

Efectivamente, los trabajos de la científica estadounidense Jennifer Doudna 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 Química⁴.

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 lipoproteína lipasa.

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 culturas³.

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,*}

^aLaboratorio de Cardiogenética, IMIB-Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

^bUnidad 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. Montolieu L. Editando genes: recorta, pega y coloreas. *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.2024.01.012>

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 génica¹.

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-

lares, disfunción ventricular izquierda y arritmias ventriculares, con una media de edad de inicio a los 40 años². En los miocardiocitos iPSC LMNA-H222P, el shRNA del LMNA que silencia los alelos endógenos y el cDNA de LMNA y un vector lentiviral normalizaron la proporción de núcleos anormales. En un modelo en el ratón (KI-LMNA^{delK32}), la administración sistémica de vectores AAV2/9 que contenían lamina A madura humana sola o en combinación con un shRNA dirigido al mRNA del LMNA p.K32 del aumentó la supervivencia máxima y las concentraciones de proteína lamina A/C³.

Se ha desarrollado un enfoque de reemplazo del gen MYBPC3 (TN-201). Los datos preliminares en ratones *Mybpc3*^{-/-} indican que TN-201 mejoró la hipertrofia ventricular izquierda, la función cardíaca y la esperanza de vida en comparación con los ratones *Mybpc3*^{-/-} tratados con el vehículo⁴. En octubre de 2023 se administró al primer paciente participante en el ensayo de fase 1 b para la evaluación de la seguridad de una infusión intravenosa de TN-201.

Quisiéramos dar las gracias de nuevo a los autores y editores por darnos la oportunidad de esclarecer estos aspectos importantes, y esperamos con impaciencia la aparición de nuevos enfoques de terapia génica.

FINANCIACIÓN

No se dispuso de ninguna financiación para este manuscrito.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

En la elaboración de este artículo no se ha utilizado inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron por igual a este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Adler participa en consejos asesores científicos de Medtronic, Fuji y SanaChief. E. Adler trabaja como científico en Lexeo Therapeutics, y como consultor de Abiomed, AstraZeneca, Ionis, Medtronic, Abbott y Novartis. E. Adler forma parte del consejo asesor y es accionista de Rocket Pharmaceuticals. E. Adler es uno de los fundadores del consejo científico y accionista de ResQue Therapeutics. A. Argirò es consultora de Lexeo Therapeutics. J. Ding no tiene conflictos de intereses que declarar.

Alessia Argirò^{a,*}, Jeffrey Ding^b y Eric Adler^b

^aCardiomyopathy Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italia

^bDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of California, San Diego, California, Estados Unidos

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argiro.alessia@gmail.com (A. Argirò).

On-line el 22 de abril 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. Captur G, Arbustini E, Bonne G, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104:468–479.
3. Okubo M, Brull A, Beuvin M, et al. O03 In vivo gene therapy for striated muscle laminopathy. *Neuromuscular Disorders*. 2023;33:S67.
4. Greer-Short A, Greenwood A, Leon EC, et al. Gene Therapy Mediates Therapeutic Improvement in Cardiac Hypertrophy and Survival in a Murine Model of MYBPC3 - Associated Cardiomyopathy. *BioRxiv [preprint]*. 2024. <http://dx.doi.org/10.1101/2024.02.19.581102>. Consultado 10 Mar 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2024.03.014>

0300-8932/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.