G>A	Moderado	5
	c.1821G>A	Severo	3
	c.1968>A	Muito Suave	2
HGPS Não Clássico	c.1968+1G>C	Severo	2
	c.1968+1G>A	Severo	4
	c.1968+2T>A	Suave	2
	c.1968+2T>C	Suave	1
	c.1968 + 5G>A	Muito Suave	2
	c.1968+5G>C	Moderado	3

Tabela 1. Comparação de Fenótipos Clínicos em relação às Variantes causais de LMNA: Genótipo Clássico da Síndrome de Hutchinson Gilford com o Genótipo Não Clássico da Síndrome de Hutchinson Gilford. Tabela adaptada de: (Gordon et al., 2019)

Devido à existência do espectro de gravidade para o genótipo clássico da HGPS, é possível constatar que a grande parte dos indivíduos com genótipo não clássico da HGPS se integram nesse espectro. É com base no intervalo médio de gravidade para o genótipo clássico da Síndrome de Hutchinson-Gilford que são realizadas as comparações para esse mesmo genótipo. A tabela acima (tabela 1) permite verificar que uma variante listada ocasiona um espectro de gravidade da síndrome entre indivíduos afetados distintos (Gordon et al., 2019).

5.1 Avaliações necessárias após o diagnóstico inicial

Para perceber a extensão da doença e as necessidades da criança diagnosticada com a Síndrome de Hutchinson- Gilford (HGPS), são necessárias as seguintes avaliações:

- Eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma;
- Medição do peso e altura, plotados em gráficos de crescimento padrão de forma a avaliar o crescimento no decorrer do tempo;
- Ressonância Magnética (RM)/Angiografia por ressonância Magnética (ARM) do cérebro e do pescoço;
- Duplex scans da artéria carótida para avaliar a dimensão do lúmen e a espessura do complexo medio-íntimal para determinar o estado vascular inicial;
- Exames audiológicos, odontológicos e oftálmicos;
- Avaliação ortopédica para coxa valga progressiva ou necrose avascular;
- Radiografias da parte óssea: coxa valga, calcificações extraesqueléticas de tecidos moles e reabsorção clavicular (Cleveland et al., 2012).

6. Abordagem Genética da Progéria

Relativamente à hereditariedade desta doença, existem estudos que sugerem a hipótese de mosaïcismo, uma vez que pais que já tenham um filho com progéria têm uma probabilidade de 1 em 500 nascimentos para o segundo filho, caso o mosaïcismo ocorra. No entanto, a probabilidade da ocorrência de mosaïcismo é em si rara (Gordon et al., 2019).

Em Abril de 2003, após um longo período de pesquisas científicas, um grupo de investigadores franceses em parceria com o grupo de investigadores pertencentes à PRF, conseguiram dar um grande avanço na história da Síndrome de Hutchinson- Gilford, uma vez que descobriram o gene responsável pelo aparecimento da síndrome, designado por gene LMNA (Burke & Stewart, 2006).

6.1 Lâmina Nuclear

O invólucro nuclear (IN) tem na sua constituição uma membrana dupla, a membrana nuclear externa (MNE) e a membrana nuclear interna (MNI), estas duas membranas encontram-se separadas por um espaço perinuclear, designado por conjunto de poros nucleares (CNP), que possibilita a comunicação entre a lâmina nuclear e o citoplasma (Broers et al., 2006).

As lâminas nucleares desempenham diversas funções, têm um papel ativo nos processos de regulação genética, *splicing* de RNA, replicação de DNA, bem como de ancorar outras proteínas do nucleoplasma, assim como no posicionamento e funcionamento dos poros nucleares (Cabanelas, 2015).

A classificação das lâminas está dividida em três categorias:

- Lâminas do Tipo A;
- Lâminas do tipo B;
- Lâminas do tipo C.

A lâmina do tipo C, em alguns estudos, é apontada como sendo uma lâmina do tipo A, já que ambas são codificadas pelo mesmo gene, o LMNA. Estas duas lâminas estão presentes em todas as células diferenciadas e originam-se pelo mecanismo designado como *splicing* alternativo (Lu et al., 2011).

Relativamente às lâminas do tipo B, estas são codificadas por dois genes, o LMNB1, que tal como o seu nome indica é responsável por codificar as lâminas do subtipo B1, e o gene LMNB2, sendo responsável por codificar os subtipos B2 e B3 (F. Lin & Worman, 1993).

6.2 As Laminopatias

As laminopatias são um conjunto de patologias genéticas que detêm em comum mutações nos genes que codificam as proteínas que constituem a lâmina nuclear. A origem destas doenças, podem justificar-se devido a mutações que ocorrem ao nível destes sete genes que são o LMNA, EMD, ZMPSTE24 ou FACE-1, LBR, MAN1, LAP2, AAAS. Destacando-se o LMNA e o ZMPSTE24 ou FACE-1, sendo este último que codifica para uma metaloproteinase envolvida especificamente no processo pós-tradução da pré-lâmina A para lâmina A (Broers et al., 2006).

A classificação das laminopatias determina-se conforme os genes onde podem ocorrer as mutações, podendo ser designadas como laminopatias primárias ou secundárias. As laminopatias primárias, têm esta designação, devido às mutações que ocorrem no gene LMNA que originam alterações nas lâminas A ou C. As laminopatias secundárias derivam do facto de as mutações que ocorrem nos genes acima descritos e também aqueles que codificam para as lâminas do tipo B, pois expressam proteínas que interferem no processo de maturação da pré-lâmina A ou para proteínas que estão ligadas à lâmina nuclear (Crespo Santiago et al., 2007).

As laminopatias primárias podem ser divididas em quatro grupos, tendo por base os tecidos afetados, sendo o mais importante o síndrome progeróide (Mckenna et al., 2015).

6.3 O Gene e a Proteína LMNA

O gene LMNA encontra-se localizado no cromossoma 1, locus 1q-21.2-21.2 e abrange cerca de 25 kbp, codificando uma proteína de 664 aminoácidos com um peso molecular de 70 kDA. Este gene codifica para a lâmina A e a Lâmina C, a proteína codificada pelo gene LMNA desempenha um papel de extrema importância, uma vez que é a responsável por manter a forma e função do núcleo das células (Cabanelas & Martins, 2015).

O LMNA tem na sua composição doze exões, mas é no exão 1 que é codificado o domínio globular N-terminal. Os exões responsáveis por codificar o domínio central são os exões de 1 a 6 e a codificação do domínio globular C-terminal é da responsabilidade dos exões 7 a 9. No exão 7, existem 6 aminoácidos com a sinalização NLS. Este consiste num marcador bastante importante para a importação da proteína no núcleo através dos complexos dos poros nucleares CPN. A lâmina A é especificamente codificada pelo exão 11 e 12, no exão 12 está codificada uma sequência de aminoácidos (CaaX). O motivo CaaX designa-se por uma agregação de 4 aminoácidos, sendo estes a cisteína, 2 aminoácidos alifáticos e 1 aminoácido terminal. Esta sequência desempenha um papel de extrema importância para o processo de pós-tradução, como a farnesilação (Mckenna et al., 2015).

