



# *The Progeria Research Foundation*

## **Inhibidores de Transferasa Farnesyl como potenciales tratamientos con droga para niños con Progeria.**

### **Descubrimientos de investigaciones recientes y Preguntas Frecuentes**

Por Leslie B. Gordon, MD, PhD, Director Médico

Varios investigadores han publicado varios estudios que apoyan un tratamiento con drogas para los niños con Progeria (ver referencias al final del artículo). Estamos orgullosos de que PRF haya fundado o participado en muchos de estos estudios, y estamos emocionados por las implicaciones que pueden tener en los niños con Progeria. Ahora nuestra Fundación está preparando una prueba clínica usando Inhibidores de Transferasa Farnesyl (FTIs) para tratar niños con Progeria.

Debajo están las preguntas frecuentes que te ayudarán a entender en qué punto nos encontramos respecto a discernir cómo pueden usarse los FTI's contra la Progeria, y cómo la comunidad de investigadores está dando pasos para testear su seguridad y sus potenciales efectos en los niños.

**Muchas gracias a los siguientes investigadores por su colaboración en este documento:**

**Francis Collins, MD, PhD**, National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda, MD

**Thomas Glover, PhD**, Department of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, MI

**Mark Kieran, MD, PhD**, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard University, Boston, MA

**Susan Michaelis, PhD**, Department of Cell Biology, Johns Hopkins' Institute for Basic Biomedical Sciences, Baltimore, MD

**Stephen G. Young, MD**, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, UCLA, Los Angeles, CA

Muchas gracias también a **Joanne Ricker Maynard**, fundadora de QuillCopy, y a **Julie Pritchard**, fundadora de JCR Design, por proporcionar sus servicios de edición y corrección.

### **TEMAS:**

- **Relacion entre Progeria y FTIs**
- **Principios básicos de los FTIs**
- **¿Como funcionara el tratamiento?**
- **Referencias**

## **Relacion entre Progeria y FTIs**

### **¿Cómo pasamos del descubrimiento del gen a la terapia con drogas para los niños con Progeria?**

Encontrar el gen de la Progeria fue el elemento principal de nuestra exploración. Este gen se llama LMNA, y normalmente codifica una proteína llamada Prelamina A (esta proteína es procesada más y se convierte en Lamin A. Los niños con Progeria tienen una mutación del LMNA que conduce a la producción de una forma anormal de Prelamina A llamada "progerina". Muchos años de investigación sobre la Prelamina A y Lamin A nos dieron la habilidad de entender que los FTIs pueden ser un tratamiento viable contra la Progeria. Durante los pasados 3 años, la investigación se ha centrado en examinar sistemáticamente esta posibilidad, primero testeando los FTIs con células de Progeria y luego con ratones con Progeria.

### **¿Qué son los FTI's?**

Los Inhibidores de Transferasa Farnesyl, o FTIs, son una clase de drogas que pueden invertir una anomalía de células creadas en laboratorio de pacientes con Progeria, y células manipuladas para contener el gen de la Progeria en su ADN. Las células de Progeria tienen un núcleo que no es como los núcleos normales, sino que tiene múltiples "lóbulos" e incluso puede tener el aspecto de un racimo de uvas o burbujas. En el laboratorio, sin embargo, el tratar estas células con un FTI restauró su núcleo hasta tener una apariencia normal, como recientemente reportaron varios artículos de periódico (1-5) y fue revisado en otro (6). Descubrir que los FTIs invierten eficientemente esta forma anormal a nivel celular, relacionada con la enfermedad, ha proporcionado la prueba inicial de que estas drogas pueden ser efectivas para mejorar la enfermedad de los niños con Progeria. Hay aún más optimismo debido a los estudios recientes con ratones con Progeria, cuyos síntomas de la enfermedad fueron prevenidos mediante el tratamiento con FTI (7,8)

### **¿Cómo funcionarán con la Progeria?**

La proteína que creemos que es la responsable de la Progeria se llama Progerina. Para poder bloquear la función normal de la célula y producir Progeria, una molécula llamada "grupo Farnesyl" debe unirse a la proteína Progerina. Los FTIs actúan bloqueando (inhibiendo) la unión del grupo Farnesyl a la Progerina. Creemos que si la droga FTI puede bloquear efectivamente esta unión del grupo Farnesyl en niños con Progeria, entonces la Progerina puede ser "paralizada" y la Progeria puede ser mejorada.

