

El aumento de la permeabilidad y retención vascular de LDL provoca aterosclerosis acelerada en un modelo experimental de progeria

Pilar Gonzalo<sup>1</sup>, Magda R Hamczyk<sup>1</sup>, Rosa M Nevado<sup>1</sup>, María Jesús Andrés<sup>1</sup>, Ricardo Villa<sup>2</sup>, Paula Nogales<sup>1</sup>, Jacob F Bentzon<sup>1</sup>, Vicente Andrés<sup>1</sup>

1) CNIC 2) Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

**Objetivo:** El síndrome de progeria Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad genética rara provocada por la progerina, una forma mutante de lamina A, los niños afectados envejecen prematuramente, padecen aterosclerosis acelerada, y mueren por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular normalmente en la adolescencia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan niveles séricos normales de LDL, HDL y colesterol total, por lo que se desconoce cómo la progerina acelera la aterosclerosis.

**Materiales y métodos:** Se utilizaron ratones *ApoE*<sup>-/-</sup>*Lmna*<sup>G609G/G609G</sup> (expresión ubicua de progerina, como los pacientes) y *ApoE*<sup>-/-</sup>*Lmna*<sup>LCS/LCS</sup>*SM22aCre* (expresión de progerina en células de músculo liso vascular (CMLV)), en los que se analizó: 1) aterosclerosis, mediante tinción con Oil Red O en aortas, 2) matriz extracelular con tinción tricrómica de Masson en secciones del arco aórtico, 3) cambios en la expresión génica, por secuenciación de ARN en la media aórtica, y 4) permeabilidad y retención de LDL en aortas (1 o 20 horas tras la inyección intravenosa de LDLs humanas marcadas fluorescentemente, las aortas fueron diseccionadas y analizadas por microscopía confocal).

**Resultados:** En ambos modelos de progeria se observó mayor cantidad de aterosclerosis en la aorta torácica *versus* sus controles, que se acompañó de pérdida de CMLV y de un incremento en el contenido de colágeno depositado entre las fibras de elastina. Se detectaron también alteraciones en la expresión de numerosos genes relacionados con la matriz extracelular en las aortas mediales de ambos modelos, así como un aumento en permeabilidad endotelial para LDL y de la retención de LDL en la túnica media de la aorta.

**Conclusiones:** La progerina altera la expresión génica en CMLV de aorta, causando su pérdida y cambios en la cantidad y composición de la matriz extracelular. Estas alteraciones desencadenan una mayor permeabilidad y retención de LDL vasculares conduciendo a una aterosclerosis exacerbada en HGPS.