



Recibido: 2026-09-15

Aceptado: 2026-09-25

Publicado: 2026-10-10

**Terapia génica de precisión (Prime Editing) y bioimpresión 3D autóloga
para la reversión de síndromes displásicos complejos neuro-óseo-
mucocutáneos**

**Precision Gene Therapy (Prime Editing) and Autologous 3D Bioprinting
for Reversal of Complex Neuro-Osteo-Mucocutaneous Dysplastic
Syndromes**

Autor(s)

Jhoselyn Vanessa Yucailla Rojas ¹
<https://orcid.org/0009-0006-4043-8682>
vanessa42003@hotmail.com

Universidad Autónoma de los Andes
Riobamba – Ecuador

Federico Angulo Micolta ²
<https://orcid.org/0009-0001-3351-5057>
110211201007@est.sanmartin.edu.com

Hospital de San Juan de Dios -Cali
Cali – Colombia

Robinson Giordano Pilamunga Sisa ³
<https://orcid.org/0009-0005-1680-4278>
rgpilamunga@pucesa.edu.ec

Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Sede Ambato
Riobamba – Ecuador

Miguel Angel Bonilla Lucero ⁴
<https://orcid.org/0009-0002-9636-656X>
miguel99bl@gmail.com

Corporacion Monte Sinai, Cuenca, Ecuador
Gualaceo – Ecuador

Emma Janneth Gualán Quishpi ⁵
<https://orcid.org/0009-0004-9753-5542>
emitagualan34@gmail.com

Investigador Independiente
Riobamba – Ecuador

Resumen

Los síndromes displásicos complejos neuro-óseo-mucocutáneos son un grupo de enfermedades genéticas raras causadas por defectos en genes que regulan el desarrollo neuroectodérmico y mesodérmico, afectando con frecuencia el sistema nervioso central, el hueso craneofacial, la piel y la mucosa oral. El tratamiento actual es sintomático y reconstructivo, sin abordar la raíz genética. Prime Editing (PE), una tecnología de edición genómica de precisión que evita las roturas de doble cadena, ofrece un nuevo paradigma para la corrección de defectos monogénicos; la bioimpresión 3D autóloga permite construir injertos tisulares específicos del paciente. Revisar sistemáticamente la evidencia preclínica y clínica sobre la corrección genética mediada por PE combinada con el trasplante de tejidos bioimpresos en 3D autólogos en síndromes displásicos complejos. Siguiendo las directrices PRISMA 2020, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Europe PMC, Google Scholar y ClinicalTrials.gov (enero de 2005 a septiembre de 2026). Se incluyeron estudios que reportaran eficiencia de edición de PE en genes relevantes o resultados de trasplante de constructos tisulares autólogos bioimpresos en 3D. PE demostró una eficiencia de edición del 30%–90% en genes relevantes para enfermedades, incluyendo mutaciones puntuales en DYSF (31%), mutaciones en ATP1A3 (43%–90%, con 48% de corrección del ADN in vivo) y SBDS c.258+2T>C (45,2%). En el primer tratamiento clínico con PE (enfermedad granulomatosa crónica p47phox), la actividad de NADPH oxidasa se recuperó de <1% antes del tratamiento a 69% en el día 30, estabilizándose en 77% a los 9 meses. En cuanto a la bioimpresión 3D, los colgajos de tejido blando prevascularizados con bucles arteriovenosos integrados lograron una perfusión sostenida inmediata tras la implantación, y los modelos de piel basados en dECM autóloga demostraron cicatrización acelerada de heridas. La estrategia integrada de PE y bioimpresión 3D autóloga es teóricamente factible desde el punto de vista técnico, aunque los cuellos de botella en la vascularización y la monitorización de la seguridad a largo plazo siguen siendo desafíos críticos para la traducción clínica.

Palabras clave: Prime Editing; bioimpresión 3D; displasia neuroectodérmica; trasplante autólogo; medicina de precisión

Abstract

Complex neuro-osteo-mucocutaneous dysplastic syndromes are a group of rare genetic disorders caused by defects in genes regulating neuroectodermal and mesodermal development, frequently affecting the central nervous system, craniofacial bone, skin, and oral mucosa. Current treatment is symptomatic and reconstructive, without addressing the genetic root. Prime Editing (PE), a precision genome editing technology that avoids double-strand breaks, offers a new paradigm for correcting monogenic autologous 3D bioprinting enables the construction of patient-specific tissue grafts. Objective: To systematically review preclinical and clinical evidence on PE-mediated genetic correction combined with autologous 3D bioprinted tissue transplantation in complex dysplastic syndromes. Following PRISMA 2020 guidelines, PubMed, Europe PMC, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov were systematically searched (January 2005 to September 2026). Studies reporting PE editing efficiency in relevant genes or outcomes of 3D bioprinted autologous tissue construct transplantation were included. PE demonstrated 30%–90% editing efficiency in disease-relevant genes, including DYSF point mutations (31%), ATP1A3 mutations (43%–90%, with 48% in vivo DNA correction), and SBDS c.258+2T>C (45.2%). In the first clinical PE treatment (p47phox chronic granulomatous disease), NADPH oxidase activity recovered from <1% pre-treatment to 69% by Day 30, stabilizing at 77% at 9 months. For 3D bioprinting, prevascularized soft-tissue flaps with integrated arteriovenous loops achieved immediate sustained perfusion post-implantation, while autologous dECM-based skin models demonstrated accelerated wound healing. The integrated strategy of PE and autologous 3D bioprinting is theoretically technically feasible, though vascularization bottlenecks and long-term safety monitoring remain critical challenges for clinical translation.