A transcrição do gene LMNA origina um pré-RNA que sofre *splicing* alternativo no exão 11, o que contribui para a formação de dois RNAs distintos que codificam para as laminas A e C. Embora as proteínas da lâmina A e C tenham semelhanças nos 576 aminoácidos iniciais, a lâmina A contém 674 aminoácidos e ainda tem um domínio C terminal com 98 resíduos. Porém, a lâmina C possui apenas 6 aminoácidos no domínio carboxílico terminal (Worman & Courvalin, 2004).

Para além da produção da lâmina A e da lâmina C, o gene de LMNA produz por *splicing* alternativo, dentro do exão 10, mais duas proteínas, a A(Δ)10 e a C2, ainda que estas sejam mais pequenas. A A(Δ)10 é idêntica à lâmina A e a C2 é idêntica à lâmina C, sendo expressa exclusivamente em lâminas germinativas (Mckenna et al., 2015).

Existem diversas doenças genéticas em que o processo de maturação da lâmina A, B1 e B2 está alterado, acabando assim por originar alterações nas lâminas. O processo de maturação das lâminas é composto por (fig. 9):

⇒ Farnesilação

É adicionado um grupo farnesilo que se liga covalentemente ao grupo tiol do aminoácido da cisteína do motivo CaaX (Burke & Stewart, 2006).

⇒ Clivagem proteolítica

O conjunto dos três aminoácidos terminais (aaX) é clivado pela ação da metaloprotease de zinco homólogo ao STE em *S.cerevisiae* (ZMPSTE24 ou FACE-1), que vai atuar na pré-lamina A. Caso a clivagem ocorra a nível das pré-lâminas B1 e B2, estas vão atuar sobre a enzima conversora de Ras (FACE2/REC1), uma vez que vai ocorrer metilesterificação (Crespo Santiago et al., 2007).

⇒ Metilesterificação

Após serem sujeitas à ação da isocarboximetil transferase (IMCT), as cisteínas preniladas das pré-lâminas atingem a metilação (Crespo Santiago et al., 2007).

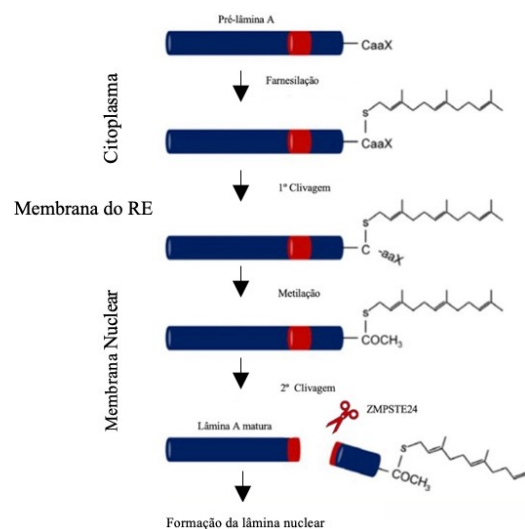


Figura 8. Imagem representativa das várias etapas que constituem o processo de maturação da lâmina A. Imagem adaptada de (Sinha et al., 2014)

6.4. Mecanismo da Ação da Proteína da HGSP

Na terceira posição do codão 1824, a citosina é substituída por uma timina, embora este fenómeno não altere o aminoácido codificado, designado por G608G, favorece a ativação de um local de corte, que provoca um corte no *splicing* alternativo, contribuindo para a perda de uma região da molécula de RNA mensageiro. Origina uma proteína Lâmina A $\Delta 50$, ainda que esta não possua os 50 aminoácidos na região Carboxílica terminal, contém o motivo CaaX, sem que este tenha sofrido nenhuma alteração. Assim sendo, embora esta proteína seja mais pequena, sofre os mesmos processos de pós-tradução de farnesilação e metilação, idênticos aos que a pré-lâmina A passa anteriormente à sua maturação. Sem a presença dos 50 aminoácidos, o local de reconhecimento da ZMPSTE24 é removido, e conseqüentemente origina-se uma proteína anormal que vai permanecer farnesilada, designada por progerina. O excesso desta proteína modifica a estrutura do envelope nuclear e conseqüentemente acaba por comprometer a função nuclear, tornando-se, assim, responsável pelo desenvolvimento da síndrome de Hutchinson-Gilford (fig. 10) (Capell et al., 2005).

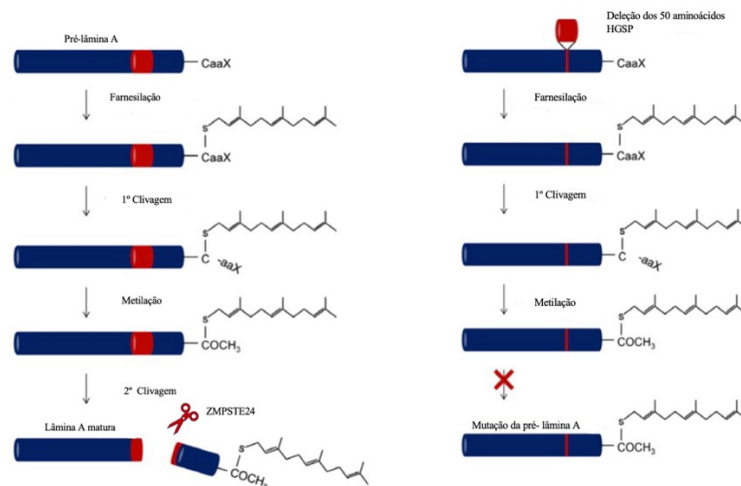


Figura 9. Processo Normal da Pré-lâmina A versus Processo da Mutação da Pré-lâmina A na HGSP
Imagem adaptada de (Swahari & Nakamura, 2016)

6.5. Estrutura Celular na HGPS

As estruturas nucleares das células da Síndrome de Hutchinson-Gilford evidenciam modificações importantes, tais como, invólucro (IN) lobulado, sendo esta a alteração mais expressiva desta síndrome, a lâmina nuclear rígida mais inflexível, diminuição da heterocromatina periférica e a concentração dos canais de transporte e dos poros nucleares do involucro nuclear, devido à aglomeração e toxicidade da progerina. Os fibroblastos característicos da Progeria, desempenham um papel relevante na gênese da mesma, uma vez que apresentam modificações na morfologia nuclear típica, tornando-os mais sensíveis a danos no geral. No entanto, estes demonstram anormalidades nos padrões de modificação das histonas e na expressão genética, antes das alterações morfológicas (Schreiber & Kennedy, 2013).

