

## Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu: Moleküler Patogenezi ve Tedavi Stratejileri

Emel Canpolat<sup>1</sup>

### Özet

Yaşlanma, hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sonucunda organizmanın fizyolojik işlevlerinde ilerleyici kayıplarla karakterize karmaşık bir biyolojik süreçtir. Progeroid sendromlar (PS), fizyolojik yaşlanma sürecini erken yaşlarda taklit eden nadir genetik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Progeroid sendromların en iyi bilinen örneği olan Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS), genetik mutasyonlar sonucunda gelişen, çocukluk döneminde başlayan ve hızlı yaşlanma ile karakterize son derece nadir ve ilerleyici genetik bir hastalıktır. Nükleer laminanın önemli bir bileşeni olan Lamin A (LMNA) geninde ortaya çıkan bir *de novo* mutasyon, Lamin A'nın anormal ve farnesillenmiş formu olan progerin olarak adlandırılan mutant bir proteinin birikimine neden olmaktadır. Progerin birikimi, nükleer disfonksiyona, genomik instabiliteye, epigenetik değişikliklere, telomer kısalmasına ve erken hücre senesense yol açmaktadır. Fenotipik olarak hastalar büyüme geriliği, alopesi, skleroderma benzeri cilt lezyonları, osteoliz ve ateroskleroz göstermekte, yaşamın ikinci on yılında miyokard enfarktüsü veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Günümüzde HGPS için kesin bir tedavi bulunmamasıyla birlikte, hastalığın moleküler temellerinin aydınlatılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Farnesiltransferaz inhibitörü olan lonafarnibin FDA onayı alması, HGPS tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuş ve hastaların yaşam süresinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Özellikle LMNA genindeki mutasyonun tanımlanması ve progerinin hastalık patogeneziindeki rolünün anlaşılması, hedefe yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu bölümde Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu'nun genetik ve moleküler temelleri, hastalığın patogenezi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri, güncel tedavi yaklaşımları ve gelecekte klinik uygulamaya aktarılma potansiyeli taşıyan yenilikçi tedavi stratejileri ele alınacaktır.

1 Doktor Öğretim Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Moleküler Hücre Biyolojisi Anabilim Dalı, emel.canpolat@gop.edu.tr, 0000-0003-0969-0995

## 1. Giriş

Yaşlanma, canlı organizmalarda zamanla ortaya çıkan ve hücresel, moleküler, dokusal ve sistemik düzeylerde ilerleyici değişikliklerle karakterize karmaşık bir biyolojik süreçtir. Dünya genelinde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların biyolojik temellerinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmış, bu kapsamda normal yaşlanma sürecini taklit eden genetik hastalıklar önemli araştırma modelleri olarak öne çıkmıştır.

Progeroid sendromlar, yaşlanmanın klinik ve moleküler özelliklerini erken yaşlarda ortaya çıkaran nadir kalıtsal hastalıklar grubunu oluşturmaktadır. Progeroid sendromlar arasında en iyi tanımlanmış hastalık olan Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS), yaşlanma biyolojisinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına önemli katkılar sağlayan özgün bir model hastalık olarak kabul edilmektedir. HGPS, oldukça nadir görülen, otozomal dominant kalıtım gösteren ve çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın temelinde, nükleer laminanın yapısal bileşenlerinden biri olan Lamin A'yı kodlayan LMNA geninde meydana gelen *de novo* bir mutasyon bulunmaktadır. Bu mutasyon, lamin A'nın işlenmesi sırasında ortaya çıkan ve progerin olarak adlandırılan anormal bir proteinin oluşumuna neden olmaktadır. Olgun lamin A proteininden farklı olarak kalıcı şekilde farnesillenmiş olan progerin, nükleer membranda birikerek nükleer lamina yapısını bozmakta ve hücresel homeostazı olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun sonucunda nükleer mimaride bozulma, DNA hasarının artışı, genomik instabilite, epigenetik düzensizlikler, telomer disfonksiyonu ve erken hücrenel senesens gibi yaşlanma ile ilişkili birçok moleküler değişiklik ortaya çıkmaktadır.

Klinik açıdan HGPS, büyüme geriliği, alopesi, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, lipodistrofi, osteoliz, eklem kontraktürleri ve ilerleyici ateroskleroz gibi çok sayıda sistemik bulgu ile karakterizedir. Kardiyovasküler sistemde gelişen patolojiler hastalığın en önemli mortalite nedenini oluşturmakta olup, hastalar çoğunlukla yaşamın ikinci on yılı içerisinde miyokard enfarktüsü, inme veya diğer kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle yaşamlarını kaybetmektedir. Bu nedenle HGPS, yalnızca nadir görülen bir genetik hastalık olmanın ötesinde, yaşlanma ve yaşa bağlı kardiyovasküler hastalıkların moleküler mekanizmalarının araştırılması açısından da önemli bir model sistem olarak değerlendirilmektedir.

## 2. Tanımı ve Epidemiyolojisi

HGPS, oldukça nadir görülen bir genetik hastalık olup, görülme sıklığının 4 ila 20 milyonda 1 arasında olduğu ve dünya genelinde 300-400 arasında tanı almış çocuğun bulunduğu tahmin edilmektedir [1, 2]. Hastalık ilk kez

1886 yılında Jonathan Hutchinson tarafından [3], üç yaşındaki bir çocukta gözlenen ağır klinik bulgular temelinde tanımlanmış, 1897 yılında ise Gilford tarafından yapılan klinik tanımlama sonrasında Hutchinson–Gilford sendromu adını almıştır [4]. Hastalığın en belirgin özelliği erken yaşlanmaya neden olmasıdır. Ortalama yaşam süresi 15 yıl civarındadır. Ancak, ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle özellikle vasküler sistem üzerindeki etkilere bağlı olarak ölüm 10 yaşından önce bile gerçekleşebilmektedir [5, 6]. Ölümler hızla ilerleyen aterosklerozun neden olduğu miyokard enfarktüsü ve inme nedeniyle meydana gelmektedir [7-9]

### 3. Semptomlar

Hastalığa ait belirtiler ilk yaşlardan itibaren başlamakta ve giderek birçok sistem üzerinde etkisini göstermektedir. Bebekler doğumdan sonraki ilk birkaç ay boyunca normal görünse bile büyüme oranları yaşitlarına göre geri kalmaktadır. Klinik belirtiler genellikle büyüme geriliği, tipik yüz özellikleri, iskeletsel anormallikler ve erken gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar şeklindedir. HGPS'li çocuklar kısa boylu ve zayıf olup, küçük bir çene, ince dudaklar, gaga benzeri sivri bir burun ve belirgin damarlarla çevrili büyük bir kafa yapısından oluşan karakteristik bir yüz yapısına sahiptirler. Alopesi olarak adlandırılan kirpikler ve kaşlar da dahil olmak üzere saçlarda erken yaşta dökülme, yaşlılık lekeleri belirgin olmak üzere ince, kırışık ve sertleşmiş bir cilt görünümü ve derinin altında bulunan cilt altı yağ dokusunda ciddi oranda azalma görülmektedir. Semptomlar sadece bunlarla sınırlı kalmayıp aynı zamanda iskelet-kas sistemi, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler gibi birden fazla organ sistemini etkileyerek ağır düzeyde işlev kaybına ve artmış mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle kardiyovasküler sorunlar HGPS'te önemli olup, terapötik stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir [10].

### 4. HGPS ile İlişkili Komplikasyonlar

HGPS'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar yaşamı tehdit edici nitelikte olup, hastalık yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir.

#### 4.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

HGPS hızla kardiyovasküler hastalıklara ilerleme eğilimi gösteren bir hastalıktır. Koroner arterlerde gelişen fibrozis ve artan progerin üretimine bağlı olarak hastalığın ilerlemesi şiddetlenmekte, hastalarda başta ateroskleroz ve elektrofizyolojik değişiklikler olmak üzere yaygın ekokardiyografik anomaliler görülmektedir [11-13]. Vasküler kalsifikasyon, HGPS'nin diğer karakteristik bulgularından biri olup, kalsifikasyonu güçlü biçimde inhibe eden hücre dışı

pirofosfatın eksikliği bu duruma neden olmaktadır [14]. Progerin birikimin kardiyovasküler sistem üzerindeki diğer bir etkisi, damar düz kas hücrelerinde kayba neden olarak damar sertleşmesi ve daha ileri boyutta kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmasıdır. Genel olarak bakıldığında, Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu olgularında ölümlerin yaklaşık %90'ının kardiyak enfarktüslerden kaynaklandığı belirtilmiştir [10].