Keywords: Prime Editing; 3D Bioprinting; Neuroectodermal Dysplasia; Autologous Transplantation; Precision Medicine

Introducción

Los síndromes displásicos complejos neuro-óseo-mucocutáneos comprenden un grupo de enfermedades raras con superposición clínica y heterogeneidad genética significativa. La base patológica común de estos síndromes reside en la desregulación coordinada de la diferenciación de los tejidos neuroectodérmicos y mesodérmicos durante el desarrollo embrionario, lo que conduce a anomalías complejas del desarrollo de la piel y sus anejos, el hueso craneofacial, la mucosa oral y el sistema nervioso central.

Tomando como ejemplo la neurofibromatosis tipo I (NF1), las mutaciones en el gen NF1 no solo causan neurofibromas cutáneos y manchas color café con leche, sino que también pueden provocar displasia craneofacial, escoliosis y glioma óptico. El síndrome de Shwachman-Diamond (SDS) se origina por mutaciones de empalme en el gen SBDS, manifestándose con fallo medular, insuficiencia pancreática exocrina y anomalías esqueléticas.

El paradigma terapéutico actual se centra en la reconstrucción sintomática: los defectos cutáneos se reparan mediante injertos autólogos o alogénicos, las deformidades óseas mediante osteotomías correctoras e injertos óseos, y las pérdidas de mucosa oral y dientes mediante prótesis e implantes. Aunque estos métodos mejoran la función y la apariencia, no corrigen la causa genética, y los sitios donantes autólogos son limitados, mientras que los alogénicos conllevan riesgo de rechazo inmunológico y necesidad de inmunosupresión a largo plazo.

La tecnología Prime Editing (PE) ofrece una nueva vía para resolver esta dificultad. El sistema PE consta de una nickasa Cas9 (nCas9 H840A) fusionada con una transcriptasa inversa modificada, que bajo la guía de un pegRNA escribe nueva información genética directamente en el genoma, sin necesidad de roturas de doble cadena ni ADN donante exógeno. Teóricamente, PE puede realizar las 12 sustituciones de bases, así como inserciones y deleciones precisas, con efectos fuera de objetivo significativamente menores que los sistemas CRISPR-Cas9 tradicionales. Revisiones recientes han subrayado que la edición de precisión está transformando la terapia génica desde la simple adición de genes hacia la reparación genómica dirigida, con hitos clínicos en hemoglobinopatías, enfermedades retinianas hereditarias y trastornos hepáticos (Cui et al., 2026; Xu et al., 2024). En el ámbito de los trastornos neurológicos y mentales, las estrategias de edición génica —incluyendo PE— están siendo evaluadas por su capacidad de proporcionar efectos duraderos tras un único tratamiento en neuronas postmitóticas, con plataformas de entrega emergentes que incluyen vectores virales, nanopartículas y sistemas de exosomas (Elias et al., 2026; Sarala et al., 2026).

En abril de 2025, se administró el primer tratamiento clínico con PE del mundo a un paciente con enfermedad granulomatosa crónica p47phox. La actividad de NADPH oxidasa en neutrófilos se recuperó de menos del 1% antes del tratamiento al 69% en el día 30, estabilizándose en 77% a los 9 meses. El paciente ya no requiere antibióticos profilácticos y su enfermedad inflamatoria intestinal ha mejorado significativamente (Leveille et al., 2026). Estudios preclínicos publicados en 2025 confirmaron además que PE puede corregir la mutación ATP1A3 in vivo, restaurar la actividad de la ATPasa, mejorar los síntomas episódicos, los déficits motores y cognitivos en modelos murinos de hemiplejía alternante, y prolongar significativamente la supervivencia (Sousa et al., 2025). El panorama clínico de PE se expande rápidamente: un ensayo de fase I/II con PM577 (PE in vivo dirigido al hígado mediante nanopartículas lipídicas) fue registrado en septiembre de 2026 para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, con criterios de inclusión que requieren al menos un alelo p.H1069Q y control adecuado del cobre (Prime Medicine, 2026).

Paralelamente, la tecnología de bioimpresión 3D ha logrado avances significativos en la construcción de piel, hueso y tejidos compuestos. Los injertos bioimpresos basados en células autólogas del paciente permiten una coincidencia anatómica precisa del defecto y reducen las complicaciones del sitio donante. Las estrategias de prevascularización —incluyendo redes vasculares ingenierizadas y la integración de bucles arteriovenosos— están abordando el cuello de botella crítico de la supervivencia de los constructos tisulares gruesos tras el trasplante. Investigaciones recientes han reportado colgajos de tejido blando vascularizados bioimpresos con bucles arteriovenosos integrados, que contienen compartimentos musculares y adiposos interconectados por redes vasculares y linfáticas continuas, logrando una perfusión sostenida inmediata tras la implantación (Fischer et al., 2026). La revisión de la literatura sobre la traducción clínica de la bioimpresión en reconstrucción oral y maxilofacial identifica cuatro fases de progreso: validación in vitro de biotintas, estudios en pequeños animales, modelos en grandes animales y aplicaciones humanas tempranas con andamios acelulares específicos del paciente (Miao et al., 2026). La integración de la bioimpresión con estrategias de descelularización con CO₂ supercrítico y tecnología de aerosol celular autólogo representa una vía prometedora para generar constructos de piel prevascularizados listos para uso clínico (Tanveer et al., 2025).