Segundo Chun & Hua (2013), os fatores de transcrição, as proteínas da matriz extracelular e as proteínas implicadas na aterosclerose demonstraram regular positivamente o nível de expressão de 361 genes, por sua vez nas proteínas envolvidas na replicação do DNA e remodelação da cromatina, demonstraram o inverso (Chun & Hua, 2013).

6.6. Regulação do Ciclo Celular

Ao acontecimento biológico que proporciona que exista vida, pelos mecanismos de proliferação e diferenciação celular, denomina-se de ciclo celular. No ciclo celular, numa célula indiferenciada ocorrem 3 eventos, a replicação do DNA, a fase G1, S e G2, a segregação dos cromossomas durante a mitose e a citocinese durante a fase mitótica, formando células filhas com semelhanças genéticas (Barr & Gruneberg, 2007; Chun & Hua, 2013).

A expressão e acumulação da progerina permite a ocorrência de diversas modificações no ciclo celular. Durante a mitose, originam-se cromossomas anormais, devido à ocorrência de um atraso durante anáfase quando os cromossomas são segregados para os pólos opostos do fuso acromático. Ocorre também bionucleação e atrasos na citocinese (Mierzwa & Gerlich, 2014).

No decorrer da duplicação do DNA, a fase G1 (crescimento da célula) é mais prolongada. Com o aumento da expressão da progerina, os elementos essenciais da regulação do ciclo celular (por exemplo, a proteína p53) vão contribuir para a apoptose celular das células de HGPS (Zhang et al., 2014).

6.7 Alterações Teloméricas nos Cromossomas

Os telômeros correspondem a estruturas nucleoproteicas de DNA, com cerca de 10-15 kb de comprimento. As estruturas nucleoproteicas são repetições hexaméricas em série, constituídas por guaninas e timinas, em particular 5'-TTAGGG, que finalizam na extremidade 3' na saliência de cadeia simples formada por guanina, designada por cadeia G “*G-strand*”, também designada por cadeia descontínua (Fouquerel & Opreko, 2017).

Os telômeros são também designados pelas extremidades dos cromossomas, impossibilitando que as extremidades de diferentes cromossomas formem interações entre si, concedendo estabilidade aos mesmos. A instabilidade dos telômeros deriva da perda de expressão da lâmina A, bem como do aumento progerina. Deste modo, tornam-se mais pequenos, causando atrito, modificando a sua correta localização, contribuindo para o comprometimento da integridade celular, sendo uma particularidade do fenótipo telomérico disfuncional específico dos fibroblastos da HGPS. Assim, torna-se possível observar este fenótipo nas células em senescência (Prokocimer et al., 2013).

Manter a integridade dos telômeros é um processo indispensável para preservar a integridade dos cromossomas, desempenhando, desta forma, um papel fundamental no processo de envelhecimento (Blasco, 2005).

O fenótipo telomérico disfuncional apresenta como resultado a instabilidade genómica, a disfunção mitocondrial, exaustão de células estaminais e a ativação de resposta ao dano no DNA, estes estão todos envolvidos no processo de envelhecimento (Sahin & Depinho, 2010).

Os telômeros disfuncionais são lesões no DNA, que ativam a p53, uma proteína codificada por um gene situado no cromossoma 17, com peso molecular de 53 kDa, permitindo que ocorra senescência. Entende-se por senescência, como o processo metabólico ativo associado ao envelhecimento natural a nível celular e comprometimento da função mitocondrial da PGC-1. Esta é um co-ativador da expressão génica, pertencente a uma classe de proteínas reguladoras da transcrição, que apesar de não existir uma ligação direta ao DNA, pode existir um controlo na resposta génica, por ocorrer uma ligação a outros fatores de transcrição. O processo de envelhecimento normal em que

existe um aumento de progerina, na qual os telómeros disfuncionais são induzidos por esta, ativam as vias de sinalização e p53 (Sahin, Ergü DePinho, 2012).

Ambos os processos estão correlacionados a doenças cardiovasculares e eventualmente presentes na doença cardiovascular (DCV) e aterosclerótica, característica da síndrome de Hutchinson Gilford (Fouquerel & Opresko, 2017).

6.8. Histonas na HGPS

As histonas são a unidade básica proteica fundamental para o processo de formação da cromatina, juntamente com o ácido desoxirribonucleico (DNA) formam o nucleossoma, que representa o primeiro nível de organização da cromatina. Cada nucleossoma é formado pelo DNA enrolado em oito histonas (H2A, H2B, H3 e H4), designado por octâmero, que tem 8 proteínas, duas cópias de cada histona (H2A, H2B, H3 e H4) (fig.11). As alterações ocorrem nas histonas, pois estas estabelecem ligações covalentes e diversas ao nucleossoma, durante o ciclo celular (Frouws et al., 2009).

A lâmina A, nas células da Síndrome de Hutchinson-Gilford, está implicada na organização da cromatina, assim como nas modificações covalentes das histonas, afetando deste modo tanto a passagem entre a heterocromatina e a eucromatina, como também afetando a sua localização. A trimetilação da histona 3 lisina 9 (H3K9me3) é uma modificação pós-traducional conhecida por estar envolvida na regulação dos processos biológicos, que atuam como um marcador da heterocromatina da zona pericentral dos telômeros, pois como este se encontra sub-enrolado nestas células, favorece a dissociação dos locais pericentrais à lâmina nuclear (Winter R. Deborah & Amit Ido, 2014).

Como consequência, a transcrição destes locais aumenta e a ligação com as HP1, que são proteínas da heterocromatina associadas às alterações das histonas, reconhecem a diminuição da H3Kome3. Desta forma, as modificações epigenéticas características das células HGPS, contribuem para modificar os padrões de expressões de genes, assim como o metabolismo celular, direcionando para a expressão sistêmica da síndrome (Arancio et al., 2013).

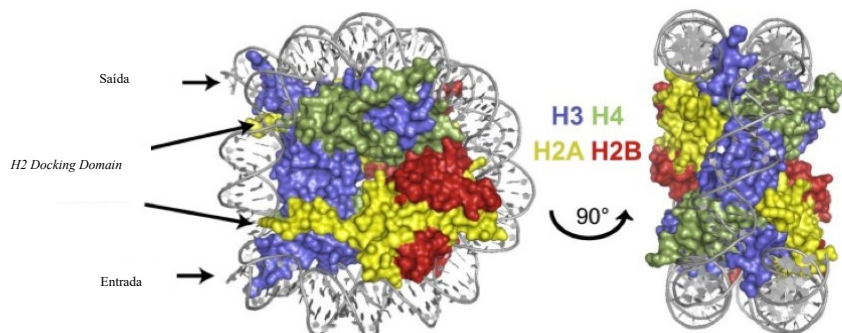


Figura 10. Estrutura do nucleossoma com o DNA enrolado à volta do octâmero de histonas
Imagem adaptada de: (Weber & Henikoff, 2014)

7. Abordagem Terapêutica

Atualmente, a Progeria ainda não tem cura. O tratamento utilizado presentemente, ainda não é bem definido, embora já existam investigações em ensaios pré-clínicos, com evidências positivas para as várias terapias promissoras, que possivelmente podem vir a ser aprovadas para o tratamento desta patologia (Gonzalo et al., 2017).