#### **4.2. İskelet Sistemi ile İlişkili Anormallikler**

Progeria hastalarında görülen tipik kemik ve eklem anormalliklerinden birisi Hutchinson–Gilford iskelet displazisidir. Daralmış kaburgalar, küçük klavikular ve akro-osteoliz gibi anomalilerde sıklıkla görülmektedir. Bu hastaların karşılaştığı başlıca ortopedik problemler, osteoliz, osteoporoz, iskelet displazisi ve kırıklar ile osteotomiler sonrası gecikmiş kemik iyileşmesidir. Ayrıca kalça çıkığı, femur baş epifizlerinde avasküler değişiklikler ve osteoartrit gibi ek semptomlar da görülmektedir. Özellikle yüz bölgesinde yer alan üst ve alt çene kemiklerinin boyutundaki azalma yüz kemiklerinde bozulmaya ve dişlerde çapraşıklığa neden olmaktadır [15]. Çene boyutunda iki yaşına kadar meydana gelen azalma, omuzların daralması ve vücudun üst yarısında kademeli olarak gelişen daralma bu hastaların karakteristik fiziksel özellikleridir.

#### **4.3. Nörolojik Komplasyonlar**

Vasküler problemler ve fonksiyon bozuklukları sinir sisteminde hasara yol açabilmekle birlikte, progeria hastalarının çoğunda sinir sisteminin etkilenmediği belirtilmiştir. Vasküler sistemde ortaya çıkan hasar ve kan akışının bozulmasına bağlı olarak, bu hastalarda migren benzeri semptomlarla ortaya çıkan şiddetli baş ağrıları, miyalji veya nöbetler görülmektedir. HGPS daha hızlı bir yaşlanma sürecidir, ancak ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkan demans ve bilişsel yetersizlik gibi durumlar genellikle görülmemektedir [16, 17].

#### **4.4. Dermatolojik Anormallikler**

Yaklaşık olarak doğumdan 1 ay sonra ortaya çıkan sklerotik deri gibi değişiklikler HGPS'nin en erken belirtilerinden birisidir. Renk değişikliği alanları ve noktasal pigmentasyon görülmektedir. Yüzdeki ince deri aynen yaşlılarda olduğu gibi belirgin şekilde kırışabilmektedir. HGPS'li hastalarda saç renkleri sarı, kahverengi veya siyah tonlarda, saç yapısı ise normal, sık ya da ince telli olabilmektedir. Saç dökülmesi genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında görülmekte, çoğu çocuk 2-3 yaşları arasında kel kalabilmektedir [15].

#### 4.5. Oral Anomaliler

Hipodonti olarak bilinen doğuştan bazı dişlerin hiç oluşmaması durumu, ankiloglossi (bağlı dil), yüksek ve dar yapılı bir damak, çift sıralı diş yapısı ve hem süt hem de kalıcı dişlerin çıkmasında gecikmeler bu hastalıkla ilişkili başlıca oral anomalilerdir. Dişler çene kemikleri olan maksilla ve mandibulanın küçülmesine bağlı olarak düzensiz bir şekilde pozisyonlanmakta ve çapraşık hale gelmektedir. Dişlerde ayrıca renk değişikliği de görülmektedir [18-20].

#### 4.6. Gelişim ile İlgili Anormallikler

Yaşın ilerlemesine bağlı olarak büyüme geriliği, yaşam süresinin kısalması, nükleer blebbing ve progerin birikimi görülmektedir. HGPS'li yeni doğanlarda ortalama doğum ağırlığı düşüktür. Büyüme geriliği anne karnında iken intrauterin dönemde başlamakta, kilo artışı boy artışına kıyasla daha belirgin şekilde etkilenmektedir. 10 yaşındaki sağlıklı bir çocukta ortalama boyun 138 cm, HGPS hastalarında ise bu değer yaklaşık 100 cm olması belirgin bir büyüme geriliğini işaret etmektedir. Hem erkek hem de dişi bireylerde sekonder eşey karakterlerinin gelişimi oldukça nadirdir [10, 15, 21].

#### 4.7. Diğer Anomaliler

Özellikle bu hastalarda görme, konuşma ve işitme ile ilgili problemler de yaygın bir şekilde ortaya çıkmaktadır. HGPS'li hastalarda kornea bozukluğu, hipermetropi ve astigmat görülmektedir [9]. Göz içi yağ dokusunun kaybı, gözlerin daha belirgin görünmesine neden olmaktadır. Ayrıca, yüz kemiklerinin göreceli olarak gecikmiş büyümesi, kısa göz kapakları ve tekrarlayan korneal ülserler nedeniyle gözler olduğundan daha büyük görünmektedir [18, 22, 23].

### 5. HGPS'nin Moleküler Patogenezi

HGPS hastalığının moleküler düzeyde nasıl başlayıp geliştiğinin bilinmesi, hastalığın temel mekanizmalarının anlaşılması, teşhisi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

#### 5.1. Laminler

Çekirdek iç zarının çekirdeğe bakan yüzeyinde 15 nm kalınlığında “nükleer lamina” olarak adlandırılan bir yapı yer almaktadır. Nükleer lamina, lamin A (LMNA) geni tarafından kodlanan ve lamin olarak adlandırılan proteinlerden oluşmaktadır. 12 exondan oluşan LMNA geni, nükleer laminanın önemli yapısal bileşenleri olan lamin A ve Lamin C'yi kodlamaktadır. Başlangıçta LMNA geni tarafından prelamina A olarak sentezlenen protein, farnesilasyon, CAAX motifindeki -AAX kalıntılarının çıkarılması, karboksimetilasyon

ve farnesillenmiş C-terminal bölgenin uzaklaştırılması gibi bir dizi post-translasyonel modifikasyon geçirerek olgun Lamin A'ya dönüşmektedir [24-28]. Lamin C ise doğrudan mRNA'dan sentezlenmekte, herhangi bir post-translasyonel işleme tabi tutulmamaktadır [29]. Lamin A/C normal hücrel süreçlerde önemli rollere sahiptir. Dolayısıyla, bu normal süreçlerin bozulması hastalıkların patogeneziye katkı sağlamaktadır.

## 5.2. Laminopatiler

Laminleri kodlayan LMNA genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan nadir genetik hastalıklar genel olarak "laminopatiler" olarak adlandırılmaktadır. İnsan LMNA geninde hastalığa neden olan yaklaşık 500 mutasyon tanımlanmış olup, bu mutasyonların her biri hücre ve dokuya özgü farklı fenotipik özelliklere yol açmaktadır. Başlıca laminopati tipleri: Emery-Dreifuss Müküller Distrofisi, Mandibuloakral Displazi, Lipodistrofi Sendromları, Werner Sendromu ve Hutchinson-Gilford Sendromu (HGPS) ya da diğer adıyla Progeria'dır. Laminopatiler arasında en fazla çalışılmış olanı fizyolojik yaşlanma süreçleri ile olan benzerlikleri nedeniyle HGPS'dir [30-35].

## 5.3. Lamin A ve HGPS İlişkisi

HGPS hücre çekirdeğinin yapısal bütünlüğünü korumada önemli rolü olan LMNA geninde meydana gelen bir mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. 12 ekzondan oluşan LMNA geninin 11. ekzonunda ortaya çıkan bir *de novo* bir mutasyon (c.1824C>T) anormal splicing mekanizması ile prelamin A'nın C-terminal bölgesine yakın kısmında 50 amino asitlik bir delesyona neden olmakta ve preprogerin olarak adlandırılan kısalmış bir proteinin sentezlenmesiyle sonuçlanmaktadır. Endoproteaz ZMPSTE24, farnesillenmiş sisteini de içeren 15 amino asidi proteolitik olarak uzaklaştırarak olgun lamin A'nın oluşmasını sağlamaktadır. LMNA geni üzerinde mutasyon nedeniyle delesyona uğrayan bölge, ZMPSTE24 kesim bölgesini içerdiği için son proteolitik kesim gerçekleşmemekte ve sonuç olarak Lamin A yerine "progerin" olarak adlandırılan anormal bir protein üretilmektedir. Kalıcı farnesilasyon nedeniyle progerin, iç nükleer membranda anormal şekilde birikmekte ve nükleer laminayı bozarak nükleer yapının bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemektedir [36, 37].

