

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA TECNOLOGÍA MODERNA AL ALCANCE DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES INCURABLES: LA TERAPIA GÉNICA-CELULAR APLICADA AL SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

María Teresa Pinedo Acosta¹, Daniela Rodríguez Luna¹, Edgar Alberto Arellanos Ibarra¹, Daniela Michelle Mendoza Enriquez¹, Fernando Gómez Chávez^{2,4*}, María Dolores Correa Beltrán^{3*}

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México, EDOMEX, México.

²Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ENMyH – Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

³Dirección de Investigación y Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, CICSA, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México, EDOMEX, México.

⁴Instituto Politécnico Nacional, Maestría y Doctorado en Ciencia y Tecnología de Vacunas y Bioterapéuticos, Ciudad de México, México

*Autores de correspondencia correos E: dolores.correa@anahuac.mx, mariadol@yahoo.com y fgomezch@ipn.mx

*En memoria de Daniel Limón Pérez
Descansa en paz amigo, compañero, alumno*

RESUMEN

Hace algunas semanas se publicó en la revista Nature Medicine un artículo en el que se demuestra el éxito de la terapia-génica-celular (TGC) para el tratamiento de una enfermedad grave, el Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés), una Inmunodeficiencia Primaria o Error Innato de la Inmunidad, que se debe a una alteración de la hematopoyesis, que afecta la coagulación y las respuestas inmunes innata y adquirida (adaptativa). En este trabajo describimos la aportación de la tecnología molecular, celular e inmunológica para ofrecer esta terapia cuasi curativa, y para monitorear las funciones reestablecidas de las plaquetas y las células inmunes. Presentamos una breve descripción del WAS y de los resultados de la TGC en nueve pacientes reportados en el artículo mencionado y seguidos durante cuatro a nueve años. Un paciente murió, pero no como consecuencia del tratamiento. En los demás, la coagulación se restableció total o parcialmente, por lo que la trombocitopenia desapareció o mejoró notoriamente. Y en los ocho supervivientes se restauraron tanto el recuento de las células sanguíneas como sus funciones, incluyendo la producción de anticuerpos, la generación de un adecuado repertorio del gen del receptor específico del antígeno (TcR por sus siglas en

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia primaria, error innato de la inmunidad, trombocitopenia, terapia génica celular, transfección

inglés), y la formación de la sinapsis inmunológica. Finalmente, discutimos algunas perspectivas sobre la eficacia y seguridad de la TGC a largo plazo, las limitaciones y los posibles aspectos éticos a considerar en su empleo.

ABSTRACT

A few weeks ago, an article was published in the journal *Nature Medicine* demonstrating the success of cell-gene therapy (CGT) for the treatment of a serious disease, Wiskott Aldrich Syndrome. This is a Primary Immunodeficiency or Inborn Error of Immunity due to an alteration in hematopoiesis. This affects coagulation and innate and acquired (adaptive) immune responses. In this work, we describe the contribution of molecular, cellular, and immunological technology to offer this quasi-curative therapy, and to monitor the re-established functions of platelets and immune cells. We present a brief description of WAS and CGT outcomes in nine patients reported in the aforementioned article who were followed up for four to nine years. One patient died, but not as consequence of the treatment. In the others, coagulation was fully or partially restored, so thrombocytopenia disappeared or markedly improved. And in all eight survivors, both blood cell counts and functions, including antibody production, generation of an adequate TcR repertoire, and immune synapse formation, were restored. Finally, we discuss some perspectives on the long-term efficacy and safety of CGT, its limitations and possible ethical aspects to consider for its use.

KEY WORDS

Wiscott-Aldrich Syndrome, primary immunodeficiency, inborn error of immunity, thrombocytopenia, transfection

Introducción

En 1968, el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS por sus siglas en inglés) fue el primer Error Innato de la Inmunidad (EII o Inmunodeficiencia Primaria, IDP) curado mediante trasplante de donadores alogénicos de médula ósea (MO) o de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) (1,2). Hace pocos años este tratamiento se perfeccionó al utilizar la Terapia Génica Celular (TGC), que transformó el trasplante alogénico de células progenitoras (CPA) en uno autólogo, al usar CPH del propio paciente "corregidas" (3). En el estudio de Magnani y colaboradores, publicado en la revista *Nature Medicine* en 2022, se demuestra el éxito de la TGC en pacientes con WAS seguidos durante cuatro a nueve años (4).

El Síndrome de Wiskott-Aldrich es uno de los EIIs mejor conocidos, a pesar de ser heterogéneo. Esta enfermedad lleva el nombre de dos eminentes médicos, el doctor Alfred Wiskott quien en 1937 describió tres casos de hermanos con trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes de oído; y el Dr. Robert Aldrich quien

demonstró en 1960 que este síndrome es un problema genético ligado al cromosoma X, por lo que éste es un padecimiento extraordinariamente raro en mujeres. Debido a las características de la inmunodeficiencia subyacente, el WAS se añadió a la lista de IDPs (1).