As estratégias terapêuticas da Síndrome de Hutchinson-Gilford, passam essencialmente por terapias de suporte, que incluem fisioterapia ocupacional e controle da ingestão adequada de nutrientes, de modo a melhorar as condições clínicas e a proporcionar uma melhor qualidade de vida. As crianças portadoras desta síndrome devem receber regularmente uma dieta rica em calorias, em simultâneo com a adição de multivitamínicos, para combater a perda de peso característica desta síndrome. Outro aspeto bastante importante é a hidratação oral, que deve ser adequada, porque a vasculatura rígida pode ser menos tolerante à desidratação (Swahari & Nakamura, 2016).

Estas crianças devem realizar eletrocardiogramas (ECG) e ecocardiogramas com regularidade, para o diagnóstico de aterosclerose das artérias coronárias. Como prevenção é administrada terapêutica farmacológica com ácido acetilsalicílico (aspirina) diariamente, em doses baixas para prevenir possíveis derrames, ataques cardíacos e outras complicações cardiovasculares. A aspirina inibe a agregação plaquetária, através do bloqueio do tromboxano nas plaquetas. Em situações já mais avançadas, como em situação de angina, é administrada terapêutica farmacológica com nitroglicerina, que é um vasodilatador com ação farmacológica na indução do relaxamento não específico da musculatura vascular lisa (Saxena & Kumar, 2020).

Em situações de luxação do quadril ou de coxa valga a fisioterapia é essencial, como coadjuvante à utilização de órteses e de procedimentos cirúrgicos. A terapia física e ocupacional tem também um papel de grande importância, para manter a amplitude de movimento nas articulações (Gordon et al., 2007).

Relativamente à parte dentária, deve ser realizada a extração dos dentes decíduos, também conhecidos como dentes de leite, assim que a dentição definitiva já se encontrar parcialmente de fora, para prevenir o apinhamento dentário característico da Síndrome de Hutchinson-Gilford. Em relação à síndrome do olho seco, lagofalmia e fotofobia, a prevenção e terapêutica, passa pela aplicação de lágrimas artificiais e pomadas lubrificantes de forma a humedecer e proteger o olho. Relativamente à fotofobia recomenda-se a utilização de óculos de sol com lentes apropriadas (Ullrich & Gordon, 2015).

Os inibidores da farnesiltransferase (FTIs) têm sido muito utilizados no tratamento da HGPS. Estes inibidores foram inicialmente desenvolvidos para serem utilizados no tratamento do cancro. Estes são responsáveis por impedirem a farnesilação da progerina, uma vez que reduzem a acumulação desta proteína mutante no involucro nuclear. Através do bloqueio da farnesilação da pré-lâmina A mutada, foi possível verificar efeitos benéficos. Contudo, na comparação de dados pré-clínicos *in vivo* e *in vitro*, foi possível evidenciar, um fator bastante determinante, o bloqueio da farnesilação *in vivo* mostrou-se inferior, tendo em conta uma menor quantidade de pré-lâmina não farnesilada comparativamente à lâmina A maturada. Como ocorreu uma atividade enzimática residual, é possível afirmar que não houve uma completa inibição da farnesiltransferase (FTase), indicando assim um limite à terapêutica com os inibidores da FTase. Tanto a progerina como a pré-lâmina A têm uma sequência terminal CaaX, onde o aminoácido X é uma metionina, possibilitando que outras enzimas, que são responsáveis pela prenilação de substratos e que têm a mesma terminação, consigam desempenhar o processo. Contudo, na carência da FTase, o substrato geranilgeranil, sofre prenilação por ação da geranilgeranil transferase tipo I (GGTase-I), sugerindo a diminuta eficácia e consequente limitação da terapêutica com FTI. A ocorrência de uma prenilação alternativa da pré-lâmina A e da progerina, implica uma abordagem terapêutica que bloqueie a FTase e a GGTase (Swahari & Nakamura, 2016; Young et al., 2013)

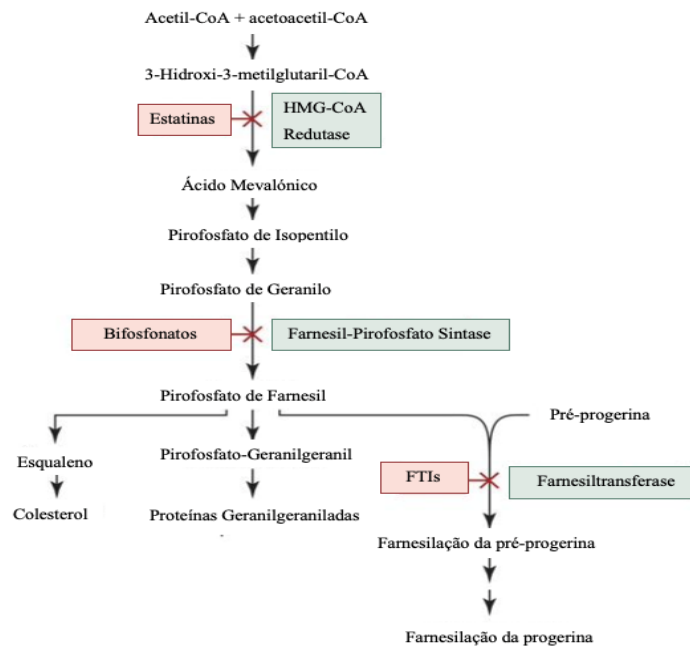


Figura 11. Inibição direta e indireta da prenilação da progerina
Imagem adaptada de: (Pereira et al., 2008)

A via isoprenóide pode sofrer interrupções em diversas fases (fig.12): as estatinas inibem a HMG-CoA redutase, uma proteína politópica presente na membrana do retículo endoplasmático (RE). A enzima limitante da síntese do Pirofosfato de Farnesil e Pirofosfato de Geranylgeranil é a Farnesil-Pirofosfato Sintetase, que é seletivamente inibida por aminobifosfonatos (NBPs). A FTase e a GGTase-I são os alvos dos seus respectivos inibidores, FTI e GGTI (Pereira et al., 2008).