## 5.4. Progerin Ekspresyonuna Bağlı Fenotipik Değişiklikler

Progerin birikimi, nükleer organizasyonu bozarak epigenetik değişikliklere, hızlanmış telomer kısalmasına, mitokondriyal disfonksiyona, DNA hasar yanıtında kusurlara, p53 aktivasyonunda değişikliklere ve otofajik yıkım

süreçlerinde bozulmalara yol açmaktadır. Bu değişiklikler, hücrel yaşlanmaya ve erken senesense katkıda bulunmaktadır [38].

#### 5.4.1. Epigenetik Değişiklikler

LMNA geni, yaşlanmayla ilişkili epigenetik değişikliklerin incelenmesi için ideal bir model oluşturmaktadır. HGPS'de progerin birikimi çekirdeğin yapısını bozmakta, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlamayan RNA (non-coding) ve RNA modifikasyonları gibi ciddi epigenetik değişikliklerle birlikte hasara neden olmaktadır. HGPS ile doğal yaşlanma arasında epigenetik benzerlikler görülmektedir. Bu benzerlikler, yalnızca yaşlanmanın temel mekanizmalarını ortaya koymakla kalmayıp, aynı zamanda HGPS'nin yaşlanma süreçlerinin incelenmesinde özgün bir model olduğunu da göstermektedir [39].

Hem doğal yaşlanma sürecinde hem de HGPS'de heterokromatin ile ilişkili histon metilasyon belirteçleri olan H3K9me3 ve H3K27me3 düzeyleri belirgin şekilde azalmakta ve heterokromatin proteini HP1'in anormal düzenlenmesine bağlı olarak kromatin dekondeksasyonu görülmektedir [40, 41]. Progerin kaynaklı DNA hasarı, özellikle heterokromatin düzeyinin düşük olduğu hücrelerde ve DNA replikasyonunun geç evrelerinde kromozom kondensasyonundan önce meydana gelmektedir. Bu etkiler, genomik dengesizliğe ve erken yaşlanma fenotipine doğrudan katkı sağlamaktadır [42].

Lamin A, endojen bir SIRT6 aktivatörü olarak SIRT6 aracılı DNA onarımını düzenlemektedir. HGPS'de progerinin varlığı, SIRT6 aktivasyonunu bozmakta ve DNA hasarına yanıt olarak gerçekleşen SIRT6 aracılı moleküler süreçleri olumsuz yönde etkilemektedir. HGPS fibroblastları, radyasyona maruz kaldıklarında SIRT6-bağımlı DNA süreçlerinde bozulma gözlenmektedir [43].

Lamina ile ilişkili domainler (LAD'ler), DNA'nın nükleer lamina ile yakın temas halinde bulunan heterokromatik bölgeleridir. Lamina ile ilişkili domainlerde görülen epigenetik değişikliklerin HGPS'nin moleküler patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. HGPS'de progerin, lamin A/C'nin lamina ile ilişkili domainlere bağlanmasını bozmakta ve bunun sonucunda kromatinin nükleer organizasyonunda belirgin değişikliklere neden olmaktadır [44]. Lamina ile ilişkili domainlerdeki işlev bozukluğunun HGPS'nin moleküler patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [45].

#### 5.4.2. Nükleer Anomaliler

Nükleer laminanın önemli bileşeni olan Lamin A geninde ortaya çıkan mutasyona bağlı olarak farnesillenmiş progerinin birikmesi, nükleer laminada defektlere neden olmaktadır. Nükleer anomaliler, kabarcık oluşumu

ve invajinasyonlara bağlı olarak çekirdeğin orijinal şeklinin bozulması ve nükleer membranın yırtılması ile karakterizedir. Bu etkiler sonucunda çekirdek sertleşmekte ve mekanik strese maruz kalan deri, kalp kası ve vasküler sistem gibi dokular normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir [11, 37, 40, 46]. Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, farnesiltransferaz inhibitörü ile bu nükleer anomalilerin tersine çevrilmesinin klinik fenotipin düzelmesine ve yaşam süresinin uzamasına katkı sağladığı gösterilmiştir [47].

### 5.4.3. DNA Üzerindeki Etkiler

Nükleer lamina yırtılmasının DNA hasarının onarılmasında görevli proteinlerin lokalizasyonunu da etkilediğı belirtilmektedir. Bu proteinlerin hatalı yerleşimleri, onarılmamış DNA lezyonlarında artışa neden olmaktadır. Bu durumun normal yaşlanmanın yanısıra artan hücre senesens süreçlerinde gözlemlenen DNA hasar düzeyleri ile de uyumlu olduğu belirtilmiştir [48].

HGPS'nin DNA hasar yanıtı (DDR) üzerindeki etkilerine yönelik yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. HGPS hücrelerinde DNA hasar yanıtının hem başlangıç hem de sonraki sinyalizasyon basamaklarının bozulduğu gösterilmiştir [45]. ZMPSTE24 eksikliği bulunan fare embriyonik fibroblastlarında hem DNA hasarı ve hem de kromozomal anomalilerde artış saptanmış olup, bu hücrelerin DNA hasarına neden olan ajanlara karşı daha duyarlı oldukları belirtilmiştir [49]. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), DNA replikasyonu ile DNA onarımında kritik rol oynayan önemli bir nükleer proteindir. PCNA'nın progerin ile nükleer membrana yanlış lokalize olduğu ve bunun da DNA hasarının potansiyel bir nedeni olabileceğı belirtilmiştir [50]. Farnesiltransferaz inhibitörü (FTI) ile yapılan tedavide nükleer yapının morfolojisindeki düzelmelere rağmen, çift zincir kırıklarında azalma ve DNA onarım faktörlerinde herhangi bir iyileşme sağlanmadığı ve dolayısıyla, nükleer yapı ile DNA hasarı arasındaki bu ilişkinin hem normal yaşlanma hem de HGPS'de görülen prematür yaşlanma esas alınarak daha ileri düzeyde araştırılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır [45].

### 5.4.4. Telomer Kısalması

HGPS'de görülen prematür yaşlanma ile normal yaşlanma arasındaki diğer benzerlikler arasında telomer disfonksiyonu yer almaktadır. DNA hasar yanıtı ile telomer kısalması arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HGPS'de görülen DNA hasar yanıtı telomerlerin telomerik kodlamayan RNA'ları (tncRNA) eksprese etmesine yol açarak zararlı fenotipe katkı sağlamaktadır [51]. Telomer kısalmasına bağlı olarak gerçekleşen senesens hem normal yaşlanma hem de HGPS'de detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Telomer kaynaklı senesens iki temel mekanizma aracılığı ile gerçekleşmektedir. Birincisi, fonksiyonel shelterin

kompleksinin eksikliğine bağlı olarak telomerlerin korumasız hale gelmesi ve bunun DNA hasar yanıtını aktive ederek senesense neden olmasıdır [52]. İkincisi ise kısalmış telomerlerin p53 yolağının aktivasyonunu tetikleyerek hücre döngüsünün ilerlemesini engellemesidir. HGPS'de progerin ekspresyonunun telomerlerde değişikliğe yol açtığı ve genel olarak telomer uzunluğunun azaldığı gösterilmiştir [53].

Telomeraz eksprese eden HGPS hücrelerinde p53 yolağının belirgin şekilde baskılandığı gözlenmiştir. Progerin kaynaklı telomer hasarının büyük bir kısmının telomeraz ekspresyonuna bağlı olarak azaldığı belirtilmiştir. HGPS hücrelerinde telomerik füzyonlar ve kayıplara ilave olarak kromozomları etkileyen kromatin köprülerinin oluşumu gibi değişiklikler de gözlenmiştir [54]. Progerinin telomerik homeostazın korunmasında kritik rol oynayan lamin A'nın telomerik repeat-binding factor 2 (TRF2) ve lamin A-associated polypeptide 2A (LAP2 $\alpha$ ) ile etkileşimini bozduğu bildirilmiştir [55, 56]. Ayrıca, progerin aracılı redoks dengesizliğinin telomer kısalmasına katkıda bulunduğu, telomerlerin G-zengin bölgelerinin reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı hasara özellikle duyarlı olduğu belirtilmiştir [57].

