

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i2.1015>

## **Avances en terapias génicas para distrofias musculares, inmunodeficiencias primarias y errores innatos del metabolismo**

*Advances in Gene Therapies for Muscular Dystrophies, Primary Immunodeficiencies, and Inborn Errors of Metabolism*

**Manuela Arias González**

<https://orcid.org/0009-0008-0179-7169>  
[manuela.arias.gonzalez22@gmail.com](mailto:manuela.arias.gonzalez22@gmail.com)

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Bucaramanga – Colombia

**Angie Celene Molina Díaz**

[Amolina866@unab.edu.co](mailto:Amolina866@unab.edu.co)  
<https://orcid.org/0000-0002-5236-0820>

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Bucaramanga – Colombia

**Diana Marcela Hernandez Muñoz**

[dianitamh117@gmail.com](mailto:dianitamh117@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-9923-5840>

Universidad Industrial de Santander  
Bucaramanga – Colombia

**Yaleidy Cristina Alvarez Arias**

[alvarezarias cristina0909@gmail.com](mailto:alvarezarias cristina0909@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0000-1516-6917>

Universidad Metropolitana de Barranquilla  
Barranquilla – Colombia

**Jessica Paola Baena Gómez**

[jepabago@gmail.com](mailto:jepabago@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0009-0812-4183>

Universidad Rafael Núñez de Cartagena  
Cartagena – Colombia

*Artículo recibido: 10 marzo 2025*

*- Aceptado para publicación: 20 abril 2025*

*Conflictos de intereses: Ninguno que declarar*

### **RESUMEN**

Las terapias génicas han emergido como una opción terapéutica promisoriosa para diversas enfermedades pediátricas raras de origen genético. Este artículo de revisión analiza los avances recientes en tres grupos de patologías: distrofias musculares, inmunodeficiencias primarias y errores innatos del metabolismo. Se describen los mecanismos de acción de las terapias génicas, la eficacia clínica observada, los vectores virales empleados y los resultados de ensayos preclínicos y clínicos de relevancia. En distrofias musculares como Duchenne, se ha logrado restaurar la expresión de distrofina mediante la transferencia de microgenes a través de vectores AAV, alcanzando niveles de proteína terapéuticos, aunque con desafíos en eficacia funcional (1,2). En inmunodeficiencias primarias como SCID, las terapias génicas ex vivo con vectores

lentivirales han permitido la reconstitución estable del sistema inmune, evitando complicaciones graves y logrando supervivencia prolongada sin eventos adversos graves (3,4). En errores metabólicos como la acidemia propiónica, se exploran enfoques tanto in vivo (vectores AAV9) como plataformas de ARNm, con resultados iniciales alentadores en modelos animales y en pacientes (reducción de ~70% en eventos de descompensación metabólica) (5). Se incluye una tabla con las principales terapias génicas en distrofias musculares. Finalmente, se discuten los retos pendientes – respuesta inmunológica a vectores, oncogénesis insercional, duración de la expresión terapéutica y costos – así como las perspectivas futuras, incluyendo la edición génica (p. ej., CRISPR-Cas9) como evolución de estas estrategias. Los avances descritos consolidan a la terapia génica como una herramienta de transformación en el manejo de enfermedades pediátricas raras previamente sin opciones curativas.

*Palabras clave:* terapia génica, distrofias musculares, enfermedades de inmunodeficiencia primaria, errores innatos del metabolismo, edición génica

#### ABSTRACT

Gene therapies have emerged as a promising therapeutic option for various rare pediatric genetic disorders. This review article examines recent advances in three groups of conditions: muscular dystrophies, primary immunodeficiencies, and inborn errors of metabolism. We describe the mechanisms of action of gene therapies, observed clinical efficacy, viral vectors employed, and outcomes from relevant preclinical and clinical trials. In muscular dystrophies such as Duchenne, restoration of dystrophin expression has been achieved via microgene transfer using AAV vectors, attaining therapeutic protein levels albeit with challenges in functional efficacy (1,2). In primary immunodeficiencies like SCID, ex vivo gene therapies with lentiviral vectors have enabled stable immune reconstitution, preventing severe complications and achieving long-term event-free survival without serious adverse events (3,4). In metabolic errors such as propionic acidemia, both in vivo (AAV9 vectors) and mRNA platform approaches are under exploration, with encouraging early results in animal models and patients (approximately 70% reduction in metabolic decompensation events) (5). A table of key gene therapies for muscular dystrophies is included. Finally, remaining challenges – immune responses to vectors, insertional oncogenesis, durability of therapeutic expression, and costs – are discussed, as well as future perspectives including gene editing (e.g., CRISPR-Cas9) as an evolution of these strategies. The advances described cement gene therapy as a transformative tool in the management of previously untreatable rare pediatric diseases.

