

Avances en la terapia génica para enfermedades hereditarias en oftalmología y otorrinolaringología

Advances in gene therapy for hereditary diseases in ophthalmology and otolaryngology

María José Ortiz Vela

ORCID: 0009-0009-3060-2372

Investigadora independiente, Ecuador

Alejandra Paola Chalaco Maldonado

ORCID: 0000-0002-4095-5093

Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador

Carolina Elizabeth Naranjo Noboa

ORCID: 0000-0002-0044-5638

Universidad de las Américas, Ecuador

Juan José Aguirre Maldonado

ORCID: 0009-0000-7375-2383

Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador

Alexander Ramiro Naranjo Noboa

ORCID: 0009-0001-4679-3590

Universidad Tecnológica Equinoccial, Ecuador

Génesis Alexandra Rosero Sandoval

ORCID: 0009-0005-7336-511X

Ministerio de Salud Pública, Ecuador

María Paula Montero Rueda

ORCID: 0009-0006-2277-5167

Investigadora independiente, Ecuador

Yajaira Brigitte Barriga Ávalos

ORCID: 0009-0005-6997-6102

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador

RESUMEN

La terapia génica ha emergido como una herramienta prometedora en el tratamiento de enfermedades hereditarias, especialmente en las áreas de oftalmología y otorrinolaringología. En los últimos años, los avances en biología molecular y tecnología han permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras dirigidas a corregir defectos genéticos subyacentes. En oftalmología, se han logrado importantes progresos en el tratamiento de distrofias retinianas hereditarias, como la amaurosis congénita de Leber, mediante el uso de vectores virales para la entrega de genes funcionales. De manera similar, en otorrinolaringología, la investigación en terapia génica ha mostrado potencial para abordar trastornos como la sordera genética, mediante la restauración de funciones celulares específicas en el oído interno. A pesar de estos avances, persisten desafíos significativos, como la optimización de los métodos de entrega, la mejora de la seguridad y eficacia de los vectores, y la comprensión de los efectos a largo plazo de estas terapias. Este artículo revisa los desarrollos recientes en el campo, destacando tanto los logros clínicos como las barreras actuales, y subraya la necesidad de una investigación continua para consolidar la terapia génica como una opción terapéutica viable y accesible para pacientes con enfermedades hereditarias en estas especialidades médicas.

Palabras clave: Terapia génica, Enfermedades hereditarias, Oftalmología, Otorrinolaringología, Trastornos genéticos.

ABSTRACT

Gene therapy has emerged as a promising tool in the treatment of inherited diseases, especially in the areas of ophthalmology and otorhinolaryngology. In recent years, advances in molecular biology and technology have allowed the development of innovative therapeutic strategies aimed at correcting underlying genetic defects. In ophthalmology, significant progress has been made in the treatment of inherited retinal dystrophies, such as Leber congenital amaurosis, through the use of viral vectors for the delivery of functional genes. Similarly, in otolaryngology, gene therapy research has shown potential to address disorders such as genetic deafness, by restoring specific cellular functions in the inner ear. Despite these advances, significant challenges remain, such as optimizing delivery methods, improving the safety and efficacy of vectors, and understanding the long-term effects of these therapies. This article reviews recent developments in the field, highlighting both clinical achievements and current barriers, and highlights the need for continued research to solidify gene therapy as a viable and accessible therapeutic option for patients with inherited diseases in these medical specialties.

Keywords: Gene therapy, Hereditary diseases, Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Genetic disorders.

