



## XI JORNADA CIENTÍFICA PROVINCIAL DEL CAPÍTULO DE LA SOCIEDAD DE GENÉTICA HUMANA Y MÉDICA DE HOLGUÍN, 2023

### TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS: PRESENTE Y FUTURO

Carlos Reynaldo Sera, ORCID 0000-0033-4535-039X.<sup>1</sup>

Jackeline López Báster, ORCID 0000-0002-9096-9071.<sup>2</sup>

Yandira Hernández Serrano, ORCID 0000-0001-5692-8236.<sup>3</sup>

Yanet Carbó Alonso, ORCID 0000-0002-2201-4182.<sup>4</sup>

Evelin Pérez Acuña, ORCID 0000-0002-0301-3830.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Master en Educación Médica, Profesor Auxiliar, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba, [reynaldosera45@gmail.com](mailto:reynaldosera45@gmail.com)

<sup>2</sup>Master en Educación Médica, Profesora Asistente, Investigador agregado, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba

<sup>3</sup>Profesora Asistente, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba

<sup>4</sup>Máster en Urgencias Médicas, Profesora Asistente, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba, [yanetc@infomed.sld.cu](mailto:yanetc@infomed.sld.cu)

<sup>5</sup>Profesora instructora, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba, [evelinpereza@gmail.com](mailto:evelinpereza@gmail.com)

Email correspondencia: [reynaldosera45@gmail.com](mailto:reynaldosera45@gmail.com)

#### Resumen

**Introducción:** El número de enfermedades genéticas se estima que podrían ser más de 10 000 condiciones diferentes, afectando alrededor del 6-8 % de la población.

**Objetivo:** Exponer las variantes patogénicas en el genoma humano permitiendo conocer con mayor precisión cuales son los mecanismos fisiopatológicos y los puntos dianas susceptibles de modificaciones mediante diferentes estrategias terapéuticas para poder paliar los síntomas y signos, aumentar la expectativa de vida, y mejorar así la calidad de vida de los pacientes que tienen algunas de estas enfermedades genéticas. **Métodos:** Se realizó una búsqueda documentada entre los meses de diciembre 2022 y marzo 2023, consultándose las bases de datos Pubmed Central o Scielo. **Resultados:** Las diferentes terapias que existen en la actualidad son muy diversas como fármacos de uso en patologías comunes, terapia nutricional, fórmulas especiales, terapias de reemplazo enzimático, trasplante de órganos y células hematopoyéticas, reducción de sustrato, oligonucleótidos y la terapia génica.

**Conclusiones:** Al ser las enfermedades genéticas clínicamente heterogéneas, abre la posibilidad de poder investigar cada vez más nuevas estrategias en un mayor número de enfermedades que en la actualidad están olvidadas.

**Palabras clave:** Enfermedades genéticas; Terapia genética; Células Madre hematopoyéticas; Trasplantes; Terapias

## **Introducción**

La etiología de las enfermedades raras es de origen genético en un 80% de los casos, y el 20% restante, de origen desconocido. Las de origen genético las podemos dividir en tres grupos: I) las que se producen por variantes en único nucleótido (SNV, del inglés single nucleotide variant), II) variantes de múltiples nucleótidos (MNV, del inglés multinucleotide variant) y III) variantes en el número de copias (CNV, del inglés copy number variation).

Las dos primeras variantes, principalmente, producen las enfermedades monogénicas, las que se estiman, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son más de 10 000 entidades<sup>1</sup>. Las CNV patogénicas que provocan síndromes de microdelección/microduplicación; donde las más frecuentes tienen una prevalencia entre 1/1 000 a 1/25 000<sup>3</sup>; aunque, se ha reportado que en fetos la incidencia de las CNV es más alta llegando al 0,7%<sup>4</sup>. Es importante aclarar que no todas las enfermedades genéticas son raras (ej. síndrome Down, síndrome Klinefelter)<sup>5</sup>.

De todo este gran grupo de condiciones, alrededor de 500 enfermedades tienen un tratamiento dirigido<sup>6</sup>. Se tiene que resaltar que las enfermedades genéticas representan hasta el 71% de las hospitalizaciones pediátricas<sup>7</sup>, y provocan entre el 20 y el 30% de muertes de este grupo etáreo<sup>8</sup>. Esta proporción de pacientes genera un gran impacto económico en los sistemas de salud; es así que, un estudio australiano desarrollado en una cohorte poblacional durante el año 2010, encontró que los pacientes con enfermedades raras generaron el 10,5% de gastos hospitalarios<sup>9</sup>, además de una mayor permanencia hospitalaria que sus pares sin condiciones genéticas<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades genéticas son muy diversas, es decir tienen una gran variabilidad clínica o fenotípica y pueden manifestarse como hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia,

neuroregresión, anomalías congénitas, talla baja, microcefalia, inmunodeficiencias primarias, esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastornos de conducta, déficit de atención e hiperactividad, demencia, movimientos anormales y cáncer. Incluso, hay entidades, como la parálisis cerebral infantil, en las que anteriormente no se describía un componente genético y ahora se considera que hasta un 20% de los casos tiene una causa genética<sup>1</sup>. Es importante precisar que las enfermedades genéticas pueden aparecer en cualquier etapa de la vida, desde prenatal hasta la adultez<sup>10</sup>.

