



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i1>

Ciencias de la Salud  
Artículo de Revisión

*Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford*

*Gene therapy using Crispr/Cass in Hutchinson Gilford syndrome*

*Terapia gênica usando Crispr/Cass na síndrome de Hutchinson Gilford*

Kerly Lizbeth Sanchez Eras <sup>I</sup>

[sanchezeraslizabeth@gmail.com](mailto:sanchezeraslizabeth@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0000-8446-8185>

Cristian Carlos Ramírez Portilla <sup>II</sup>

[cristian.ramirez@ucacue.edu.ec](mailto:cristian.ramirez@ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-1668-1192>

**Correspondencia:** [sanchezeraslizabeth@gmail.com](mailto:sanchezeraslizabeth@gmail.com)

\***Recibido:** 29 de abril de 2023 \***Aceptado:** 12 de mayo de 2023 \* **Publicado:** 23 de junio de 2023

- I. Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Maestría en genética médica, Docente de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

### Resumen

El síndrome de Hutchinson Gilford se define como un trastorno con patrón de herencia autosómica dominante que se observa desde la edad pediátrica generando la aparición del envejecimiento prematuro acelerado dado por una mutación genética. El diagnóstico generalmente se lo realiza en el primer año de vida por las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes. Los tratamientos hasta la actualidad aún se encuentran en investigación los cuales buscan hacer reversible los efectos que causa esta enfermedad, además de poder evitar que se manifieste. El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica, en la cual se realizaron búsquedas en las bases científicas digitales.

**Palabras Claves:** Terapia génica; Sistemas CRISPR-Cas; progeria; envejecimiento prematuro.

### Abstract

Hutchinson Gilford syndrome is defined as a disorder with an autosomal dominant inheritance pattern that is observed from the pediatric age, generating the appearance of accelerated premature aging due to a genetic mutation. The diagnosis is generally made in the first year of life due to the clinical manifestations that these patients present. Treatments to date are still under investigation, which seek to reversible the effects caused by this disease, in addition to being able to prevent it from manifesting. The present work consists of a bibliographical review, in which searches were carried out in the digital scientific bases.

**Keywords:** Gene therapy; CRISPR-Cas systems; progeria; premature aging.

### Resumo

A síndrome de Hutchinson Gilford é definida como um distúrbio com padrão de herança autossômica dominante que se observa desde a idade pediátrica, gerando o aparecimento de envelhecimento prematuro acelerado causado por uma mutação genética. O diagnóstico geralmente é feito no primeiro ano de vida devido às manifestações clínicas que esses pacientes apresentam. Ainda estão em investigação os tratamentos até o momento, que buscam reverter os efeitos causados por essa doença, além de conseguir evitar que ela se manifeste. O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, na qual foram realizadas buscas nas bases científicas digitais.

**Palavras-chave:** Terapia de genes; Sistemas CRISPR-Cas; progéria; Envelhecimento prematuro.

## Introducción

El síndrome de Hutchinson Gilford se define como un trastorno con patrón de herencia autosómico dominante que afecta la población pediátrica generando la aparición del envejecimiento prematuro acelerado caracterizado por presentar la proteína progerina conocida por ser alteración de la lámina A de manera que se genera al existir una mutación a nivel del gen LMNA la misma que altera la mitosis celular, replicación del ADN y la transcripción de los genes posteriormente<sup>1</sup>.

El término progeria recibe su nombre de "geras", que en español significa "vejez". Descubierta a finales del siglo XIX por Jonathan Hutchinson y Hastings Gilford quienes describieron los primeros signos<sup>2</sup> como retraso del crecimiento posnatal en un 55%, alopecia 40%, ausencia de grasa subcutánea 28%, lipodistrofia en 20% además observaron: osteoporosis, disminución de la movilidad articular, hipoplasia del tercio medial facial<sup>3</sup>.

Debusk en 1972 decide denominar a este síndrome como “ Síndrome de progeria de Hutchinson y Gilford” en honor a los médicos que describieron por primera vez los signos en estos pacientes<sup>4</sup>.