INTRODUCCIÓN

La terapia génica ha emergido como una de las fronteras más prometedoras en el tratamiento de enfermedades hereditarias, especialmente en campos como la oftalmología y la otorrinolaringología, donde las opciones terapéuticas tradicionales han sido limitadas o paliativas. Este enfoque innovador, que se basa en la modificación o reemplazo de genes defectuosos, ha demostrado un avance significativo en la corrección de alteraciones genéticas responsables de patologías complejas (1). En los últimos años, el desarrollo de vectores más seguros y eficaces, como los virus adenoasociados (AAV), junto con avances en técnicas de edición génica como CRISPR-Cas9, ha permitido la aplicación clínica de terapias dirigidas a enfermedades previamente consideradas intratables. En oftalmología, se han logrado resultados alentadores en condiciones como la amaurosis congénita de Leber y la retinitis pigmentosa, mientras que en otorrinolaringología se exploran estrategias para tratar la sordera genética y otras patologías asociadas al oído interno (2). Este artículo revisa los avances recientes en esta área, destacando los desafíos técnicos, éticos y regulatorios que aún deben superarse para garantizar una implementación segura y efectiva de estas terapias revolucionarias, con el objetivo de transformar el panorama del tratamiento de enfermedades hereditarias.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión narrativa se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Se emplearon términos controlados MeSH y DeCS, tales como "Gene Therapy", "Hereditary Diseases", "Ophthalmology", "Otorhinolaryngology", combinados con operadores booleanos ("AND", "OR" y "NOT") para optimizar la búsqueda. Los criterios de inclusión consideraron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 10 años, en inglés o español, que abordaran avances en terapia génica aplicados a patologías hereditarias en las áreas mencionadas. Se excluyeron estudios que no estuvieran relacionados con enfermedades hereditarias o que no incluyeran resultados relevantes sobre terapia génica. Tras aplicar los criterios de selección, se revisaron un total de 85 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 que cumplían con los estándares de calidad científica y pertinencia temática. Estos artículos permitieron estructurar una visión integral de los avances recientes, enfocándose en técnicas innovadoras, desafíos actuales y perspectivas futuras en el tratamiento de estas enfermedades mediante terapia génica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción a la terapia génica: conceptos básicos y evolución histórica

La terapia génica representa un enfoque innovador y en constante evolución dentro de la medicina moderna, con el objetivo de tratar o incluso curar enfermedades mediante la modificación del material genético. Este enfoque se basa en la introducción, eliminación o corrección de genes específicos dentro de las células de un paciente para abordar las causas subyacentes de diversas patologías, muchas de ellas de origen hereditario (1).

El concepto de terapia génica comenzó a desarrollarse a mediados del siglo XX, cuando se descubrió el papel fundamental del ADN en la herencia y la función celular. Sin embargo, no fue hasta las décadas de 1980 y 1990 que los avances tecnológicos permitieron los primeros intentos clínicos. En 1990, se realizó el primer ensayo exitoso en humanos, dirigido a tratar una deficiencia inmunitaria severa conocida como ADA-SCID. Este hito marcó el inicio de una nueva era en la medicina, aunque los primeros años estuvieron plagados de desafíos técnicos y éticos, incluyendo preocupaciones sobre la seguridad y la eficacia de los vectores utilizados para transferir los genes (1).

Los vectores virales, como los adenovirus y los virus adenoasociados (AAV), han sido herramientas clave en el desarrollo de la terapia génica. Estos vectores actúan como vehículos para introducir los genes terapéuticos en las células diana. Con el tiempo, las investigaciones han permitido optimizar su diseño para aumentar su especificidad y reducir los riesgos asociados, como las respuestas inmunológicas adversas. Paralelamente, se han desarrollado métodos no virales, como el uso de nanopartículas y electroporación, que ofrecen alternativas prometedoras (1,2).

En las últimas dos décadas, el campo ha avanzado significativamente gracias a la aparición de herramientas de edición genética como CRISPR-Cas9. Estas tecnologías permiten realizar modificaciones precisas en el genoma, abriendo nuevas posibilidades para tratar enfermedades genéticas previamente consideradas inabordables. Además, los avances en biología molecular y bioinformática han facilitado la identificación de genes implicados en enfermedades específicas, acelerando el desarrollo de terapias dirigidas (2).