Progerin fenotipi ile telomerik kısalma arasındaki ilişkiyi gösteren bu çalışmaların dışında, farklı sonuçların elde edildiği çalışmalarında olması bu konunun daha ileri düzeyde araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bir çalışmada, progerin kaynaklı DNA hasarının telomer kısalmasıyla ilişkili olmadığı, replikasyon çatalının işlevinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir [50]. Progerin PCNA proteinine bağlanarak işlevini engellemekte ve replikasyon çatalının bozulmasına yol açmaktadır. Bu durum, DNA hasar yanıtının aktive olması ve hücre döngüsünün duraklaması ile sonuçlanmaktadır [58]. Başka bir çalışmada, telomer kısalması içermeyen hücre yaşlanma sırasında progerin üretiminde artış olmadığı gözlenmiştir [59]. Sonuç olarak, HGPS'de telomer kısalmasının rolüne ilişkin çelişkili bulgular bulunmakla birlikte, telomer kısalması hem HGPS'de hem de yaşlanmış hücrelerde önemli bir belirleyici olarak karşımıza çıkmaktadır. Progerin birikimi ve sonrasında nükleer membrana tutunmasına bağlı olarak telomer hareketliliği azaldığı için telomerler ile nükleer lamina arasındaki ilişkinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir [45].

#### 5.4.5. Mitokondriyal Disfonksiyon

HGPS hücrelerinde anormal mitokondriyal morfoloji, azalmış mitokondriyal hareketlilik, bozulmuş oksidatif fosforilasyon/solunum fonksiyonu, artmış ROS birikimi ve düşük ATP seviyeleri ile karakterize işlev bozuklukları görülmektedir. Bu bozuklukların mitokondriyal biyogenezin azalmasından kaynaklandığı ve

mitokondriyal homeostazın başlıca transkripsiyonel düzenleyicisi olan PGC-1 $\alpha$  ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [60]. Mitokondriyal fonksiyon mitokondrilerin oluşumundan sorumlu mitokondriyal biyogenez ve hasarlı ya da yaşlı mitokondrilerin otofaji yoluyla uzaklaştırılmasını sağlayan mitofaji adı verilen birbirine zıt iki süreç tarafından düzenlenmektedir. Özellikle, bozulmuş mitofajinin HGPS'de ortaya çıkan mitokondriyal işlev bozukluğunun nedeni olabileceği düşünülmektedir [61].

## 6. Tanı Yöntemleri

HGPS'nin tanısında doktor tarafından yapılan klinik değerlendirme, genetik testler, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri olmak üzere farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Temel olarak yaşlanmış cilt, saç dökülmesi, büyüme geriliği, farklı yüz yapısı ve iskelet anormallikleri gibi karakteristik klinik bulguların gözlemlenmesi ile tanı konulmaktadır. Bu klinik belirtiler HGPS şüphesini uyandırmakta ve sonrasında daha ileri tanısal basamaklara geçilmektedir [62].

HGPS tanısını doğrulamak için, lamin A proteinini kodlayan LMNA genindeki mutasyonları spesifik olarak belirleyen genetik testlere başvurulmaktadır. Genetik testler özellikle progerinin anormal üretimine neden olan LMNA genindeki c.1824C >T mutasyonunun belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. DNA dizileme ya da hedefe yönelik mutasyon analizi gibi moleküler genetik teknikler bu mutasyonu belirlemek için kullanılmaktadır [63]. Genetik testler kesin tanı için gerekli olmakla birlikte, bazı durumlarda hastalar sadece klinik bulgulara dayanarak gruplandırılmaktadır [64].

Klinik ve genetik değerlendirmelere ilave olarak görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. İskelet sistemine ait bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri hastalığın teşhisinde, hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde katkı sağlamaktadır. HGPS'de sıklıkla görülen kardiyovasküler problemler nedeniyle, kalbi yapısal ve fonksiyonel olarak değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yöntemi kullanılmakta, ateroskleroz ve diğer vasküler problemlerin saptanması için vasküler görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır [62].

## 7. Tedavi Yöntemleri

HGPS'nin tedavisinde farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Hastalığın günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, son yıllarda hastalığın ilerlemesini yavaşlatan ve yaşam süresini uzatan önemli tıbbi gelişmeler kaydedilmiş, bunun yanı sıra yeni tedavi stratejileri geliştirilmiştir. 1999 yılında

Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan Progeria Research Foundation (PRF), progeria gibi ultra-nadir hastalıklara yönelik bilimsel araştırmalara finansal destek sağlamakla kalmayıp, klinik araştırmaları da doğrudan yönlendirerek bu alana önemli katkılar sağlamaktadır.

HGPS tedavisiyle ilgili bilimsel çalışmalar incelendiğinde, yıllar içerisinde farklı tedavi yaklaşımlarının öne çıktığı görülmektedir. Özellikle 2003 yılında LMNA genindeki mutasyonun tanımlanması ve progerinin hastalık patogeneziindeki rolünün anlaşılması, hedefe yönelik terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. 2003-2010 yılları arasında araştırmacılar özellikle progerin üretimi ve birikimini hedeflemek amacıyla halihazırda kullanımı olan ilaçların farklı endikasyonlar için kullanımına odaklanmışlardır. Başlangıçta kanser tedavisi için geliştirilmiş olan farnesiltransferaz inhibitörleri (FTIs) progerinin farnesilasyonunu engelleyerek zararlı etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmıştır.

Daha sonraki dönemlerde (2010-2020 arası) terapötik yaklaşım sadece progerin modifikasyonu ile sınırlı kalmayıp aynı zamanda onun eliminasyonunu da artıracak kombinasyon tedavilerini içerecek şekilde geliştirilmiştir. FTI'ler statin ve aminobisfosfonatlar ile kullanılarak alternatif prenilasyon yollarının engellenmesi hedeflenmiştir.

2020 sonrası dönemde ise hastalığın geriye döndürülmesini hedefleyen gen temelli ve rejeneratif yaklaşımların ön plana çıktığı görülmektedir. Özellikle, CRISPR/Cas9 aracılı LMNA mutasyonunun düzeltilmesi gibi gen terapisi yöntemleri HGPS'nin asıl nedeni olan genetik kusurun ortadan kaldırılması noktasında önemli potansiyele sahiptir [38].

HGPS için geliştirilen tedavi yaklaşımları, doğrudan progerini hedefleyen stratejiler ve progerinin yol açtığı zararlı etkileri hafifletmeye yönelik stratejiler olmak üzere iki temel başlık altında ele alınmaktadır. Bu kapsamda HGPS için kullanılan tedavi yöntemlerinden bazıları aşağıda özetlenmektedir.

### 7.1. Farnesiltransferaz İnhibitörleri (FTIs)

Farnesil transferaz inhibitörleri, hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol eden Ras proteinlerinin hücre zarına bağlanmasını engelleyerek, kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını durdurmak amacıyla kullanılan hedefe yönelik ilaçlardır. HGPS'de ise progerinin farnesillenmesini ve nükleer membrana yerleşmesini engellemek amacıyla kullanılmaktadır [65, 66]. Farnesiltransferaz inhibitörlerinin, progerin birikimini engelleyerek bu anormal proteinin miktarını azaltabileceği ve böylece HGPS ile progeroid laminopatilerde hastalığın seyri potansiyel olarak iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Bu kapsamda, lonafarnib, farnesiltransferaz enzimini bloke ederek HGPS başta olmak üzere

progeroid laminopatiler için kullanılmak üzere 2020 yılından itibaren FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Faz 2 klinik çalışmalar kapsamında, lonafarnibin etkisini belirlemek amacıyla 25 hasta 2 yıl boyunca çalışmaya dahil edilmiş ve sonrasında hastalar takip edilmiştir. 11 yıllık takip sürecinde lonafarnibin ortalama sağkalımı 2,5 ila 4,3 yıl artırdığı belirtilmiştir [67-69]. Lonafarnib, HGPS'li çocuklarda kardiyak durum açısından semptomatik iyileşmeye de katkı sağlamıştır [70]. Lonafarnibin pravastin ve zoledronat ile uygulandığı üçlü kombinasyon tedavisinde farnesilasyonunun yanı sıra progerin oluşumunun engellenerek HGPS bulgularının önlenebileceği belirtilmiştir [71].

