

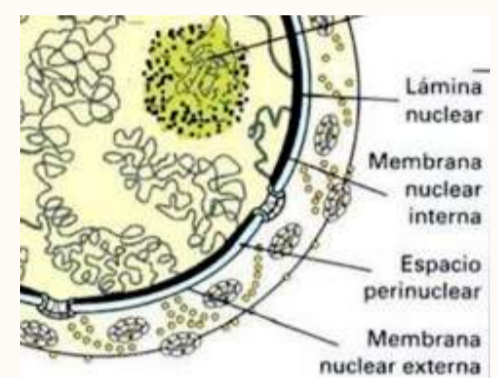
## INTRODUCCIÓN

### ¿QUÉ SON LAS LAMINOPATÍAS?

Las laminopatías son enfermedades producidas por mutaciones en el **gen LMNA**, que codifica las láminas A y C.

- Enfermedad congénita de comienzo precoz → grupo de riesgo: **neonatos e infantes**.
- Aspecto crónico y degenerativo, muy graves e invalidantes, caracterizadas por una fuerte **distrofia muscular**.
- Son **enfermedades raras** al presentar un índice de prevalencia < 1/1.000.000 casos.
- **Ausencia de diagnóstico precoz** → agravamiento del 30% de los casos, podrían evitarse o paliarse.
- Tratamiento con **medicamentos huérfanos**. Justificar la plausibilidad biológica, y asegurar la inversión proporcional, coste-efectividad o coste-utilidad.

### EL NÚCLEO



El núcleo mantiene la **identidad** y el **funcionamiento** de la célula. Está delimitado por dos membranas concéntricas.

Membrana nuclear interna (INM)  
Membrana nuclear externa (ONM) } Envoltura nuclear (NE)

### LA LÁMINA NUCLEAR

- Entramado proteico estructural que separa la membrana interna del núcleo de la cromatina.

Estas proteínas son denominadas láminas:

gen **LMNA**: Lámina A  
Lámina C

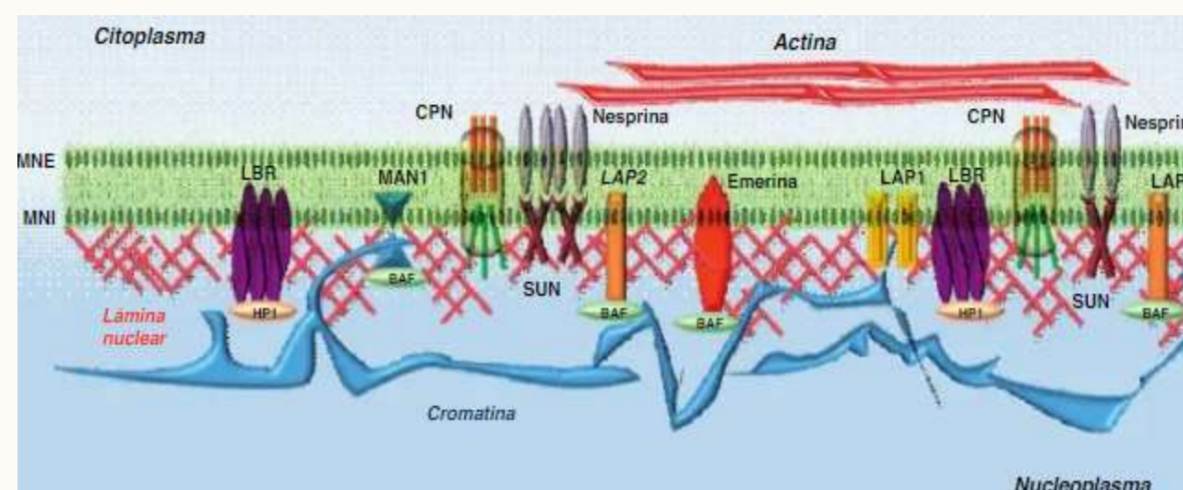
genes **LMNB1** y **LMNB2**: Lámina B

Mutaciones por causas genéticas o físicas (envejecimiento o enfermedades).

**LAMINOPATÍAS**

- Deficiencias en las proteínas de la lámina nuclear → núcleos desorganizados → muerte celular y fragilidad de la envuelta nuclear.

- La INM contiene un conjunto de proteínas transmembrana que permiten la unión a la lámina nuclear.



