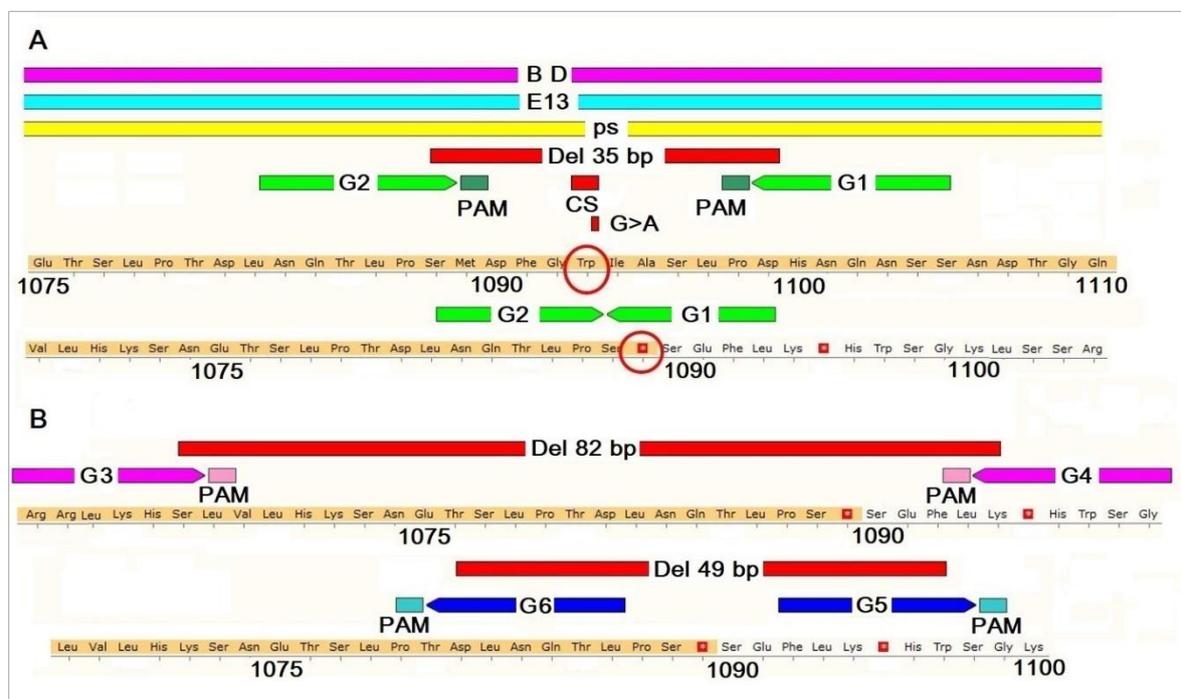


MÉTODO *IN VITRO* PARA RECUPERAR LA EXPRESIÓN DEL GEN *F5* QUE CODIFICA EL FACTOR V DE LA COAGULACIÓN, A TRAVÉS DE TERAPIAS AVANZADAS

Descripción

Dentro del Grupo UCM de Terapias Avanzadas: génica y celular y del grupo de Genética De la Santa Creu i Sant Pau Hospital de Barcelona, se ha desarrollado un método para la corrección *in vitro* de mutaciones en el gen *F5*, que dan lugar al déficit del factor V de la coagulación, y la generación de herramientas con las que "curar" este tipo de coagulopatía que hoy día no tiene un tratamiento ni siquiera paliativo de los síntomas. Para ello, se utiliza la metodología CRISPR/Cas9 con la que se corrige una nueva mutación patológica descrita por el equipo de investigación, pero que se podría aplicar para otro tipo de mutaciones en el mismo gen *F5*.

Las herramientas para tratar la coagulopatía generada por esta mutación están protegidas por una patente nacional (ES2785323B2) con extensión internacional PCT.



Esquema del diseño de guías de edición génica mediante CRISPR/Cas9, para la obtención del modelo celular mutado (A) y para la reversión y corrección de la mutación (B).

Cómo funciona

El factor V es una proteína esencial que participa en la coagulación y que desempeña un papel clave en la llamada cascada de la coagulación de la sangre debido a su actividad procoagulante y anticoagulante.

La deficiencia de factor V es un trastorno de la coagulación asociado a mutaciones en el gen *F5* que se caracteriza clínicamente por un espectro heterogéneo de manifestaciones hemorrágicas, que van desde sangrados de mucosas o tejidos blandos, hasta hemorragias potencialmente mortales. En la actualidad no existe un tratamiento ni paliativo ni curativo para esta enfermedad.



Para recuperar la expresión del gen *F5* que codifica el factor V de la coagulación, se pueden utilizar dos parejas de guías diferentes con las que se corrige la mutación identificada en el nucleótido 3279 del gen *F5*, que genera en la secuencia aminoacídica del factor V una mutación sin sentido que da lugar a un codón stop, lo que produce una proteína truncada sin función coagulante.

Utilizando cualquiera de las parejas de guías, se obtiene un cultivo celular en el que se recupera la expresión del gen *F5* y se revierte la mutación, lo que abre la posibilidad de abordar una estrategia terapéutica basada en protocolos de terapia génica o celular.

Ventajas

Se proporcionan herramientas para "curar" (no paliar) esta coagulopatía congénita derivada de una mutación en el gen *F5*, actuando de manera específica sobre la mutación que produce el déficit de factor V de la coagulación, estableciéndose un tratamiento curativo de larga duración o permanente e individualizado para cada paciente.

En los modelos de cultivo celular obtenidos con las parejas de guías, se propone alcanzar una eficacia de corrección de, aproximadamente, el 40%, lo que implicaría pasar de un fenotipo grave a otro leve asintomático.

¿Dónde se ha desarrollado?

Este método se ha desarrollado en el seno del Grupo UCM de Terapias Avanzadas: génica y celular. Se llevan a cabo dos líneas generales de investigación, la línea de terapia génica y la línea de terapia celular, pero con un objetivo común que es establecer protocolos basados en esas dos estrategias para el tratamiento de coagulopatías congénitas de origen monogénico, como son la hemofilia A, la hemofilia B y el déficit de factor V de la coagulación.

Y además

Estamos interesados en contactar con empresas que deseen obtener una licencia de explotación de esta patente. Además, como se viene haciendo hasta ahora, estamos abiertos a establecer colaboraciones en forma de convenios de investigación con empresas interesadas en cualquiera de las líneas de investigación del grupo.

Investigador responsable

Antonio Liras Martín

aliras@ucm.es

Departamento: Genética, Fisiología y Microbiología

Facultad: Ciencias Biológicas