Historia y fisiopatogenia del WAS

Este síndrome es un trastorno causado por mutaciones del gen *WAS*, el cual codifica para la proteína WASp, que tiene un papel importante en la regulación de la actina del citoesqueleto en las CPH (Fig. 1). Esta disfunción la heredan las células a las que da origen, es decir todas las células sanguíneas, con excepción de la *línea roja* (eritrocitos), por lo que afecta a las plaquetas y los leucocitos (Fig. 1) (1,2). Las CPH se caracterizan por la capacidad de autorrenovación a lo largo de la vida del individuo, y responden a señales generadas por el microambiente para satisfacer las necesidades de producción de diversos tipos de células. Las CPH son multipotenciales, es decir pueden generar linajes sanguíneos, como la línea roja y la línea blanca (Linfocitos B y T), y mieloides (neutrófilos,

basófilos/mastocitos, monocitos/macrófagos) y trombocítica (plaquetas). La gravedad de la enfermedad depende de los niveles residuales de expresión y la alteración de la forma y, por ende, la función de la WASp; pero en general, sin un tratamiento eficaz, tanto la calidad como la esperanza de vida de los pacientes son bajas (1,2,5). Al estar alterada la regulación del ensamblaje de las fibras de actina del citoesqueleto, muchas funciones celulares se

afectan, como la replicación celular -y por ende la producción de células hijas- o el movimiento de lisosomas, gránulos y vesículas secretoras. Por lo tanto, este defecto afecta tanto el número de leucocitos y plaquetas como sus funciones: la coagulación, la fagocitosis, la citólisis de células infectadas o tumorales, la producción de citocinas y de anticuerpos (IgM, IgG, IgA e IgE), e incluso la regulación de la respuesta inmunológica (Fig. 1) (1,2).