### **¿Qué mejorará con el tratamiento con FTI en los niños?**

Aunque los estudios sobre los FTIs con células y ratones nos animan extremadamente, igual que con cualquier protocolo experimental no sabremos cómo afecta a la enfermedad hasta que implementemos el tratamiento. Sin embargo, estamos llenos de esperanza respecto nuestros futuros estudios clínicos con FTIs y estamos asegurándonos de que reconocemos y podemos medir objetivamente las características de la enfermedad que pueden cambiar con el tratamiento. Hasta ahora, hemos realizado cuidadosos análisis sobre la línea base del estado clínico de niños con Progeria, usando tanto sus fichas médicas como los datos del programa de estudio de historia natural NIH. Los estudios clínicos que están realizándose sobre niños con Progeria en NIH nos darán unas sofisticadas medidas sobre el estado de la enfermedad. Usaremos estos estudios para desarrollar métodos con los que medir el impacto de cualquier tratamiento contra la Progeria en los niños. Con nuestros actuales estudios clínicos, estamos asegurándonos de que reconocemos y podemos objetivamente medir todas las características de la enfermedad que pueden cambiar con el tratamiento.

### **¿Cuánto falta hasta que podamos tratar a los niños con Progeria con FTI?**

Tenemos planeado hacer una prueba clínica lista en un futuro cercano, y estamos trabajando cada día para alcanzar ese objetivo. Hay 3 cosas importantes que las familias con Progeria deben saber para optimizar la posibilidad de ser incluidos en la prueba clínica:

- Diagnóstico genético de la Progeria: este test puede hacerse sin coste alguno a través del “Progeria Research Foundation Diagnostics Program”, o también aceptaremos una copia del reporte genético realizados en otro centro.
- Registros médicos y de salud: el “Progeria Research Foundation Medical and Research Database Program” reúne los registros médicos de los niños de cada uno de sus médicos. Estos registros nos proporcionan una información sobre salud esencial para que podamos evaluar datos tales como ratios de crecimiento y estado cardíaco, de forma que podamos entender mejor si la opción de la prueba clínica es apropiada para cada niño.
- El Programa Weighing-In: hemos descubierto que cada niño con Progeria tiene un aumento de peso consistente y lento. Hemos planeado usar estos datos para tener una línea base del aumento de peso y después potencialmente seguir las mejoras hacer un seguimiento de las mejoras conseguidas con el tratamiento. Mandamos a las familias una báscula, un diario para apuntar el peso, e instrucciones para que puedan reportarnos semanalmente los pesos directamente a nosotros.

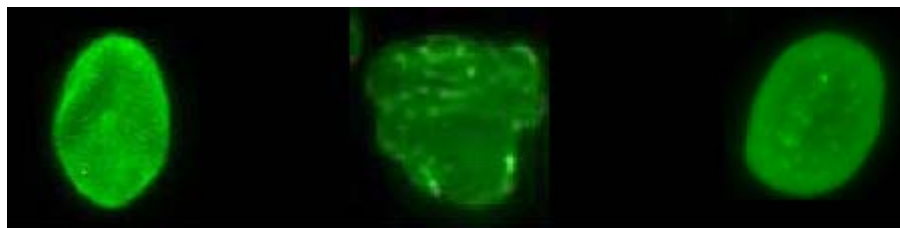
### **Principios básicos de los FTIs**

#### **¿Pueden explicar el principio básico detrás del posible tratamiento con FTI de la Progeria?**

- Tratando células en el laboratorio: Los FTIs mejoran la Progeria en las células:

El gen LMNA normalmente produce una proteína llamada Prelamina A. Una vez mutado provoca la Progeria. La Prelamina A tiene una molécula unida al final llamada “grupo farnesyl”. Necesita esta molécula para poder sujetarse a la parte más profunda de la membrana del núcleo (el núcleo es una estructura en el centro de las células que contiene ADN). En las células normales, este “grupo farnesyl” es eliminado, pero este paso no tiene lugar en la Progeria, y la proteína mutante resultante se mantiene unida a la membrana, donde creemos que la proteína realiza su daño. Las enzimas llamadas FTI’s no le permiten a esta molécula farnesyl unirse a la proteína mutante, neutralizando así las propiedades dañinas de la progerina y restaurando el núcleo a un estado más normal.