Lonafarnib HGPS tedavisi için kullanılan tek onaylı ilaç olmasına rağmen, progerin-Lamin A etkileşimini inhibe eden bir molekül olarak progerininin lonafarnibe kıyasla daha az toksik ve daha etkili olduğu bildirilmiştir. Progerinin'in HGPS ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkin bir terapötik ajan olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Bu kapsamda, progerinin+lonafarnib kombinasyon tedavileri, HGPS hastaları için umut verici yeni nesil tedavi stratejilerinden biri olarak düşünülmektedir [72, 73].

## **7.2. Otofajiyi Aktive Eden İlaçlar**

Otofaji-lizozomal yolak üzerinden progerin yıkımının artırılması, HGPS tedavisinde potansiyel olarak etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Rapamisin (sirolimus), everolimus sülfurafan ve MGI32 otofajiyi aktive etmek amacıyla kullanılan ilaçlardan bazılarıdır [10].

### **7.2.1. Rapamisin**

mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan rapamisin, progerin yıkımını hedefleyen ilk terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. HGPS hastalarından elde edilen fibroblastlarda rapamisinin anormal nükleer morfolojiyi düzelttiği, otofaji yoluyla progerin uzaklaştırılmasını artırdığı, hücre senesensi geciktirdiği ve kromatin organizasyonunun korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir [74, 75].

### **7.2.2. Everolimus**

Rapamisinin bir analogu olarak everolimus, otofaji yoluyla progerin gibi zararlı ve çözünmeyen protein agregatlarının parçalanmasını kolaylaştırmaktadır [76]. Özellikle bir farnesil transferaz inhibitörü olan lonafarnib ile kullanıldığında monoterapiye kıyasla daha etkin olduğu, düz kas hücresi proteinleri ve vasküler aktivite üzerinde olumlu etkilere neden olduğu belirtilmiştir [77].

### 7.2.3. Sülföröfan

Sülföröfan, otofaji yoluyla HGPS fibroblastlarında progerinin eliminasyonunu artırmaktadır. Özellikle lonafarnib ile kullanıldığında HGPS fibroblast kültürlerinde otofaji aktivasyonu üzerinde kademeli ve sinerjik bir etki gösterdiği bildirilmiştir [78, 79].

### 7.2.4. MG132

Proteazom inhibitörü olan MG132'nin, HGPS hastalarından elde edilen fibroblastlarda makrotofaji aracılığıyla progerini uzaklaştırdığı belirtilmiştir. HGPS fare iskelet sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda da MG132'nin progerin düzeylerini azaltmadaki etkinliği doğrulanmıştır [80].

## 7.3. Gen Terapisi

Progerin üretiminden sorumlu genetik mutasyonların düzeltilmesine yönelik gen terapileri, son yıllarda araştırmacıların artan ilgisini çekmektedir. Özellikle CRISPR/Cas9 temelli gen düzenleme yaklaşımları, HGPS'de dahil olmak üzere birçok genetik hastalığın tedavisinde umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir [81]. Progerin, HGPS patogenezindeki en önemli etkenlerden birisi olup progerin ekspresyonunu önlemeye yönelik olarak tek bir nokta mutasyonun görüldüğü LMNA geninin DNA seviyesinde hedeflenmesi önemli bir terapötik strateji olarak ön plana çıkmaktadır [81, 82].

Hedef mRNA'ya bağlanarak hatalı protein üretimini azaltan, gen düzeyinde bir tedavi yaklaşımı olan antisens oligonükleotid (ASO) tedavisinin lamin C sentezini artırarak progerin üretimini mRNA seviyesinde azalttığı bildirilmiş olup, ASO'ların HGPS tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalarının olabileceği düşünülmektedir [83]. Farelerde yapılan çalışma, yaşam süresinde %50–60 oranında artış sağlandığını göstermiştir. Ancak, kardiyovasküler patolojide belirgin bir iyileşme sağlamaması, tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulması ve potansiyel hedef dışı etkiler nedeniyle bazı sınırlılıklara sahiptir [84]. Dolayısıyla, sadece prelinik modellerde test edilmiş olmaları ve LMNA mRNA'sı üzerinde farklı bölgeleri hedeflemeleri nedeniyle ortaya çıkabilecek olası etkilerden dolayı daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. En uygun tedavi yaklaşımının farklı ASO'ların kombinasyonu olabileceği bildirilmiştir [45].

A·T baz çiftlerini G·C'ye dönüştürerek mutasyonların hassas bir şekilde düzeltilmesine olanak sağlayan sistemlerden birisi olarak adenin baz düzenleyiciler (ABE'ler), LMNA geninde ortaya çıkan dominant-negatif c.1824C>T mutasyonunu düzelterek normal RNA splicing sürecini onarmakta ve progerin düzeylerini azaltmaktadır. Fare modelleri ile yapılan çalışmalarda,

özellikle ABE uygulamasının vasküler sağlık üzerinde belirgin iyileşmelere yol açtığı ve yaşam süresini 215 günden 510 güne çıkardığı belirtilmiştir [85].

## 8. Sonuç

Hutchinson–Gilford Progeria Sendromu (HGPS) yalnızca nadir görülen bir genetik hastalık olmanın ötesinde, yaşlanma biyolojisinin moleküler temellerini anlamada benzersiz bir model sistem olarak kabul edilmektedir. LMNA genindeki tek bir nokta mutasyonun yol açtığı progerin birikimi, nükleer yapının bütünlüğünden genom stabilitesine, epigenetik düzenlemelerden mitokondriyal fonksiyona kadar çok sayıda hücrenel süreci etkileyerek hızlandırılmış yaşlanma fenotipine neden olmaktadır. Bu çok yönlü patogenezi, HGPS'nin yalnızca tek bir moleküler bozuklukla sınırlı olmadığını, aksine birbirini tetikleyen geniş bir hücrenel ağın bozulması sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir.

Hastalığın klinik seyri özellikle kardiyovasküler sistemdeki ilerleyici bozulmalarla karakterizedir ve mortalitenin temel nedenini oluşturmaktadır. Bu durum, terapötik yaklaşımların yalnızca progerin üretimini azaltmaya değil, aynı zamanda vasküler ve sistemik komplikasyonları da hedeflemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde kullanılan tedavi stratejileri incelendiğinde, hastalığın patogenezi paralel olarak zaman içinde önemli bir evrim geçirdiği görülmektedir. Progerin birikimini azaltmayı hedefleyen farnesilasyon inhibitörleri ile başlayan süreç, otofaji ve proteazom sistemini hedefleyen yaklaşımlar ve kombinasyon tedavileri ile genişlemiş, son yıllarda ise doğrudan genetik düzeltmeyi amaçlayan CRISPR/Cas9, baz düzenleme ve antisens oligonükleotid temelli stratejiler gibi ileri moleküler tekniklere yönelmiştir.

Bu gelişmeler, HGPS'nin tedavisinde tek bir hedef yerine çok yönlü müdahale stratejilerinin daha etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle LMNA genindeki mutasyonun doğrudan düzeltilmesi veya progerin üretiminin moleküler düzeyde baskılanması, gelecekte hastalığın seyrini değiştirebilecek en güçlü yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, mevcut tedavilerin önemli bir kısmının hâlen preklinik aşamada olması ve bazı yaklaşımların sistemik komplikasyonları yeterince düzeltememesi, transkripsiyonel araştırmaların önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak, HGPS üzerine yürütülen araştırmalar hem temel bilim hem de klinik uygulamalar açısından hızla ilerleyen bir alan olup, elde edilen bulgular yalnızca bu nadir hastalığın patogenezinin anlaşılmasına değil, aynı zamanda normal yaşlanma süreçlerinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına da önemli katkılar sağlamaktadır. Gelecekte, multidisipliner ve kombinasyon

temelli tedavi stratejilerinin klinik pratiğe aktarılmasıyla birlikte HGPS'te yaşam süresi ve yaşam kalitesinin daha da iyileştirilmesi mümkün görünmektedir.