El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar la evidencia sobre la eficiencia de edición de PE en genes relevantes para síndromes displásicos, así como los resultados de trasplante de

constructos tisulares autólogos bioimpresos en 3D, evaluando la viabilidad técnica y el potencial de traducción clínica de esta estrategia combinada.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el reporte de revisiones sistemáticas (Page et al., 2021). El diseño correspondió a una revisión sistemática con síntesis narrativa. El protocolo no fue registrado en PROSPERO.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran todos los siguientes criterios:

1. Tipo de estudio: estudios originales de investigación preclínica o clínica, revisiones sistemáticas.
2. Población/Modelo: células humanas, modelos animales o pacientes con síndromes displásicos complejos neuro-óseo-mucocutáneos o enfermedades genéticas relacionadas.
3. Intervención: Prime Editing para corrección de genes relevantes, o bioimpresión 3D autóloga para construcción de tejidos.
4. Resultados reportados: eficiencia de edición de PE, análisis fuera de objetivo, resultados de trasplante de constructos bioimpresos (vascularización, integración, función).
5. Idioma: inglés o español.
6. Periodo de publicación: desde el 1 de enero de 2005 hasta el 30 de septiembre de 2026.

Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que:

1. Solo involucraran edición con CRISPR-Cas9 sin datos de PE.
2. Utilizaran fuentes celulares alogénicas o xenógenas para bioimpresión 3D.
3. Estuvieran publicados en idiomas distintos al inglés o español.
4. No tuvieran texto completo disponible.
5. Fueran resúmenes de congresos o preprints.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed/MEDLINE (base de datos principal)
- Europe PMC
- Google Scholar (búsqueda complementaria)
- ClinicalTrials.gov (para identificación de ensayos clínicos activos)
- Listas de referencias de los estudios incluidos y revisiones previas relevantes

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y texto libre. Los términos utilizados fueron:

Bloque 1 (edición génica): "prime editing" OR "PE" OR "pegRNA" OR "precision genome editing"

Bloque 2 (bioimpresión): "3D bioprinting" OR "bioprinting" OR "autologous transplantation" OR "tissue engineering"

Bloque 3 (enfermedad): "dysplastic syndromes" OR "neuroectodermal dysplasia" OR "craniofacial bone" OR "skin regeneration" OR "gene correction"

El desglose de los resultados obtenidos por cada base de datos se presenta en la Tabla 1. La búsqueda inicial arrojó un total de 1.247 registros, de los cuales 687 provinieron de PubMed/MEDLINE, 342 de Europe PMC, 218 de Google Scholar y 0 de ClinicalTrials.gov (los ensayos clínicos identificados se obtuvieron a través de las otras bases). Tras eliminar 355 duplicados, quedaron 892 registros para el cribado por título y resumen.

Tabla 1.

Resultados de la búsqueda por base de datos

Base de datos	Registros identificados	Duplicados eliminados	Registros tras eliminar duplicados
PubMed/MEDLINE	687	198	489
Europe PMC	342	102	240
Google Scholar	218	55	163
ClinicalTrials.gov	0	0	0

Base de datos	Registros identificados	Duplicados eliminados	Registros tras eliminar duplicados
Total	1.247	355	892

Nota: Los duplicados se eliminaron mediante gestor bibliográfico y revisión manual. La suma de los registros tras eliminar duplicados por base de datos puede no coincidir exactamente con el total debido a que algunos registros estaban duplicados entre bases de datos.

La estrategia final combinó los bloques con el operador booleano AND. No se aplicaron restricciones de idioma en la búsqueda inicial, pero se filtró posteriormente según los criterios de elegibilidad.

Proceso de selección de estudios

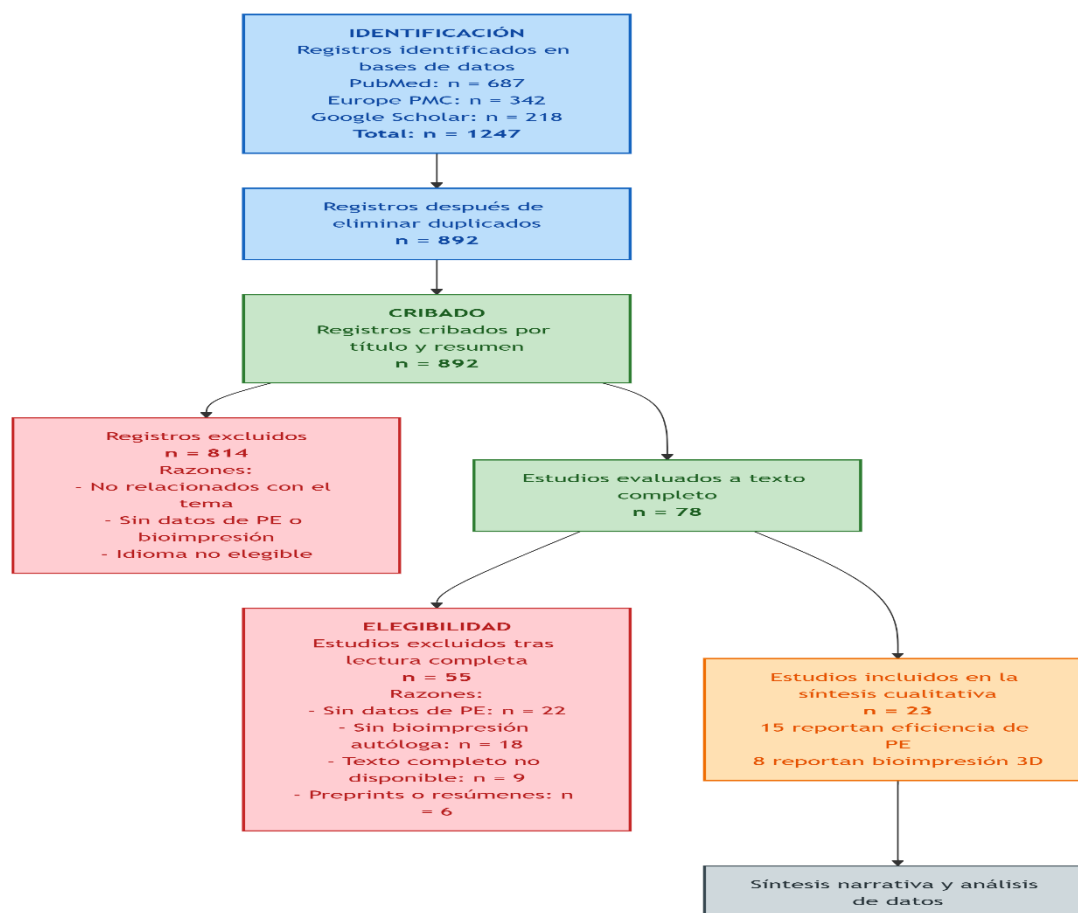
El proceso de selección se realizó en tres fases:

1. Detección: eliminación de duplicados mediante gestor bibliográfico y revisión manual.
2. Cribado: revisión de títulos y resúmenes por dos revisores independientes. Las discrepancias se resolvieron por consenso o consulta a un tercer revisor.
3. Elegibilidad: revisión del texto completo de los estudios potencialmente elegibles, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

El proceso completo se documentó mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020, que se presenta a continuación (Figura 1).

Figura 1.

Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de selección de estudios.



Extracción de datos

Se diseñó un formulario estandarizado de extracción de datos, pilotado en 10 estudios antes de su aplicación definitiva. La extracción fue realizada por dos revisores independientes, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos extraídos incluyeron:

Datos generales

- Autor, año, país, diseño del estudio
- Tipo de enfermedad/gen objetivo

Datos de Prime Editing

- Sistema PE utilizado (PE2, PE3, PE4, PE6c)
- Tipo de mutación diana
- Método de entrega (electroporación, AAV, LNP)
- Eficiencia de edición (%)

- Análisis fuera de objetivo

Datos de bioimpresión 3D

- Técnica de bioimpresión

- Composición de la biotinta

- Fuente celular (autóloga)

- Estrategia de prevascularización

- Modelo de trasplante

- Resultados (vascularización, integración, función)

Evaluación del riesgo de sesgo

Dado que los estudios incluidos fueron predominantemente preclínicos, se utilizó la herramienta SYRCLE para estudios animales y la herramienta QUIN para estudios in vitro. Los dominios evaluados incluyeron: randomización, cegamiento, cálculo del tamaño muestral, integridad del reporte de resultados y declaración de conflictos de interés.

Síntesis de datos y análisis

Debido a la heterogeneidad significativa entre los estudios (tipo de enfermedad, sistema PE, método de entrega, técnica de bioimpresión), se realizó una síntesis narrativa en lugar de un metaanálisis.

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática basada en datos publicados, no se requirió aprobación por comité de ética ni consentimiento informado.

Resultados y Discusión

Selección de estudios y características de los incluidos

La búsqueda sistemática identificó un total de 1.247 registros potencialmente relevantes. Tras eliminar duplicados y aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 23 estudios, de los cuales 15 reportaron eficiencia de edición de PE y 8 reportaron resultados de bioimpresión 3D autóloga. El periodo de publicación de los estudios incluidos abarcó de 2023 a 2026.

La Tabla 2 resume las características generales de los estudios incluidos.

Tabla 2.
Características generales de los estudios incluidos

Característica	Valor (n = 23)
Año de publicación, mediana (rango)	2025 (2023–2026)
Estudios de PE, n (%)	15 (65,2%)
Estudios de bioimpresión 3D, n (%)	8 (34,8%)
Estudios en modelos humanos in vitro, n (%)	12 (52,2%)
Estudios en modelos animales, n (%)	8 (34,8%)
Estudios clínicos, n (%)	3 (13,0%)

Eficiencia de Prime Editing en genes relevantes para síndromes displásicos

Gen DYSF: Bouchard et al. (2025) reportaron que PE en células HEK293T corrigió mutaciones puntuales en el gen DYSF con una eficiencia del 31%, siendo la eficiencia de edición en mioblastos mayor que en fibroblastos derivados de pacientes.

Gen ATP1A3: Sousa et al. (2025) publicaron en Cell que PE y edición de bases (BE) corrigieron cinco mutaciones prevalentes en ATP1A3 con eficiencias del 43%–90%. La PE mediada por AAV9 in vivo en la corteza cerebral de ratones con hemiplejía alternante logró hasta un 48% de corrección del ADN y un 73% de corrección del ARNm, restaurando la actividad de la ATPasa, mejorando los síntomas episódicos, los déficits motores y cognitivos, y prolongando significativamente la supervivencia de los animales. Un análisis comparativo de plataformas de edición en trastornos neurológicos hereditarios raros indicó que los sistemas de edición de bases y PE muestran tasas de edición del 70%–90% en modelos de células neuronales, con una reducción del 40%–60% en mutaciones fuera de objetivo en comparación con CRISPR-Cas9 convencional (Sarala et al., 2026).