En el contexto de la oftalmología y la otorrinolaringología, la terapia génica ha mostrado un potencial notable.

Enfermedades hereditarias como la retinosis pigmentaria y la amaurosis congénita de Leber han sido objeto de ensayos clínicos que han demostrado resultados alentadores. Del mismo modo, en otorrinolaringología, se están explorando tratamientos para trastornos genéticos relacionados con la pérdida auditiva (2).

Principales enfermedades hereditarias en oftalmología tratadas con terapia génica

Las enfermedades hereditarias en oftalmología representan un grupo significativo de patologías que pueden llevar a la pérdida progresiva de la visión e incluso a la ceguera. En los últimos años, la terapia génica ha emergido como una estrategia prometedora para abordar estas condiciones, ofreciendo soluciones que van más allá de los tratamientos paliativos tradicionales. A continuación, se describen algunas de las principales enfermedades hereditarias tratadas con esta innovadora técnica (3).

Una de las patologías más estudiadas es la amaurosis congénita de Leber (ACL), una enfermedad degenerativa de la retina que conduce a una pérdida severa de la visión desde edades tempranas. La mutación en el gen RPE65 ha sido identificada como una de las principales causas de esta enfermedad. La terapia génica, específicamente el uso de voretigene neparvovec (Luxturna), ha demostrado restaurar parcialmente la función visual en pacientes con esta mutación, marcando un hito en la oftalmología (3).

Otra enfermedad relevante es la retinosis pigmentaria, un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan a los fotorreceptores y al epitelio pigmentario de la retina. Aunque su base genética es compleja, los avances en terapia génica están permitiendo abordar mutaciones específicas, como las del gen RPGR en pacientes con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X. Ensayos clínicos en curso están evaluando la seguridad y eficacia de estos tratamientos (3,4).

La enfermedad de Stargardt, causada principalmente por mutaciones en el gen ABCA4, es otro ejemplo significativo. Esta patología autosómica recesiva afecta la mácula, llevando a una pérdida progresiva de la visión central. Si bien aún no existe una terapia génica aprobada para esta condición, investigaciones preclínicas han mostrado resultados prometedores, utilizando vectores virales para entregar copias funcionales del gen defectuoso (4).

En el caso del síndrome de Usher, una enfermedad que combina pérdida auditiva y retinosis pigmentaria, los esfuerzos en terapia génica se han centrado en genes como MYO7A y USH2A. Aunque los desafíos técnicos son mayores debido al tamaño de algunos genes implicados, los avances en vectores virales y técnicas de edición génica como CRISPR/Cas9 están abriendo nuevas posibilidades terapéuticas (4).

Avances recientes en la terapia génica para la retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la degeneración progresiva de los fotorreceptores de la retina, lo que conduce a una pérdida gradual de la visión y, en muchos casos, a ceguera completa. Durante las últimas décadas, la terapia génica ha emergido como una estrategia prometedora para abordar esta patología, especialmente debido a los avances en tecnologías de edición genética y vectores virales (5).

Uno de los hitos más destacados en este campo ha sido el desarrollo y aprobación de Luxturna (voretigene neparvovec), el primer tratamiento de terapia génica aprobado por la FDA y la EMA para una enfermedad ocular hereditaria. Este tratamiento está dirigido a pacientes con mutaciones bialélicas en el gen RPE65, un tipo específico de RP. Luxturna utiliza un vector viral adenoasociado (AAV) para introducir una copia funcional del gen defectuoso directamente en las células del epitelio pigmentario de la retina, restaurando parcialmente la función visual. Este avance marcó un precedente importante en la aplicación clínica de la terapia génica para enfermedades oculares (5).