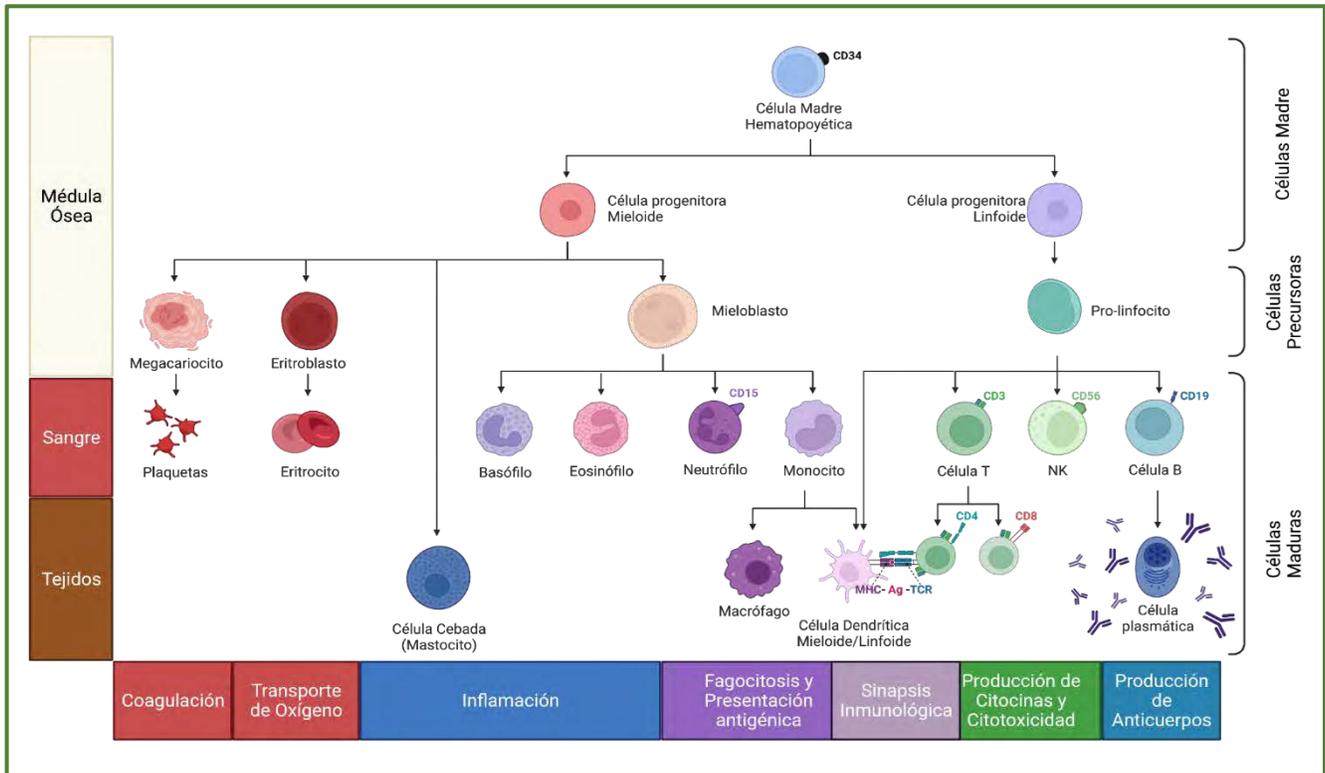


Figura 1. Hematopoyesis y funciones de las células sanguíneas. Las células progenitoras pluripotenciales (CPH, CD34+) se caracterizan por su capacidad de autorrenovación a lo largo de la vida del individuo, y responden a señales generadas por el cuerpo para satisfacer las necesidades de producción de diversos tipos de células sanguíneas. Las CPH dan origen a las líneas tromboide (plaquetas), roja o eritroide (glóbulos rojos o eritrocitos) y blanca (glóbulos blancos o leucocitos); a esta última pertenecen los linajes linfóide (células asesinas naturales o NKs, y linfocitos B y T) y mielóide (neutrófilos, basófilos/mastocitos, monocitos, células dendríticas /macrófagos). En la figura se señalan las células maduras que están en la sangre y en los tejidos, así como sus funciones y la “etiqueta” o grupo de designación (CD, del inglés Cluster Designation) de las células estudiadas en el artículo analizado.

Cuadro clínico y alteraciones de los parámetros de laboratorio

El síndrome de Wiskott Aldrich se puede manifestar de diferentes formas. Uno de los síntomas más comunes es la trombocitopenia, que se presenta en los primeros días de vida y consiste en sangrado prolongado del muñón umbilical, hematemesis, epistaxis y hematuria (1,2,5).

Importantes para el diagnóstico de la inmunodeficiencia que presentan los pacientes, son la falta de crecimiento y las infecciones recurrentes. Aproximadamente la mitad de los pacientes con el WAS presentan eczema durante el primer año de vida, que se acompaña de linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Las enfermedades autoinmunes se presentan en algunos pacientes con

manifestaciones como vasculitis, anemia hemolítica o enfermedad renal. Otro problema es la neoplasia maligna, que por lo general se presenta en hombres adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con el fenotipo clásico de WAS, quienes tienden a morir prematuramente.

TRATAMIENTO

Primeros tratamientos

El WAS es un problema grave, y antes del advenimiento del trasplante de médula ósea, no había opciones de tratamiento curativo (1,2,3). Algunas maniobras para alargar y mejorar la calidad de vida incluían la esplenectomía (resección del bazo) con el fin de evitar la destrucción de las plaquetas y otras células sanguíneas anormales debido a la falla celular generalizada. Actualmente sigue utilizándose, aunque con menor frecuencia. Además, se ofrecían otras maniobras de apoyo para tratar o prevenir complicaciones relacionadas con el WAS, como las infecciones o la respuesta autoinmune; están indicados los antibióticos profilácticos, la transfusión plaquetaria, la inmunoglobulina intravenosa y, en ocasiones, los medicamentos inmunosupresores para disminuir los problemas autoinmunes (1,2,3).

Trasplante de médula ósea y de células hematopoyéticas alogénicas

Los tratamientos más comunes actualmente para WAS son los trasplantes alogénicos de médula ósea (TMO) o de CPH (TCPH), de preferencia de un donante *haploide* para los antígenos de histocompatibilidad (HLA, de las siglas en inglés Histocompatibility Leucocyte Antigens). Cabe mencionar que los resultados posteriores al TCPH se ven influenciados por el nivel de injerto en cada caso, demostrando que el *quimerismo* de donantes mixtos se asocia a un mayor riesgo de una mala reconstitución inmunitaria y *de autoinmunidad*; entre el 10% y el 20% de los supervivientes a largo plazo presentan complicaciones autoinmunes activas, incluyendo la *enfermedad de injerto contra huésped* (GvHD, por sus siglas en inglés Graft versus Host Disease). Por otra parte, el injerto mieloide normalmente se encuentra debajo del 50% de los niveles óptimos, lo que repercute en la incidencia de infecciones durante un tiempo.

La terapia génica-celular

La TGC es una intervención terapéutica muy reciente; se basa en la transferencia de genes sanos al huésped que se encuentra enfermo. En el caso de enfermedades hemáticas, se usa la transfusión de CPH del propio paciente previa corrección del gen afectado (TCPH autólogo) (Fig. 2). Esto evita problemas relacionados con el TCPH haploide, como la mencionada GvHD. La corrección genética se lleva a cabo gracias a un vector. Algunos de los métodos mayormente utilizados son liposomas, CRISPR-CAS9, tecnología anti-sentido y transfección vírica. En el artículo presentado aquí, se reportaron los resultados de la TGC de nueve casos con WAS, que consistió en la transfección de las CPH aisladas de los propios pacientes, con un vector lentiviral que contiene el gen WAS sano y su posterior injerto de regreso (Fig. 2).

