EFECTOS DE LA EDICIÓN GENÉTICA DEL GEN IL2RG MEDIANTE CRISPR-CAS9 EN CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AL CROMOSOMA X

Gamboa Zapata Jorge Elías, Marín Basto Pablo Manuel, Sagols Tanoira Paolo Iosef

Universidad Marista de Mérida

CRISPR-Cas9, *IL2RG*, SCID-X1, linfocitos T, células NK

La inmunodeficiencia combinada grave ligada al X (SCID-X1) es un error innato de la inmunidad grave causado por variantes patogénicas del gen IL2RG, encargado de codificar la cadena gamma común (γc) de diversos receptores de citocinas esenciales para el desarrollo de linfocitos T y células natural killer (NK). Actualmente, el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) constituye una opción terapéutica estándar, aunque presenta limitaciones relacionadas con la disponibilidad de donantes y posibles complicaciones del trasplante. Esto demuestra la necesidad de desarrollar estrategias de corrección genética dirigida que permitan superar algunas limitaciones de las terapias existentes.[1] El objetivo de este trabajo fue analizar los resultados de la edición genética de IL2RG mediante CRISPR-Cas9/rAAV6, comparando las estrategias Cut-Site (CS) y Gene Replacement (GR), en términos de eficiencia de edición y recuperación de la diferenciación linfoide. Se realizó una revisión descriptiva de la literatura científica mediante una búsqueda en PubMed, considerando publicaciones entre 2016 y 2026. Se identificaron seis estudios potencialmente elegibles; tras aplicar los criterios de selección, se incluyó un estudio experimental.

Knop et al.[2] editaron células CD34+ mediante CRISPR-Cas9 y vectores rAAV6, utilizando reparación dirigida por homología (HDR). CS insertó ADNc corrector cerca del codón de inicio de IL2RG, conservando su promotor endógeno; GR reemplazó la región codificante y preservó mejor sus elementos reguladores. La eficiencia de HDR se evaluó mediante la expresión de tNGFR por citometría de flujo, observándose un 35 % de células tNGFR+ con CS frente al 2 % con GR. Tras enriquecer células tNGFR+ editadas mediante CS, se identificó integración específica en el 92 % de los alelos analizados. A los 14 días, las células editadas con ambas estrategias mostraron diferenciación hacia células pro-T, evidenciada por la expresión de CD5 y CD7, aunque GR presentó niveles inferiores de estos marcadores. Al día 28, las células corregidas derivadas de pacientes con SCID-X1 mostraron diferenciación fenotípica hacia linfocitos T, reflejada en la expresión de CD4 y CD3, a diferencia de las células no corregidas.[2]

Sin embargo, la toxicidad asociada a rAAV6 representa un desafío importante en la edición genética, debido a la activación de la respuesta al daño del ADN (DDR). Las células editadas mediante GR presentaron menor proliferación, posiblemente relacionada con el tamaño del vector donador, aproximadamente un 30 % mayor que el utilizado en CS. Los resultados mostraron una mayor eficiencia de CS en la corrección de IL2RG y la recuperación de la diferenciación linfoide tanto de linfocitos T como NK. No obstante, la disponibilidad limitada de células CD34+ de pacientes restringió la evaluación funcional de las poblaciones inmunitarias diferenciadas. Se requieren estudios adicionales sobre funcionalidad, seguridad y persistencia celular antes de su aplicación clínica.[2]

Referencias: **(1)** Allenspach EJ, Rawlings DJ, Petrovic A, Chen K. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Updated 2025 Dec 4. **(2)** Knop O, Ben Haim N, Kalter N, Rosenberg M, Breier D, Baider K, et al. Modeling and correction of SCID-X1 using CRISPR-Cas9 homology-directed repair in human HSPCs. Mol Ther Nucleic Acids. 2026;37(2):102941. doi:10.1016/j.omtn.2026.102941.