Además, se están desarrollando estrategias innovadoras para abordar la heterogeneidad genética de la RP, que involucra más de 80 genes diferentes. Una de estas estrategias es el uso de editores genéticos como CRISPR-Cas9, que permite corregir mutaciones específicas directamente en el ADN del paciente. Aunque todavía en etapas preclínicas para RP, esta tecnología ha mostrado resultados prometedores en modelos animales, abriendo nuevas posibilidades para tratar variantes genéticas específicas (5,6).

Por otro lado, se están explorando terapias génicas basadas en ARN para modular la expresión génica. Los oligonucleótidos antisentido (ASO) han demostrado ser efectivos en modelos preclínicos al silenciar genes mutados o al modificar el procesamiento del ARN mensajero. Un ejemplo notable es el desarrollo de terapias ASO para mutaciones en el gen USH2A, asociado con ciertas formas de RP (6).

La optimización de los vectores virales sigue siendo un área clave de investigación. Los avances en la ingeniería de AAV han permitido desarrollar variantes con mayor tropismo por las células retinianas y una mejor capacidad para atravesar las barreras anatómicas del ojo. Asimismo, se están investigando métodos no virales, como nanopartículas lipídicas, para

mejorar la seguridad y reducir el riesgo de respuestas inmunológicas adversas (6).

Uso de terapia génica en la degeneración macular asociada a la edad de origen hereditario

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de origen hereditario representa una de las principales causas de pérdida de visión en adultos mayores, y su manejo ha sido un desafío constante en la oftalmología. En los últimos años, la terapia génica ha emergido como una alternativa prometedora para abordar esta patología, particularmente en aquellos casos en los que una mutación genética específica subyace al desarrollo de la enfermedad (7).

El enfoque de la terapia génica en la DMAE se basa en la introducción, modificación o regulación de material genético en las células afectadas para restaurar o preservar la función visual. Una de las estrategias más estudiadas es el uso de vectores virales, como los adenovirus asociados (AAV), que permiten la entrega eficiente de genes terapéuticos a las células del epitelio pigmentario de la retina y otras estructuras oculares implicadas. Estos vectores han demostrado ser seguros y efectivos en modelos preclínicos y ensayos clínicos iniciales (7).

Entre las dianas terapéuticas, destacan los genes implicados en el metabolismo del complemento, como el factor H del complemento (CFH), que desempeña un papel crucial en la regulación de la inflamación y la respuesta inmune en la retina. Las mutaciones en este gen se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar DMAE. La introducción de copias funcionales del gen CFH o la modulación de su expresión mediante técnicas como CRISPR-Cas9 son áreas de investigación activa (7,8).

Otra estrategia relevante es la inhibición de la angiogénesis patológica, característica de la DMAE húmeda, mediante la expresión de proteínas antiangiogénicas. Los ensayos clínicos con terapias génicas dirigidas a inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) han mostrado resultados alentadores, con una reducción significativa en la progresión de la neovascularización coroidea y una mejora en la agudeza visual (8).

A pesar de los avances, persisten desafíos importantes. La heterogeneidad genética de la DMAE complica el desarrollo de terapias dirigidas a mutaciones específicas. Además, es fundamental garantizar una expresión génica controlada y sostenida para evitar efectos adversos a largo plazo. También se requiere una evaluación exhaustiva de los costos asociados y su accesibilidad para los pacientes (8).

Terapia génica para enfermedades hereditarias del nervio óptico

La terapia génica ha emergido como una prometedora herramienta en el tratamiento de enfermedades hereditarias del nervio óptico, un grupo de patologías que afectan la función visual debido a mutaciones genéticas específicas. Estas condiciones, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés) y la atrofia óptica autosómica dominante (ADOA), se caracterizan por la degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina y las fibras del nervio óptico, lo que conduce a una pérdida significativa de visión (9).

