



# La edición genética CRISPR logra reducir en modelo celular el fenotipo maligno de un tipo de cáncer de ovario

- Una investigación llevada a cabo desde el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se ha valido de la técnica CRISPR de edición genética para atacar mutaciones específicas en un gen relacionado con la mayoría de casos de tumores de células de la granulosa (TGC), un tipo infrecuente de cáncer ovárico.

**14 de enero de 2025.** Un equipo de investigadores del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha utilizado con éxito la tecnología CRISPR para atacar una mutación específica en el gen FOXL2, la cual está presente en la mayoría de los casos de un tipo de cáncer de ovario denominado tumor de células de la granulosa (TCG). [Los resultados del estudio se han publicado en la revista \*Molecular Oncology\*.](#)

El trabajo, realizado en modelo celular, abre la puerta para la búsqueda de posibles terapias contra este tipo de tumores ováricos infrecuentes, ya que han permitido hallar nuevos compuestos con potencial terapéutico gracias a la edición con CRISPR de células tumorales de TCG. El próximo paso será validar in vivo, en modelo animal, los resultados logrados in vitro.

El investigador principal del trabajo es Ignacio Pérez de Castro, responsable de la Unidad de Terapia Génica del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII. Según explica, los tumores TCG son un tipo raro de cáncer que afecta los ovarios y puede ser difícil de tratar: “La mayoría de los casos de TCG están asociados causalmente con una mutación puntual específica en el gen FOXL2, un regulador clave de la diferenciación de los ovarios. El hecho de que esta mutación sea prácticamente la única que se detecta en muestras de pacientes, hace de los TCG un tipo muy especial de cáncer que potencialmente podría ser tratado por metodologías modificadoras del ADN como la tecnología CRISPR”.



Los investigadores han descubierto que la eliminación específica en las células de TCG de una mutación en FOXL2 denominada c.402C>G - consistente en el cambio de una citosina por una guanina en la posición 402 de la región codificante del gen- provoca una reducción del crecimiento celular y de la capacidad de invasión, y aumenta la sensibilidad a ciertos fármacos. Estos hallazgos confirman que la tecnología CRISPR podría utilizarse como estrategia terapéutica para este tipo de tumores infrecuentes.

Ignacio Pérez de Castro, jefe de la Unidad de Terapia Génica del IIER-ISCIII y coordinador del trabajo, explica: "Este es el primer estudio que demuestra que CRISPR puede utilizarse para atacar esta mutación específica, por lo que creemos que este enfoque tiene el potencial de conducir a nuevas y eficaces estrategias para el tratamiento de este cáncer en los casos avanzados que son los que no disponen de terapias efectivas".

### **Reducción del tumor y compuestos con potencial terapéutico**

El trabajo no sólo demuestra que CRISPR puede ser usado directamente o en combinación con otras terapias para tratar un cáncer infrecuente de ovario, ya que se ha logrado una reducción tanto del crecimiento celular como de la capacidad invasora del tumor, aumentando la sensibilidad a fármacos usados para tratar los TCG; también ha permitido encontrar otros compuestos con potencial terapéutico, gracias al estudio de las células tumorales editadas mediante tecnología CRISPR.

La investigación está basada en un proyecto multidisciplinar y colaborativo coordinado por el ISCIII que comenzó hace casi 8 años. Además del IIER-ISCIII, participan otras unidades del Instituto, como la Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC), la Unidad de Bioinformática y la Unidad de Microscopía Confocal. También participa un equipo del Centro Oncológico Clara Campal, del grupo HM Hospitales. Alberto Martín (IIER-ISCIII) es otro de los autores principales, junto a Jesús García Donas (Centro Clara Campal) y Sandra Amarilla Quintana (IIER-ISCIII), primera firmante y estudiante del programa de doctorado en ciencias biomédicas y salud pública del IMIENS (UNED-ISCIII).

Pérez de Castro explica que la financiación para llevar a cabo el estudio parte de fondos estructurales del ISCIII "y añade fondos logrados de una ayuda del Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) y del proyecto Semilla de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC): "El uso directo de la tecnología CRISPR para el tratamiento de tumores era, en el momento de plantear el proyecto, y en cierta manera sigue siendo, una aproximación arriesgada. Por eso ha sido fundamental la apuesta continuada desde el ISCIII y la ayuda de GETHI y la AECC".



El equipo del ISCIII está ahora trabajando para validar in vivo los resultados obtenidos en células TCG: “Para ello hemos generado un modelo de ratón con la mutación causante de la enfermedad. Todas las ratonas portadoras de la mutación desarrollan tumores equivalentes a los TCG humanos, por lo que este modelo constituye un sistema único para poner a prueba las nuevas estrategias terapéuticas y buscar marcadores de respuesta a los posibles tratamientos”. El objetivo es “consolidar esta línea de trabajo y poder aportar soluciones eficaces para el tratamiento de este tipo tan infrecuente de tumor de ovario”, concluye Pérez de Castro.

- **Referencia del artículo:** Amarilla-Quintana, S., Navarro, P., Hernández, I., Ramos, A., Montero-Calle, A., Cabezas-Sainz, P., Barrero, M.J., Megías, D., Vilaplana-Martí, B., Epifano, C., Gómez-Dominguez, D., Monzón, S., Cuesta, I., Sánchez, L., Barderas, R., García-Donas, J., Martín, A. and Pérez de Castro, I. (2025), CRISPR targeting of FOXL2 c.402C>G mutation reduces malignant phenotype in granulosa tumor cells and identifies anti-tumoral compounds. *Mol Oncol.* <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13799>.