Cartas al Editor

En reconocimiento del origen español del CRISPR/Cas9. Implicaciones para el tratamiento de las cardiopatías familiares

In recognition of the Spanish origin of CRISPR/Cas9. Implications for the treatment of familial heart disease

Sr. Editor:

Agradecemos el excelente trabajo de revisión de Argirò et al. sobre las estrategias emergentes de terapia génica en las miocardiopatías publicada en *Revista Española de Cardiología*[1]. En particular, en lo relativo a la descripción de los tipos de terapias y la clasificación de los sistemas y vectores de liberación. La revisión de los ensayos clínicos en marcha con la incorporación de una tabla resumen es de gran utilidad.

Desearíamos, no obstante, realizar unas aclaraciones relativas a la introducción histórica, al el párrafo dedicado a la cardiolaminopatía y añadir algunos comentarios relacionados con otras cardiopatías de origen genético.

Es importante recordar al microbiólogo español Francis Mojica, padre del término CRISPR/Cas9, que descubrió el sistema inmunológico de las bacterias a partir del estudio de las arqueas en las Salinas de Santa Pola, Alicante, en 1993[2,3] (figura 1). Aunque el reconocimiento internacional ha sido para quienes con posterioridad han convertido el CRISPR/Cas9 en una potente herramienta de edición génica en el campo de la biología y la medicina, el descubrimiento de las secuencias repetidas características se remonta a los trabajos de Mojica y otros autores. La hipótesis de que se trataba de un sistema de defensa de las arqueas y bacterias frente a los virus y el acuñamiento del término CRISPR es autoría del profesor Francis Mojica.

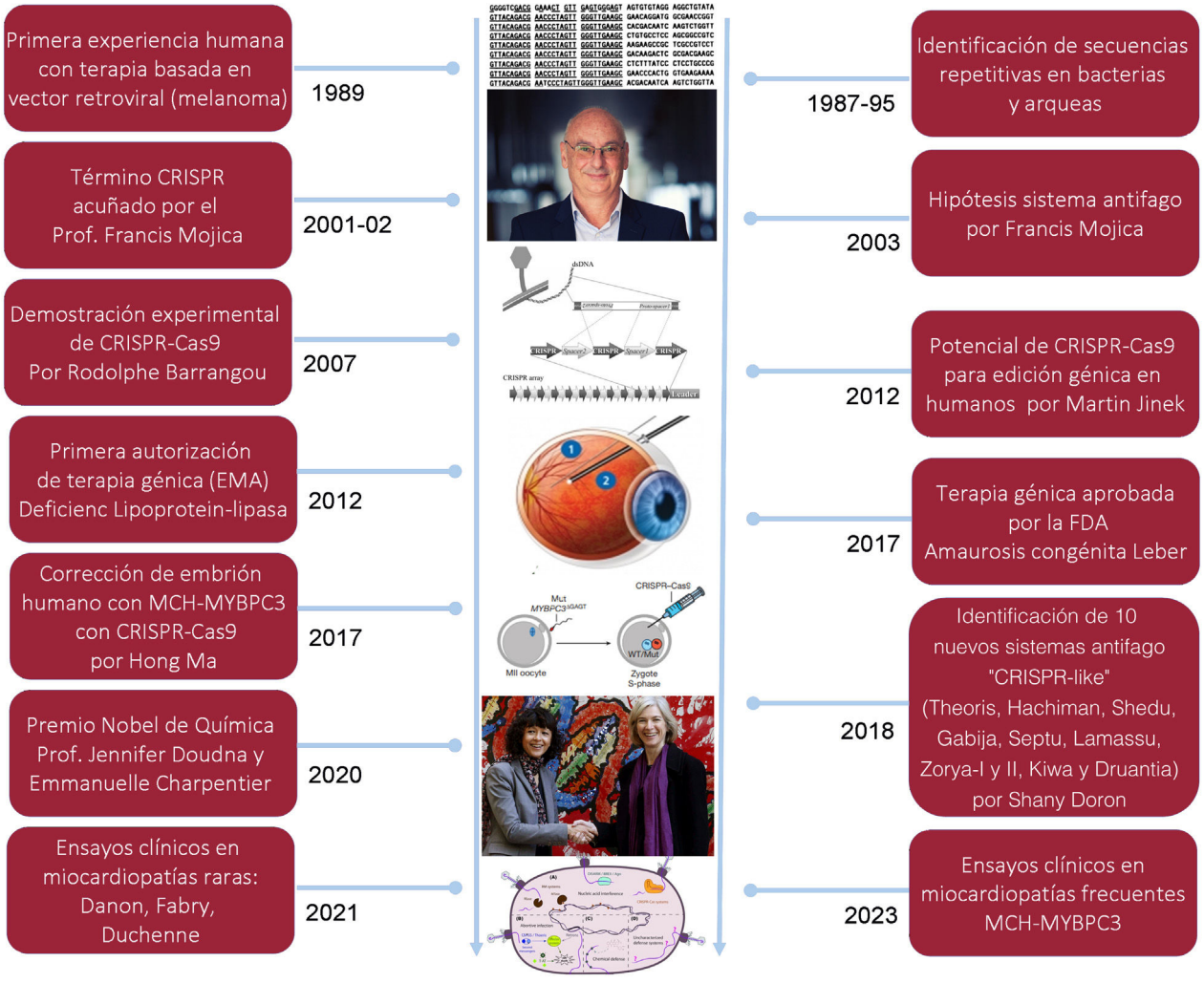

Figura 1. Hitos en el desarrollo de CRISPR-Cas9 y la terapia génica de enfermedades cardiacas. EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.016

Efectivamente, los trabajos de la científica estadounidense Jennifer Doudnay y la francesa Emmanuelle Charpentier en 2012 fueron determinantes para el desarrollo de aplicaciones en el campo de la medicina, y por ello fueron merecidamente galardonadas en el año 2020 con el premio Nobel de Química[4].