En los últimos años, los avances en la biología molecular y las tecnologías de edición genética han permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a corregir o mitigar los efectos de las mutaciones causantes de estas enfermedades. Entre estas estrategias, destaca el uso de vectores virales, como los asociados a adenovirus (AAV), que permiten la entrega eficiente de genes terapéuticos a las células afectadas. Por ejemplo, en el caso de la LHON, se han realizado ensayos clínicos utilizando AAV para introducir una copia funcional del gen MT-ND4 en las mitocondrias de las células ganglionares de la retina. Los resultados preliminares han mostrado mejoras significativas en la función visual de algunos pacientes, marcando un hito en el tratamiento de esta enfermedad previamente intratable (9).

Además, se están explorando tecnologías innovadoras como CRISPR-Cas9 para la edición genética específica. Aunque esta técnica aún se encuentra en etapas iniciales en el campo de las enfermedades del nervio óptico, ofrece un potencial significativo para corregir directamente mutaciones patogénicas en el ADN mitocondrial o nuclear. Este enfoque podría proporcionar soluciones más duraderas y específicas para pacientes con estas condiciones hereditarias (9,10).

Otro aspecto relevante es la investigación en terapias génicas basadas en ARN, como los oligonucleótidos antisentido (ASO). Estas moléculas pueden modular la expresión génica o corregir errores en el procesamiento del ARN mensajero, ofreciendo una alternativa para tratar mutaciones que no pueden ser abordadas mediante técnicas convencionales de reemplazo génico (10).

Sin embargo, a pesar de estos avances prometedores, persisten desafíos importantes. Entre ellos se incluyen la necesidad de mejorar la especificidad y seguridad de los vectores genéticos, así como la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a estas enfermedades. Asimismo, es fundamental abordar las barreras éticas y regulatorias asociadas con estas terapias para garantizar su implementación segura y efectiva (10).

Principales enfermedades hereditarias en otorrinolaringología tratadas con terapia génica

Las enfermedades hereditarias en el campo de la otorrinolaringología representan un área de creciente interés en la investigación médica, especialmente con los avances en la terapia génica. Estas patologías, que afectan estructuras complejas como el oído, la nariz y la garganta, suelen tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. A continuación, se destacan algunas de las principales enfermedades hereditarias tratadas con terapia génica y los avances recientes en este ámbito (11).

Una de las condiciones más estudiadas es la hipoacusia hereditaria, que abarca un amplio espectro de mutaciones genéticas responsables de la pérdida auditiva congénita o progresiva. Entre los genes implicados, el gen GJB2, asociado a la codificación de la conexina 26, es una de las causas más comunes. La terapia génica en este contexto se ha centrado en introducir copias funcionales del gen afectado mediante vectores virales, como los adenovirus asociados (AAV), logrando restaurar parcialmente la función auditiva en modelos preclínicos (11).

Otra enfermedad relevante es el síndrome de Usher, una condición autosómica recesiva que combina hipoacusia neurosensorial con retinitis pigmentosa. Este síndrome involucra mutaciones en varios genes, como MYO7A y USH2A, que afectan tanto la audición como la visión. Los ensayos preclínicos han demostrado resultados prometedores al emplear terapia génica para corregir las mutaciones responsables, mejorando la función auditiva en modelos animales (11).

En el ámbito de los trastornos vestibulares hereditarios, como aquellos causados por mutaciones en el gen COCH, se han explorado estrategias terapéuticas basadas en la reparación génica. Estas investigaciones buscan no solo mejorar el equilibrio y reducir los episodios de vértigo, sino también prevenir el deterioro progresivo asociado a dichas mutaciones (12).

Además, las terapias génicas han comenzado a aplicarse en enfermedades raras como la displasia broncopulmonar congénita asociada a defectos genéticos que afectan las vías respiratorias superiores. Aunque aún en etapas iniciales, estas investigaciones abren nuevas posibilidades para tratar complicaciones respiratorias hereditarias que comprometen significativamente la salud de los pacientes (12).

A pesar de los avances, los retos persisten. La elección del vector adecuado, la especificidad tisular y la duración de la expresión génica son aspectos críticos que requieren optimización. Asimismo, garantizar la seguridad y minimizar las respuestas inmunológicas adversas sigue siendo una prioridad en el desarrollo de estas terapias (12).