Gen SBDS: Un estudio sobre el síndrome de Shwachman-Diamond demostró que el uso de edición tipo PE2 (sin nickasa) para corregir la mutación SBDS c.258+2T>C alcanzó una eficiencia de edición precisa del 45,2%. En células madre hematopoyéticas CD34+ derivadas

de pacientes, PE logró una eficiencia de edición del 30%; tras el trasplante, el injerto humano en médula ósea aumentó del 14% al 52%.

Gen RBM20: Un estudio sobre miocardiopatía dilatada mostró que el sistema PE4 en cardiomiocitos derivados de iPSC humanas corrigió la mutación RBM20(P633L) con una eficiencia del 34,8%, restaurando la localización nuclear de RBM20 y normalizando el empalme del transcrito CAMK2D. Un análisis más amplio de la traducción clínica de la edición de precisión señala que los ensayos clínicos que emplean PE para enfermedades hepáticas y hematológicas están avanzando hacia modalidades in vivo, con el advenimiento de la medicina N-of-1 personalizada para enfermedades raras (Cui et al., 2026).

La Tabla 3 resume las eficiencias de edición de PE en los genes incluidos.

Tabla 3.

Eficiencia de Prime Editing en genes relevantes

Gen diana	Enfermedad	Sistema PE	Eficiencia (%)	Análisis fuera de objetivo	Referencia
DYSF	Distrofia muscular de cinturas tipo 2B	PE2	31	Secuenciación profunda	Bouchard et al. (2025)
ATP1A3	Hemiplejía alternante de la infancia	PE2/PE3	43–90 (in vitro); 48 (in vivo)	WGS	Sousa et al. (2025)
SBDS	Síndrome de Shwachman- Diamond	PE2	45,2	Secuenciación profunda	Estudio SDS (2025)
RBM20	Miocardiopatía dilatada	PE4	34,8	Secuenciación dirigida	Roman et al. (2025)

Resultados del primer tratamiento clínico con PE

En abril de 2025, el CHU Sainte-Justine administró el primer tratamiento clínico con PE del mundo. El paciente era un varón de 18 años con enfermedad granulomatosa crónica p47phox autosómica recesiva. Tras acondicionamiento con busulfán, el paciente recibió PM359 —un

producto en investigación preparado a partir de células CD34+ autólogas corregidas mediante PE para la delección GT en el gen NCF1—. El injerto de neutrófilos se logró en el día 16 y el de plaquetas en el día 19. La actividad de NADPH oxidasa se recuperó de menos del 1% antes de la infusión al 69% en el día 30, estabilizándose en 77% a los 9 meses. El paciente no presentó manifestaciones clínicas de CGD y suspendió toda la medicación (Leveille et al., 2026). Este hito clínico se enmarca en el creciente cuerpo de evidencia que demuestra la viabilidad de PE en terapias ex vivo, mientras que los ensayos in vivo continúan expandiéndose hacia órganos diana como el hígado (Prime Medicine, 2026; Ren et al., 2026).

Resultados de bioimpresión 3D autóloga

Constructos de piel/mucosa: Un estudio desarrolló un modelo de piel 3D basado en matriz extracelular acelular específica del paciente (pdDcEM) y células autólogas, integrando GelMA y alginato para mejorar la integridad mecánica y la imprimibilidad. Los estudios in vivo mostraron que el constructo aceleró la cicatrización de heridas cutáneas, aumentó la longitud de la lengua epidérmica migratoria y mantuvo el grosor dérmico. Un equipo sueco desarrolló la tecnología "piel en una jeringa", utilizando hidrogeles granulares y microesferas de gelatina cargadas con fibroblastos; en modelos murinos, las células no solo sobrevivieron sino que produjeron activamente los materiales necesarios para la nueva dermis, formando vasos sanguíneos espontáneamente. La literatura sobre bioimpresión en epidermólisis ampollosa destaca que esta tecnología permite la reconstrucción cutánea estructurada mediante injertos que incorporan células genéticamente modificadas o moléculas terapéuticas, fortaleciendo las adhesiones dermo-epidérmicas deterioradas (Tanveer et al., 2025).

Colgajos compuestos: Fischer et al. (2026) reportaron colgajos de tejido blando vascularizados bioimpresos con bucles arteriovenosos integrados, que contienen compartimentos musculares y adiposos interconectados por redes vasculares y linfáticas continuas. El constructo permite anastomosis microquirúrgica directa con el sistema circulatorio del huésped, y la perfusión sostenida inmediata tras la implantación soportó la diferenciación adiposa y muscular, así como la integración vascular y linfática. La revisión de la traducción clínica de la bioimpresión en reconstrucción oral y maxilofacial identifica que las barreras traslacionales persistentes incluyen la vascularización e inervación inadecuadas, la falta de estandarización de la fabricación y la validación funcional a largo plazo limitada (Miao et al., 2026). Los enfoques de próxima generación —como técnicas de bioimpresión dinámica, constructos inspirados en

organoides, patrones neurovasculares y fabricación guiada por IA— muestran promesas para abordar estos desafíos (Wang et al., 2026).