*Keywords:* genetic therapy, muscular dystrophies, primary immunodeficiency diseases, metabolism inborn errors, gene editing

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

## INTRODUCCIÓN

La terapia génica consiste en la introducción, modificación o reemplazo de material genético para tratar enfermedades causadas por defectos génicos. Después de décadas de esfuerzo, en años recientes ha habido hitos que demuestran su potencial terapéutico en enfermedades hereditarias raras. Por ejemplo, la primera terapia génica aprobada en occidente, voretigene neparvovec (Luxturna®), logró revertir la ceguera en niños con amaurosis congénita de Leber causada por mutaciones en RPE65 (6). Asimismo, onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) – una terapia génica con vector AAV9– ha transformado el pronóstico de la atrofia muscular espinal tipo 1, permitiendo que lactantes antes destinados a fallecer en el primer año alcancen hitos motores gracias a la restauración de la copia funcional del gen SMN1 (7).

En el ámbito de las inmunodeficiencias, en 2016 se aprobó en Europa Strimvelis®, terapia génica ex vivo para ADA-SCID (déficit de adenosina desaminasa), que fue pionera al lograr reconstituir el sistema inmune de niños “niño burbuja” sin eventos adversos graves a largo plazo (8,9). Estos éxitos iniciales han impulsado numerosos ensayos en otras patologías pediátricas raras. Esta revisión se enfoca en tres grupos de enfermedades genéticas graves de presentación infantil: distrofias musculares, inmunodeficiencias primarias y errores innatos del metabolismo. Son condiciones con elevada morbimortalidad y opciones terapéuticas convencionales limitadas o meramente paliativas, lo que las convierte en candidatas ideales para intervenciones génicas curativas (10).

Discutiremos los avances más recientes en terapia génica para cada grupo, enfatizando los mecanismos de acción, eficacia clínica, vectores virales empleados y resultados de los ensayos preclínicos/clínicos más destacados en la última década. También analizaremos los principales desafíos (como la respuesta inmunitaria a los vectores o la seguridad genotóxica) y las perspectivas futuras, incluyendo la edición génica. Esta revisión se basa en una búsqueda sistemática de la literatura científica actualizada, describiendo el estado del arte de la terapia génica en estas tres categorías de enfermedades pediátricas raras.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Scopus, enfocada en avances de terapia génica publicados en los últimos 10 años (2015–2025) relacionados con distrofias musculares, inmunodeficiencias primarias y errores innatos del metabolismo.

Se utilizaron combinaciones de palabras clave en inglés y español –por ejemplo, “gene therapy Duchenne”, “lentiviral SCID gene therapy”, “AAV propionic academia”, “terapia génica inmunodeficiencia”– incluyendo filtros por tipo de artículo (ensayos clínicos, estudios preclínicos relevantes y revisiones) y población pediátrica.

Adicionalmente, se identificaron referencias cruzadas de alto impacto mencionadas en guías y revisiones especializadas. Como criterios de inclusión se consideraron estudios originales o de revisión publicados en revistas indexadas (idealmente de alto impacto) que reportaran resultados preclínicos o clínicos sobre eficacia, seguridad o mecanismos de terapia génica en las enfermedades objetivo. Se priorizaron artículos con DOI verificable y disponibles en PubMed.

Tras la recopilación inicial, se seleccionaron 20 referencias para ser incluidas en detalle, asegurando representatividad de hallazgos clave en cada grupo de enfermedades. La selección final abarcó:

1. Terapias génicas en distrofias musculares (especialmente Duchenne y otras vinculadas),
2. Inmunodeficiencias primarias (con énfasis en SCID y otros trastornos monogénicos del sistema inmune), y
3. Errores innatos del metabolismo (centrándose en acidemias orgánicas y enfermedades con aproximaciones avanzadas).