7.1 Principais Fármacos Utilizados na HGPS

7.1.1 Lonafarnib

O lonafarnib é um inibidor da farnesiltransferase, que bloqueia a farnesilação pós-traducional da pré-lâmina A e de outras proteínas que sofrem farnesilação. A farnesilação é um processo fundamental para a função das proteínas da lâmina A mutantes e não mutantes, como é o caso da progerina. Através resultados obtidos em ensaios clínicos, este fármaco conseguiu demonstrar eficácia na redução da mortalidade e um aumento na esperança média de vida em dois anos e meio em crianças com Progeria. Assim sendo, este fármaco é o único até ao momento, aumenta a expectativa de vida dos portadores da Síndrome de Hutchinson-Gilford, uma vez que o seu objetivo farmacológico é melhorar a estrutura óssea, as alterações cardiovasculares e aumentar a gordura corporal. Primeiramente, foi desenvolvido como anticancerígeno, uma vez que as células cancerígenas também necessitam de ser farnesiladas, porém, demonstrou ter uma atividade reduzida em estados avançados de desenvolvimento de tumores sólidos (Dhillon, 2021).

Em 2020, o lorafarnibe, de nome comercial Zokinvy, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), como primeiro tratamento para a Síndrome de Hutchinson-Gilford. Este fármaco é o único, até ao momento, que aumenta a expectativa de vida dos portadores da Síndrome de Hutchinson-Gilford, uma vez que o seu objetivo farmacológico é melhorar a estrutura óssea, as alterações cardiovasculares e aumentar a gordura corporal (Schnabel et al., 2021).

7.1.2 Pravastatina

A pravastatina é um inibidor competitivo da redutase 3-hidroxi3-metilglutaril-coenzima (HMG CoA), esta enzima catalisa a etapa precoce limitante da biossíntese do colesterol e produz o efeito redutor lipídico de dois modos. Primeiramente, com a inibição competitiva específica e reversível da redutase da HMG-CoA, que produz uma redução básica na síntese do colesterol intracelular. O que resulta num aumento do número de recetores-LDL na superfície da célula e na potenciação do catabolismo, que é mediado por um recetor e na depuração do C-LDL circulante. Em segundo, a pravastatina inibe a produção de LDL pela inibição da síntese hepática de colesterol VLDL, o precursor do C-LDL.(Cubria et al., 2020)

7.1.3 Ácido Zoledrónico

É inibidor da farnesil-pirofosfato sintase, que bloqueia a síntese do substrato farnesil-PP, impedido a ação da GGTase e da FTase por falta de substrato. É usado para prevenir a osteoporose depois da menopausa, bem como o risco de complicações ósseas, como por exemplo fraturas ósseas, uma vez que atua ligando-se ao osso, o que reduz a taxa de remodelação óssea. Adicionalmente, além de impedir a síntese do grupo farnesil, evita os problemas ósseos das crianças com HGPS que apresentam pouca densidade óssea. (Clements et al., 2019)

7.2 Ensaios Clínicos para o Tratamento da HGPS

Atualmente, estão a decorrer quatro grandes ensaios clínicos para o tratamento da Síndrome de Hutchinson-Gilford. No ensaio clínico de fase II (NCT00425607) de 2007 a 2009, a administração de um FTI (lonafarnib), a 26 pacientes com progéria, apresentou uma melhoria notável no aumento de peso, na arquitetura vascular e na estrutura óssea, mas demonstrou também um decréscimo da frequência de dores de cabeça e da ocorrência de derrames (Saxena & Kumar, 2020).

Um outro estudo clínico, conduzido por Gordon *et al.* (2018), veio contribuir para a melhoria na esperança de vida dos pacientes tratados com lonafarnib, em comparação com pacientes sem nenhum tratamento (Gordon et al., 2018).

A Pravastatina (estatina) e o ácido zoledrónico (bifosfonatos) foram usados em combinação com o lonafarnib em ensaios clínicos, mas não demonstraram nenhuma efetividade benéfica significativa, nas alterações cardiovasculares, em comparação à monoterapia com o lonafarnib, embora tenha apresentado uma melhoria na densidade mineral óssea (Gordon et al., 2016).

O tratamento com lonafarnib, usando a posologia de 115-150 mg/m², durante 24 a 29 meses, foi utilizado para reduzir a prevalência de acidentes vasculares cerebrais (AVC's), ataques isquémicos transitórios (AIT's) e dores de cabeça em portadores da HGPS (Ullrich et al., 2013).

Relativamente à eficácia combinada de lonafarnib, ácido zoledrónico e pravastatina, foi realizado um estudo com cerca de 85 participantes, tendo sido concluído em julho de 2020 (NCT00916747). Outro ensaio clínico de fase I-II, que envolve dois fármacos, lonafarnib e everolimus (inibidor da quinase mTOR, análogo da rapamicina), iniciou em abril de 2016 (NCT02579044). A fase I foi concluída em Junho de 2017 e registou 17 pacientes. O ensaio clínico de fase II começou em julho de 2017 e registou 41 pacientes, até fevereiro de 2018. Embora os efeitos do lonafarnib sejam benéficos, os efeitos de mortalidade e morbidade ainda são pouco conhecidos. Decorre ainda um outro ensaio clínico, sobre o efeito da transfusão de sangue do cordão umbilical, este ensaio clínico começou em março de 2019 (NCT03871972)(Saxena & Kumar, 2020).

7.3. Terapias Genéticas: Perspetivas Futuras

Atualmente, a terapia génica tem ganho muito destaque no tratamento de diversas patologias relacionadas com o envelhecimento, nomeadamente pelo método de *gene editing CRISPR/Cas9*. Esta técnica consiste numa endonuclease Cas9 conduzida por um RNA *single guide* (sgRNA) que reconhece a sua região alvo. A endonuclease provoca quebras na cadeia dupla do DNA, que são reparadas através de inserções e deleções que produzem terminações não homólogas, como mostrado na figura 13 (Santiago-fernández et al., 2019). De acordo com De La Rosa et al. (2013), camundongos com células progeróides normais e produtoras de pré-lâmina A registaram um fenótipo completamente normal. Assim sendo, uma redução parcial na acumulação de lâmina A farnesilada sugere uma importante redução do fenótipo (De La Rosa et al., 2013).