*Capell et al., PNAS, 2005*



Normal Skin Cell

Progeria Skin Cell

Progeria Skin Cell  
Treated with FTI

- Tratando modelos de ratón con Progeria: Los FTIs mejoran la Progeria en modelos de ratón con la enfermedad

Siempre que es posible, a los ratones se les da nuevos medicamentos antes de ser considerados para su uso en humanos. Estos ratones son observados en busca de efectos secundarios y tóxicos, así como de cambios que podrían indicar que mejorarían la enfermedad en las personas. Los investigadores de la Universidad de California en Los Angeles, financiados por nuestra Fundación, desarrollaron dos modelos separados de Progeria en ratones que imitan muchos aspectos de la enfermedad humana. Han tratado estos ratones con FTIs a una temprana edad antes del inicio de los síntomas. Ambos tipos de ratones con Progeria recibieron FTIs en su agua durante varios meses. El tratamiento con FTIs previno enormemente el desarrollo de las características de la enfermedad (7,8). Los FTIs redujeron las fracturas de hueso, retrasaron la aparición de la enfermedad, ayudaron a ganar peso, e incrementaron los ciclos de vida. Hubo unos mínimos efectos secundarios con la dosis de droga que se suministró. No está claro si estos dos ratones con Progeria de la UCLA desarrollaran una enfermedad de corazón (vascular). En un estudio separado, los investigadores de los National Institutes of Health están probando los efectos de los FTIs en las enfermedades vasculares con varios modelos de ratón (9). Estaremos atentos a esos resultados durante el año que viene.

### **Los FTI's están actualmente siendo utilizados para tratar algunos tipos de Cáncer. ¿Hay una conexión entre la Progeria y el Cáncer?**

No, la Progeria no es cáncer; es una enfermedad completamente distinta. Sin embargo, hay cientos de moléculas, tanto en el funcionamiento celular diario normal como en algunas formas de cáncer, que usan este grupo farnesyl para realizar sus trabajos. Los científicos desarrollaron el concepto de que podemos ser capaces de luchar contra el cáncer bloqueando la "farnesiolización" de ciertas proteínas causantes del cáncer con FTI's. Es por esto por lo que las compañías fabricantes de drogas han estado desarrollando y probando FTI's durante los últimos 10 años. Significa que estas compañías han empleado los últimos 10 años y millones de dolares desarrollando FTI's que tienen la esperanza de que serán efectivos contra el cáncer, trayéndolos a través de tests de toxicidad y pruebas clínicas en adultos con varios tipos de cáncer y en niños con tumores cerebrales.

### **¿Existe el riesgo de que los niños tratados con los FTIs pudieran desarrollar cancer?**

El cáncer no puede ser provocado por este tratamiento. Ha habido algunas especulaciones respecto a que los niños con Progeria pueden tener un mayor riesgo de cancer debido al daño celular. Por tanto, si viven más, el cancer podría llegar a tener un significado clínico. Esto es extremadamente especulativo y no hay ninguna evidencia de que así sea

- **¿Como funcionará el tratamiento?**

**¿Cómo se suministran los FTI's?**

Normalmente se suministran en forma de píldoras, dos al día. Los padres de niños pequeños podrán también abrir la píldora y mezclar el tratamiento con comida.

**¿Cuáles son los efectos secundarios de los FTIs?**

Hasta la fecha la única experiencia con los FTIs propuestos para la prueba de terapia con drogas de la Progeria está en una serie de adultos con varios tumores, y en niños con cancer terminal de cerebro. Todos estos pacientes habían sido previamente tratados con cirugía, radioterapia, y quimioterapia para su cancer. Así que era difícil saber con certeza la causa de todos los efectos secundarios cuando las drogas experimentales fueron administradas. Los dos efectos secundarios más comunes asociados con los FTIs en niños que tomaban la píldora dos veces al día (como se hace con los niños que tienen Progeria) fueron diarrea y cambios en ciertos tests de sangre de función hepática. La diarrea fue fácilmente prevenida empezando a tomar antes medicina anti-diarrea, mientras que los cambios en los tests de la función hepática nunca causaron ningún problema y se resolvieron. Como la mayoría de las drogas, también existe la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios desconocidos que no han sido todavía identificados. Por esta razón, los pacientes que estén tomando esta medicina será seguido muy cuidadosamente y la dosis de medicina modificada si aparece algún efecto secundario nuevo o inesperado.