Efecto de la terapia génica-celular en los pacientes con WAS

Eficacia del injerto: grado de inserción del gen WAS-lentivirus en las células. Las células madre/progenitoras hematopoyéticas autólogas, se transfectaron por medio de un vector lentiviral auto-inactivante LV-w1.6 WASp; este injerto se recogió de sangre periférica movilizada o de médula ósea (Fig. 2A). Los resultados de la terapia se ven reflejados en el número de copias del (lenti)virus, o VCN, medido por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en las células progenitoras CD34+ y su progenie de leucocitos (Fig. 2B). En el estudio se encontró una mejoría en la morfología de estas células con aumento notable de su recuento en sangre, y buen progreso a lo largo de los 4-9 años de seguimiento.

Cambios en los parámetros celulares y bioquímicos

Cantidad de células sanguíneas. De acuerdo con los resultados de la citometría de flujo, la cantidad de linfocitos T (CD3+) tanto cooperadores (CD4+) como citotóxicos (CD8+) y B (CD19+) así como las células asesinas naturales (NK, CD56+) de los pacientes, aumentaron con el tiempo y lograron alcanzar valores normales, de acuerdo con la edad de los pacientes. En cuanto al recuento de las plaquetas, hubo una mejoría

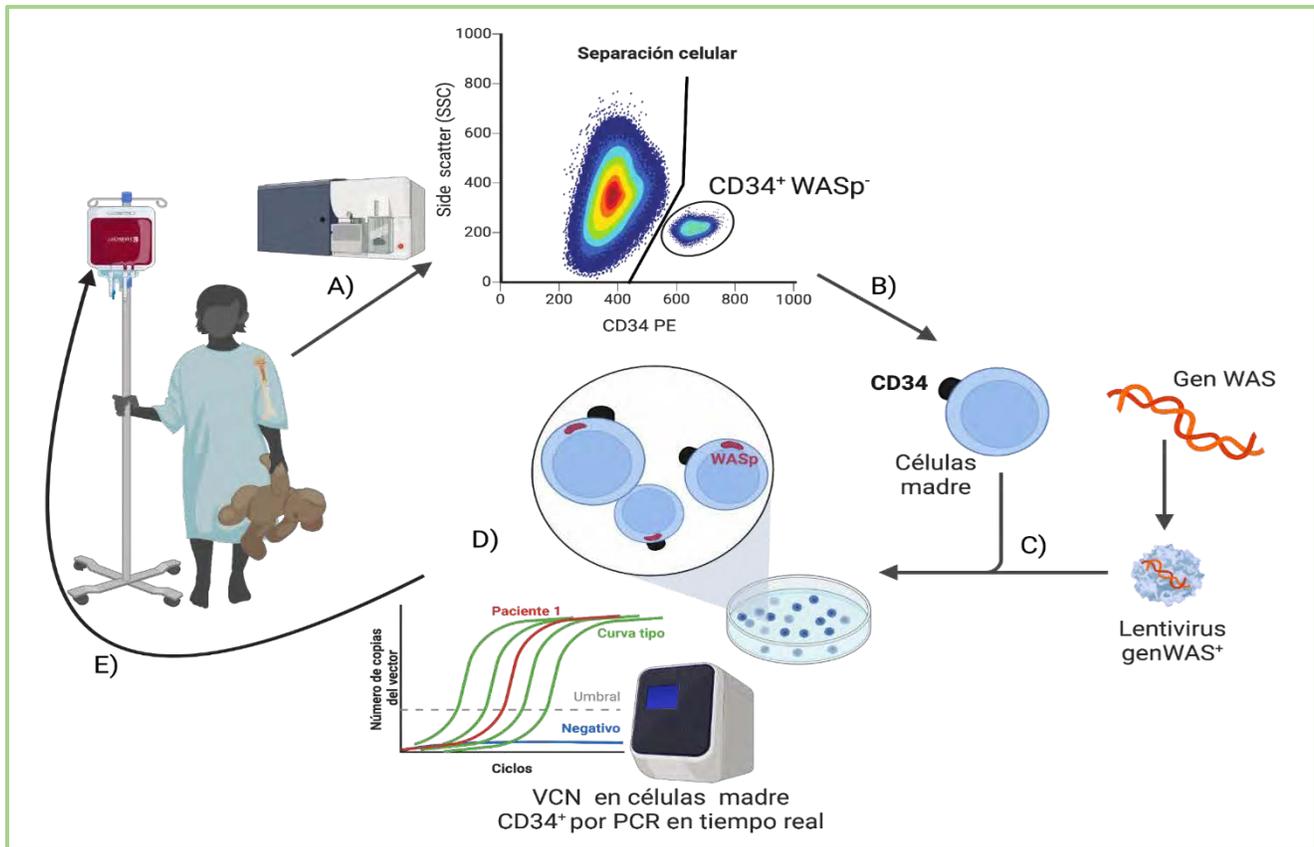


Figura 2. Tecnología de Terapia-Génica-Celular (TGC). La caricatura muestra un paciente con WAS, que presenta los signos y síntomas clásicos (trombocitopenia, infecciones, fiebre, y en ocasiones autoinmunidad) así como la estrategia general de la tecnología de la TGC. A: el paciente se opera para extraer las células de la médula ósea (MO), o se inocula con una citocina que “moviliza” a las CPH-CD34+ de la MO hacia la sangre. B: A partir de estas muestras, se aíslan las CPH-CD34+ por citometría de flujo. Esta técnica se basa en 3 sistemas: de fluidos, óptico y electrónico. Primero se inyecta la muestra dentro de una corriente de fluidos; las células se alinean por la presión de la muestra sobre la de los fluidos; el sistema óptico se compone de un rayo láser y filtros que iluminan célula por célula; la luz es detectada por un sensor que permite definir el tamaño y la granularidad de las células. Los sensores, además, detectan los fluorocromos, los cuales están unidos a anticuerpos monoclonales que identifican antígenos específicos de