En la actualidad existen alrededor 350 a 400 pacientes pediátricos a nivel mundial con una prevalencia de 1 por cada 20 millones de recién nacidos y una incidencia de 1 por cada 4 millones, afectando a ambos géneros por igual<sup>5</sup>.

Las características clínicas son: retraso del crecimiento, cambios dismórficos faciales como la nariz larga o estrecha, orejas prominentes, alopecia, anomalías articulares, anomalías óseas, apiñamiento de los dientes, micrognatia, distrofia ungueal<sup>6</sup>.

Se puede observar que sus características clínicas en ambos sexos con evidencia: alteraciones a nivel de cabeza como estreches de cresta y punta nasal, boca pequeña, labios mayores y menores con bermellón delgado pero con el transcurso de los años se acompaña de otras manifestaciones que engloban: apariencia facial con pérdida simultánea de dientes primarios, disminución de grasa subcutánea, alopecia generalizada, erupciones, piel con protuberancias a nivel de abdomen, dislocación de cadera, contractibilidad articular, pérdida de peso además también puede afectar la audición. Presentan un desarrollo intelectual normal normal<sup>7</sup>.

En la actualidad no existe un tratamiento que prolongue la expectativa de vida de los pacientes pediátricos ya que los estudios clínicos no se pueden realizar por la poca población que existe en el mundo<sup>8</sup>. Varios estudios clínicos con inhibidores de farnesiltransferasa, terapia genita, obtuvo buenos resultados en los ensayos clínicos en animales prolongando su vida de 127 a 160 días<sup>9</sup>.

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

Al ser una enfermedad extremadamente rara se siguen realizando estudios para poder descubrir nuevas técnicas de tratamiento<sup>10</sup>. El promedio de vida de estos pacientes aproximadamente es de 14 años de edad y la muerte es causada por enfermedades como infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, aterosclerosis, accidente cerebrovascular<sup>11</sup>.

Las terapias planteadas se han realizan en animales con los mismos signos clínicos que los pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Hutchinson Gilford con el objetivo de observar su desarrollo y evaluar posteriormente, si pueden ser utilizadas en humanos.<sup>12</sup>.

La fundación de investigación de progeria fue creada por Leslie Gordon y Scott Berns en honor a su hijo con diagnóstico de Hutchinson Gilford a sus dos años de vida antes denominado “síndrome del envejecimiento prematuro”, la falta de información y recursos fomentaron en la Gordon y Berns en conjunto con sus amigos crear la Fundación de Investigación de Progeria en el año de 1998. En el año 2021 la Fundación de Investigación de Progeria ha establecido un total de 350 a 400 pacientes pediátricos a nivel mundial que presentan esta enfermedad<sup>4</sup>.

La poca información que se tiene de la enfermedad hace que su diagnóstico sea tardío, uno de los objetivos principales de la fundación es descubrir más pacientes a nivel mundial con el síndrome , además de poder brindar información acerca de la enfermedad y brindar ayudas terapéuticas en investigación<sup>10</sup>.

### **Definición**

Es una patología genética rara autosómica dominante que afecta la población pediátrica, originando características clínicas de envejecimiento prematuro acelerado<sup>13</sup>.

### **Etiología**

Se genera al existir alteración dentro de la lámina gen LMNA originando la aparición de la proteína progerina, variante de la lámina A que genera la activación errónea de un sitio de empalme crítico dentro del gen LMNA que luego lleva a una acumulación excesiva de la progerina en el organismo y la aparición de anomalías nucleares con detención en el ciclo celular y produciendo un envejecimiento celular prematuro<sup>14</sup>.

Concomitante se caracteriza por presentar un acortamiento de los telómeros de los cromosomas en cada ciclo de replicación además como consecuencia su deceso a edad temprana<sup>15</sup>.

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

### Fisiopatología

La progerina por su hidrofobicidad se encuentra unida a la lámina A provocando un aumento del engrosamiento de la lámina, rigidez celular haciendo que las células no respondan correctamente a los cambios que se dan en el estrés mecánico a nivel del tejido vascular , en los huesos y en las articulaciones es donde se da la aparición de los síntomas<sup>16</sup>.