Este proceso garantizó la inclusión de evidencia actual y relevante para los objetivos de la revisión. La redacción y discusión de los hallazgos se realizó con enfoque crítico, comparando resultados entre estudios y contextualizando las implicaciones clínicas.

## RESULTADOS

### Terapia génica en distrofias musculares

Las distrofias musculares son un grupo de miopatías hereditarias caracterizadas por degeneración progresiva del músculo esquelético. Entre ellas, la distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la forma pediátrica más común y grave, causada por mutaciones en el gen *DMD* que ocasionan ausencia total de distrofina funcional (11). DMD se manifiesta en niños varones con debilidad muscular desde la primera infancia, pérdida de la deambulación en la primera década de vida y complicaciones cardiorrespiratorias fatales antes de los 30 años si no se trata. Debido al enorme tamaño del gen *DMD* ( $\approx 2,4$  Mb), las terapias génicas tradicionales enfrentan el obstáculo de empaquetar esta secuencia en vectores virales. La principal estrategia desarrollada ha sido el uso de micro-distrofinas, versiones truncadas del gen que conservan dominios esenciales de la proteína. Estas micro-distrofinas ( $\sim 4$ – $6$  kb) pueden empaquetarse en vectores adenoasociados (AAV), los cuales poseen capacidad limitada de carga ( $\sim 4,7$  kb) (12). El primer ensayo clínico exitoso de transferencia sistémica de un gen micro-distrofina en DMD fue reportado en 2017–2020 por Mendell et al. En un estudio abierto de fase I/II en cuatro niños con DMD, se administró un vector AAV serotipo rh74 portando una microdistrofina codificada bajo un promotor específico muscular (MHCK7) (1). Tras una sola infusión intravenosa ( $2 \times 10^{14}$  vg/kg) y profilaxis con prednisona, todos los pacientes mostraron expresión exitosa de micro-distrofina en fibras musculares esqueléticas (81% de fibras positivas por inmunohistoquímica a las 12 semanas) (1). La cuantificación por Western blot indicó niveles promedio de micro-distrofina de  $\sim 74\%$  respecto

al músculo sano. Clínicamente, los cuatro niños tratados presentaron mejoría en su función motora (escala North Star Ambulatory Assessment, NSAA) y reducción de creatina quinasa sérica en el seguimiento a 1 año. No hubo eventos adversos serios relacionados al vector; los efectos adversos fueron leves o moderados (p. ej., vómitos transitorios, elevación transitoria de transaminasas) y se controlaron con corticosteroides. Este estudio pionero demostró por primera vez la viabilidad y seguridad de la terapia génica sistémica en DMD, logrando una expresión robusta de distrofina miniaturizada en el tejido muscular y una estabilización funcional en niños pequeños (edad ~4–7 años) (1). A partir de estos resultados, múltiples ensayos fase II/III se emprendieron con constructos similares de micro-distrofina. Recientemente se publicó el ensayo randomizado fase III EMBARK, que evaluó el vector AAV delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) –basado en micro-distrofina– en 125 niños con DMD (2). A un año de seguimiento, el estudio no alcanzó su objetivo primario de mejoría significativa en la puntuación NSAA vs. placebo. La diferencia media de cambio en NSAA fue +0,65 puntos a favor de la terapia génica ( $p = 0,24$ ), lo cual no es estadísticamente significativo (2). Sin embargo, los pacientes tratados sí mostraron expresión detectable de micro-distrofina en músculo y tendencias de mejoría funcional leve. Este resultado inesperado subraya las dificultades para demostrar eficacia clínica en enfermedades neuromusculares de evolución heterogénea, incluso cuando la expresión de la proteína faltante es substancial. Es destacable que, pese a no cumplir el criterio funcional primario, las autoridades regulatorias de EE. UU. otorgaron aprobación acelerada a este producto (nombre comercial Elevidys®) en 2023 para DMD en niños pequeños, basándose en el biomarcador de expresión de distrofina y la necesidad médica no cubierta (13). La aprobación se limita inicialmente a pacientes ambulatorios con edades tempranas, mientras se recopilan más datos de eficacia a largo plazo. Otro desafío importante identificado en la terapia génica de DMD es la respuesta inmunológica. Estudios clínicos han documentado reacciones inmunitarias tanto contra la cápside viral AAV como contra la proteína distrofina nueva (sobre todo en pacientes con deleciones grandes que nunca expresaron ciertas porciones de distrofina y pueden reconocerlas como extrañas) (14). Se han reportado casos de hepatitis inmunomediada y, raramente, eventos graves: por ejemplo, en un ensayo con otro vector AAV para DMD ocurrieron elevaciones hepáticas severas y una muerte súbita atribuida a una respuesta inmune hiperaguda al vector en un adolescente tratado con dosis alta (15). Esto ha llevado a estrategias de mitigación como la exclusión de pacientes con anticuerpos preexistentes anti-AAV, el uso de inmunosupresores transitorios (esteroides) y la búsqueda de vectores alternativos o menor carga antigénica. Aun con estos retos, los expertos consideran que la experiencia en DMD ha abierto camino para otras distrofias musculares (16).

