

respuestas inmunitarias del organismo contra los tumores. Actualmente se están diseñando y ejecutando multitud de ensayos preclínicos y clínicos que buscan hallar las formulaciones viables y posibles beneficios de las conocidas como *vacunas personalizadas contra el cáncer* (PCV, por sus siglas en inglés).

Entre estas investigaciones destacan los resultados recientemente publicados en la revista *Nature* obtenidos a partir de un ensayo clínico de fase 1 en el que se estudió la eficacia de una nueva PCV en 9 pacientes con cáncer de células renales totalmente extirpado (estadios III o IV antes de la resección), coadministrada con o sin ipilimumab, un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA 4 con indicación en este tipo de tumores que se probó como adyuvante de la vacuna en 4 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 40,2 meses después de la cirugía y 34,7 meses desde la vacunación, ninguno de los 9 pacientes que recibió la vacuna presentó recurrencia del tumor renal. Todos los pacientes generaron respuesta inmunitaria de células T frente a los antígenos incluidos en la PCV, incluyendo las proteínas resultantes de mutaciones en los genes VHL, PBRM1, BAP1, KDM5C y PIK3CA, predominantes en la formación de este tipo de tumores. Después de la vacunación se observó una expansión mantenida en el tiempo de clones de células T periféricos. Adicionalmente, se mostró que existía reactividad de estas células T frente a los tumores autólogos en 7 de los 9 pacientes.

De modo interesante, no se observaron toxicidades relevantes que limitaran la dosis administrada, siendo los efectos adversos más frecuentemente observados, todos ellos de bajo grado, las reacciones locales en el lugar de inyección (en el 100 % de los pacientes) y síntomas gripales, sin aparecer eventos adversos de grado 3 o superior.

Estos esperanzadores resultados son un primer paso en el estudio de las vacunas como complemento terapéutico en los entornos postquirúrgico y postquimioterapia, lo que podría en un futuro ayudar a reducir la carga tumoral y mitigar la inmunosupresión mediada por el cáncer.

Braun DA, Moranzoni G, Chea V, McGregor BA, Blass E, Tu CR *et al.* A neoantigen vaccine generates antitumour immunity in renal cell carcinoma. *Nature*. 2025. DOI: 10.1038/s41586-024-08507-5.

EL FUTURO TERAPÉUTICO DE LA TECNOLOGÍA CRISPR, ¿EN SÍNDROME DE DOWN?

El síndrome de Down (SD) es un desorden genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma humano 21 (HSA21) a nivel celular. Constituye la alteración cromosómica más incidente actualmente, suponiendo 1 de cada 700 nacimientos, y el tipo más prevalente de alteración cognitiva de origen genético. Hoy en día se dispone de un extenso conocimiento sobre la base genética y las características fisiopatológicas y clínicas de la enfermedad, que ha sido posible al menos en parte gracias al desarrollo de novedosos modelos animales y los avances en técnicas de diagnóstico prenatal. Sin embargo, aún es escaso el conocimiento sobre la causa primaria subyacente a esa alteración cromosómica, por lo que las líneas de investigación sobre un posible tratamiento van dirigidas a eliminar el cromosoma extra de las células trisómicas.

Esta estrategia, conocida como edición genómica, ha visto incrementada su importancia exponencialmente en pocos años, destacando los avances en la tecnología CRISPR-Cas9 nucleasa. La tecnología CRISPR-Cas9 permite la inserción, delección o mutación de secuencias cortas de ADN en loci genómicos específicos de interés. Recientemente, se ha demostrado la capacidad de uso de este sistema para eliminar cromosomas enteros induciendo cortes selectivos en distintos sitios de cromosomas homólogos.

Estos avances han llevado a la investigación de esta herramienta para el tratamiento de distintas aneuploidías, como es el caso del SD. Concretamente, los resultados de un reciente estudio en células madre pluripotenciales y fibroblastos que presentaban trisomía

del cromosoma humano 21 cultivados *in vitro*, muestran la utilidad de una terapia basada en CRISPR-Cas9 en la escisión cromosómica múltiple alelo-específica, permitiendo la eliminación celular del tercer cromosoma. Además, esta nueva terapia permite la supresión temporal de los genes de respuesta al daño del ADN, aumentando la tasa de eliminación.

Así, las guías CRISPR-Cas9 se diseñaron para reconocer secuencias exclusivas del cromosoma que se quería eliminar, reduciendo los cortes en las copias normales. Además, los científicos descubrieron que combinando estas roturas en múltiples sitios del cromosoma y suprimiendo temporalmente los genes de reparación de ADN, la célula tenía una mayor tendencia a deshacerse de esa copia dañada. Para evaluar los resultados se empleó la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH²) y secuenciación del genoma completo, mostrándose la eliminación efectiva del cromosoma sobrante y la ausencia de mutaciones extensas en los otros cromosomas. Estos resultados se ratificaron también en las células ya diferenciadas.

Los resultados mostraron además una mejora en los fenotipos celulares, observándose un menor tiempo de división y proliferación y una menor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), relacionadas con la muerte celular programada, respecto a las células trisómicas.

Aunque aún queda mucho camino por recorrer para que esta pueda ser una terapia en seres humanos, estos resultados podrían, en un futuro, sentar las bases para un avance en la terapia de la supresión de cromosomas en los casos de aneuploidía, con especial impacto terapéutico o profiláctico en una enfermedad hasta ahora sin abordaje específico, como el síndrome de Down.

Hashizume R, Wakita S, Sawada H, Takebayashi SI, Kitabatake Y, Miyagawa Y *et al.* Trisomic rescue via allele-specific multiple chromosome cleavage using CRISPR-Cas9 in trisomy 21 cells. *PNAS Nexus*. 2025; 4(2): pgaf022. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgaf022.