El gen LMNA tiene diferentes tipos de mutaciones, una particularidad es observar si existe un envejecimiento en el ámbito celular ,el deterioro de la autofagia llevan a realizar un correcto diagnóstico del síndrome<sup>17</sup>.El gen LMNA produce una variedad de enfermedades que afectan a la salud como: distrofia muscular de Emery-Dreifuss autosómica dominante, lipodistrofia parcial familiar, miocardiopatía dilatada con defectos de conducción cardiaca, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1, síndrome de Werner, dermatopatía restrictiva 2, distrofia madilobucal<sup>18</sup>.

### Signos clínicos

Los signos que se pueden observar son: dismorfia craneofacial, alopecia, enanismo, lipodistrofia, distrofia ungueal, disminución de la movilidad articular,camptodactilia,exoftalmia, lagofthalmos, piel nasal delgada, micrognatia, dientes apiñados, protuberancia frontal, focos hiperpigmentados difusamente dispersos<sup>19</sup>.

<b>Tabla 1:</b> Hallazgos Radiológicos que se evidencian
Coxa valga bilateral
Acroosteolisis
Acortamiento de huesos largos con constricción de diáfisis
Incremento del índice cardio torácico

**Fuente:** Guedenon KM, Doubaj Y, Akolly DAE, et al. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: Report of the first Togolese case. *Am J Med Genet A.* 2020;182(6):1316-1320.

doi:10.1002/ajmg.a.61581

La calidad de vida se ve afectada, existiendo una alta incidencia en la aparición de complicaciones cardiovasculares que conducen a la muerte a una edad temprana<sup>20</sup>.

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

### Diagnóstico

Se puede realizar desde el primer año de vida donde empiezan a aparecer las primeras manifestaciones clínicas ya mencionadas, el diagnóstico se realiza en un 90% por las manifestaciones clínicas, lo agravante que conjuntamente a las manifestaciones clínicas existe una gran probabilidad por su patrón de herencia autosómico dominante si existe un familiar previo con estas características<sup>21</sup>.

Además se puede utilizar exámenes de laboratorio, radiografías y un análisis genético para observar la mutación del gen <sup>22</sup>.

### Tratamiento

Aún se encuentran en investigación para observar si son efectivos para revertir los efectos que causa la progerina eliminar la producción excesiva en el organismo. Es un desafío poder realizar ensayos en la población afectada dado que nivel mundial los casos son pocos razón por la cual ha llevado a realizar ensayos en ratones con síntomas relacionados al Síndrome de Hutchinson Gilford razón por la cual se conservan el modelo preclínico de oro y son los que hacen posible la realización de más ensayos clínicos donde se puede observar la capacidad de los medicamentos o terapias que se generan con el fin de reducir el exceso de producción de progerina<sup>23</sup>.

Los cerdos por su similitud en cuanto a los sistemas cardiovascular dando la oportunidad a los investigadores de una idea más concisa de la vasculatura coronaria, como : flujo sanguíneo, hemodinamia y contractibilidad miocárdica<sup>23</sup>.

La terapia genética mediante el uso del CRISPR/CASS es uno de los tratamientos más actuales planteados para tratar a pacientes con Síndrome de Hutchinson <sup>24</sup>. Se encuentra en estudio para identificar si es apta como tratamiento con resultados positivos<sup>25</sup>.

El CRISPR/CASS es una técnica genética que se utiliza para dirigirse a zonas en particular del ADN y poder cortar en este caso la progerina generada por mutación del gen LMNA, fue empleado por primera vez en ratones que empezaron a presentar las mismas manifestaciones clínicas que los pacientes pediátricos, el objetivo es poder prolongar más tiempo el periodo de vida de los niños mediante la utilización del CRISPR/CASS buscando evitar que la causa de las muertes principalmente se den por problemas cardiovasculares. El estudio realizado a los ratones se observó que la técnica logró evitar una degeneración de las células del músculo liso vascular del arco aórtico en comparación con los ratones que no fueron intervenidos, el músculo esquelético sufre cambios positivos en comparación con los no intervenidos donde se observa una disminución del músculo<sup>26</sup>.