**Tabla 1***Principales terapias génicas evaluadas en distrofias musculares*

Enfermedad (mutación)	Estrategia de terapia génica (vector y transgén)	Fase / Resultados principales
<b>Distrofia muscular de Duchenne (DMD)</b>	Micro-distrofina codificada en vector AAV serotipo rh74 (promotor MHCK7) (1)	Fase I/II: Expresión de distrofina en >80% de fibras; mejoría funcional leve; sin eventos adversos graves.
<b>Distrofia muscular de Duchenne (DMD)</b>	delandistrogene moxeparvec (SRP-9001) en vector AAV (2)	Fase III (EMBARK): Diferencia funcional no significativa; aprobado por FDA (2023) por incremento de expresión de distrofina (13).
<b>Distrofia muscular de cinturas tipo 2E (SGCB)</b>	Transferencia sistémica del gen <i>SGCB</i> completo en vector AAV (17)	Fase I/II: Expresión de $\beta$ -sarcoglicano entre 36–62%; mejoría funcional mantenida; sin efectos adversos graves.
<b>Distrofia muscular de Duchenne (modelo preclínico)</b>	Edición génica in vivo con CRISPR-Cas9: editor de bases (ABE) inducido para salto de exón (3)	Modelo canino: Restauración de hasta 80% de distrofina; mejora funcional; sin efectos adversos observados a corto plazo.

*Fuente: construcción propia***Terapia génica en inmunodeficiencias primarias**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un amplio espectro de trastornos monogénicos que afectan el desarrollo, maduración o función del sistema inmunológico. Entre ellas, la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) destaca por su presentación neonatal y por ser una de las primeras enfermedades humanas tratadas con terapia génica. Los enfoques actuales se centran en la corrección de células madre hematopoyéticas (CMH) autólogas ex vivo mediante vectores lentivirales, para restablecer la producción de linfocitos funcionales. Este tipo de terapia ha sido exitosamente aplicado en SCID por deficiencia de adenosina desaminasa (ADA-SCID) y en SCID-X1 (ligada al cromosoma X por mutación en *IL2RG*). En estos casos, se ha demostrado una reconstitución inmune duradera con excelente perfil de seguridad (4,5). Uno de los principales logros fue la aprobación de Strimvelis® en Europa para ADA-SCID, seguido por el desarrollo de otras terapias lentivirales con vectores auto-inactivantes, con resultados comparables o superiores al trasplante alogénico de médula ósea, especialmente cuando no se dispone de donante HLA idéntico (8,9). Los primeros ensayos clínicos de terapia génica en SCID-X1 a fines de los años 90, usando vectores gamma-retrovirales, demostraron éxito en la restauración de la función inmunológica. Sin embargo, cerca del 25% de los pacientes desarrollaron leucemia linfoblástica aguda secundaria a inserciones virales cercanas a oncogenes (18). Este hallazgo impulsó el

