

## Investigadores españoles hallan una terapia para una rara enfermedad cardíaca letal

Un posible tratamiento para la miocardiopatía arritmogénica tipo 5, una enfermedad rara que padecen entre el 0,02 y el 0,1 % de la población general, ha sido descrita por expertos del CNIC y el Hospital Puerta de Hierro. Los científicos han utilizado un modelo de ratón para evaluar la eficacia de medicamentos usados en humanos con insuficiencia cardíaca.

SINC

5/9/2019 11:00 CEST



De izda. a dcha.: Marta Román, Fernando Domínguez, Laura Padrón-Barthe, Pablo García-Pavía, Giovanna Giovinazzo, Enrique Lara-Pezzi, Demetrio J. Santiago y Javier Larrasa-Alonso. / CNIC

La miocardiopatía arritmogénica tipo 5 es una enfermedad genética letal para la que desgraciadamente no existe cura. Ahora, expertos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda han encontrado un posible tratamiento.

Los investigadores, cuyo trabajo se publica en *Circulation*, han comprobado en un modelo de ratón que inhibir una proteína, la quinasa GSK3b reduce la fibrosis y mejora la función cardíaca.

---

Aunque los primeros pacientes se identificaron en la isla de Terranova, se ha detectado también en otras zonas del mundo, incluida España

La miocardiopatía arritmogénica puede producir muerte súbita, sobre todo en hombres jóvenes. Pero también se desarrolla con el tiempo insuficiencia cardiaca, explican los coordinadores del estudio, Enrique Lara Pezzi, del CNIC, y Pablo García-Pavía, del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

La miocardiopatía arritmogénica afecta a entre el 0,02 y el 0,1 % de la población general, por lo que se considera una enfermedad rara. El subtipo más agresivo de esta enfermedad se denomina miocardiopatía arritmogénica tipo 5 y se debe a una alteración genética en el gen TMEM43.

Aunque los primeros pacientes con miocardiopatía arritmogénica tipo 5 se identificaron en la isla de Terranova (Canadá), se ha detectado también en otras zonas del mundo, incluida España.

Durante las etapas iniciales, la fase oculta, los pacientes no suelen tener síntomas, aunque ya presentan riesgo de padecer arritmias y sufrir muerte súbita. El ventrículo derecho es el más afectado en fases iniciales.

Sin embargo, a medida que se expande la fibrosis puede comprometer también el ventrículo izquierdo y aparecer síntomas de insuficiencia cardiaca que hacen que los pacientes requieran un trasplante de corazón.

“Sin embargo, no se conocen los mecanismos por los que se produce esta enfermedad y, a día de hoy, no existe cura”, apunta Lara Pezzi. Esto hace que el tratamiento sea fundamentalmente paliativo y se base en la prevención de la muerte súbita.

## **Terapia en ratones**

Los grupos de Lara Pezzi y García-Pavía estudiaron esta enfermedad con el fin de hallar nuevos tratamientos que pudiesen ser aplicados a los pacientes

diagnosticados por primera vez en España. “Nos encontramos una enfermedad de la que se sabía muy poco y en la que múltiples personas de la misma familia fallecían muy jóvenes”, apunta García-Pavía.

---

El equipo consiguió reducir la muerte de las células cardíacas, mejorar la contracción del corazón y prolongar la supervivencia de los ratones

Los investigadores desarrollaron un modelo transgénico de ratón que expresase la proteína humana TMEM43 para que tuvieran la enfermedad humana.

Así encontraron que la versión mutante de TMEM43 provoca la activación de una proteína, la quinasa GSK3b que causa la muerte progresiva de las células cardíacas, que son sustituidas poco a poco por fibrosis, una de los rasgos más característicos de esta enfermedad.

“Al cabo de pocos meses, el corazón no tiene suficientes células que funcionen de forma adecuada y bombeen la sangre eficazmente, por lo que el animal muere a causa de una insuficiencia cardíaca”, explica Laura Padrón-Barthe, primera autora del artículo.

En la búsqueda de una terapia, los investigadores comprobaron cómo la inhibición de dicha quinasa mediante dos estrategias distintas –un inhibidor farmacológico o la sobreexpresión de una subunidad de la calcineurina CnAβ1– sí obtuvo resultados.

“Ambas aproximaciones redujeron la muerte de las células cardíacas, mejoraron la contracción del corazón y prolongaron la supervivencia de los ratones”, comenta Lara Pezzi.

## **Continuar con las investigaciones**

Los científicos advierten que, aunque este modelo de ratón transgénico es el único que reproduce ARVC5 humano, no presenta ciertas características de

la patología humana.

---

No se conocen los mecanismos por los que se produce esta enfermedad y, a día de hoy, no existe cura

Por ejemplo, no se encontraron diferencias significativas entre machos y hembras, en contraste con los pacientes humanos en los que la enfermedad es mucho más agresiva entre varones.

Una vez conocida una posible vía eficaz para tratar la enfermedad en los ratones, los investigadores están trabajando nuevamente juntos para trasladar sus hallazgos a los pacientes.

Así, están utilizando este modelo de ratón para evaluar la eficacia de medicamentos que se usan en humanos que padecen insuficiencia cardiaca, con el fin de averiguar si serían útiles para tratar la miocardiopatía arritmogénica tipo 5. Además, están analizando estrategias de terapia génica que puedan mejorar la función cardiaca e incluso curar la enfermedad.

#### Referencia bibliográfica:

Laura Padrón-Barthe, María Villalba-Orero et al.: 'Severe Cardiac Dysfunction and Death Caused by ARVC Type 5 is Improved by Inhibition of GSK3 $\beta$ '. *Circulation*, 5 Sep 2019.

El estudio ha sido financiado por proyectos del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el Instituto de Salud Carlos III, la Comunidad de Madrid, la Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Isabel Gemio "Todos somos raros".

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CORAZÓN |

**Creative Commons 4.0**

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)