Desta forma, foi desenvolvida uma técnica baseada no *gene editing CRISPR/Cas9* contra o HGPS, com o objetivo de bloquear a acumulação de lâmina A e progerina. O gene LMNA codifica lâmina C (exões 1-10) e lâmina A (exões 1-12) através de *splicing* alternativo (Fong et al., 2006; Osorio et al., 2011), a técnica deste estudo passou por interromper a última parte do gene LMNA, impedindo a produção de lâmina A/progerina sem afetar a lâmina C. Primeiramente, foi projetado um sgRNA (sgRNA-LCS1) com a sequência 5'-NGG PAM, tendo como alvo o exão 11 do gene LMNA, a montante da mutação HGPS. (Santiago-fernández et al., 2019)

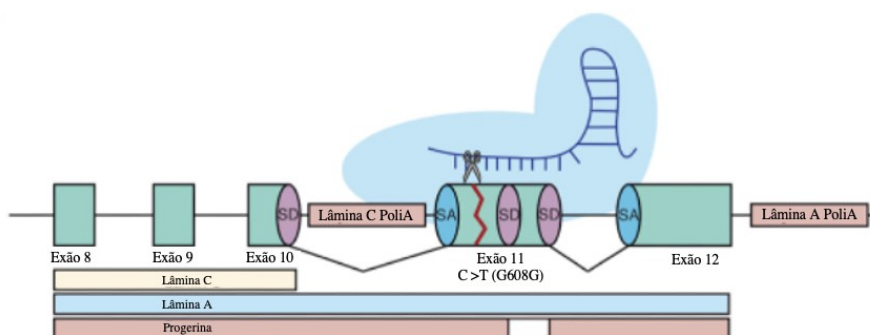


Figura 12. *sgRNA-LCS1* (sgRNA sintético desenvolvido para alcançar exclusivamente o gene *LCS1* no genoma humano) direciona a nuclease Cas9 até ao exão 11 do gene LMNA, a montante da mutação HGPS, impedindo a produção lâmina A/progerina, sem alterar a lâmina C. Imagem adaptada de : (Santiago-fernández et al., 2019)

Em suma, estudos recentes apresentaram um grande potencial para corrigir a mutação HGPS em camundongos, pois este reduziu as características fenotípicas e prolongou a vida útil dos mesmos. Deste modo, a utilização do método de *gene editing* *CRISPR/Cas9*, demonstrou resultados positivos que apontam um futuro promissor para a aplicação no tratamento do HGPS (P. Lin et al., 2021; Santiago-fernández et al., 2019).

8. Conclusão

Com o desenvolvimento desta revisão bibliográfica conclui-se que a síndrome de HGPS é um distúrbio genético, raro e fatal, caracterizado por originar um envelhecimento prematuro, para o qual ainda não existe cura.

A complexidade do processo natural de envelhecimento faz com que seja extremamente difícil conseguir prolongar a vida destas crianças. No entanto, mesmo com todos os avanços científicos, em tratamentos para patologias relacionadas com o envelhecimento, ainda não foi possível inverter este processo. Em relação a esta síndrome, muitos ensaios pré-clínicos estão a ser realizados, com resultados bastante promissores, a fim de encontrar um tratamento seguro e eficaz para melhorar a qualidade de vida das crianças com HGPS. Atualmente, os planos terapêuticos da HGPS, são essencialmente terapêuticas de suporte, que incluem fisioterapia ocupacional e controlo da ingestão adequada de nutrientes.

Como perspetivas futuras, o facto de ainda não existir cura para as patologias do foro do envelhecimento precoce, é um aspeto que desperta a curiosidade da comunidade científica. Atualmente, a terapia génica, especialmente pelo método de *gene editing* *CRISPR/Cas9*, é vista como uma aposta promissora no âmbito do tratamento da HGPS, uma vez que possibilita uma forma de terapia direcionada, de modo a controlar a mutação desta síndrome, para que se consiga atrasar eficazmente o processo de envelhecimento.

9. Referências Bibliográficas

- Agarwal, U. S., Sitaraman, S., Mehta, S., & Panse, G. (2010). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 76(5), 591. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.69094>
- Ahmed, M. S., Ikram, S., Bibi, N., & Mir, A. (2018). Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 4417–4427. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0610-7>
- Arancio, W., Giordano, C., & Pizzolanti, G. (2013). A ceRNA analysis on LMNA gene focusing on the Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Journal of Clinical Bioinformatics*, 3(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/2043-9113-3-2>
- Barr, F. A., & Gruneberg, U. (2007). Cytokinesis: Placing and Making the Final Cut. *Cell*, 131(5), 847–860. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.011>
- Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg1656>
- Broers, J. L. V., Ramaekers, F. C. S., Bonne, G., Ben Yaou, R., & Hutchison, C. J. (2006). Nuclear lamins: Laminopathies and their role in premature ageing. *Physiological Reviews*, 86(3), 967–1008. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2005>
- Burke, B., & Stewart, C. L. (2006). The laminopathies: The functional architecture of the nucleus and its contribution to disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 7, 369–405. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.7.080505.115732>
- Buyse, B., Cassiman, D., & Testelmans, D. (2020). Obstructive sleep apnea in Hutchinson-Gilford progeria. *Sleep Medicine*, 66, 21–23. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.001>
- Cabanelas, N. (2015). *Cardiologia*. 34(2), 1–5.
- Cabanelas, N., & Martins, V. P. (2015). Laminopatias: uma caixa de Pandora com insuficiência cardíaca, bradiarritmias e morte súbita. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34(2), 139.e1-139.e5.
- Capell, B. C., Erdos, M. R., Madigan, J. P., Fiordalisi, J. J., Varga, R., Conneely, K. N., Gordon, L. B., Der, C. J., Cox, A. D., & Collins, F. S. (2005). Inhibiting farnesylation

- of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(36), 12879–12884. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506001102>
- Caron, M., Auclair, M., Donadille, B., Béréziat, V., Guerci, B., Laville, M., Narbonne, H., Bodemer, C., Lascols, O., Capeau, J., & Vigouroux, C. (2007). Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death and Differentiation*, *14*(10), 1759–1767. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402197>
- Choi, H., Kim, T. H., Jeong, J. K., Strandgren, C., Eriksson, M., & Cho, E. S. (2018). Expression of the Hutchinson-Gilford Progeria Mutation Leads to Aberrant Dentin Formation. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33764-6>
- Chun, Q. Y., & Hua, X. X. (2013). Hutchinson-gilford progeria syndrome and its relevance to cardiovascular diseases and normal aging. *Biomedical and Environmental Sciences*, *26*(5), 382–389. <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.05.007>
- Clements, C. S., Bikkul, M. U., Ofosu, W., Eskiw, C., Tree, D., Makarov, E., Kill, I. R., & Bridger, J. M. (2019). Presence and distribution of progerin in HGPS cells is ameliorated by drugs that impact on the mevalonate and mTOR pathways. *Biogerontology*, *20*(3), 337–358. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09807-4>
- Cleveland, R. H., Gordon, L. B., Kleinman, M. E., Miller, D. T., Gordon, C. M., Snyder, B. D., Nazarian, A., Giobbie-Hurder, A., & Neuberger, D., & Kieran, M. W. (2012). A prospective study of radiographic manifestations in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatric Radiology*, *42*(9), 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2423-1.A>
- Crespo Santiago, D., Alonso García, L., González Quintanilla, V., Verduga Vélez, R., & Fernández Viadero, C. (2007). Envoltura nuclear, laminopatías y envejecimiento