### FUNCIONES:

- Dar forma y localización al núcleo.
- Organización de cromatina.
- Distribución de poros nucleares, controlan el tránsito entre el núcleo y el citoplasma.



### OBJETIVOS

- Evaluar los mecanismos de control de calidad para salvaguardar la integridad y función celular.
- Determinar cómo la degeneración nuclear impide la protección de los mecanismos de control.
- Identificar posibles tratamientos que prevengan o ralenticen la progresión de estas patologías.

### MATERIAL Y MÉTODOS

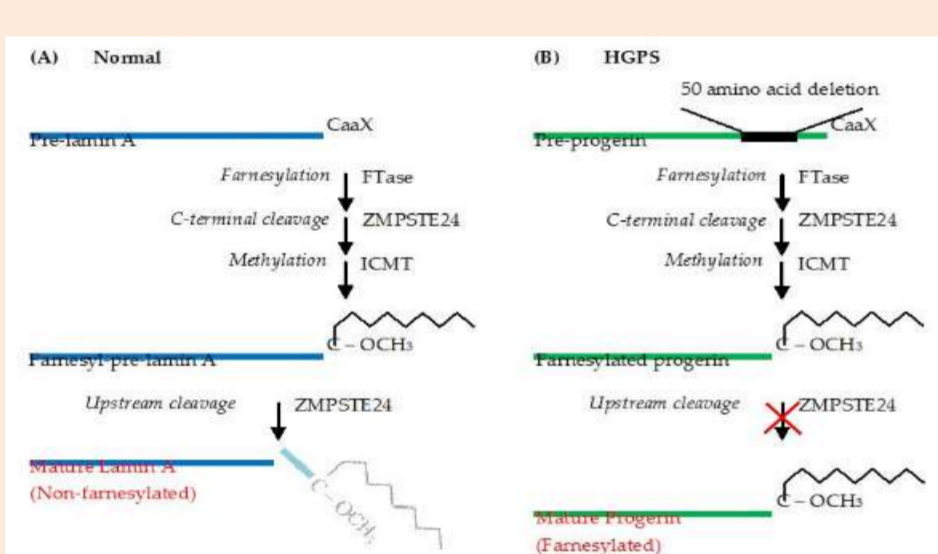
- Búsqueda bibliográfica en bases de datos y libros.
- Citación de referencias bibliográficas con Mendeley.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### FARNESILACIÓN

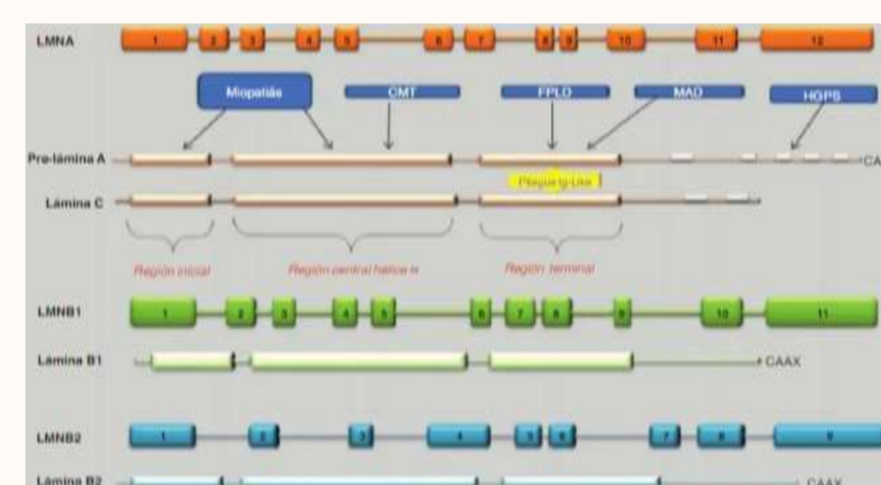
Caja C-terminal lámina A + farnesilo → Anclaje lámina- membrana nuclear interna  
**farnesil transferasa**



Laminopatías: permanece farnesilada  
efecto negativo  
↑ afinidad membrana nuclear  
↓ interrupción en la integridad laminar.

Acumulación de prelámina A/C → toxicidad → senescencia y envejecimiento.

### MUTACIONES Y PROTEÍNAS



Gen **LMNA**: más frecuentes .

Gen **LMNB1**

Gen **LMNB2**

Mutaciones de las **proteínas asociadas** a la lámina →

- CGL - HDAC
- MOK2 - MAN
- HP1 - TGFB2
- SYNE1: EDMD4; SYNE2: EDMD5
- LBR: leve: Pelger-Huet; grave: Greenberg .
- SUN - BAF
- LAP-1: distrofias y síndrome envejecimiento prematuro.

### MECANISMOS DE CONTROL DE CALIDAD

- Estrategias para mitigar enfermedades con mal funcionamiento de la **NE**.
- Replegamiento /degradación de proteínas dañadas, ya que disminuirían la función (edad) y se acumularían agregados tóxicos.

Ej: Ubiquitinación y nucleofagia: ADN dañado o insultos oncogénicos → senescencia.

#### ERAD

Componentes degradación asociada al retículo endoplasmático .

- Reconocer y **degradar proteínas** de la NE localizadas inapropiadamente.
- Controlar enzimas esteroideas: alteran la fluidez .

#### NPC

Complejos de poro nuclear.

- **Composición** de la INM por **difusión**.
- Si fuera más permisivo , se acumularían proteínas en el núcleo.

#### ESCRT

- Compartimentación nuclear durante el ciclo celular.
- Garantiza el **ensamblaje**, eliminando intermedios defectuosos.
- Fusionar las láminas tras la mitosis, para **sellar** el NE.

#### mTOR

Diana de la rapamicina en mamíferos.

- **Autofagia**. La desregulación: envejecimiento y trastornos de edad (progeria).
- Control de la **multiplicación**. Si se suprime aumentaría la autofagia: prolongaría la longevidad.
- mTOR excesivamente activado: cáncer.

Para contrarrestar mTOR = vía **AMPK** (favorece la autofagia y la apoptosis)

mTOR genera **hipertrofia** en el tejido muscular (anabolismo). Aumenta la formación de tejido adiposo.

En **laminopatías** = caída de actividad autofágica.

### CLASIFICACIÓN

Laminopatías por alteración de los genes **LMNA**, **LMNB1** y **LMNB2**\*\*

Tejido muscular estriado
Distrofia muscular Emery-Dreifuss autosómica dominante y recesiva <sup>1,108</sup>
Miocardio patología familiar tipo Dunningan <sup>12</sup>
Miocardio patología dilatada tipo 1A con hipogonadismo hipergonadotropo <sup>1,108</sup>
Distrofia de cinturas tipo 1B <sup>10</sup>
Distrofia muscular congénita <sup>60</sup>
Síndrome «corazón-mano» <sup>21</sup>
Tejido adiposo
Displasia mandibuloacral asociada a lipodistrofia tipo A <sup>25</sup>
Lipodistrofia parcial familiar tipo Dunningan <sup>12</sup>
Lipodistrofia con diabetes/resistencia a la insulina <sup>63</sup>
Lipodistrofia parcial adquirida <sup>1,1,3</sup>
Síndromes atípicos de lipodistrofia <sup>23</sup>
Sistema nervioso
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1 <sup>26</sup>
Leucodistrofia autosómica-dominante del adulto <sup>21</sup>
Fenotipo progeria*
Síndrome Hutchinson-Gilford progeria <sup>22</sup>
Síndrome de Werner atípico <sup>64</sup>
Displasia mandibuloacral asociada a lipodistrofia tipo A <sup>25</sup>
Otras síndromes de envejecimiento precoz <sup>65</sup>



### TRATAMIENTO

**NO cura**, REPOSICIONAMIENTO de fármacos →

**Rapamicina** Inhibe **mTOR**  
Rapalogs (análogos)  
HGPS: - progerina, evita acumulación de prelámina A farnesilada.

Combinación:		
Art (+ apoptosis)	- la progerina en la lámina A	
Metformina (- progerina)	+ vía AMPK e - mTOR	
Lonafarnib (- FTIs)	- progerina farnesilada	
Everolimus	- mTOR	

## CONCLUSIÓN

- Importancia de los mecanismos de control de calidad para mantenerla integridad de la envoltura nuclear. Cualquier disfunción resultaría en una alteración, como la falta de eliminación de agregados proteicos celulares, muy comunes en las laminopatías.
- Considerar como escenario de tratamiento alternativo la adecuada regulación de la autofagia, que mitiga el impacto nocivo de los alelos mutantes del gen LMNA.
- Numerosas estrategias terapéuticas continúan en desarrollo. Fomentar el estudio de las enfermedades raras, pero sobre todo invertir en los recursos necesarios para la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