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

El estudio de CRISPR/CASS en ratones busco disminuir los niveles de progerina, se realizó rupturas de cadena del ADN en el Lmna el exón 11 o 12 con reparación de extremos no homólogos lo que ocasionara la aparición de deleciones que llevaran a la anulación de la progerina en la lámina A sin necesidad de afectar los niveles de la lámina. El estudio promovió la vida de los ratones en un intervalo de 127 a 160 días aunque la técnica puede causar la aparición de mutaciones no deseadas en genes codificadores de proteínas que cumplen funciones vitales en el organismo<sup>27</sup>.

El estudio consistió en la administración de una inyección en los ratones por vía intraperitoneal, posteriormente se analizó y se observó una reducción de las células de progerina a nivel del hígado, corazón y del musculo aumentando la calidad de vida sin embargo se desconoce si en los seres humanos al realizar esta técnica existirá una disminución de la lámina A <sup>28</sup>.

En ratones mediante una sola inyección intravenosa mejoró la salud y prolongó la vida útil de los ratones HGPS. El CRISPR/CASS es un mecanismo inmunitario que actúa empleando una molécula de ARN para guiar la enzima Cas9 hacia la secuencia del ADN<sup>29</sup>.

### Otros Tratamientos

Inhibidores de isoprenilación y metilación donde se observó un aumentó el intervalo de vida de un año y seis meses aunque la progerina se puede convertir en prenila por la geraniltransferasa I, al momento de que se inhiben las farnesiltransferasas ocasionando un aumento de la prelamina A causando miocardiopatía en un uso prolongado<sup>30</sup>.

Los vectores virales adenoasociados son un tratamiento que prolonga la vida útil de los ratones en un 25%, además aún no se han establecido lo ocasiona la reducción total de la progerina en los pacientes y las consecuencias negativas en la edición del genoma<sup>31</sup>.

El tratamiento farmacológico se encuentra en estudio aún , se caracteriza por la implementación de terapias con proteínas, control de la dieta y una terapia con microbiota fecal, entre los fármacos más estudiados son los inhibidores de la proteína farnesiltransferasa respaldándose con los resultados obtenidos en varios estudios donde demuestran que al tener una acumulación de farnesil-prelamina A ocasiona que se interrumpa la producción de progerina en el organismo<sup>32</sup>.

En el año 2020 se aceptó al fármaco lonafarbit donde la FDA observó que la mayoría de ensayos clínicos realizados tienen en común la administración de lonafarbit que se administra con varias combinaciones de fármacos además de la utilización de los fármacos fenotípicos en ensayos clínicos para observar si existen un alto rendimiento que se basa en las imágenes de un gran contenido de

## Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

moléculas que son las aprobadas por la FDA para el estudio con el fin de buscar si existe un mejor resultado para evitar que se dé un daño estructural, epigenético y del ADN siendo características de las células progeroides.<sup>33</sup>

### Conclusión

La terapia génica mediante el uso de Crispr-Cass para el tratamiento de Hutchinson Gilford actualmente es considerada como una alternativa terapéutica que aún se encuentra bajo supervisión clínica, pero se ha demostrado que a través de estudios realizados en animales se puede extender el tiempo de vida en un intervalo de 127 a 160 días en comparación con aquellos estudios en los que no se administró la terapia. Sin embargo, aún no se ha logrado desarrollar estudios en seres humanos debido al bajo número de casos de Hutchinson Gilford a nivel mundial, además de que las leyes de Nuremberg no permiten realizar experimentos en seres humanos. El objetivo primordial de la terapia Crispr/Cas es plantear la posibilidad de ampliar y prolongar la esperanza de vida de los pacientes con Hutchinson Gilford.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la preparación y publicación de este artículo.

### Responsabilidad de los autores

Contribución de autores: trabajo de revisión (PSP,SR), redacción (MOC,IM)

### Financiamiento

Los autores declaran que fue autofinanciado.