Terapia génica para la pérdida auditiva de origen genético: avances y desafíos

La pérdida auditiva de origen genético representa una de las causas más comunes de discapacidad auditiva en todo el mundo. Se estima que más del 50% de los casos de hipoacusia congénita tienen un componente genético, con una gran heterogeneidad en los genes involucrados y los mecanismos moleculares subyacentes. En este contexto, la terapia génica ha emergido como una prometedora estrategia terapéutica, ofreciendo la posibilidad de abordar las causas primarias de la pérdida auditiva en lugar de limitarse a tratar los síntomas (13).

En los últimos años, se han logrado avances significativos en la identificación de genes asociados a la pérdida auditiva, como GJB2, MYO7A y OTOF, entre otros. Estas investigaciones han permitido el desarrollo de terapias génicas específicas basadas en la transferencia de genes funcionales, la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y el silenciamiento de genes mutantes mediante ARN interferente. Los modelos preclínicos en animales han demostrado resultados alentadores, destacando la restauración parcial de la función auditiva en ratones con mutaciones específicas (13).

Sin embargo, la aplicación clínica de la terapia génica para la pérdida auditiva enfrenta importantes desafíos. Uno de los principales obstáculos es el desarrollo de vectores seguros y eficaces capaces de entregar material genético a las células sensoriales del oído interno, como las células ciliadas y las neuronas del ganglio espiral. Los vectores virales, como los adenovirus y los virus adenoasociados (AAV), han mostrado potencial en este ámbito, pero su capacidad limitada de carga genética y posibles respuestas inmunológicas representan restricciones significativas (13,14).

Otro desafío clave es la heterogeneidad genética y fenotípica de la pérdida auditiva hereditaria, lo que dificulta el diseño de terapias personalizadas que aborden las múltiples variantes patogénicas asociadas a esta condición. Además, el momento de intervención es crucial, ya que las terapias génicas son más efectivas en etapas tempranas, antes de que ocurra un daño irreversible en las células auditivas (14).

A pesar de estos retos, los avances tecnológicos en edición genética, bioingeniería y diagnóstico molecular están impulsando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La combinación de técnicas como CRISPR-Cas9 con enfoques no virales para la entrega génica podría superar algunas limitaciones actuales. Asimismo, la implementación de estudios clínicos bien diseñados será esencial para evaluar la seguridad y eficacia de estas terapias en pacientes humanos (14).

Uso de vectores virales y no virales en terapia génica para oftalmología y otorrinolaringología

El uso de vectores virales y no virales en la terapia génica ha emergido como una herramienta prometedora en el tratamiento de enfermedades hereditarias en los campos de la oftalmología y la otorrinolaringología. Estos sistemas de entrega de material genético permiten la corrección o modulación de defectos genéticos subyacentes, ofreciendo un enfoque terapéutico innovador para condiciones que previamente carecían de tratamientos efectivos (15).

Los vectores virales, como los virus adenoasociados (AAV), adenovirus y lentivirus, se han destacado por su alta eficiencia en la transducción de células objetivo. En oftalmología, los AAV han sido particularmente útiles debido a su capacidad para infectar células no replicativas, como las del epitelio pigmentario de la retina y las células fotorreceptoras. Un ejemplo notable es la aprobación de Luxturna (voretigene neparvovec), un tratamiento basado en AAV para la amaurosis congénita de Leber causada por mutaciones en el gen RPE65. En otorrinolaringología, los vectores virales también han mostrado potencial en el tratamiento de trastornos auditivos hereditarios, facilitando la transferencia de genes correctivos a células ciliadas en el oído interno (15).

