



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Mecanismos de envejecimiento vascular: ¿Qué podemos aprender del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford?

Lara del Campo^{a,b,1}, Magda R. Hamczyk^{a,b,1}, Vicente Andrés^{a,b,*}, José Martínez-González^{b,c} y Cristina Rodríguez^{b,d,*}, en nombre del Grupo de trabajo de Biología Vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

^b CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), IIB-Sant Pau, Barcelona, España

^d Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Programa ICCV, IIB-Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 21 de noviembre de 2017; aceptado el 22 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;
Arteriosclerosis;
Calcificación vascular;
Prelamina A/lamina A;
Progerina

Resumen El envejecimiento es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su prevalencia está aumentando progresivamente debido en gran parte al incremento de la esperanza de vida a nivel mundial. En este contexto, es fundamental establecer cuáles son los mecanismos por los que el envejecimiento promueve el desarrollo de ECV, con el objetivo de reducir su incidencia. La aterosclerosis y la insuficiencia cardiaca contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad por ECV asociada a la edad. El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) se caracteriza por un envejecimiento prematuro que cursa también con ECV acelerada. Se trata de un trastorno genético raro causado por la expresión de progerina, una forma mutada de la prelamina A. La progerina induce aterosclerosis masiva y alteraciones electrofisiológicas en el corazón, promueve el envejecimiento y finalmente la muerte prematura a una edad media de 14,6 años, principalmente por infarto de miocardio o ictus cerebral. En esta revisión se discuten las principales alteraciones estructurales y funcionales que afectan al sistema vascular durante el envejecimiento fisiológico y prematuro, así como los mecanismos que subyacen a la aterosclerosis y al envejecimiento exagerados inducidos por la prelamina A y la progerina. Dado que ambas proteínas se expresan en individuos sin HGPS y muchas de las características del envejecimiento normal se presentan en la progeria, la investigación en el ámbito del HGPS podría contribuir a la identificación de nuevos mecanismos implicados en el envejecimiento cardiovascular fisiológico.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vandres@cnic.es (V. Andrés), crodriguez@santpau.cat (C. Rodríguez).

¹ L. del Campo y M.R. Hamczyk contribuyeron igualmente.

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.12.007>

0214-9168/© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: del Campo L, et al. Mecanismos de envejecimiento vascular: ¿Qué podemos aprender del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford? Clin Investig Arterioscler. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.12.007>

KEYWORDS

Cardiovascular disease;
Atherosclerosis;
Vascular calcification;
Prelamin A/lamin A;
Progerin

Mechanisms of vascular aging: What can we learn from Hutchinson-Gilford progeria syndrome?

Abstract Aging is the main risk factor for cardiovascular disease (CVD). The increased prevalence of CVD is partly due to the global increase in life expectancy. In this context, it is essential to identify the mechanisms by which aging induces CVD, with the ultimate aim of reducing its incidence. Both atherosclerosis and heart failure significantly contribute to age-associated CVD morbidity and mortality. Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare genetic disorder caused by the synthesis of progerin, which is noted for accelerated aging and CVD. This mutant form of prelamin A induces generalised atherosclerosis, vascular calcification, and cardiac electrophysiological abnormalities, leading to premature aging and death, mainly due to myocardial infarction and stroke. This review discusses the main vascular structural and functional abnormalities during physiological and premature aging, as well as the mechanisms involved in the exacerbated CVD and accelerated aging induced by the accumulation of progerin and prelamin A. Both proteins are expressed in non-HGPS individuals, and physiological aging shares many features of progeria. Research into HGPS could therefore shed light on novel mechanisms involved in the physiological aging of the cardiovascular system.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) están íntimamente relacionadas con el envejecimiento y son responsables de más de un 30% de la mortalidad mundial^{1,2}. Aunque el envejecimiento está asociado al desarrollo de un amplio abanico de enfermedades, las ECV constituyen la mayor carga para la población anciana, sus cuidadores y los sistemas de salud³. La elevada prevalencia de las ECV se deriva de la mejora en su tratamiento, lo que ha incrementado la esperanza de vida en los países desarrollados y ha contribuido al envejecimiento progresivo de la población. Si bien este hecho supone un increíble éxito desde el punto de vista individual, el cambio demográfico asociado representa un reto para los sistemas de protección social y asistencia sanitaria de todo el mundo. Por ejemplo, en Estados Unidos se calcula que la población de más de 65 años pasará del 12% en 2010 al 22% en el año 2040⁴. En 2050 se prevé que 19 países tengan más de un 10% de su población por encima de los 80 años, afectada en gran parte por ECV u otras enfermedades asociadas al envejecimiento y dependiente del trabajo de terceros⁵. El coste económico del tratamiento de los pacientes con ECV es enorme y se prevé que se incremente sustancialmente en los próximos años. Por ejemplo, los estados miembros de la Unión Europea gastan colectivamente más de 4 billones de euros diarios en atención sanitaria⁶. Asimismo, en Estados Unidos está previsto que se triplique el coste médico directo de las ECV entre 2010 y 2030, y que se incrementen un 61% los costes indirectos debido a la pérdida de productividad asociada a estas enfermedades⁴. Por tanto, existe una necesidad apremiante de identificar los mecanismos por los que el envejecimiento induce el deterioro del sistema cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo, gran parte de los cuales son modificables. Este conocimiento es esencial para poder ofrecer asistencia médica eficaz y sostenible a una población que envejece rápidamente.

Características comunes del envejecimiento fisiológico y el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford

Se han identificado 4 factores principales como causantes del daño acumulativo responsable del envejecimiento en mamíferos: la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis⁷. Estos procesos inducen los llamados mecanismos antagonistas, que comprenden alteraciones en la sensibilidad a los nutrientes, disfunción mitocondrial y senescencia celular. Estos, a su vez, promueven el desarrollo de los llamados mecanismos integrales, que son los principales promotores del envejecimiento, e incluyen el agotamiento de las células madre y la alteración de la comunicación intercelular. Estos mecanismos de envejecimiento se han identificado, o bien mediante análisis comparativos entre individuos o animales jóvenes y aquellos que han envejecido normalmente, o bien como resultado de estudios de intervención en los que se analiza cómo afecta a la esperanza de vida la alteración específica de vías genéticas o procesos bioquímicos durante el envejecimiento fisiológico.

Existen evidencias de que la investigación en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) (código OMIM 176670) podría contribuir al conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que promueven el envejecimiento normal y las ECV asociadas. Los pacientes con HGPS muestran un envejecimiento prematuro asociado a una aceleración de la aterosclerosis y la calcificación vascular, junto con el desarrollo de alteraciones en la conductividad eléctrica del miocardio. Estas alteraciones suelen conllevar la muerte de los pacientes en los primeros años de la adolescencia (esperanza de vida de 14,6 años), principalmente debido a infarto de miocardio o ictus cerebral. La enfermedad está causada por la expresión de progerina, una variante anómala de la prelamin A que se genera

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8649674>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8649674>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)