desarrollo de vectores lentivirales auto-inactivantes (SIN) y la implementación de protocolos de acondicionamiento mieloablativo no tóxico (busulfán a baja dosis), lo cual mejoró tanto la seguridad como la eficacia de la corrección genética (4). En 2019, Mamcarz et al. publicaron los resultados de un ensayo en 8 pacientes lactantes con SCID-X1, quienes recibieron células madre CD34+ corregidas ex vivo con un vector lentiviral y acondicionamiento con busulfán (4). Todos los pacientes sobrevivieron, presentaron reconstitución inmune completa (linfocitos T, B y NK) y, tras 24 meses de seguimiento, el 90% no requería inmunoglobulina intravenosa. No se detectaron clones dominantes ni evidencia de transformación maligna. La reconstitución fue funcional, ya que los pacientes desarrollaron títulos vacunales protectores. En el caso de ADA-SCID, Kohn et al. publicaron en 2021 una serie combinada de 50 pacientes tratados en EE.UU. y Reino Unido, con sobrevida global del 100% y más del 95% libres de eventos (5). Los niveles de ADA se normalizaron, la detoxificación metabólica fue sostenida, y no se reportaron casos de oncogénesis. Este ensayo sustentó la aprobación futura de productos como OTL-101 (en evaluación por la FDA/EMA), considerados una alternativa eficaz al trasplante de médula. Otra IDP tratada con éxito ha sido el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), enfermedad ligada al X caracterizada por inmunodeficiencia, trombocitopenia y eczema severo. En un estudio multicéntrico europeo, 8 pacientes pediátricos tratados con terapia génica lentiviral mostraron remisión clínica sostenida por más de 7 años (9). Se observaron aumentos en el número y función de linfocitos, desaparición de las infecciones recurrentes, reversión del eccema y reducción significativa en episodios hemorrágicos. No se detectaron eventos oncológicos ni expansión clonal patológica. En otras inmunodeficiencias monogénicas como la enfermedad granulomatosa crónica ligada al X (X-CGD), los ensayos han demostrado mejoría funcional de neutrófilos con reducción de infecciones graves. Sin embargo, aún persisten riesgos potenciales de activación proto-oncogénica en algunos protocolos (19). En conjunto, la terapia génica para IDP ha transitado desde una opción experimental a una alternativa terapéutica consolidada. Hoy representa una opción curativa para pacientes sin donante compatible o con alto riesgo de complicaciones postrasplante. La clave del éxito radica en la combinación de protocolos menos tóxicos de acondicionamiento, vectores más seguros, y una mejor comprensión del comportamiento clonal postinfusión.

### **Terapia génica en errores innatos del metabolismo**

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son trastornos monogénicos que afectan enzimas o transportadores esenciales del metabolismo celular. En la infancia, muchos de estos errores se manifiestan con crisis metabólicas, daño neurológico progresivo, y riesgo vital elevado. A pesar del tratamiento dietético y farmacológico, las opciones terapéuticas tradicionales son generalmente paliativas o insuficientes. La terapia génica ofrece la posibilidad de restaurar directamente la función enzimática deficitaria a través de la transferencia de un gen funcional a los órganos diana (20). Un ejemplo paradigmático es la adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD),