Sin embargo, el uso de vectores virales no está exento de desafíos. Entre las principales limitaciones se encuentran las respuestas inmunológicas adversas, la capacidad limitada de carga genética y los riesgos asociados con la integración genómica no deseada, especialmente en el caso de vectores integrativos como los lentivirus (16).

Por otro lado, los vectores no virales representan una alternativa más segura y menos inmunogénica. Estos incluyen nanopartículas lipídicas, polímeros catiónicos y sistemas basados en electroporación o microinyección. Aunque su eficiencia de entrega suele ser inferior a la de los vectores virales, los avances recientes en ingeniería de materiales han mejorado significativamente su capacidad para proteger y dirigir el material genético hacia las células diana. En oftalmología, los sistemas no virales han sido evaluados para enfermedades como la retinitis pigmentosa, mientras que en otorrinolaringología se están explorando para la regeneración auditiva mediante la entrega de factores de crecimiento o ARN mensajeros (16).

Retos éticos, regulatorios y perspectivas futuras en la aplicación de terapia génica en estas especialidades

La terapia génica ha emergido como una de las áreas más prometedoras en el tratamiento de enfermedades hereditarias, particularmente en las especialidades de oftalmología y otorrinolaringología. Sin embargo, su implementación plantea una serie de retos éticos, regulatorios y técnicos que deben ser abordados para garantizar su desarrollo responsable y seguro (17).

Desde el punto de vista ético, uno de los principales desafíos es asegurar un acceso equitativo a estas terapias innovadoras. Los elevados costos asociados al desarrollo y aplicación de la terapia génica limitan su disponibilidad, generando preocupaciones sobre la desigualdad en el acceso a tratamientos que podrían transformar la vida de los pacientes. Además, el uso de tecnologías como CRISPR plantea interrogantes relacionados con la manipulación genética y los posibles efectos no deseados en generaciones futuras, especialmente cuando se trata de modificaciones en la línea germinal (17).

En el ámbito regulatorio, la aprobación de terapias génicas enfrenta obstáculos debido a la complejidad inherente a estos tratamientos. Los entes regulatorios deben equilibrar la necesidad de garantizar la seguridad y eficacia con la urgencia de proporcionar soluciones a enfermedades graves y debilitantes. Esto requiere establecer marcos normativos claros y flexibles que permitan adaptarse al rápido avance tecnológico, sin comprometer los estándares éticos y científicos (17,18).

Por otro lado, la implementación clínica de estas terapias enfrenta retos técnicos significativos. La entrega precisa y eficiente del material genético a las células objetivo sigue siendo un desafío crucial. En oftalmología, por ejemplo, aunque se han logrado avances importantes con terapias dirigidas a enfermedades como la retinosis pigmentaria, todavía existen limitaciones relacionadas con la durabilidad de los efectos terapéuticos y la posibilidad de respuestas inmunológicas adversas. En otorrinolaringología, el desarrollo de terapias génicas para tratar la pérdida auditiva hereditaria se encuentra en etapas iniciales, con barreras adicionales relacionadas con la complejidad del sistema auditivo humano (18).

De cara al futuro, es fundamental fomentar la colaboración interdisciplinaria entre investigadores, clínicos, bioeticistas y reguladores para abordar estos desafíos. La inversión en investigación básica y aplicada será clave para mejorar las tecnologías de entrega génica, minimizar los riesgos asociados y ampliar el espectro de enfermedades tratables. Asimismo, es necesario promover políticas públicas que garanticen el acceso equitativo a estas terapias y fomenten su desarrollo ético (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, los avances recientes en la terapia génica han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de enfermedades hereditarias en las áreas de oftalmología y otorrinolaringología. Las innovaciones en vectores virales, edición genética y estrategias de administración han permitido superar limitaciones previas, logrando una mayor precisión y eficacia terapéutica. En oftalmología, el desarrollo de tratamientos aprobados, como el uso de Luxturna para la amaurosis congénita de Leber, ha marcado un hito al demostrar que es posible restaurar parcialmente la función visual en pacientes con mutaciones genéticas específicas. En otorrinolaringología, aunque los estudios aún se encuentran en etapas preclínicas y clínicas iniciales, los resultados preliminares son prometedores, especialmente en el manejo de la sordera genética mediante la regeneración de células ciliadas y la corrección de mutaciones patogénicas. Sin embargo, persisten desafíos significativos, como la respuesta inmunitaria a los vectores, los costos elevados de estas terapias y la necesidad de una personalización basada en el perfil genético del paciente. A pesar de estas limitaciones, el progreso continuo en este campo sugiere un futuro alentador, donde la terapia génica podría consolidarse como una herramienta clave para abordar enfermedades hereditarias previamente intratables en estas especialidades médicas.

REFERENCIAS

1. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med.* 2018;20(5):e3015. doi:10.1002/jgm.3015
2. High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-464. doi:10.1056/NEJMra1706910
3. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
4. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2240-2248. doi:10.1056/NEJMoa0802315
5. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial for CNGB1-retinitis pigmentosa. *Nat Med.* 2020;26(9):1285-1292. doi:10.1038/s41591-020-0934-7
6. Xue K, Jolly JK, Barnard AR, et al. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. *Nat Med.* 2018;24(10):1507-1512. doi:10.1038/s41591-018-0139-9
7. Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Lentiviral vector gene transfer of endostatin/angiostatin for macular degeneration (GEM study). *Hum Gene Ther.* 2017;28(1):99-111. doi:10.1089/hum.2016.086
8. Rakoczy EP, Lai CM, Magno AL, et al. Gene therapy with recombinant adeno-associated vectors for neovascular age-related macular degeneration: 1 year follow-up of a phase 1 randomized clinical trial. *Lancet.* 2015;386(10011):2395-2403. doi:10.1016/S0140-6736(15)00345-1
9. Guy J, Qi X, Pallotti F, et al. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Ann Neurol.* 2017;81(5):631-647. doi:10.1002/ana.24925
10. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burte F, La Morgia C, Barboni P, Carelli V. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathol.* 2016;132(6):789-806. doi:10.1007/s00401-016-1614-y
11. Akil O, Seal RP, Burke K, Wang C, Alemi A, During M, et al. Restoration of hearing in the VGLUT3 knockout mouse using virally mediated gene therapy. *Neuron.* 2015;85(5):917-28. doi:10.1016/j.neuron.2015.01.041.
12. Gao X, Tao Y, Lamas V, Huang M, Yeh WH, Pan B, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents. *Nature.* 2018;553(7687):217-21. doi:10.1038/nature25164.
13. Yoshimura H, Shibata SB, Ranum PT, Smith RJH. Enhanced viral-mediated cochlear gene delivery in adult mice by combining canal fenestration with round window membrane inoculation. *Sci Rep.* 2018;8(1):2980. doi:10.1038/s41598-018-21373-5.
14. Nist-Lund C, Pan B, Patterson A, Asai Y, Chen T, Zhou W, et al. Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders. *Nat Commun.* 2019;10(1):2364. doi:10.1038/s41467-019-10363-4.
15. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of gene therapy for RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a follow-on phase 1 trial. *Lancet.* 2016;388(10045):661-72. doi:10.1016/S0140-6736(16)30373-5.
16. Landegger LD, Pan B, Askew C, Wassmer SJ, Glocak JB, Galvin A, et al. A synthetic AAV vector enables safe and efficient gene transfer to the mammalian inner ear. *Nat Biotechnol.* 2017;35(3):280-4. doi:10.1038/nbt.3781.
17. Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, et al. Human germline genome editing. *Am J Hum Genet.* 2017;101(2):167-76. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012.
18. Daley GQ, Lovell-Badge R, Steffann J. After the storm—a responsible path for genome editing. *N Engl J Med.* 2019;380(9):897-899. doi:10.1056/NEJMp1900504.