### Abreviaturas

\***ADN**: ácido desoxirribonucleico

\***ARN**: ácido ribonucleico \***HGPS**: síndrome de Hutchinson Gilford \***AVV**: vectores virales adenoasociados \***FDA**: administración de alimentos y medicamentos

## Referencias

1. Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fatima M, Aneef AN. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28629. doi:10.7759/cureus.28629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196312/>
2. Zhang SL, Lin SZ, Zhou YQ, et al. Clinical manifestations and gene analysis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(15):5018-5024. doi:10.12998/wjcc.v10.i15.5018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35801028/>
3. Sánchez-López A, Espinós-Estévez C, González-Gómez C, et al. Cardiovascular Progerin Suppression and Lamin A Restoration Rescue Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation*. 2021;144(22):1777-1794. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694158/>
4. The Progeria Research Foundation | Together, We Will Find the Cure! Accessed April 17, 2023. <https://www.progeriaresearch.org/>
5. Guilbert SM, Cardoso D, Lévy N, Muchir A, Nissan X. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing. *Methods San Diego Calif*. 2021;190:3-12. doi:10.1016/j.ymeth.2020.04.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278808/>
6. Piekarowicz K, Machowska M, Dzianisava V, Rzepecki R. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome-Current Status and Prospects for Gene Therapy Treatment. *Cells*. 2019;8(2):88. doi:10.3390/cells8020088. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691039/>
7. De Sales-Palestina LA, Palacios-Rosas E, De Sales-Palestina LA, Palacios-Rosas E. Síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford. *Multimed*. 2022;26(5). Accessed April 17, 2023. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1028-48182022000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182022000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
8. Pachajoa H, Claros-Hulbert A, García-Quintero X, Perafan L, Ramirez A, Zea-Vera AF. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Clinical and Molecular Characterization. *Appl Clin Genet*. 2020;13:159-164. doi:10.2147/TACG.S238715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943904/>
9. Catarinella G, Nicoletti C, Bracaglia A, et al. SerpinE1 drives a cell-autonomous pathogenic signaling in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Cell Death Dis*. 2022;13(8):737. doi:10.1038/s41419-022-05168-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028501/>

Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

10. Luke W. Koblan, Michael R. Erdos, Christopher Wilson, Wayne A. Cabral, Jonathan M. Levy, Zheng-Mei Xiong, Urraca L. Tavarez, Lindsay M. Davison, Yantnew G. Gete, Xiaojing Mao, Gregory A. Newby, Sean P. Doherty, Narisu Narisu, Quanhu Sheng, Chad Krilow, Charles Y. Lin, Leslie B. Gordon, Kan Cao, Francis S. In vivo base editing rescues Hutchinson–Gilford progeria syndrome in mice | *Nature*. *Nature*. Published online January 6, 2021:608-614. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03086-7>.  
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-03086-7>
11. Beyret E, Liao HK, Yamamoto M, et al. Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med*. 2019;25(3):419-422. doi:10.1038/s41591-019-0343-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778240/>
12. Harhour K, Frankel D, Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucl Austin Tex*. 2018;9(1):246-257. doi:10.1080/19491034.2018.1460045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619863/>
13. Gete YG, Koblan LW, Mao X, et al. Mechanisms of angiogenic incompetence in Hutchinson-Gilford progeria via downregulation of endothelial NOS. *Aging Cell*. 2021;20(7):e13388. doi:10.1111/accel.13388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086398/>
14. Zironi I, Gavoçi E, Lattanzi G, et al. BK channel overexpression on plasma membrane of fibroblasts from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Aging*. 2018;10(11):3148-3160. doi:10.18632/aging.10162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398975/>
15. Ahmed MS, Ikram S, Bibi N, Mir A. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4417-4427. doi:10.1007/s12035-017-0610-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28660486/>
16. Rahman MM, Ferdous KS, Ahmed M, et al. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: An Overview of the Molecular Mechanism, Pathophysiology and Therapeutic Approach. *Curr Gene Ther*. 2021;21(3):216-229. doi:10.2174/1566523221666210303100805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33655857/>
17. Aveleira CA, Ferreira-Marques M, Cortes L, et al. Neuropeptide Y Enhances Progerin Clearance and Ameliorates the Senescent Phenotype of Human Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome Cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(6):1073-1078. doi:10.1093/gerona/glz280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012215/>