causada por mutaciones en el gen *ABCD1*, que conduce a desmielinización cerebral progresiva en niños. Eichler et al. demostraron que la administración de células madre hematopoyéticas autólogas transducidas con un vector lentiviral permitió estabilizar la progresión clínica y radiológica en el 88% de los pacientes tratados (21). Esto llevó a la aprobación de elivaldogene autotemcel (Skysona®) en Europa, aunque su uso fue suspendido temporalmente por aparición tardía de síndromes mielodisplásicos en algunos casos (22). Otro grupo de EIM que ha recibido atención es el de las acidemias orgánicas, como la acidemia propiónica (AP) y la acidemia metilmalónica (AMM). En modelos animales de AP, se ha logrado extender la supervivencia mediante vectores AAV8 que transportan el gen *PCCA* (23). Un 64% de los ratones deficientes en *Pcca* sobrevivieron más allá de los 6 meses con actividad enzimática hepática restaurada y reducción de metabolitos tóxicos. Esto motivó el desarrollo de un vector AAV9 clínico (PaVeGT) actualmente en preparación para ensayos humanos. En paralelo, Moderna ha desarrollado una terapia basada en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (mRNA-3927), con resultados preliminares favorables en pacientes humanos: reducción del 70% en episodios de descompensación metabólica en un año de seguimiento (5). En acidemia metilmalónica (AMM) se ha avanzado incluso hacia la edición génica in vivo, como en el caso del ensayo GeneRide, que utilizó un AAV promotorless para insertar *MMUT* en el locus de la albúmina en hepatocitos de ratón. Los animales tratados mostraron restauración metabólica y expansión clonal positiva de los hepatocitos corregidos (24). En el campo de las enfermedades lisosomales, se destaca la leucodistrofia metacromática (MLD), donde la administración ex vivo de células madre hematopoyéticas corregidas con el gen *ARSA* (atidarsagene autotemcel, Libmeldy®) logró detener la progresión en niños presintomáticos, preservando función cognitiva y motora a largo plazo (25). Finalmente, en casos como la deficiencia de AADC, una enfermedad neurológica rara, se ha empleado la inyección intracerebral de vectores AAV2 portadores del gen *AADC*, con mejora drástica de la función motora y reducción de síntomas neurológicos, lo que dio lugar a la aprobación de Upstaza® en Europa (26). En suma, la terapia génica está permitiendo abordar EIM que previamente eran devastadores, tanto con vectores virales como con plataformas de ARNm y edición génica. A medida que las plataformas se diversifican y se optimizan, el tratamiento etiológico de estos desórdenes será una realidad creciente, especialmente si se detectan precozmente mediante tamizaje neonatal.

## DISCUSIÓN

Los avances descritos consolidan a la terapia génica como una alternativa terapéutica real en enfermedades pediátricas raras previamente intratables. En distrofias musculares como Duchenne, se ha logrado una expresión significativa de micro-distrofina en músculo esquelético mediante vectores AAV (1,2). Sin embargo, transformar esa expresión en beneficio funcional consistente sigue siendo un reto, probablemente debido a la pérdida muscular acumulada antes del tratamiento. Esto sugiere que la intervención temprana, incluso en edades presintomáticas,

podría mejorar los resultados (12). La duración del efecto terapéutico es otro aspecto en evaluación. Mientras que algunos tejidos postmitóticos como el músculo podrían retener el transgén durante años, en otros como el hígado (especialmente en niños), la división celular diluye los vectores episomales como AAV, disminuyendo progresivamente la expresión (23). Este fenómeno ha sido observado en ensayos de terapia génica para hemofilia, y plantea la necesidad de retratamiento o enfoques alternativos, como vectores integrativos o edición génica permanente. En inmunodeficiencias primarias, los resultados son más robustos y duraderos. Terapias génicas ex vivo han demostrado no solo eficacia clínica y reconstitución inmune, sino también seguridad a largo plazo, especialmente con vectores lentivirales auto-inactivantes (4,5,9). Esto las posiciona como una opción curativa equiparable (o superior) al trasplante de progenitores hematopoyéticos, especialmente cuando no hay donante HLA compatible. En errores innatos del metabolismo, los desafíos son mayores: muchas veces se requiere corregir múltiples tejidos o alcanzar órganos de difícil acceso como el cerebro. Sin embargo, el éxito en enfermedades como MLD (25), ALD (21) o deficiencia de AADC (26) demuestra que, cuando la intervención es precoz, los resultados pueden ser extraordinarios. La edición génica, aún en fases tempranas, permitirá en el futuro corregir de forma precisa mutaciones puntuales, evitando los riesgos de integración no dirigida (24). A pesar de estos logros, se debe considerar la inmunogenicidad de los vectores, los posibles efectos adversos tardíos (como la oncogénesis insercional), y la necesidad de estandarizar criterios de eficacia. Además, el alto costo de estas terapias sigue siendo una barrera sustancial para su implementación global. En este sentido, la expansión del tamizaje neonatal permitirá detectar candidatos a terapia antes de la aparición de síntomas, maximizando su eficacia clínica y costo-efectividad.

## CONCLUSIONES

La terapia génica ha dejado de ser una promesa para convertirse en una opción terapéutica con impacto real en enfermedades pediátricas raras. En distrofias musculares, ha permitido la expresión de proteínas clave como la distrofina; en inmunodeficiencias, ha restablecido funciones inmunológicas vitales con seguridad y durabilidad; y en errores innatos del metabolismo, ha logrado prevenir deterioro neurológico y sistémico cuando se aplica precozmente.