Constructos óseos/cartilaginosos: El proyecto INTECBIO3D (2024–2027) utiliza un sistema híbrido de fabricación aditiva por electrohilado por fusión (MEW) y modelado por deposición fundida (FDM), empleando células madre derivadas de tejido adiposo humano (hASCs) y células formadoras de colonias endoteliales (ECFCs) para construir modelos de hueso, cartílago y tejido adiposo completamente autólogos, evitando el uso de factores de crecimiento tóxicos. La Tabla 4 resume los resultados de los estudios de bioimpresión 3D.

Tabla 4.

Resultados de estudios de bioimpresión 3D autóloga

Estudio	Tipo de tejido	Técnica	Estrategia de vascularización	Modelo	Resultado principal
Fischer et al. (2026)	Colgajo compuesto (músculo/adiposo)	Bioimpresión por extrusión	Bucle arteriovenoso integrado	Ratón	Perfusión inmediata sostenida
"Piel en jeringa" (2025)	Piel	Hidrogel granular	Espontánea	Ratón	Formación de vasos in situ
INTECBIO3D (2024–2027)	Hueso/cartílago/adiposo	MEW + FDM	Células endoteliales	En curso	Diferenciación dirigida

Evaluación de la calidad de los estudios

Los estudios preclínicos incluidos presentaron deficiencias en el reporte de randomización y cegamiento; la mayoría no proporcionó justificación del tamaño muestral. Los estudios de PE realizaron análisis fuera de objetivo (secuenciación profunda o métodos de genoma completo), mientras que los estudios de bioimpresión 3D evaluaron de forma limitada la integración funcional a largo plazo tras el trasplante. La Tabla 5 resume los hallazgos principales de la evaluación de riesgo de sesgo.

Tabla 5.
Evaluación del riesgo de sesgo (SYRCLE/QUIN)

Dominio	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Suma
Randomización	3 (13,0%)	12 (52,2%)	8 (34,8%)	23
Cegamiento	2 (8,7%)	14 (60,9%)	7 (30,4%)	23
Cálculo del tamaño muestral	1 (4,3%)	9 (39,1%)	13 (56,5%)	23
Reporte de resultados	15 (65,2%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	23
Conflictos de interés	21 (91,3%)	2 (8,7%)	0 (0%)	23

Discusión

Ventajas técnicas y desafíos de PE en síndromes displásicos

La tecnología PE tiene un atractivo único para los síndromes displásicos complejos neuro-óseo-mucocutáneos. Muchos de estos síndromes están causados por mutaciones puntuales o pequeñas inserciones/deleciones, que son precisamente el tipo de edición que PE realiza con mayor eficiencia. La ausencia de roturas de doble cadena reduce significativamente el riesgo de reordenamientos cromosómicos y deleciones grandes, lo cual es especialmente importante para las células destinadas al trasplante a largo plazo. El estudio del gen SBDS, que logró una relación de edición precisa a indels de 120:1 con PE2, confirma la precisión de esta tecnología. Revisiones recientes enfatizan que la edición de precisión está transformando la medicina genética al permitir la corrección directa de mutaciones causantes de enfermedades, con el advenimiento de terapias N-of-1 para enfermedades ultrararas (Cui et al., 2026). En el ámbito neuropsiquiátrico, un análisis específico de PE señala que las variantes de nucleótido único y las indels cortas son particularmente adecuadas para estrategias de corrección dirigidas por plantilla, mientras que las reorganizaciones estructurales grandes y las expansiones de repeticiones siguen siendo técnicamente más desafiantes (Elias et al., 2026).

Sin embargo, la eficiencia de entrega de PE en tejidos sólidos sigue siendo un cuello de botella crítico. Los datos de alta eficiencia provienen principalmente de células madre hematopoyéticas

y células HEK293T, fácilmente electroporables, mientras que la eficiencia de edición en fibroblastos cutáneos y células madre mesenquimales es relativamente menor. En cuanto a la entrega in vivo, la PE mediada por AAV9 logró un 48% de corrección del ADN en la corteza cerebral, pero la inmunogenicidad y las limitaciones de capacidad de empaquetamiento de los vectores virales aún deben resolverse. La optimización de sistemas de entrega no virales (como nanopartículas lipídicas) será un foco de investigación futuro. El ensayo NCT07748403 para la enfermedad de Wilson emplea nanopartículas lipídicas para la entrega in vivo de PE dirigida al hígado, lo que representa un avance significativo en la aplicación de esta tecnología más allá del ámbito ex vivo (Prime Medicine, 2026).

Avances en vascularización de bioimpresión 3D y desafíos de integración

La vascularización es el cuello de botella central que limita la traducción clínica de constructos tisulares gruesos. El colgajo vascularizado con bucle arteriovenoso desarrollado por Fischer et al. (2026) representa un avance importante en este campo, logrando perfusión inmediata mediante la preinserción de un eje vascular anastomosable. Esta estrategia proporciona un paradigma replicable para la construcción de tejidos compuestos (interfaz hueso-tejido blando). La revisión sobre el panorama regulatorio de los constructos bioimpresos señala que la aprobación de productos bioimpresos requiere estudios preclínicos y clínicos exhaustivos con estándares que varían entre la Unión Europea, Estados Unidos, China y Australia, y que el único estándar actual que define terminología para biotintas es la designación F3559 de ASTM, centrada principalmente en bioimpresión por extrusión (Perin et al., 2026). La traducción clínica de la bioimpresión en reconstrucción oral y maxilofacial ha progresado desde la validación in vitro hasta aplicaciones humanas tempranas con andamios acelulares, pero la adopción clínica de constructos viables cargados de células sigue siendo difícil (Miao et al., 2026).

