

***CRISPR/Cas9 y edición génica in vivo:
Hacia una medicina personalizada con
aplicación traslacional en oncología******CRISPR/Cas9 and In Vivo Gene Editing:
Toward Personalized Medicine with
Translational Applications in Oncology***

Señor Editor:

Recientemente se ha publicado la primera terapia de edición de genes en un humano¹, un avance inédito. Por primera vez, se ha autorizado y aplicado la edición génica *in vivo* en un ser humano, en el contexto de la medicina de precisión para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Este hito marca el inicio de una nueva era en la intervención médica personalizada, abriendo posibilidades sin precedentes para abordar condiciones genéticas directamente en el organismo.

La edición génica *in vivo* se basó en CRISPR-Cas9 para tratar una forma neonatal grave de deficiencia de carbamil fosfato sintetasa 1 (CPS1). La deficiencia de CPS1 es una enfermedad monogénica autosómica recesiva extremadamente rara que afecta el ciclo de la urea y provoca hiperamonemia severa, una condición letal en el 50% de los casos si no se corrige tempranamente². Esta intervención fue posible gracias al desarrollo acelerado de un editor de bases específico, encapsulado en nanopartículas lipídicas y administrado por vía intravenosa, lo que permitió una corrección dirigida del defecto genético en hepatocitos, logrando una mejora clínica significativa. A las siete semanas, el paciente toleraba mayor ingesta proteica y requería menos medicación, sin efectos adversos graves. Este avance demuestra el potencial de la edición génica personalizada como una nueva alternativa terapéutica para enfermedades metabólicas raras.

El uso de CRISPR/Cas9 ofrece un futuro promisorio como herramienta de corrección génica directa o modelamiento preclínico, en diversas disciplinas médicas, incluida la oncología. Esta herramienta ha ampliado las posibilidades terapéuticas en pacientes refractarios o sin opciones curativas, acercando la medicina personalizada al tratamiento de tumores sólidos y onco-hematológicos. La edición genómica también se aplica para eliminar genes de resistencia a fármacos, insertar genes que promuevan apoptosis, o entregar moléculas citotóxicas directamente a células tumorales mediante complejos CRISPR-Cas9³.

Las tecnologías de edición génica basadas en CRISPR/Cas9 han abierto nuevas posibilidades en la medicina oncológica y hematológica, brindando herramientas precisas para intervenir en los mecanismos clave que sustentan el crecimiento y la supervivencia tumoral³. Una de las aplicaciones más prometedoras consiste en la capacidad de desactivar genes asociados al desarrollo del cáncer, como *JAK-2*, *PIK3CA*, *KRAS*, *MYC* y *TERT*, o en restaurar la función de genes supresores de tumores como *PTEN* o *TP53*, con el objetivo de detener la proliferación descontrolada de las células malignas e inducir su muerte programada. De forma complementaria, CRISPR/Cas9 también permite silenciar genes como VEGF, reduciendo así la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren al tumor, o interferir con rutas de señalización como NF- κ B y BCL-2, frecuentemente alteradas, para permitir que las células tumorales resistan tratamientos convencionales³. Por otro lado, la edición génica se podría utilizar para proteger a las células normales del efecto de algunos fármacos, como es el caso de gemtuzumab ozogamicina, en el que la eliminación del CD33 de los progenitores mieloides podría protegerlas del efecto del gemtuzumab⁴.

También resulta prometedor en el ámbito de las neoplasias con predisposición germinal, donde mutaciones puntuales conducen al desarrollo de una o más neoplasias, con períodos de latencia que permiten intervenciones preventivas, como es el caso de variantes germinales en *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2* y *DDX41*. En *DDX41*, por ejemplo, la penetrancia de neoplasias mieloides aumenta

con la edad, alcanzando cerca del 50% a lo largo de la vida. Esto también refuerza la necesidad de incorporar su pesquisa rutinaria a través de paneles multigénicos por secuenciación masiva en pacientes con neoplasias mieloides, para permitir el estudio a los familiares potencialmente portadores e intervenir precozmente.

Por otro lado, la implementación de la edición génica como terapia para enfermedades humanas enfrenta desafíos significativos que deben ser superados antes de su adopción generalizada. Uno de los principales obstáculos es el desarrollo de métodos de entrega seguros y eficientes de constructos genéticos a las células de los pacientes, como CRISPR-Cas9, que deben ingresar a las células diana sin generar toxicidad ni efectos inmunológicos severos⁵. En el enfoque *in vivo*, esto se complica por la baja eficiencia de transducción, la limitada capacidad de carga de vectores virales (como AAV), y el riesgo de respuestas inmunes adversas. El uso de alternativas a los vectores virales, como las nanopartículas lipídicas, es requerido. A su vez, el enfoque *ex vivo*, aunque más controlable, es costoso, complejo y limitado a ciertos tipos celulares. Además, la permanencia prolongada del editor genético en

la célula puede generar ediciones no deseadas fuera del sitio objetivo⁵.

Por último, la edición génica con CRISPR/Cas9 representa un desafío ético que no puede pasarse por alto. Al manipular el genoma humano, incluso con fines terapéuticos, se abren las puertas a tratar enfermedades o perfeccionar terapias, por ejemplo, frente al cáncer, pero también eventualmente a otros usos, como la mejora genética y riesgos que podrían comprometer la seguridad de quienes reciben el tratamiento. Estos y otros aspectos requieren regulación estricta y vigilancia clínica y científica⁶.

En síntesis, este caso representa un hito en la medicina traslacional, al demostrar que la edición génica *in vivo* puede ser segura y efectiva en humanos. Su potencial terapéutico se extiende a enfermedades prevalentes como el cáncer, donde CRISPR/Cas9 ya se aplica en modelos preclínicos y ensayos clínicos. En contextos como el chileno, con alta carga oncológica, estos avances abren oportunidades para terapias personalizadas. A la vez, plantean importantes desafíos éticos sobre los límites de la intervención genética, que deben formar parte del debate médico contemporáneo.

José Luis Briones-Martínez^{1,*}, Edgardo Rojas-Mancilla¹, Francisca Sánchez-Jorquera¹, Carolina Selman-Bravo¹.

*Correspondencia: José Luis Briones-Martínez / jose.briones@falp.org
José Manuel Infante 805. Santiago, Chile.

¹Unidad de Diagnóstico Laboratorio Clínico, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile.

Referencias

1. Musunuru K, Grandinette SA, Wang X, et al. Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med*. 2025; 392(22): 2235-2243. doi: 10.1056/NEJMoa2504747
2. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014; 346(6213): 1258096. doi: 10.1126/science.1258096
3. Chehelgerdi M, Chehelgerdi M, Khorramian-Chahfarokhi M, et al. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: Mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy [published correction appears in *Mol Cancer*. *Mol Cancer*. 2024; 23(1): 9. doi: 10.1186/s12943-023-01925-5
4. Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A. CRISPR/Cas9 for the treatment of haematological diseases: A journey from bacteria to the bedside. *Br J Haematol*. 2021; 192(1): 33-49. doi: 10.1111/bjh.16807
5. Volodina O, Smirnikhina S. The Future of Gene Therapy: A Review of In Vivo and Ex Vivo Delivery Methods for Genome Editing-Based Therapies. *Mol Biotechnol*. 2025; 67(2): 425-437. doi: 10.1007/s12033-024-01070-4
6. Gibelli F, Ricci G, Bailo P. Genome Editing in Medicine: A Scoping Review of Ethical, Bioethical, and Medico-Legal Implications. *J Law Med Ethics*. 2025; 53(1): 1-9. doi: 10.1017/jme.2025.48