- acelerado. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 42(4), 233–239.
[https://doi.org/10.1016/s0211-139x\(07\)73556-4](https://doi.org/10.1016/s0211-139x(07)73556-4)
- Cubria, M. B., Suarez, S., Masoudi, A., Oftadeh, R., Kamalopathy, P., DuBose, A., Erdos, M. R., Cabral, W. A., Karim, L., Collins, F. S., Snyder, B. D., & Nazarian, A. (2020). Evaluation of musculoskeletal phenotype of the G608G progeria mouse model with lonafarnib, pravastatin, and zoledronic acid as treatment groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(22).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1906713117>
- De La Rosa, J., Freije, J. M. P., Cabanillas, R., Osorio, F. G., Fraga, M. F., Fernández-García, M. S., Rad, R., Fanjul, V., Ugalde, A. P., Liang, Q., Prosser, H. M., Bradley, A., Cadiñanos, J., & López-Otín, C. (2013). Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion. *Nature Communications*, 4, 2268. <https://doi.org/10.1038/ncomms3268>
- De Paula Rodrigues, G. H., Tâmega, I. das E., Duque, G., & Spinola Dias Neto, V. (2002). Severe bone changes in a case of Hutchinson-Gilford syndrome. *Annales de Genetique*, 45(3), 151–155. [https://doi.org/10.1016/S0003-3995\(02\)01119-X](https://doi.org/10.1016/S0003-3995(02)01119-X)
- De Sandre-Giovannoli, A., Bernard, R., Cau, P., Navarro, C., Amiel, J., Boccaccio, I., Lyonnet, S., Stewart, C. L., Munnich, A., Le Merrer, M., & Lévy, N. (2003). Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*, 300(5628), 2055.
<https://doi.org/10.1126/science.1084125>
- Dhillon, S. (2021). Lonafarnib: First Approval. *Drugs*, 81(2), 283–289.
<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01464-z>
- Dreesen, O., & Stewart, C. L. (2011). *Aging-03-889*. 3(9), 889–895.
- Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B., Glynn, M. W., Singer, J., Scott, L., Erdos, M. R., Robbins, C. M., Moses, T. Y., Berglund, P., Dutra, A., Pak, E., Durkin, S., Csoka, A. B., Boehnke, M., Glover, T. W., & Collins, F. S. (2003). Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 423(6937), 293–298. <https://doi.org/10.1038/nature01629>
- Fong, L. G., Ng, J. K., Lammerding, J., Vickers, T. A., Meta, M., Coté, N., Gavino, B., Qiao, X., Chang, S. Y., Young, S. R., Yang, S. H., Stewart, C. L., Lee, R. T., Bennett, C. F., Bergo, M. O., & Young, S. G. (2006). Prelamin A and lamin A appear to be

- dispensable in the nuclear lamina. *Journal of Clinical Investigation*, 116(3), 743–752. <https://doi.org/10.1172/JCI27125>
- Fouquerel, E., & Opresko, P. L. (2017). Convergence of The Nobel Fields of Telomere Biology and DNA Repair. *Photochemistry and Photobiology*, 93(1), 229–237. <https://doi.org/10.1111/php.12672>
- Frouws, T. D., Patterton, H. G., & Sewell, B. T. (2009). Histone octamer helical tubes suggest that an internucleosomal four-helix bundle stabilizes the chromatin fiber. *Biophysical Journal*, 96(8), 3363–3371. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.10.075>
- Ghosh, S., & Zhou, Z. (2014). Genetics of aging, progeria and lamin disorders. *Current Opinion in Genetics and Development*, 26, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2014.05.003>
- Gonzalez-Quereda, L., Delgadillo, V., Juan-Mateu, J., Verdura, E., Rodriguez, M. J., Baiget, M., Pineda, M., & Gallano, P. (2011). LMNA mutation in progeroid syndrome in association with strokes. *European Journal of Medical Genetics*, 54(6), e576–e579. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.06.012>
- González Morán, M. G. (2014). Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford. Causas, investigación y tratamientos farmacológicos. *Educacion Quimica*, 25(4), 432–439. [https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(14\)70063-1](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(14)70063-1)
- Gonzalo, S., Kreienkamp, R., & Askjaer, P. (2017). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Research Reviews*, 33(1), 18–19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.007>. Hutchinson-Gilford
- Gordon, L. B., Brown, W. T., & Collins, F. S. (2019). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome Summary Genetic counseling GeneReview Scope Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews*, 1–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/>
- Gordon, L. B., Kleinman, M. E., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Shappell, H., Gerhard-Herman, M., Smoot, L. B., Gordon, C. M., Cleveland, R. H., Nazarian, A., Snyder, B. D., Ullrich, N. J., Silvera, V. M., Liang, M. G., Quinn, N., Miller, D. T., Huh, S. Y., Downton, A. A., Littlefield, K., ... Kieran, M. W. (2016). Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation*, 134(2), 114–

125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188>
- Gordon, L. B., McCarten, K. M., Giobbie-Hurder, A., Machan, J. T., Campbell, S. E., Berns, S. D., & Kieran, M. W. (2007). Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Impact on growth and development. *Pediatrics*, *120*(4), 824–833. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1357>
- Gordon, L. B., Shappell, H., Massaro, J., D’Agostino, R. B., Brazier, J., Campbell, S. E., Kleinman, M. E., & Kieran, M. W. (2018). Association of lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *319*(16), 1687–1695. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3264>
- Guardiani, E., Zalewski, C., Brewer, C., Introne, W., Smith, A. C. M., Hon, D., Gordon, L., Ph, D., Gahl, W., Ph, D., & Kim, H. J. (2011). Otologic and Audiologic Manifestations of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *The Laryngoscope*, *121*(10), 2250–2255. <https://doi.org/10.1002/lary.22151>.Otologic
- Hennekam, R. C. M., Doco-fenzy, M., Mauran, P., Lebrun, J. M., Bock, S., Bednarek, N., Albuisson, J., Ardalan, A., & Collot, N. (2006). Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Review of the Phenotype. *American Journal of Human Genetics*, *221*(3), 212–221. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a>
- Hutchinson, J. (1886). Congenital Absence of Hair and Mammary Glands. *Medico-Chirurgical Transactions*, *69*, 473–477.
- Lima, L. lima, Priscilla, P. R. M., Josie, E., Carla, R., & Renata, S. (2011). Do you know this syndrome? *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *86*(1), 165–166. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962005000200012>
- Lin, F., & Worman, H. J. (1993). Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(22), 16321–16326. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)85424-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)85424-8)
- Lin, P., Jiang, J., & Wu, M. (2021). CRISPR base editor treats premature-aging syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *6*(1), 2–4. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00576-6>
- Lu, J. T., Muchir, A., Nagy, P. L., & Worman, H. J. (2011). LMNA cardiomyopathy: Cell