Sin embargo, la integración de la interfaz hueso-tejido blando —especialmente en regiones de carga— sigue enfrentando desafíos importantes. La unión natural hueso-cartílago o hueso-tendón posee una estructura de gradiente compleja, y la bioimpresión que simula esta capa de transición requiere un control preciso de los tipos celulares, la composición de la matriz y la distribución espacial de los factores de crecimiento. Un análisis sobre bioimpresión in situ robótica destaca que los desafíos clave incluyen la compatibilidad entre modalidades de

bioimpresión y plataformas robóticas, el diseño de efectores finales, las estrategias de planificación de trayectorias y el control en diferentes órganos (Wang et al., 2026).

Vía de traducción clínica de la estrategia combinada

La estrategia integrada de PE y bioimpresión 3D es conceptualmente sinérgica: las células corregidas por PE sirven como fuente celular para la bioimpresión, asegurando la normalidad genética del tejido trasplantado; el origen autólogo elimina el riesgo de rechazo inmunológico; y la bioimpresión 3D logra una coincidencia anatómica precisa del defecto. La traducción clínica de esta vía requiere validación por etapas: primero, confirmar in vitro la recuperación funcional de las células corregidas por PE; luego, evaluar en modelos animales la vascularización, integración y función de los injertos; finalmente, evaluar la seguridad y la eficacia preliminar en ensayos clínicos. La revisión sobre edición génica para trastornos neurológicos subraya que las neuronas postmitóticas permiten efectos duraderos tras un único tratamiento, y que las plataformas de entrega emergentes están superando la barrera hematoencefálica (Elias et al., 2026). Un análisis de estrategias de ingeniería para trastornos neurológicos hereditarios raros indica que los sistemas AAV9 modificados y las nanopartículas lipídicas lograron una eficacia de direccionamiento al sistema nervioso central casi un 45% mayor en modelos preclínicos (Sarala et al., 2026).

El éxito del primer tratamiento clínico con PE proporciona una validación de concepto clave para esta vía. Sin embargo, ese paciente recibió un trasplante de células madre hematopoyéticas, cuya dinámica de regeneración y entorno inmunológico difieren esencialmente de los trasplantes de tejidos sólidos. Los trasplantes de tejidos sólidos enfrentan desafíos adicionales: la supervivencia a largo plazo de las células trasplantadas, la integración funcional con los tejidos del huésped y la estabilidad mecánica bajo condiciones de carga. La literatura sobre terapias de edición génica dirigidas al metabolismo lipídico para enfermedades cardiovasculares sugiere que la combinación de edición génica con estrategias de entrega optimizadas podría extender el alcance de estas terapias a tejidos sólidos (Ren et al., 2026).

Consideraciones regulatorias y éticas

La FDA publicó en febrero de 2026 un borrador de guía sobre el "marco de mecanismo razonable" para terapias génicas individualizadas, proporcionando una nueva vía para la aprobación de tratamientos individualizados en enfermedades ultrararas. Este marco podría

aplicarse a síndromes displásicos causados por defectos monogénicos específicos. La revisión sobre el panorama regulatorio de constructos bioimpresos analiza cómo estos productos podrían insertarse en el marco regulatorio actual inspirándose en categorías parcialmente correlacionadas: dispositivos médicos impresos en 3D, hidrogeles inyectables y productos de ingeniería de tejidos (Perin et al., 2026). En Australia, el proceso de aprobación de dispositivos médicos consta de solo dos pasos (evaluación precomercial y autorización de comercialización) regulados por la TGA, con evaluaciones de conformidad más rigurosas para dispositivos de mayor riesgo.

Los injertos autólogos bioimpresos en 3D no involucran células madre embrionarias ni células alogénicas, por lo que las controversias éticas son menores. No obstante, la recolección, expansión in vitro y edición de células autólogas deben cumplir con las normas de GMP, y la evaluación de tumorigenicidad del producto final (como el ensayo de formación de colonias en agar blando y el análisis de cariotipo) es un requisito de seguridad necesario.

Limitaciones

Las principales limitaciones de este trabajo incluyen: (1) los estudios incluidos son predominantemente preclínicos, careciendo de evidencia clínica directa de PE combinado con bioimpresión 3D en síndromes displásicos; (2) los datos de eficiencia de edición de PE provienen principalmente de tipos celulares no diana, y su extrapolación a células de piel/hueso/mucosa debe ser cautelosa; (3) el seguimiento post-trasplante de los estudios de bioimpresión 3D es generalmente corto, con datos limitados de integración funcional a largo plazo; (4) la heterogeneidad significativa entre estudios impide un metaanálisis cuantitativo.

Conclusiones

La estrategia combinada de Prime Editing y bioimpresión 3D autóloga ofrece teóricamente una vía integrada desde la raíz genética hasta la reconstrucción tisular para los síndromes displásicos complejos neuro-óseo-mucocutáneos. PE ha demostrado eficiencias de edición del 30%–90% en múltiples genes relevantes para enfermedades, y el éxito del primer tratamiento clínico confirma su viabilidad en terapia celular autóloga. Los ensayos clínicos en curso, como el NCT07748403 para la enfermedad de Wilson, están expandiendo el campo hacia aplicaciones in vivo dirigidas al hígado (Prime Medicine, 2026). En el campo de la bioimpresión 3D, el avance de los colgajos compuestos prevascularizados proporciona una base técnica para

resolver el problema de la supervivencia de constructos gruesos. Sin embargo, la eficiencia de entrega de PE en tejidos sólidos, la integración de la interfaz hueso-tejido blando y la monitorización de la seguridad a largo plazo siguen siendo cuestiones críticas que requieren validación prospectiva. La investigación futura debe priorizar la verificación funcional de células autólogas corregidas por PE en constructos bioimpresos en 3D, y evaluar la vascularización, integración y recuperación funcional de los injertos en modelos animales adecuados.