cada tipo celular (en este caso los CDs) y la WASp intracelular. El sistema electrónico convierte la señal luminosa (fotones) en electrónica (electrones), la cual es integrada por la computadora en gráficas de puntos o histogramas. C: Las CPH-CD34+ se transfectan con una porción de un lentivirus que contiene el gen sano para la WASp y se cultivan para que proliferen; D: El éxito de la transfección en cultivo y se monitorea determinando la cantidad de las células a las que dan origen las CPH-CD34+, verificando que tienen el gen WAS insertado, mediante la determinación del número de copias del lentivirus (VCN); esto se hace por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR por sus siglas en inglés), que se basa en la generación de millones de copias de un fragmento definido de un gen (en este caso del lentivirus) mediante polimerización del DNA; el termociclador en tiempo real detecta este aumento. E: Las células transfectadas expandidas se regresan al paciente por vía sanguínea, ya que ellas pueden encontrar la MO (*homing*) y establecerse como un *autoinjerto*. El monitoreo del éxito del injerto se realiza posteriormente por varias pruebas, incluidas la citometría de flujo y la qPCR empleadas para la TGC.

heterogénea entre casos: en dos de los pacientes la cantidad de plaquetas aumentó con el tiempo alcanzando más de 140,000 plaquetas/ μ L, mientras que en tres de ellos los valores se mantuvieron bajos, de 20,000 a 50,000 plaquetas/ μ L, y en dos aún menores (Fig. 2). Para es-

timar el porcentaje de plaquetas positivas para WASp y el nivel de expresión de ésta por plaqueta, se utilizó un ensayo de inmunofluorescencia (Fig. 3). La proporción de plaquetas WASp positivas osciló entre el 60% y el 84 % en los pacientes tratados con TGC, y entre el 16% y el

19 % en los no tratados, por lo que se puede concluir que esta intervención es benéfica y funcional (3).

Uno de los parámetros que mejoró especialmente fue la recuperación en el número de neutrófilos, más rápida que para otros tipos de

trasplante, sin la necesidad de administrar factor estimulante de granulocitos después del trasplante, como se hace en el TMO o el TCPHA. Esto es muy importante, pues los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre y representan una de las defensas innatas más potentes contra infecciones (5).

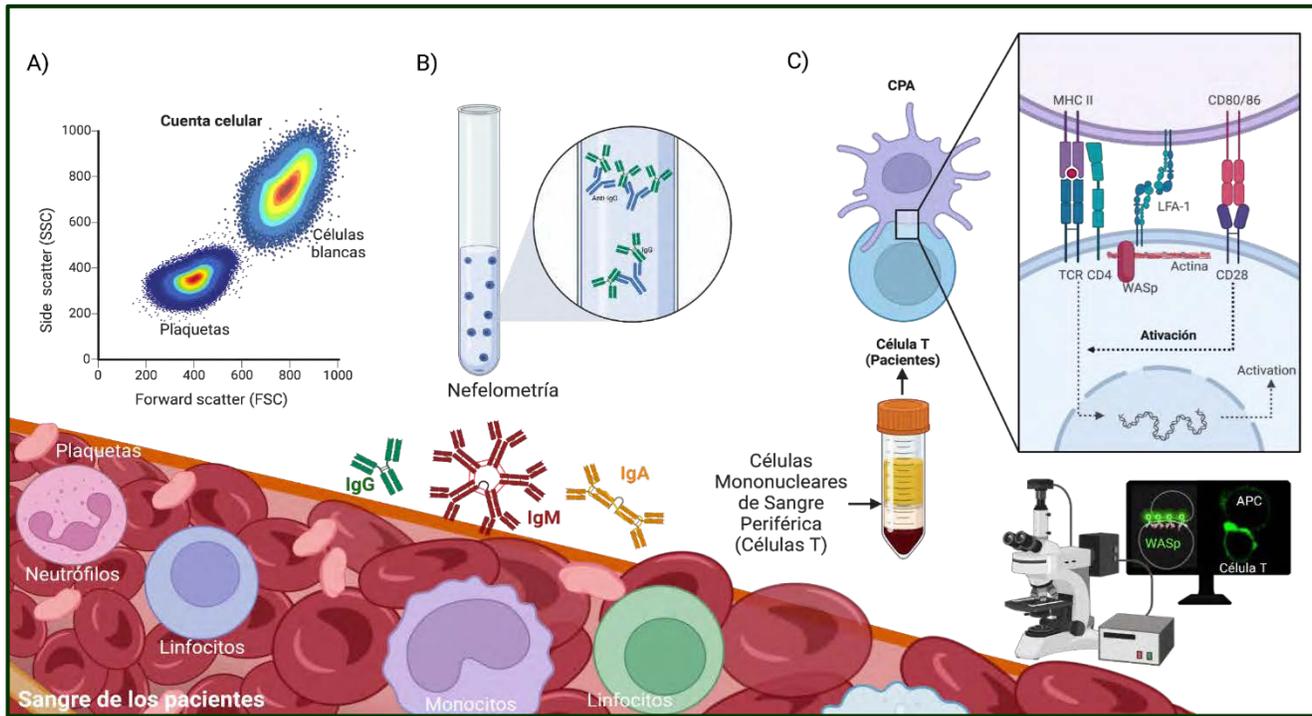


Figura 3. Recuperación numérica y funcional de células de la sangre. A) La recuperación de los diversos leucocitos (CD3+/CD4+/CD8+, CD19+, CD15+) y plaquetas, se monitorea por citometría de flujo; los CDs con anticuerpos monoclonales específicos teñidos con fluorocromos y las últimas por su forma y tamaño. B) Niveles inmunoglobulinas se determinan por nefelometría, que es una reacción de formación de complejos inmunes entre cada inmunoglobulina (por ejemplo, IgG) y un anticuerpo contra ella (anti-IgG) producido inmunizando algún animal (por ejemplo, un conejo); la reacción ocasiona que el líquido se vuelva turbio, y la turbidez es medida por un nefelómetro. C) La formación de la sinapsis inmunológica entre una célula presentadora de antígenos (como una célula dendrítica) y un linfocito T se analizó poniendo estos dos tipos celulares a interactuar y demostrando que en la interfase se pueden encontrar moléculas importantes para esta unión como la LFA-1; esto se lleva a cabo mediante inmunofluorescencia con anticuerpos específicos también marcados con fluorocromos; esto se registra en el microscopio confocal (figura inferior).

Expresión de la WASp. Gracias a la citometría de flujo y a la microscopía confocal con inmunofluorescencia se pudo observar la reconstitución de varias células, como los linfocitos T, incrementando su cantidad a valores normales y con la expresión de WASp en el citosol (Fig. 3). Por ejemplo, el enriquecimiento de linfocitos CD3+/Wasp+, ayudó a demostrar su proliferación, función y por ende la corrección genética.

Rearreglos de los genes variables de los receptores de linfocitos T. La maduración de las células T en el timo es crucial para su función, ya que en este órgano linfóide primario se lleva a cabo el arreglo de los segmentos génicos que dan origen a su receptor específico de antígeno, o TCR, por sus siglas en inglés (Fig. 4A y 4B). En este proceso se generan círculos de escisión (llamados sjTREC, ver Fig. 4C y 4D) y diferentes

secuencias génicas de las regiones variables del gen del TcR, de las cuales cada linfocito T maduro hereda sólo una, por lo que expresa un único tipo de TCR en su membrana. El repertorio es el número de TCRs diferentes que expresan todas las células T de un individuo en su conjunto; y un repertorio TCR más grande se considera una característica positiva, pues las células T podrían protegernos contra un mayor número de agentes infecciosos. Esta actividad funcional se determina mediante la secuenciación del gen que codifica para la cadena β del TCR (Fig. 4E). En el trabajo se encontró un número normal sjTRECs y un repertorio tan diverso como el de individuos sanos, lo que representa un éxito de la TGC.

Producción de inmunoglobulinas. Los linfocitos B (CD19+) dan origen a las inmunoglobulinas, las cuales son de cinco clases, IgM, IgG, IgA, IgE e IgD (Fig. 1) (5). Estas macromoléculas son ubicuas, aunque su concentración es mayor en el suero de la sangre y en las mucosas que en otras partes del cuerpo, y nos protegen de patógenos virales, bacterianos, parásitos y hongos, así como de cáncer; asimismo cooperan con el mantenimiento de la homeostasis al eliminar detritus celulares. Los pacientes con WAS (y otros EII) suelen carecer de Igs o producir niveles bajos (1). Los niveles de estas moléculas pueden determinarse por una técnica denominada nefelometría (Fig. 3B). Los niveles de IgG, IgA e IgM llegaron a niveles normales en los pacientes sometidos a TGC.

Formación de la "sinapsis inmunológica" (cooperación B-T). La TGC también restableció el proceso de sinapsis inmunológica en los pacientes tratados. Esta función inmunológica básica de comunicación entre el linfocito T y una célula presentadora de antígeno (CPA) fue demostrada a partir de la obtención de células mononucleares de sangre periférica de los pacientes tratados, su cultivo y posterior exposición a CPAs *in vitro*. Empleando anticuerpos específicos contra la actina, la WASp y la integrina LFA-1 -molécula de unión entre la célula presentadora de antígenos y el linfocito T- se demostró por microscopía confocal que las células T de los pacientes tratados podían modificar su citoesqueleto para interactuar directamente con la CPA, similar a las células de los sanos (Fig. 3). Este efecto fue notorio a los 55

meses post tratamiento, cuando las células T de los pacientes tratados ya presentaban una morfología normal, pues eran redondas y la WASp se localizó en el citoplasma.

Mejoría clínica

Tras la TGC se dio seguimiento clínico a los pacientes durante 4-9 años para observar la eficacia y los efectos adversos. Los resultados confirmaron que la mayoría de ellos presentaron mejoría y mantuvieron el injerto durante el seguimiento. Al comparar a los pacientes antes y después de la TGC, se observó que hubo una mejoría general notable, con excepción de un paciente, que falleció debido a complicaciones de la enfermedad durante la cirugía para tomar la muestra inicial. Gracias a este innovador tratamiento se obtuvieron buenos resultados en la tasa de supervivencia. Aunque los ocho pacientes mejoraron notablemente, se observó variabilidad, pues dos alcanzaron una mejoría total y seis parcial. Algunos casos pasaron de tener la afección en su grado más severo a no tenerla. Por otro lado, los pacientes que, previo a este tratamiento, presentaban micro-trombocitopenia severa asociada a episodios de hemorragias gastrointestinales y cerebrales, tuvieron repercusiones benéficas después de la TGC, pues disminuyeron los sangrados, volviéndose infrecuentes y de menor gravedad.

Ventajas y limitaciones de la TGC

La principal ventaja de la TGC es que combate los problemas de los pacientes a un nivel genético fundamental, y no es solamente un paliativo de síntomas y signos; esto no era posible anteriormente (4). El trasplante de MO y el de CPA también resuelven estos problemas, al menos parcialmente, pero la ventaja de la TGC sobre éstos es la tasa de éxito, la cual es alta sin importar la edad o el sexo del paciente, sobre todo por el riesgo que las primeras implican, el más importante, la GvHD, que puede ser incluso mortal. Además, se identificó que no hubo retardo de recuperación de neutrófilos, fenómeno común en las terapias con MO de CPA, cuya consecuencia es que los pacientes no pueden defenderse de infecciones y pueden morir debido a esto. Los pacientes sometidos a trasplante de MO o de CPA tienen una esperanza

de vida de entre 20 y 30 años; con la TGC ésta aumentó a la de una persona sana.

La TGC tiene algunos inconvenientes, los más importantes son su alto costo y la necesidad de que sea hecha en un hospital de tercer nivel de atención, que cuente con la tecnología y el

personal altamente especializado para llevar a cabo los procedimientos de laboratorio sofisticados -particularmente la transfección génica- y para atender pacientes con inmunodeficiencias. Actualmente, éstas son limitaciones importantes, incluso en países desarrollados