- biology and genetics meet clinical medicine. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 4(5), 562–568. <https://doi.org/10.1242/dmm.006346>
- Mantagos, I. S., Kleinman, M. E., Kieran, M. W., & Gordon, L. B. (2017). Ophthalmologic Features of Progeria. *American Journal of Ophthalmology*, 182, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.07.020>
- Mckenna, T., Baek, J., & Eriksson, M. (2015). *Laminopathies*. January.
- Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V., Smith, A. C. M., Perry, M. B., Brewer, C. C., Zalewski, C., Kim, H. J., Solomon, B., Brooks, B. P., Gerber, L. H., Turner, M. L., Domingo, D. L., Hart, T. C., Graf, J., Reynolds, J. C., Gropman, A., Yanovski, J. A., ... Introne, W. J. (2008). Phenotype and Course of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 358(6), 592–604. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0706898>
- Mierzwa, B., & Gerlich, D. W. (2014). Cytokinetic Abscission: Molecular Mechanisms and Temporal Control. *Developmental Cell*, 31(5), 525–538. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.11.006>
- Osorio, F. G., Navarro, C. L., Cadiñanos, J., López-Mejía, I. C., Quirós, P. M., Bartoli, C., Rivera, J., Tazi, J., Guzmán, G., Varela, I., Depetris, D., De Carlos, F., Cobo, J., Andrés, V., De Sandre-Giovannoli, A., Freije, J. M. P., Lévy, N., & López-Otín, C. (2011). Hutchinson-Gilford progeria: Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. *Science Translational Medicine*, 3(106), 106ra107. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002847>
- Pachajoa, H., Claros-Hulbert, A., García-Quintero, X., Perafan, L., Ramirez, A., & Zea-Vera, A. F. (2020). Hutchinson–gilford progeria syndrome: Clinical and molecular characterization. *Application of Clinical Genetics*, 13, 159–164. <https://doi.org/10.2147/TACG.S238715>
- Pereira, S., Bourgeois, P., Navarro, C., Esteves-Vieira, V., Cau, P., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2008). HGPS and related premature aging disorders: From genomic identification to the first therapeutic approaches. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(7–8), 449–459. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.04.003>
- Progeria Research Foundation (PRF). (2019). *The Progeria Handbook, 2nd Edition for*

Families with Progeria.

- Prokocimer, M., Barkan, R., & Gruenbaum, Y. (2013). Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell*, *12*(4), 533–543. <https://doi.org/10.1111/ace1.12070>
- Rork, J. F., Huang, J. T., Gordon, L. B., Kleinman, M., Kieran, M. W., & Liang, M. G. (2014). Initial cutaneous manifestations of hutchinson-gilford progeria syndrome. *Pediatric Dermatology*, *31*(2), 196–202. <https://doi.org/10.1111/pde.12284>
- Rosa Andrea Pardo, V., & Silvia, C. T. (2002). Progeria. *Revista Chilena de Pediatría*, *73*(1), 5–8.
- Sahin, Ergü DePinho, R. (2012). Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *13*(6), 397–404. <https://doi.org/10.1038/nrm3352>.Axis
- Sahin, E., & Depinho, R. A. (2010). Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, *464*(7288), 520–528. <https://doi.org/10.1038/nature08982>
- Santiago-fernández, O., Osorio, F. G., Quesada, V., Rodríguez, F., Maeso, D., Basso, S., Rolas, L., Barkaway, A., Nourshargh, S., Folgueras, A. R., Mp, J., & Otín-lópez, C. (2019). Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med*, *25*(3), 423–426. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0338-6>.Desenvolvimento
- Saxena, S., & Kumar, S. (2020). Pharmacotherapy to gene editing: potential therapeutic approaches for Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *GeroScience*, *42*(2), 467–494. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00167-3>
- Schnabel, F., Kornak, U., & Wollnik, B. (2021). Premature aging disorders: A clinical and genetic compendium. *Clinical Genetics*, *99*(1), 3–28. <https://doi.org/10.1111/cge.13837>
- Schreiber, K. H., & Kennedy, B. K. (2013). When lamins go bad: nuclear structure and disease. *Cell*, *152*(6), 1365–1375. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.015>.When
- Sharma, V., & Shukla, R. (2020). Progeria: A Rare Genetic Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, *35*(1), 3–7. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00849-6>

- Silvera, V. M., Gordon, L. B., Orbach, D. B., Campbell, S. E., Machan, J. T., & Ullrich, N. J. (2013). Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in hutchinson-gilford progeria syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(5), 1091–1097. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3341>
- Sinha, J. K., Ghosh, S., & Raghunath, M. (2014). Progeria: A rare genetic premature ageing disorder. *Indian Journal of Medical Research*, *139*(MAY), 667–674.
- Swahari, V., & Nakamura, A. (2016). Speeding up the clock: The past, present and future of progeria. *Development Growth and Differentiation*, *58*(1), 116–130. <https://doi.org/10.1111/dgd.12251>
- Ullrich, N. J., & Gordon, L. B. (2015). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 132). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4>
- Ullrich, N. J., Kieran, M. W., Miller, D. T., Gordon, L. B., Cho, Y. J., Michelle, V. S., Giobbie-Hurder, A., Neuberg, D., & Kleinman, M. E. (2013). Neurologic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome after lonafarnib treatment. *Neurology*, *81*(5), 427–430. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d85c0>
- Wallace, S. E., & Bean, L. J. H. (2019). *Educational Materials — Genetic Testing : Current Approaches This discussion addresses clinical tests available through CLIA-certified laboratories in the United States . Many inherited disorders and phenotypes are genetically heterogeneous – that is , pa.* 1–13.
- Weber, C. M., & Henikoff, S. (2014). Histone variants: Dynamic punctuation in transcription. *Genes and Development*, *28*(7), 672–682. <https://doi.org/10.1101/gad.238873.114>
- Winter R. Deborah, & Amit Ido. (2014). The role of the microbiome in immune cell development. *Immunological Reviews*, *261*(1), 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.08.020>
- Worman, H. J., & Courvalin, J. C. (2004). How do mutations in lamins A and C cause disease? *Journal of Clinical Investigation*, *113*(3), 349–351. <https://doi.org/10.1172/JCI20832>
- Yang, Y., Ph, D., Muzny, D. M., Sc, M., Reid, J. G., Ph, D., Bainbridge, M. N., Ph, D.,

- Willis, A., Ph, D., Ward, P. A., Braxton, A., Beuten, J., Ph, D., Xia, F., Ph, D., Niu, Z., Ph, D., Hardison, M., ... Lupski, J. R. (2014). Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *New England Journal of Medicine*, 369(16), 1502–1511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306555>.Clinical
- Young, S. G., Yang, S. H., Davies, B. S. J., Jung, H. J., & Fong, L. G. (2013). Targeting protein prenylation in progeria. *Science Translational Medicine*, 5(171), 1–12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005229>
- Zhang, H., Xiong, Z. M., & Cao, K. (2014). Mechanisms controlling the smooth muscle cell death in progeria via down-regulation of poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(22). <https://doi.org/10.1073/pnas.1320843111>