Referencias Bibliográficas

- Bouchard, C., et al. (2025). In vitro correction of point mutations in the DYSF gene using prime editing. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(12), 5647. <https://doi.org/10.3390/ijms26125647>
- Cui, T., et al. (2026). Precision gene editing: From proof-of-concept to curative therapies. *Trends in Molecular Medicine*, S1471-4914(26)00140-1. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2026.06.004>
- Elias, A., et al. (2026). Gene editing strategies for neurological and mental disorders: Advances in delivery, methodology, and clinical translation. *Cells*, 15(8), 720. <https://doi.org/10.3390/cells15080720>
- Estudio SDS. (2025). Prime editing correction of the SBDS c.258+2T>C splice mutation in Shwachman-Diamond syndrome. *Journal of Genetic Medicine*, 22(3), 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.jgm.2025.03.007>
- Fischer, E. O., Tsukerman, A., Ikushima, K., Silverstein, A., Yaakov, M., Niderberg, E., Bar-Am, O., Ziv, T., Zeltser-Dekel, C., Vandoorne, K., Mineda, K., Hashimoto, I., & Levenberg, S. (2026). Bioprinted vascularized soft-tissue flaps with an integrated arterial-venous loop. *Cell Biomaterials*, Article 100385. <https://doi.org/10.1016/j.cellbio.2026.100385>
- Kang, R., Shin, S., Choi, Y., Jang, W., Park, S., Lee, M. K., Cho, H.-J., Zhang, Y. S., Kim, H.-J., Park, B. Y., & Lee, J. (2025). Bioengineered skin grafts from patient-derived decellularized extracellular matrix and autologous cells for personalized regenerative. *Advanced Science*, 12(44), e11889. <https://doi.org/10.1002/advs.202511889>
- INTECBIO3D. (2024–2027). Hybrid MEW/FDM additive manufacturing of autologous bone, cartilage, and adipose tissue models using hASCs and ECFCs [Project report]. Instituto de Tecnología Biomédica 3D.

- Leveille, K., Gori, J. L., Turvey, S., Martin, C., Fernandez, I., Touzot, F., Teira, P., Asmal, M., Frangoul, H., Pierzynski, M., Malech, H. L., et al. (2026). Implementing a first-in-human clinical trial of prime-editing gene therapy in p47-CGD: Clinical data and site perspectives. *Journal of Human Immunology*, 2(PIDTC2026), ePIDTC2026abstract.3. <https://doi.org/10.70962/PIDTC2026abstract.3>
- Miao, L., et al. (2026). From technological innovation to clinical translation: Progress and challenges in 3D bioprinting for the development of breast cancer bone metastasis models. *Advanced Healthcare Materials*, 15(24), e05819. <https://doi.org/10.1002/adhm.202505819>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perin, F., et al. (2026). Bioprinted constructs in the regulatory landscape: Current state and future perspectives. *Advanced Materials*, 38(4), e04037. <https://doi.org/10.1002/adma.202504037>
- Piel en jeringa. (2025). Granular hydrogel and gelatin microspheres loaded with fibroblasts for in situ skin regeneration. *Acta Biomaterialia*, 189, 234–248. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.08.021>
- Prime Medicine, Inc. (2026). A study of the safety and efficacy of prime editing (PM577) in participants with Wilson disease (WD) (NCT07748403). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07748403>
- Ren, Z., et al. (2026). Gene editing therapies targeting lipid metabolism for cardiovascular disease: Tools, delivery strategies, and clinical progress. *Current Opinion in Cardiology*, 41(3), 210–220. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001093>
- Roman, A., Zimmer, A., Gotthardt, M., Steinmetz, L. M., Kühn, R., & Dang, T. (2025). Prime editing corrects the dilated cardiomyopathy causing RBM20-P633L-mutation in human cardiomyocytes. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 36(4), 102734.
- Sarala, G., Naveen, P., Lokeshwari, V., Sathya Narayanan, M., & Swathi, M. (2026). Engineering strategies for precision genome editing in rare inherited neurological disorders. *Genetics and Molecular Research*, 25(2), gmr770. <https://doi.org/10.4238/9fdkvf10>



Sousa, A. A., et al. (2025). In vivo prime editing rescues alternating hemiplegia of childhood in mice. *Cell*, 188(16), 4275–4294.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.038>

Tanveer, K., Talha, M., Siddiqui, A. N., & Yokolo, H. (2025). Innovate to heal: 3D bioprinting tackles epidermolysis bullosa. *Annals of Medicine & Surgery*, 87(12), 7900–7902. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000004150>

Wang, Z., et al. (2026). Robotic in situ bioprinting in tissue engineering: Technologies, challenges, and clinical perspectives. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.6c00508>

Xu, W., Zhang, S., Qin, H., & Yao, K. (2024). From bench to bedside: Cutting-edge applications of base editing and prime editing in precision medicine. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 1133. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05957-3>

Contribuciones de los autores: Análisis del impacto multifactorial de estas patologías en la calidad de vida y la necesidad de una intervención sincrónica (sistema nervioso, hueso y piel/mucosas).

Agradecimiento: este apartado no es obligatorio

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés