Circulation Research: Desarrollan una innovadora terapia génica para tratar una enfermedad genética del corazón rara y devastadora en hombres jóvenes

09/04/2025

Un equipo del CNIC ha diseñado un tratamiento basado en terapia génica que podría transformar el abordaje de la miocardiopatía arritmogénica tipo 5 (ARVC5), una enfermedad genética rara y letal que afecta especialmente a varones jóvenes.

Un equipo del *Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares* (CNIC) ha desarrollado una innovadora terapia génica que podría transformar el tratamiento de la miocardiopatía arritmogénica tipo 5 (ARVC5), una enfermedad genética cardiaca rara y extremadamente letal. Esta enfermedad, especialmente devastadora en hombres jóvenes, carece actualmente de cura, y los tratamientos disponibles solo ofrecen soluciones paliativas.

El estudio, dirigido por el Dr. Enrique Lara-Pezzi, líder del grupo Regulación Molecular de la Insuficiencia Cardiaca del CNIC e investigador del CIBERCV, ha demostrado que la introducción de una versión sana del gen TMEM43 directamente en las células cardíacas mejora significativamente la función del corazón y prolonga la supervivencia de ratones afectados por la enfermedad.

La investigación es el resultado de una colaboración de más de 10 años de un equipo clínico, liderado por el Dr. Pablo García-Pavía, del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda y jefe del grupo de Miocardiopatías Hereditarias del CNIC, y un grupo básico-traslacional, liderado por el Dr. Lara-Pezzi, que ha permitido comprender mejor esta enfermedad y ofrecer alternativas eficaces para su tratamiento.

Tras identificarse los primeros pacientes en España con esta enfermedad en el Hospital Puerta de Hierro, la colaboración de ambos grupos permitió en 2019 la creación del primer modelo que replicaba la enfermedad en animales. Ahora, los investigadores han ido un paso más allá desarrollando una terapia para tratar esta patología.

La ARVC5 está causada por mutaciones en el gen TMEM43 y se caracteriza por arritmias graves y muerte súbita. Es particularmente agresiva en varones jóvenes, cuya esperanza de vida media es inferior a los 42 años. Aunque los desfibriladores automáticos implantables (DAI) se utilizan para prevenir la muerte súbita, no existen tratamientos que frenen el avance de la enfermedad.

En este estudio, que se publica en la revista *Circulation Research*, los investigadores del CNIC han diseñado una terapia génica basada en vectores virales adenoasociados (AAV), una plataforma segura para su uso en humanos, con el fin de introducir una copia funcional del gen TMEM43 en las células cardíacas de ratones.

Los *resultados obtenidos son prometedores*: la terapia no solo mejoró la contracción del corazón y redujo la fibrosis, sino que también prolongó significativamente la vida de los ratones tratados. Una única dosis del tratamiento fue suficiente para prevenir las alteraciones eléctricas y estructurales típicas de la enfermedad.

“Este avance nos acerca a una posible cura para esta devastadora enfermedad”, explica la **Dra. Laura Lalaguna**, primera autora del estudio. “Al aumentar la cantidad de proteína TMEM43 sana en el corazón, logramos contrarrestar los efectos tóxicos de la proteína mutada, mejorando la función cardíaca y ralentizando la progresión de la enfermedad”.

Además, añade el Dr. Enrique Lara-Pezzi, este trabajo abre nuevas posibilidades terapéuticas para otras miocardiopatías hereditarias, un grupo de enfermedades para las que los tratamientos actuales contra la insuficiencia cardíaca a menudo resultan ineficaces. “La terapia génica basada en AAV tiene un gran potencial para ofrecer soluciones específicas y curativas, no solo para la ARVC5, sino también para otros trastornos cardíacos hereditarios”.

Este estudio marca un paso clave en la búsqueda de tratamientos más efectivos para enfermedades raras y podría transformar el pronóstico de los pacientes afectados, aliviando la carga de las enfermedades cardíacas hereditarias y reduciendo la necesidad de un seguimiento médico

constante, lo que beneficiaría tanto a los pacientes como a los sistemas de salud.

Este proyecto ha sido financiado por el programa Pathfinder Cardiogenomics program of the European Innovation Council (proyecto DCM-NEXT; 101115416) y por las subvenciones PID2021-124629OB-I00, TED2021-129774B-C22, PLEC2022-009235, otorgadas por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN/ AEI/10.13039/501100011033), por la Unión Europea a través de NextGenerationEU/PRTR (“Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de España”) y por FEDER.

- *Lalaguna L, Arévalo-Núñez de Arenas M, López-Olañeta M, Villalba-Orero M, Jiménez-Riobóo RJ, Gómez-Gaviro MV, Isern J, Muñoz-Cánoves P, Byrne BJ, Ochoa JP, García-Pavía P, Lara-Pezzi E. Overexpression of Wild-Type TMEM43 Improves Cardiac Function in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Type 5. **Circ Res.** 2025 Mar 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325848. Epub ahead of print. PMID: 40091736.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-desarrollan-innovadora-terapia-genica-para-tratar-enfermedad-genetica