European Heart Journal: Emplean por primera vez la activación por CRISPR para tratar una enfermedad cardiaca

10/09/2025

La activación por CRISPR (CRISPR activation) logra recuperar la expresión de un gen clave y revierte alteraciones eléctricas cardíacas en un modelo de ratón con mutación en el gen FLNC

Un equipo multidisciplinar internacional liderado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en el que también ha participado el Hospital Universitario Puerta de Hierro y la Universidad de California en San Diego ha demostrado por primera vez que la tecnología CRISPR de activación génica (CRISPRa, del inglés CRISPR activation) puede ser empleada para tratar enfermedades genéticas cardiacas in vivo. El trabajo, publicado en *European Heart Journal* y presentado en el **Congreso Europeo de Cardiología celebrado en Madrid**, abre la puerta a nuevas terapias dirigidas para pacientes con enfermedades genéticas cardiacas. En concreto, este abordaje sería particularmente útil para aquellos pacientes con enfermedades causadas por alteraciones en genes que son demasiado grandes como para que se puedan tratar mediante terapia génica convencional.

Los investigadores han realizado el hallazgo en un nuevo modelo animal desarrollado por ellos que porta una mutación genética que causa un truncamiento temprano en el gen Filamina C (FLNC). Las variantes de truncamiento en FLNC (FLNCtv) provocan que se genere menos cantidad de la proteína Filamina C y son una causa frecuente de miocardiopatía dilatada genética y de miocardiopatía ventricular izquierda no dilatada, dos enfermedades que predisponen a arritmias graves y aumentan el riesgo de muerte súbita. Hasta la fecha no existían terapias específicas para este tipo de mutaciones, y las opciones clínicas se limitan a tratamientos generales de la insuficiencia cardíaca y dispositivos de desfibrilación.

El equipo desarrolló un modelo de ratón portador de una mutación de truncamiento en FLNC que reproduce las alteraciones eléctricas observadas en pacientes, incluyendo una mayor vulnerabilidad a arritmias inducidas por fármacos.

Para restaurar la función del gen, se diseñó un sistema de terapia génica basado en CRISPRa empaquetado en un virus adenoasociado cardiotrópico (AAVMYO). Este sistema, explica el **Dr. Rodrigo Cañas Álvaro**, primer autor del estudio, “no corta el ADN, sino que utiliza una proteína del sistema CRSPR sin actividad enzimática unida a un activador transcripcional para activar el promotor de FLNC y así lograr aumentar la producción de Filamina en el corazón”.

Tras la administración del vector en ratones mutantes adultos, los investigadores comprobaron que los niveles de ARN y proteína de FLNC se normalizaban hasta valores equivalentes a los de ratones sanos. Además, los registros de electrocardiograma mostraron una recuperación de la amplitud del QRS y, lo más relevante, la desaparición completa de las arritmias inducidas por flecainida.

“Este trabajo demuestra por primera vez que la activación génica mediante CRISPRa puede revertir manifestaciones de una miocardiopatía hereditaria en un modelo animal”, destaca el Dr. Enrique Lara-Pezzi, investigador del CNIC y del CIBERCV y director del estudio. “Nuestros resultados sugieren que incluso cuando la enfermedad ya se ha iniciado, es posible restaurar la función eléctrica del corazón a través de un enfoque dirigido”.

El Dr. Pablo Garcia-Pavía, jefe de la Unidad Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Puerta de Hierro e investigador del CNIC y del CIBERCV y colaborador en el trabajo, subraya la gran trascendencia del estudio. La investigación, dice, “establece un precedente para el desarrollo de terapias CRISPRa-AAV aplicables no solo a mutaciones de FLNC, sino también a otros trastornos cardíacos en los que hay una producción insuficiente de proteínas esenciales y que no podían intentar curarse mediante terapia génica convencional”.

El estudio ha contado con la financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV), y del European Innovation Council de la Unión Europea.

- *Cañas-Alvaro R, Lalaguna L, Rubio B, Ausiello A, López-Olañeta M, Serrano-Blanco RF, Ochoa*

JP, de la Pompa JL, Chavez A, García-Pavía P, Lara-Pezzi E. ***CRISPR activation to repair ECG abnormalities caused by a FLNC truncating variant in mice.*** *Eur Heart J. 2025 Aug 31:ehaf703.* doi: 10.1093/eurheartj/ehaf703

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/european-heart-journal-emplean-por-primera-vez-activacion-por-crispr-para-tratar-enfermedad