## Kaynakça

- [1] Lamis, A., Siddiqui, S. W., Ashok, T., Patni, N., Fatima, M., & Aneef, A. N. (2022). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, 14(8), e28629. <https://doi.org/10.7759/cureus.28629>
- [2] Sinha, J. K., Ghosh, S., & Raghunath, M. (2014). Progeria: a rare genetic premature ageing disorder. *The Indian Journal Of Medical Research*, 139(5), 667–674.
- [3] Hutchinson J. (1886). Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages, in a Boy whose Mother had been almost wholly Bald from Alopecia Areata from the age of Six. *Medico-Chirurgical Transactions*, 69, 473–477. <https://doi.org/10.1177/095952878606900127>
- [4] Gilford, H. (1897). A condition of mixed premature and immature development. *Medico-Chirurgical Transactions*, 80, 17–46.
- [5] Cooke J. V. (1953). The rate of growth in progeria, with a report of two cases. *The Journal of Pediatrics*, 42(1), 26–37. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(53\)80106-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(53)80106-x)
- [6] Rahman, M. M., Jahan, F. I., Bashira, J., et al. (2020). The Hutchinson-Gilford progeria syndrome and treatment: Updated review of the literature. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 9, 68–74.
- [7] Hennekam R. C. (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *American journal of medical genetics. Part A*, 140(23), 2603–2624. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31346>
- [8] Gordon, L. B., McCarten, K. M., Giobbie-Hurder, A., Machan, J. T., Campbell, S. E., Berns, S. D., & Kieran, M. W. (2007). Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics*, 120(4), 824–833. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1357>
- [9] Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V., Smith, A. C., Perry, M. B., Brewer, C. C., Zalewski, C., Kim, H. J., Solomon, B., Brooks, B. P., Gerber, L. H., Turner, M. L., Domingo, D. L., Hart, T. C., Graf, J., Reynolds, J. C., Gropman, A., Yanovski, J. A., Gerhard-Herman, M., ... Introne, W. J. (2008). Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *The New England journal of medicine*, 358(6), 592–604. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706898>
- [10] Arun, A., Nath, A. R., Thankachan, B., & Unnikrishnan, M. K. (2024). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: unraveling the genetic basis, symptoms, and advancements in therapeutic approaches. *The therapeutic advances in rare disease*, 5, 26330040241305144. <https://doi.org/10.1177/26330040241305144>

- [11] Capell, B. C., Erdos, M. R., Madigan, J. P., Fiordalisi, J. J., Varga, R., Conneely, K. N., Gordon, L. B., Der, C. J., Cox, A. D., & Collins, F. S. (2005). Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(36), 12879–12884. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506001102>
- [12] Olive, M., Harten, I., Mitchell, R., Beers, J. K., Djabali, K., Cao, K., Erdos, M. R., Blair, C., Funke, B., Smoot, L., Gerhard-Herman, M., Machan, J. T., Kutys, R., Virmani, R., Collins, F. S., Wight, T. N., Nabel, E. G., & Gordon, L. B. (2010). Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *30*(11), 2301–2309. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209460>
- [13] Hamczyk, M. R., del Campo, L., & Andrés, V. (2018). Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annual review of physiology*, *80*, 27–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121454>
- [14] Villa-Bellosta, R., Rivera-Torres, J., Osorio, F. G., Acín-Pérez, R., Enriquez, J. A., López-Otín, C., & Andrés, V. (2013). Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation*, *127*(24), 2442–2451. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000571>
- [15] Hennekam R. C. (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *American journal of medical genetics. Part A*, *140*(23), 2603–2624. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31346>
- [16] Hamczyk, M. R., del Campo, L., & Andrés, V. (2018). Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annual review of physiology*, *80*, 27–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121454>
- [17] Wang, J., Yu, Q., Ma, X., Yuan, Z., & Mao, J. (2022). Hutchinson-Gilford progeria syndrome complicated with stroke: A report of 2 cases and literature review. *Frontiers in pediatrics*, *10*, 1056225. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1056225>
- [18] DeBusk F. L. (1972). The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *The Journal of pediatrics*, *80*(4), 697–724. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80229-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80229-4)
- [19] Gordon, L. B., McCarten, K. M., Giobbie-Hurder, A., Machan, J. T., Campbell, S. E., Berns, S. D., & Kieran, M. W. (2007). Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics*, *120*(4), 824–833. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1357>

- [20] Saigal, S., & Bhargava, A. (2012). Progeria: pathogenesis and oral manifestation--a review. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, *10*(37), 72–76. <https://doi.org/10.3126/kumj.v10i1.6919>
- [21] Greer, M. M., Kleinman, M. E., Gordon, L. B., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Sr, Baltrusaitis, K., Kieran, M. W., & Gordon, C. M. (2018). Pubertal Progression in Female Adolescents with Progeria. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *31*(3), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.12.005>
- [22] Chandravanshi, S. L., Rawat, A. K., Dwivedi, P. C., & Choudhary, P. (2011). Ocular manifestations in the Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian journal of ophthalmology*, *59*(6), 509–512. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.86327>
- [23] Ullrich, N. J., & Gordon, L. B. (2015). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handbook of clinical neurology*, *132*, 249–264. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4>
- [24] Beck, L. A., Hosick, T. J., & Sinensky, M. (1990). Isoprenylation is required for the processing of the lamin A precursor. *The Journal of cell biology*, *110*(5), 1489–1499. <https://doi.org/10.1083/jcb.110.5.1489>
- [25] Casey, P. J., & Seabra, M. C. (1996). Protein prenyltransferases. *The Journal of biological chemistry*, *271*(10), 5289–5292. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.10.5289>
- [26] Corrigan, D. P., Kuszczak, D., Rusinol, A. E., Thewke, D. P., Hrycyna, C. A., Michaelis, S., & Sinensky, M. S. (2005). Prelamin A endoproteolytic processing in vitro by recombinant Zmpste24. *The Biochemical journal*, *387*(Pt 1), 129–138. <https://doi.org/10.1042/BJ20041359>
- [27] Sinensky, M., Fantle, K., Trujillo, M., McLain, T., Kupfer, A., & Dalton, M. (1994). The processing pathway of prelamin A. *Journal of cell science*, *107* (Pt 1), 61–67. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.1.61>
- [28] Weber, K., Plessmann, U., & Traub, P. (1989). Maturation of nuclear lamin A involves a specific carboxy-terminal trimming, which removes the polyisoprenylation site from the precursor; implications for the structure of the nuclear lamina. *FEBS letters*, *257*(2), 411–414. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81584-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81584-4)
- [29] Al-Saaidi, R., & Bross, P. (2015). Do lamin A and lamin C have unique roles?. *Chromosoma*, *124*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00412-014-0484-7>
- [30] Ho, C. Y., Jaalouk, D. E., & Lammerding, J. (2013). Novel insights into the disease etiology of laminopathies. *Rare diseases (Austin, Tex.)*, *1*(1), e27002. <https://doi.org/10.4161/rdis.27002>
- [31] Rankin, J., & Ellard, S. (2006). The laminopathies: a clinical review. *Clinical genetics*, *70*(4), 261–274. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00677.x>