Terapia génica mediante el Crispr/Cas en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

18. Camacho-Cruz, J., Dary Gutiérrez-Castañeda, L., Pulido, D., Echeverri, C., Bernal, B., Bautista, L., Angarita, L., Villamil, A., Guarín, L., Benavides, V., Lancheros, N., Pardo, J., Bautista, M. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *International Journal of Pediatrics*. 2019;7(10):10283-10289.  
doi:<https://doi.org/10.22038/ijp.2019.42913.3592>.[https://ijp.mums.ac.ir/article\\_13901.html](https://ijp.mums.ac.ir/article_13901.html)
19. Guedenon KM, Doubaj Y, Akolly DAE, et al. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: Report of the first Togolese case. *Am J Med Genet A*. 2020;182(6):1316-1320.  
doi:10.1002/ajmg.a.61581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297714/>
20. Monnerat G, Evaristo GPC, Evaristo JAM, et al. Metabolomic profiling suggests systemic signatures of premature aging induced by Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Metabolomics Off J Metabolomic Soc*. 2019;15(7):100. doi:10.1007/s11306-019-1558-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254107/>
21. Vermeij WP, Hoeijmakers JHJ. Base editor repairs mutation found in the premature-ageing syndrome progeria. *Nature*. 2021;589(7843):522-524. doi:10.1038/d41586-020-03573-x.  
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03573-x>
22. Benedicto I, Dorado B, Andrés V. Molecular and Cellular Mechanisms Driving Cardiovascular Disease in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Lessons Learned from Animal Models. *Cells*. 2021;10(5):1157. doi:10.3390/cells10051157.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064612/>
23. Dorado B, Pløen GG, Baretino A, et al. Generation and characterization of a novel knockin minipig model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Cell Discov*. 2019;5:16.  
doi:10.1038/s41421-019-0084-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911407/>
24. Sistema CRISPR/Cas: Edición genómica de precisión. Accessed April 17, 2023.  
[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282020000100097](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282020000100097)
25. Rajeev M, Ratan C, Krishnan K, Vijayan M. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (Hgps) and Application of Gene Therapy Based Crispr/Cas Technology as A Promising Innovative Treatment Approach. *Recent Pat Biotechnol*. 2021;15(4):266-285.  
doi:10.2174/1872208315666210928114720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602042/>
26. Santiago-Fernández O, Osorio FG, Quesada V, et al. Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med*. 2019;25(3):423-426.  
doi:10.1038/s41591-018-0338-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778239/>

Terapia génica mediante el Crispr/Cass en el síndrome de Hutchinson Gilford

---

27. Benedicto I, Chen X, Bergo MO, Andrés V. Progeria: a perspective on potential drug targets and treatment strategies. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26(5):393-399. doi:10.1080/14728222.2022.2078699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35575136/>
28. Saxena S, Shukla D. The pursuit of therapy for progeria. *Aging.* 2021;13(12):15697-15698. doi:10.18632/aging.203254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176790/>
29. Dreesen O, Kennedy B. Hutchinson-Gilford Progeria paves the way for novel targeted anti-aging therapies. *Med N Y N.* 2021;2(4):353-354. doi:10.1016/j.medj.2021.03.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35590156/>
30. Musunuru K. Adenine base editing to treat progeria syndrome and extend the lifespan. *J Cardiovasc Aging.* 2021;1:8. doi:10.20517/jca.2021.10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302045/>
31. Lai WF, Wong WT. Progress and trends in the development of therapies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13175. doi:10.1111/accel.13175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596971/>
32. Marcos-Ramiro B, Gil-Ordóñez A, Marín-Ramos NI, et al. Isoprenylcysteine Carboxymethyltransferase-Based Therapy for Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *ACS Cent Sci.* 2021;7(8):1300-1310. doi:10.1021/acscentsci.0c01698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34471675/>
33. Macicior J, Marcos-Ramiro B, Ortega-Gutiérrez S. Small-Molecule Therapeutic Perspectives for the Treatment of Progeria. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7190. doi:10.3390/ijms22137190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196312/>