Entendemos las restricciones en la extensión del manuscrito; quizá por ello, alguna de las frases relativas a este punto pueden resultar confusas. Es incorrecto decir que en 2012 Doudna y Charpentier descubrieron el sistema CRISPR/Cas9 y que 1 mes más tarde la *European Medicines Agency* aprobó la primera terapia génica para la deficiencia de lipoproteinlipasa.

El párrafo dedicado a la lamina queda enfocado únicamente en la progeria de Hutchinson-Gilford, que es una enfermedad extremadamente rara (1 caso cada 4 millones) producida por mutaciones en una región muy concreta del gen *LMNA* que producen una proteína anómala. Es 400 veces más frecuente la miocardiopatía dilatada por *LMNA*. La prevalencia en nuestro medio de variantes patogénicas en *LMNA* en la miocardiopatía dilatada es del 8,5% y estas no se asocian a progeria.

Existen otras afecciones no comentadas, entre las que se incluyen algunas de potencial mal pronóstico, como el síndrome de Brugada, el síndrome de QT largo o la taquicardia polimórfica catecolaminérgica, en las que la terapia génica podría aspirar a alcanzar la curación de la enfermedad. En las miocardiopatías en el momento del diagnóstico existen alteraciones estructurales y funcionales probablemente irreversibles, cosa que no ocurre en las canalopatías.

Uno de los genes sobre los que se ha realizado una investigación más en profundidad es el *PLN* que codifica para la proteína fosfolambán, implicada en el mantenimiento del calcio intracelular en el cardiomiocito. Hay varios miles de afectados de miocardiopatía dilatada portadores una mutación concreta en *PLN* (R14del). El desarrollo de modelos celulares y animales de esta miocardiopatía facilitará sin duda el desarrollo de tratamientos para otras enfermedades.

Entre los hitos del desarrollo de la terapia génica en el campo de las miocardiopatías, es importante destacar el intento exitoso de corrección de una variante patogénica en *MYBPC3* en células embrionarias humanas procedentes de gametos de un paciente con miocardiopatía hipertrófica. Más recientemente, en 2023, en Estados Unidos se incluyó al primer paciente en un ensayo clínico de terapia génica en el que se ha conseguido administrar el gen *MYBPC3* por medio de un vector viral.

Tal como recogen los autores de la revisión, se anticipa un futuro prometedor, no solo con el refinamiento de las estrategias actuales de edición génica, sino tras el descubrimiento de toda una lista de nuevos sistemas de defensa de procariotas bautizados con nombres de dioses protectores de la vida humana en diferentes culturas[3].

FINANCIACIÓN

No se ha recibido ninguna financiación específica para este artículo.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se han empleado herramientas basadas en inteligencia artificial para la redacción del artículo

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Sabater Molina y J.R. Gimeno Blanes han participado en la idea, el diseño, la escritura y la revisión del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

María Sabater Molina[a] y Juan Ramón Gimeno Blanes[b,*]

[a]*Laboratorio de Cardiogenética, IMIB-Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España*
[b]*Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España*

[*] Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jgimeno@secardiologia.es (J.R. Gimeno Blanes).

On-line el 29 de enero de 2024

BIBLIOGRAFÍA

1. Argirò A, Ding J, Adler E. Gene therapy for heart failure and cardiomyopathies. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76:1042–1054.
2. Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, Soria E, Juez G. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol Microbiol.* 2000;36:244–246.
3. Montoliu L. *Editando genes: recorta, pega y colorea. Las maravillosas herramientas CRISPR.* Pamplona: Next Door Publishers S.L; 2021.
4. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337:816–821.

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.1.012
0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

En reconocimiento del origen español del CRISPR/Cas9. Implicaciones para el tratamiento de las cardiopatías familiares. Respuesta

In recognition of the Spanish origin of CRISPR/Cas9. Implications for the treatment of familial heart disease. Response

Sr. Editor:

Agradecemos a María Sabater Molina y Juan Ramón Gimeno Blanes su interesante carta y la oportunidad de ampliar algunos puntos importantes respecto a la miocardiopatía *LMNA*, la miocardiopatía hipertrófica *MYBPC3* y los abordajes de terapia génica[1].

En la carta se subrayaba y se esclarecía la importancia de la contribución del Dr. Francis Mojica en el descubrimiento del CRISPR. No fue nuestra intención atribuir erróneamente el descubrimiento del CRISPR, sino más bien resaltar el primer uso del complejo CRISPR/Cas9 como herramienta de edición del genoma.

Las variantes patógenas del gen *LMNA* pueden dar lugar a varios fenotipos, incluidos los de distrofia muscular, lipodistrofia y acrogeria. El espectro de la miocardiopatía engloba aproximadamente el 7% de los casos de miocardiopatía dilatada genética, que se caracteriza por bloqueo auriculoventricular, arritmias auricu-

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.01.012