- [32] Helbling-Leclerc, A., Bonne, G., & Schwartz, K. (2002). Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *European journal of human genetics: EJHG*, *10*(3), 157–161. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200744>
- [33] Novelli, G., Muchir, A., Sangiuolo, F., Helbling-Leclerc, A., D'Apice, M. R., Massart, C., Capon, F., Sbraccia, P., Federici, M., Lauro, R., Tudisco, C., Pallotta, R., Scarano, G., Dallapiccola, B., Merlini, L., & Bonne, G. (2002). Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *American journal of human genetics*, *71*(2), 426–431. <https://doi.org/10.1086/341908>
- [34] Chen, L., Lee, L., Kudlow, B. A., Dos Santos, H. G., Sletvold, O., Shafeqhati, Y., Botha, E. G., Garg, A., Hanson, N. B., Martin, G. M., Mian, I. S., Kennedy, B. K., & Oshima, J. (2003). LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet (London, England)*, *362*(9382), 440–445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14069-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14069-X)
- [35] Garg, A., Subramanyam, L., Agarwal, A. K., Simha, V., Levine, B., D'Apice, M. R., Novelli, G., & Crow, Y. (2009). Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(12), 4971–4983. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0472>
- [36] De Sandre-Giovannoli, A., Bernard, R., Cau, P., Navarro, C., Amiel, J., Boccaccio, I., Lyonnet, S., Stewart, C. L., Munnich, A., Le Merrer, M., & Lévy, N. (2003). Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science (New York, N.Y.)*, *300*(5628), 2055. <https://doi.org/10.1126/science.1084125>
- [37] Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., Gordon, L. B., Gruenbaum, Y., Khuon, S., Mendez, M., Varga, R., & Collins, F. S. (2004). Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(24), 8963–8968. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101>
- [38] Joo, E. Y., & Lee, J. (2025). Current Therapeutic Approaches for Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Journal of Interdisciplinary Genomics*, *7*(1):1-7. <https://doi.org/10.22742/JIG.2025.7.1.1>
- [39] Liu, X., Yang, S., Jiang, J., Dong, S., & Zhang, Y. (2025). Epigenetic regulation of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: from molecular mechanisms to targeted interventions. *Oral Science and Homeostatic Medicine*.
- [40] Scaffidi, P., & Misteli, T. (2006). Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science (New York, N.Y.)*, *312*(5776), 1059–1063. <https://doi.org/10.1126/science.1127168>
- [41] McCord, R. P., Nazario-Toole, A., Zhang, H., Chines, P. S., Zhan, Y., Erdos, M. R., Collins, F. S., Dekker, J., & Cao, K. (2013). Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-la-

- min A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome research*, 23(2), 260–269. <https://doi.org/10.1101/gr.138032.112>
- [42] Chojnowski, A., Ong, P. F., Foo, M. X. R., Liebl, D., Hor, L. P., Stewart, C. L., & Dreesen, O. (2020). Heterochromatin loss as a determinant of progerin-induced DNA damage in Hutchinson-Gilford Progeria. *Aging cell*, 19(3), e13108. <https://doi.org/10.1111/acel.13108>
- [43] Ghosh, S., Liu, B., Wang, Y., Hao, Q., & Zhou, Z. (2015). Lamin A Is an Endogenous SIRT6 Activator and Promotes SIRT6-Mediated DNA Repair. *Cell reports*, 13(7), 1396–1406. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.006>
- [44] Köhler, F., Bormann, F., Raddatz, G., Gutekunst, J., Corless, S., Much, T., Lonsdorf, A. S., Erhardt, S., Lyko, F., & Rodríguez-Paredes, M. (2020). Epigenetic deregulation of lamina-associated domains in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome medicine*, 12(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00749-y>
- [45] Batista, N. J., Desai, S. G., Perez, A. M., Finkelstein, A., Radigan, R., Singh, M., Landman, A., Drittel, B., Abramov, D., Ahsan, M., Cornwell, S., & Zhang, D. (2023). The Molecular and Cellular Basis of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Potential Treatments. *Genes*, 14(3), 602. <https://doi.org/10.3390/genes14030602>
- [46] Kim, P. H., Chen, N. Y., Heizer, P. J., Tu, Y., Weston, T. A., Fong, J. L., Gill, N. K., Rowat, A. C., Young, S. G., & Fong, L. G. (2021). Nuclear membrane ruptures underlie the vascular pathology in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JCI insight*, 6(16), e151515. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151515>
- [47] Yang, S. H., Meta, M., Qiao, X., Frost, D., Bauch, J., Coffinier, C., Majumdar, S., Bergo, M. O., Young, S. G., & Fong, L. G. (2006). A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *The Journal of clinical investigation*, 116(8), 2115–2121. <https://doi.org/10.1172/JCI28968>
- [48] Cho, S., Vashisth, M., Abbas, A., Majkut, S., Vogel, K., Xia, Y., Ivanovska, I. L., Irianto, J., Tewari, M., Zhu, K., Tichy, E. D., Mourkioti, F., Tang, H. Y., Greenberg, R. A., Prosser, B. L., & Discher, D. E. (2019). Mechanosensing by the Lamina Protects against Nuclear Rupture, DNA Damage, and Cell-Cycle Arrest. *Developmental cell*, 49(6), 920–935.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.020>
- [49] Liu, B., Wang, J., Chan, K. M., Tjia, W. M., Deng, W., Guan, X., Huang, J. D., Li, K. M., Chau, P. Y., Chen, D. J., Pei, D., Pendas, A. M., Cañanós, J., López-Otín, C., Tse, H. F., Hutchison, C., Chen, J., Cao, Y., Cheah, K. S., Tryggvason, K., ... Zhou, Z. (2005). Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nature medicine*, 11(7), 780–785. <https://doi.org/10.1038/nm1266>

- [50] Wheaton, K., Campuzano, D., Ma, W., Sheinis, M., Ho, B., Brown, G. W., & Benchimol, S. (2017). Progerin-Induced Replication Stress Facilitates Premature Senescence in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Molecular and cellular biology*, 37(14), e00659-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00659-16>
- [51] Aguado, J., Sola-Carvajal, A., Cancila, V., Revêchon, G., Ong, P. F., Jones-Weinert, C. W., Wallén Arzt, E., Lattanzi, G., Dreesen, O., Tripodo, C., Rossiello, F., Eriksson, M., & d'Adda di Fagagna, F. (2019). Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Nature communications*, 10(1), 4990. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13018-3>
- [52] Herbig, U., Jobling, W. A., Chen, B. P., Chen, D. J., & Sedivy, J. M. (2004). Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21(CIP1), but not p16(INK4a). *Molecular cell*, 14(4), 501–513. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(04\)00256-4](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(04)00256-4)
- [53] Decker, M.L.; Chavez, E.; Vulto, I.; Lansdorp, P.M. (2009). Telomere length in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 130, 377–383.
- [54] Benson, E. K., Lee, S. W., & Aaronson, S. A. (2010). Role of progerin-induced telomere dysfunction in HGPS premature cellular senescence. *Journal of cell science*, 123(Pt 15), 2605–2612. <https://doi.org/10.1242/jcs.067306>
- [55] Chojnowski, A., Ong, P. F., Wong, E. S., Lim, J. S., Mutalif, R. A., Navasankari, R., Dutta, B., Yang, H., Liow, Y. Y., Sze, S. K., Boudier, T., Wright, G. D., Colman, A., Burke, B., Stewart, C. L., & Dreesen, O. (2015). Progerin reduces LAP2 $\alpha$ -telomere association in Hutchinson-Gilford progeria. *eLife*, 4, e07759. <https://doi.org/10.7554/eLife.07759>
- [56] Travina, A. O., Ilicheva, N. V., Mittenberg, A. G., Shabelnikov, S. V., Kotova, A. V., & Podgornaya, O. I. (2021). The Long Linker Region of Telomere-Binding Protein TRF2 Is Responsible for Interactions with Lamins. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3293. <https://doi.org/10.3390/ijms22073293>
- [57] Yu, T., Slone, J., Liu, W., Barnes, R., Opresko, P. L., Wark, L., Mai, S., Horvath, S., & Huang, T. (2022). Premature aging is associated with higher levels of 8-oxoguanine and increased DNA damage in the Polg mutator mouse. *Aging cell*, 21(9), e13669. <https://doi.org/10.1111/acel.13669>
- [58] Hilton, B. A., Liu, J., Cartwright, B. M., Liu, Y., Breitman, M., Wang, Y., Jones, R., Tang, H., Rusinol, A., Musich, P. R., & Zou, Y. (2017). Progerin sequestration of PCNA promotes replication fork collapse and mislocalization of XPA in laminopathy-related progeroid syndromes. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(9), 3882–3893. <https://doi.org/10.1096/fj.201700014R>
- [59] Cao, K., Blair, C. D., Faddah, D. A., Kieckhafer, J. E., Olive, M., Erdos, M. R., Nabel, E. G., & Collins, F. S. (2011). Progerin and telomere

- dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *The Journal of clinical investigation*, 121(7), 2833–2844. <https://doi.org/10.1172/JCI43578>
- [60] Monterrubio-Ledeza, F., Navarro-García, F., Massieu, L., Mondragón-Flores, R., Soto-Ponce, L. A., Magaña, J. J., & Cisneros, B. (2023). Rescue of Mitochondrial Function in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome by the Pharmacological Modulation of Exportin CRM1. *Cells*, 12(2), 275. <https://doi.org/10.3390/cells12020275>
- [61] Onishi, M., Yamano, K., Sato, M., Matsuda, N., & Okamoto, K. (2021). Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *The EMBO journal*, 40(3), e104705. <https://doi.org/10.15252/emj.2020104705>
- [62] Gautam Ponnaganti, Satish Rao Trilangi, Catherine Ilongo, Murali Chand Gijnupalli, & Pavan Kumar Padartha. (2025). Pathophysiology of Hutchinson Gilford Progeria Syndrome: Current Knowledge and Future Directions. *IJPART JOURNAL*, 14(1), 129–134. <https://doi.org/10.61096/ijpar.v14.iss1.2025.129-134>
- [63] Gordon, L. B., Rothman, F. G., López-Otín, C., & Misteli, T. (2014). Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell*, 156(3), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.028>
- [64] Sarkar, A. (2025). Detailed Case Study On: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, A Rare Genetic Disorder Characterized by the Rapid Appearance of Aging in Children. *Int. J. of Pharm. Sci.*, Vol 3, Issue 7, 2501-2508.
- [65] Gordon, L. B., Kleinman, M. E., Miller, D. T., Neubergh, D. S., Giobbie-Hurder, A., Gerhard-Herman, M., Smoot, L. B., Gordon, C. M., Cleveland, R., Snyder, B. D., Fligor, B., Bishop, W. R., Statkevich, P., Regen, A., Sonis, A., Riley, S., Ploski, C., Correia, A., Quinn, N., Ullrich, N. J., ... Kieran, M. W. (2012). Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(41), 16666–16671. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202529109>
- [66] Misteli T. (2021). Farnesyltransferase inhibition in HGPS. *Cell*, 184(2), 293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.029>
- [67] Bittmann, S. (2024). Current Pathophysiological and Therapeutic Options for Children with Hutchinson Gilford Syndrome. *Asian Journal of Pediatric Research*, 14(6), 61–76. <https://doi.org/10.9734/ajpr/2024/v14i6355>
- [68] Harhour, K., Frankel, D., Bartoli, C., Roll, P., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2018). An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucleus* 9(1), 246–257. <https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1460045>
- [69] Suzuki, M., Jeng, L. J. B., Chefo, S., Wang, Y., Price, D., Li, X., Wang, J., Li, R. J., Ma, L., Yang, Y., Zhang, X., Zheng, N., Zhang, K., Joseph, D. B., Shroff, H., Doan, J., Pacanowski, M., Smpokou, P., Donohue, K.,

- & Joffe, H. V. (2023). FDA approval summary for lonafarnib (Zokinvy) for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome and processing-deficient progeroid laminopathies. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 25(2), 100335.
- [70] Gerhard-Herman, M., Smoot, L. B., Wake, N., Kieran, M. W., Kleinman, M. E., Miller, D. T., Schwartzman, A., Giobbie-Hurder, A., Neuberger, D., & Gordon, L. B. (2012). Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 59(1), 92–97. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180919>
- [71] Gordon, L. B., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Sr, Campbell, S. E., Brazier, J., Brown, W. T., Kleinman, M. E., Kieran, M. W., & Progeria Clinical Trials Collaborative (2014). Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*, 130(1), 27–34.
- [72] Kang, S. M., Yoon, M. H., Ahn, J., Kim, J. E., Kim, S. Y., Kang, S. Y., Joo, J., Park, S., Cho, J. H., Woo, T. G., Oh, A. Y., Chung, K. J., An, S. Y., Hwang, T. S., Lee, S. Y., Kim, J. S., Ha, N. C., Song, G. Y., & Park, B. J. (2021). Progerinin, an optimized progerin-lamin A binding inhibitor, ameliorates premature senescence phenotypes of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Communications biology*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01540-w>
- [73] Kang, S. M., Seo, S., Song, E. J., Kweon, O., Jo, A. H., Park, S., Woo, T. G., Kim, B. H., Oh, G. T., & Park, B. J. (2023). Progerinin, an Inhibitor of Progerin, Alleviates Cardiac Abnormalities in a Model Mouse of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Cells*, 12(9), 1232. <https://doi.org/10.3390/cells12091232>
- [74] Strandgren, C., Revêchon, G., Sola-Carvajal, A., & Eriksson, M. (2017). Emerging candidate treatment strategies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biochemical Society transactions*, 45(6), 1279–1293. <https://doi.org/10.1042/BST20170141>
- [75] Graziotto, J. J., Cao, K., Collins, F. S., & Krainc, D. (2012). Rapamycin activates autophagy in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: implications for normal aging and age-dependent neurodegenerative disorders. *Autophagy*, 8(1), 147–151. <https://doi.org/10.4161/auto.8.1.18331>
- [76] DuBose, A. J., Lichtenstein, S. T., Petrash, N. M., Erdos, M. R., Gordon, L. B., & Collins, F. S. (2018). Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(16), 4206–4211. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802811115>
- [77] Abutaleb, N. O., Atchison, L., Choi, L., Bedapudi, A., Shores, K., Gete, Y., Cao, K., & Truskey, G. A. (2023). Lonafarnib and everolimus reduce pathology in iPSC-derived tissue engineered blood vessel model of Hut-

- hinson-Gilford Progeria Syndrome. *Scientific reports*, 13(1), 5032. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32035-3>
- [78] Gabriel, D., Roedel, D., Gordon, L. B., & Djabali, K. (2015). Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Aging cell*, 14(1), 78–91. <https://doi.org/10.1111/accel.12300>
- [79] Gabriel, D., Shafry, D. D., Gordon, L. B., & Djabali, K. (2017). Intermittent treatment with farnesyltransferase inhibitor and sulforaphane improves cellular homeostasis in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Oncotarget*, 8(39), 64809–64826. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19363>
- [80] Harhour, K., Navarro, C., Depetris, D., Mattei, M. G., Nissan, X., Cau, P., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2017). MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation. *EMBO molecular medicine*, 9(9), 1294–1313. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607315>
- [81] Santiago-Fernández, O., Osorio, F. G., Quesada, V., Rodríguez, F., Basso, S., Maeso, D., Rolas, L., Barkaway, A., Nourshargh, S., Folgueras, A. R., Freije, J. M. P., & López-Otín, C. (2019). Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, 25(3), 423–426. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0338-6>
- [82] Beyret, E., Liao, H. K., Yamamoto, M., Hernandez-Benitez, R., Fu, Y., Erikson, G., Reddy, P., & Izpisua Belmonte, J. C. (2019). Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, 25(3), 419–422. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0343-4>
- [83] Lee, J. M., Nobumori, C., Tu, Y., Choi, C., Yang, S. H., Jung, H. J., Vickers, T. A., Rigo, F., Bennett, C. F., Young, S. G., & Fong, L. G. (2016). Modulation of LMNA splicing as a strategy to treat progerin A diseases. *The Journal of clinical investigation*, 126(4), 1592–1602. <https://doi.org/10.1172/JCI85908>
- [84] Erdos, M. R., Cabral, W. A., Tavares, U. L., Cao, K., Gvozdenovic-Jeremic, J., Narisu, N., Zerfas, P. M., Crumley, S., Boku, Y., Hanson, G., Mourich, D. V., Kole, R., Eckhaus, M. A., Gordon, L. B., & Collins, F. S. (2021). A targeted antisense therapeutic approach for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature medicine*, 27(3), 536–545. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01274-0>
- [85] Koblan, L. W., Erdos, M. R., Wilson, C., Cabral, W. A., Levy, J. M., Xiong, Z. M., Tavares, U. L., Davison, L. M., Gete, Y. G., Mao, X., Newby, G. A., Doherty, S. P., Narisu, N., Sheng, Q., Krilow, C., Lin, C. Y., Gordon, L. B., Cao, K., Collins, F. S., Brown, J. D., ... Liu, D. R. (2021). In vivo base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice. *Nature*, 589(7843), 608–614. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03086-7>