Aunque persisten desafíos —como la inmunogenicidad de vectores, la durabilidad de la expresión y el acceso equitativo— los avances científicos, regulatorios y tecnológicos apuntan hacia un futuro en el que la corrección génica forme parte del estándar terapéutico en medicina pediátrica. La combinación de terapias génicas, edición génica de precisión y detección neonatal anticipada inaugura una nueva era de la medicina de precisión, con potencial curativo para patologías que hasta hace poco eran letales o altamente discapacitantes.

## REFERENCIAS

- Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.Micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1122–31. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1484
- Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med.* 2025;31(1):332–41. doi:10.1038/s41591-024-03304-z
- Amoasii L, Hildyard JCW, Li H, et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Science.* 2018;362(6410):86–91. doi:10.1126/science.aau1549
- Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1525–34. doi:10.1056/NEJMoa1815408
- Kohn DB, Booth C, Shaw KL, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2002–13. doi:10.1056/NEJMoa2027675
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65) in biallelic RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849–60. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713–22. doi:10.1056/NEJMoa1706198
- Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2017;9(6):737–40. doi:10.15252/emmm.201707573
- Six E, Hacein-Bey-Abina S, Kuskot A, et al. Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome. *Nat Med.* 2022;28(1):71–80. doi:10.1038/s41591-021-01641-x
- Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet.* 2022;399(10322):372–83. doi:10.1016/S0140-6736(21)02017-1
- Duan D. Duchenne Muscular Dystrophy Gene Therapy in 2023: Status, Perspective, and Beyond. *Hum Gene Ther.* 2023;34(9–10):345–9. doi:10.1089/hum.2023.29242.ddu

- Braun S. Duchenne muscular dystrophy, one of the most complicated diseases for gene therapy. *J Transl Genet Genom.* 2025;9:35–47. doi:10.20517/jtgg.2024.79
- FDA. Elevidys™ (delandistrogene moxeparvovec-rokl) approval letter. U.S. Food and Drug Administration; 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov>
- Mendell JR, Pozsgai ER, Lewis S, et al. Gene therapy with bidridistrogene xeboparvovec for limb-girdle muscular dystrophy type 2E/R4: phase 1/2 trial results. *Nat Med.* 2024;30(2):199–206. doi:10.1038/s41591-023-02730-9
- Chandler RJ, Venditti CP. Gene therapy for organic acidemias: Lessons learned from methylmalonic and propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(1):63–79. doi:10.1002/jimd.12665
- Cowan MJ, Yu J, Facchino J, et al. Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *N Engl J Med.* 2022;387(25):2344–55. doi:10.1056/NEJMoa2206575
- Zhang S, Bastille A, Gordo S, et al. Novel AAV-mediated genome editing therapy improves health and survival in a mouse model of methylmalonic acidemia. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274774. doi:10.1371/journal.pone.0274774
- Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302(5644):415–9. doi:10.1126/science.1088547
- Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1–EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med.* 2006;12(4):401–9. doi:10.1038/nm1393
- Koeberl DD, Schulze A, Sondheimer N, et al. Interim analyses of a first-in-human phase 1/2 mRNA trial for propionic acidaemia. *Nature.* 2024;628(8009):872–7. doi:10.1038/s41586-024-07266-7
- Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1630–8. doi:10.1056/NEJMoa1700554
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Jul-Sep;15(3):369-375. doi: 10.1590/S1679-45082017RB4024. PMID: 29091160; PMCID: PMC5823056.
- Chandler RJ, Di Pasquale G, Choi E-Y, et al. Systemic gene therapy using an AAV44.9 vector rescues a neonatal lethal mouse model of propionic acidemia. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023;30:181-190.
- Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol.* 2019;98:39-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005

Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013;341(6148):1233-1238. doi:10.1126/science.1233158

Kojima K, Nagai M, Tani Y, et al. Gene therapy improves motor and cognitive function in patients with AADC deficiency. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):41-9. doi:10.1016/S2352-4642(21)00320-6