**¿Hay riesgos asociados con el tratamiento con FTIs?**

Nada nos dará un 100% de seguridad, pero el trabajo anterior realizado con estas drogas en modelos de ratones y en personas (tanto adultos como niños) sin Progeria hace de éste un gran candidato a tratamiento. Las pruebas clínicas de los estudios contra el cancer nos han mostrado que estas drogas pueden ser usadas en adultos y niños con efectos secundarios tolerables. Los efectos secundarios conocidos serán explicados en detalle a cada familia según vayan considerando entrar a formar parte de la prueba clínica. Sin embargo, aunque no es probable, puede haber potenciales efectos secundarios con el tratamiento con FTIs en la Progeria. Por eso la decisión de entrar en el tratamiento es tan difícil para todos, especialmente para los niños con Progeria y sus familias, que son quienes tienen que tomar las decisiones por ellas mismas.

**Nuestra responsabilidad y la de la comunidad de investigación es hacer todo lo que podamos para probar completamente las drogas en el laboratorio, e informar de todo a los padres antes de implementar un tratamiento experimental en cualquier niño con Progeria.**

**Si tienes preguntas, por favor contacta con la fundación Progeria Research Foundation en [info@progeriaresearch.org](mailto:info@progeriaresearch.org) o llámanos al número 978-535-2594**

## Referencias

1. Mallampalli MP et al. Inhibiting farnesylation reverses the nuclear morphology defect in a HeLa cell model for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. Proc Nat'l Acad Sci USA 2005. **PRF ayudó con fondos a este estudio**
2. Toth JI et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblasts from humans with progeroid syndromes. Proc Nat'l Acad Sci U SA 2005;102(36):12873-8. **PRF ayudó con fondos a este estudio**
3. Capell BC et al. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Nat'l Acad Sci USA 2005;102(36):12879-84. **El Director Médico de la PRF Leslie B. Gordon, MD, PhD, es un co-autor de este estudio.**
4. Glynn MW, Glover TW. Incomplete processing of mutant lamin A in Hutchinson-Gilford progeria leads to nuclear abnormalities, which are reversed by farnesyltransferase inhibition. Hum Mol Genet 2005. **PRF ayudó con fondos a este estudio.**
5. Yang SH et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson-Gilford Progeria syndrome mutation. Proc Nat'l Acad Sci USA 2005;102(29):10291-6 **PRF ayudó con fondos a este estudio**
6. Young S, Fong L, Michaelis S. Prelamin A, Zmpste24, misshapen cell nuclei, and progeria - New evidence suggesting that protein farnesylation could be important for disease pathogenesis. J Lipid Res. 2005; 46(12):2531-58. **PRF ayudó con fondos a este estudio**
7. Fong LG, Frost D, Meta M, Qiao X, Yang SH, Coffinier C, Young SG. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. Science. 2006 Mar 17;311(5767):1621-3. Epub 2006 Feb 16. **PRF ayudó con fondos a este estudio**
8. Yang SH, Meta M, Qiao X, Frost D, Bauch J, Coffinier C, Majumdar S, Bergo MO, Young SG, Fong LG. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. J Clin Invest. 2006 Jul 20; [Epub ahead of print]. **PRF ayudó con fondos a este estudio**
9. Varga R, Eriksson M, Erdos MR, Olive M, Harten I, Kolodgie F, Capell BC, Cheng J, Faddah D, Perkins S, Avallone H, San H, Qu X, Ganesh S, Gordon LB, Virmani R, Wight TN, Nabel EG, Collins FS. Progressive vascular smooth muscle cell defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Nat'l Acad Sci U S A. 2006 Feb 28;103(9):3250-5. Epub 2006 Feb 21. **El Director Médico de la PRF Leslie B. Gordon, MD, PhD, es un co-autor de este estudio.**