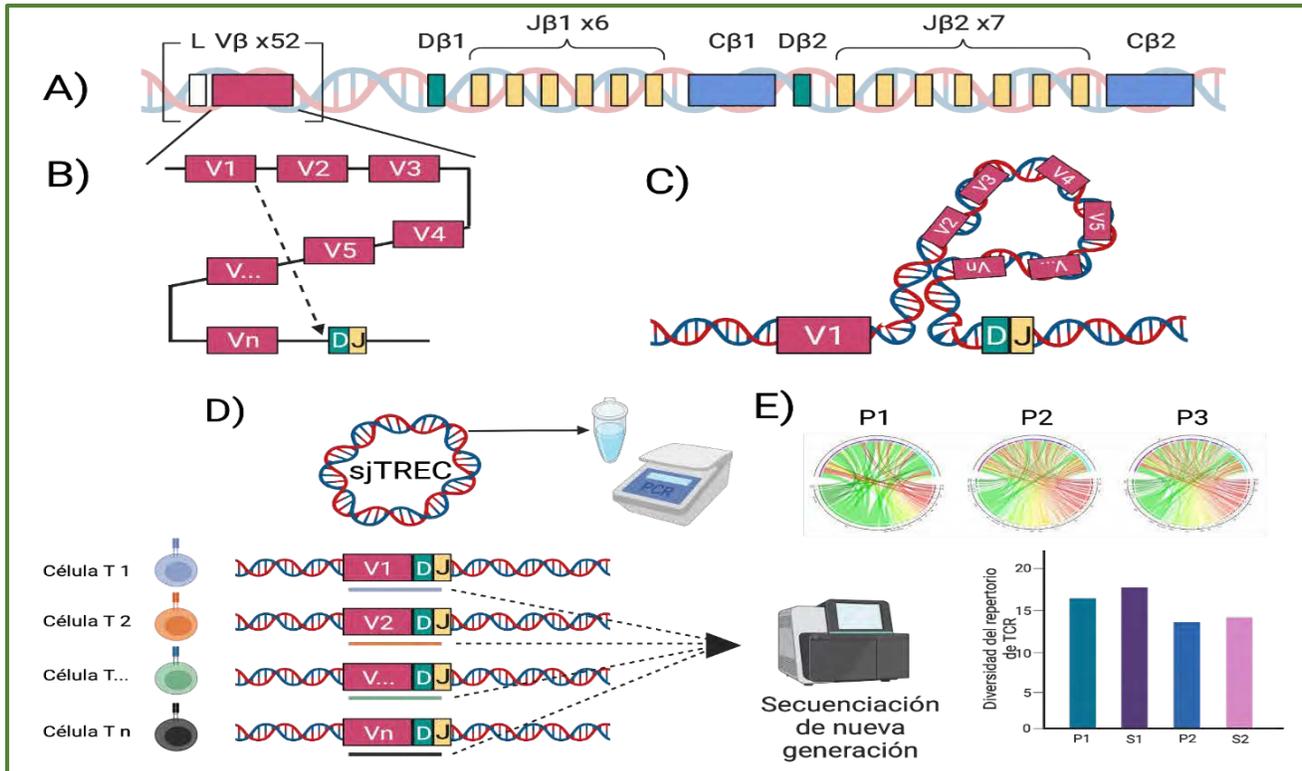


Figura 4. Maduración de los linfocitos T y generación del repertorio del receptor del linfocito T (TCR). A) Representación esquemática de los segmentos génicos de cadena β del TCR. B) Durante la maduración en el timo, las células T sufren una reorganización genética que conduce a la generación y selección de segmentos VDJ que estén en marco de lectura para transcribir y traducir la cadena β del TCR. C) Este proceso genera asas de DNA no empleado en el arreglo del gen de cadena β . D) Estas asas son cortadas y dan origen a los círculos de escisión de las señales de unión del receptor de células T (sjTREC), los cuales pueden ser cuantificados mediante qPCR. E) La variabilidad del repertorio de TCR se analiza mediante secuenciación de nueva generación, lo que permite determinar el número de clonas distintas (gráfico de barras) y las uniones de distintos segmentos V con diferentes segmentos D (o D con J), lo que se representa mediante gráficos de "circo" (P1, P2 y P3). V β , regiones variables; D β , regiones de diversidad; J β , regiones de unión; y C β , regiones constantes de los segmentos génicos que codifican para la cadena β del TCR.

Conclusiones y perspectivas

La edición genética con la tecnología actual es una poderosa herramienta que abre la posibilidad del desarrollo de terapias que tienen un alto porcentaje de éxito, permitiendo tratar enfermedades que hasta hace poco solo eran manejadas con paliativos o con procedimientos poco efectivos. Pero este tipo de terapia tiene restricciones. Se debe recordar que las proteínas, que son los productos de los genes, son pleiotrópicas,

y por lo tanto pueden tener diferentes efectos sobre células o tejidos distintos; por lo tanto, se requieren más estudios de seguimiento para definir posibles efectos secundarios, tanto benéficos, como aquellos que puedan comprometer la salud o la vida. En el caso que nos ocupa, la enfermedad se debe a un defecto monogénico; es decir, es ocasionada por un error en un solo gen, el WAS, que se expresa en ciertos tipos celulares. Las enfermedades monogénicas en las que se afectan varios órganos o tejidos,

las poligénicas, y aquellas en las que la exposición a factores externos juega un papel importante, pueden no beneficiarse tanto de este tipo de tratamientos.

El desarrollo de la tecnología médica es una de las áreas de mayor crecimiento a nivel mundial; por ello, en el futuro no lejano se pueden prever

intervenciones como la transferencia de segmentos completos de cromosomas, o -más pronto- corregir defectos monogénicos que afectan diversos órganos *in utero*, o incluso pre-gestacionalmente, previniendo así el desarrollo de problemas después del nacimiento. 

REFERENCIAS

1. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(1): 84-90.
2. Blancas-Galicia L, Escamilla-Quiroz C, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome De Wiskott- Aldrich. Revisión actualizada, *Rev Alergia Mex*. 2011; 58(4):213-218
3. Cavazzana M, Thrasher A. (2022). Gene therapy for Whiskott-Aldrich syndrome: The latest news, *Clin Transl Med*. 2022; 12(4): e815.
4. Magnani A, Semeraro M, Adam F, Booth C, Dupré L, Morris EC, Gabrion A, Roudaut C, Borgel D, Toubert A, Clave E, Abdo C, Gorochov G, Petermann R, Guiot M, Miyara M, Moshous D, Magrin E, Denis A, Suarez F, Lagresle C, Roche AM, Everett J, Trinquand Az, Guisset M, Bayford JX, Hacein-Bey-Abina S, Kauskot A, Elfeky R, Rivat C, Abbas S, Gaspar HB, Macintyre E, Picard C, Bushman FD, Galy A, Fischer A, Six E, Thrasher AJ, Cavazzana M. (2022). Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Nature Med*. 2022; 28(1): 71-80.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10a ed. Elsevier Health Sciences; 2022.