Circulation Research: Un mecanismo de degradación de proteínas abre una nueva vía para tratar una arritmia hereditaria

23/09/2026

Investigadores del CNIC, en colaboración con la Universidad de Pavía y el IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, han identificado que la activación de la enzima calpaína contribuye al desarrollo de una grave arritmia hereditaria

Un equipo internacional liderado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), en colaboración con la Universidad de Pavía y el IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, en Italia, ha identificado un mecanismo de degradación de proteínas que contribuye al desarrollo de una forma hereditaria de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) que afecta principalmente a niños y jóvenes.

El trabajo, publicado en la revista *Circulation Research*, identifica además una posible estrategia terapéutica basada en la inhibición de la enzima calpaína. En el estudio participan también investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

La CPVT es una enfermedad arrítmica hereditaria que puede provocar arritmias potencialmente mortales, pérdida de conocimiento e incluso muerte súbita, principalmente en niños y adultos jóvenes. Una característica especialmente peligrosa de esta enfermedad es que las arritmias aparecen con frecuencia durante la práctica de ejercicio o en situaciones de estrés emocional, cuando aumenta la actividad del corazón.

El estudio, liderado por el grupo del Dr. Enrique Lara-Pezzi, jefe del grupo de Regulación Molecular de la Insuficiencia Cardiaca del CNIC, en colaboración con la Dra. Silvia G. Priori, del IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri y la Universidad de Pavía, ha analizado una forma de CPVT causada por una mutación en el gen que codifica la calsecuestrina, una proteína que ayuda a controlar el calcio dentro de las células del corazón. El calcio es esencial para que el corazón se contraiga de forma coordinada con cada latido, y las alteraciones en su regulación pueden desencadenar ritmos cardiacos anormales.

Mediante una combinación de técnicas de proteómica, modelos experimentales y estudios celulares y bioquímicos, el equipo ha descubierto que el problema no termina con la alteración inicial del manejo del calcio. Dicha anomalía, explica el Dr. Lara-Pezzi, “activa diferentes mecanismos celulares de degradación que reducen los niveles de proteínas esenciales del complejo molecular encargado de regular la liberación de calcio dentro de los cardiomiocitos”.

Entre estos mecanismos destaca la calpaína, una enzima cuya actividad depende del calcio. El equipo demostró que su actividad está aumentada en los animales con la mutación y que la triadina (TRDN), una proteína que contribuye a mantener estable la maquinaria de liberación de calcio, es una diana directa de la calpaína.

Los resultados revelan además una secuencia de acontecimientos hasta ahora desconocida. La degradación de la triadina precede a la pérdida de la calsecuestrina mutada y contribuye a su desestabilización.

Los investigadores destacan especialmente que el bloqueo farmacológico de la calpaína permitió recuperar varias de las proteínas de esta maquinaria, mejoró el manejo del calcio en las células cardiacas y redujo la aparición de arritmias ventriculares en ratones con la enfermedad.

«Nuestros resultados identifican la degradación de proteínas como un mecanismo importante que contribuye al desarrollo de esta forma de CPVT y muestran que la calpaína puede representar una nueva diana terapéutica», señala la **Dra. Laura Ramos-Hernández**, primera autora del estudio e investigadora del CNIC.

Los autores subrayan, no obstante, que al tratarse de resultados preclínicos, será necesario determinar si este mecanismo de degradación mediado por calpaína está presente también en otras formas de CPVT y en otras enfermedades cardiacas, así como realizar estudios adicionales antes de plantear su posible traslado a la práctica clínica.

El trabajo ha sido financiado por el programa Pathfinder Cardiogenomics del European Innovation Council (EIC) de la Unión Europea, a través del proyecto DCM-NEXT (101115416), y por el proyecto PID2024-155919OB-I00, financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIN/AEI/10.13039/501100011033), la Unión Europea a través de NextGenerationEU/PRTR y FEDER. El estudio también ha recibido financiación del European Research Council (ERC; grant agreement

101142005) y de la Comunidad de Madrid, a través de CARDIOBOOST-CM (P2022/BMD-7245).

- Ramos-Hernández L, Santiago DJ, Serrano-Blanco RF, Cancemi A, Esteban-Martínez L, Camafeita E, et al. Calpain-dependent protein degradation contributes to CASQ2-R33Q CPVT. Circulation Research. 2026. doi:10.1161/CIRCRESAHA.126.329035.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-un-mecanismo-degradacion-proteinas-abre-nueva-para-tratar-arritmia