

Envejecimiento acelerado: mecanismos biológicos y aproximaciones terapéuticas

José María Pérez Freije

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular

Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias

Universidad de Oviedo

La investigación en la biología del envejecimiento y el abordaje terapéutico de las patologías ligadas al mismo se ven facilitados por el estudio de los síndromes de envejecimiento acelerado o progerias, caracterizados por la aparición precoz de alteraciones fisiológicas normalmente asociadas a edades avanzadas. Algunos síndromes progeroides, como el síndrome de Werner o progeria del adulto, están causados por defectos en sistemas relacionados con el mantenimiento de la integridad del material genético. Por el contrario, las laminopatías progeroides como el síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) o el síndrome de Néstor-Guillermo (NGPS) se originan por defectos en componentes de la envuelta nuclear. En este seminario se revisará el trabajo realizado durante los últimos años, basado en la utilización de modelos animales, aproximaciones genómicas y reprogramación celular para investigar los fundamentos moleculares, celulares y fisiológicos de estas patologías y para diseñar aproximaciones terapéuticas frente a las mismas.

Soria-Valles, C., et al. (2015), *NF-kappaB activation impairs somatic cell reprogramming in ageing*. **Nature Cell Biology** **17**: 1004-1013.

Osorio, F.G., J. de la Rosa, and J.M. Freije (2013) *Luminescence-based in vivo monitoring of NF-kappaB activity through a gene delivery approach*. **Cell Commun Signal** **11**: 19.

de la Rosa, J., et al. (2013) *Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion*. **Nature Commun** **4**: 2268.

Osorio, F.G., et al. (2012) *Nuclear lamina defects cause ATM-dependent NF-kappaB activation and link accelerated aging to a systemic inflammatory response*. **Genes Dev** **26**: 2311-2324.

Freije, J.M. and C. Lopez-Otin (2012), *Reprogramming aging and progeria*. **Curr Opin Cell Biol** **24**: 757-764.

Osorio, F.G., et al. (2011), *Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging*. **Science Translational Medicine** **3**: 106ra107.

Freije, J.M. and A.M. Pendás (2011) *Lamins, guardians of the soma and the genome*. **Cell Cycle** **10**: 3236.

Marino, G., et al. (2010) *Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function*. **Proc Natl Acad Sci U S A** **107**: 16268-16273.

Osorio, F.G., Obaya, A.J., López-Otín C, and J.M. Freije (2009) *Accelerated ageing: from mechanism to therapy through animal models*. **Transgenic Research** **18**: 7-15.

Varela, I., et al. (2008) *Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging*. **Nature Medicine** **14**: 767-772.

Varela, I., et al. (2005) *Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation*. **Nature** **437**: p. 564-568.