Desde fines del siglo XX, gracias a la decodificación del ADN y el mejor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades genéticas, las terapias específicas, llámese aquellas que son dirigidas al factor o factores que inician la enfermedad, se han ido incrementando de manera progresiva y sostenida, el cual es coadyuvado a través de la bioinformática<sup>11</sup>.

Existen terapias para las enfermedades genéticas que están disponibles y que su uso ha sido aprobado por instituciones internacionales como la Food and Drug Administration (FDA)<sup>12</sup> y European Medicine Agency (EMA)<sup>14,15</sup>. Por otro lado, existe una gran expectativa de tratamientos nuevos los cuales están en investigación básica y algunos de ellos en investigación clínica, tal como se puede apreciar en el portal del Clinical Trials observando más de 2 520 diferentes estudios<sup>16</sup>.

## **Método**

Se realizó una búsqueda documentada entre los meses de diciembre 2022 y marzo 2023, consultándose las bases de datos Pubmed Central o Scielo y fuentes como DeCS BIREME.

## **Resultados**

El objetivo principal de la terapia génica (conocida también como genoterapia) es incorporar de manera suficiente una expresión duradera de un gen o transgen terapéutico con la finalidad de mejorar o curar los síntomas con eventos adversos mínimos<sup>18</sup>.

Cuando se iniciaron las investigaciones se enfocó principalmente en aquellas enfermedades monogénicas. Sin embargo, actualmente la mayoría de los estudios clínicos de investigación están dirigidos a cáncer<sup>19</sup>.

Los tipos de genoterapias están dirigidas a células germinales (espermatozoides u óvulos) o a las células somáticas. La duración de la expresión del gen transferido es según el tipo de patología, por ejemplo, en las enfermedades monogénicas el tiempo deberá ser prolongado, mientras que en aquellas enfermedades multifactoriales (ej. cáncer, enfermedades infecciosas) serían de un tiempo corto<sup>20</sup>.

Las formas de transferencia génica son de dos tipos: in-vivo y ex-vivo<sup>21</sup>. La primera significa que se realiza la entrega directamente a un tejido; mientras que en la segunda forma se extraen las células del paciente, se realiza la entrega del gen y luego se vuelve incorporar al individuo afectado<sup>18,21</sup>. Los tipos de terapia génica los podemos subdividir en las que utilizan terapia mediada por virus y nanopartículas, nucleótidos cortos sintéticos, así como la edición génica<sup>22</sup>.

#### TERAPIAS BASADAS EN VIRUS

Los virus que se usan con más frecuencia son: adenovirus, virus adeno-asociados, lentivirus, retrovirus<sup>23,24</sup>. Los virus adenoasociados son los que tienen más uso por que tienen una capacidad mayor de infección a diferentes tejidos y con una menor respuesta inflamatoria<sup>20</sup>.

Desde el año 2016 a la fecha se han aprobado (por FDA y EMA) genoterapias basadas en virus, las cuales se mencionan a continuación <sup>18,24</sup>: a. Alipogene tiparvovec - Glybera- es un virus adeno-asociado (AAV1) que se utiliza para la hiperlipoproteinemia tipo 1 (MIM #238600) ocasionado por variantes recesivas del gen LPL, provocando una deficiencia de lipoprotein-lipasa, causando hiperquilomicronemia y pancreatitis<sup>23</sup>. b. Strimvelis, utiliza como vector un retrovirus, que se utiliza en la deficiencia de adenosina desaminasa (gen ADA), que se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada severa (MIM #102700)<sup>24</sup>. c. Zynteglo, utiliza como vector un lentivirus, es empleado en la betatalasemia (MIM #613985), que se caracteriza por anemia microcítica hipocrómica congénita, disminución de hemoglobina (Hb) A y aumento de Hb F, hepatoesplenomegalia<sup>23</sup>.

#### TERAPIAS CON NUCLÉOTIDOS CORTOS

Dentro de las terapias que usan nucleótidos sintéticos cortos, se tiene dos tipos:

a. Oligonucleótidos antisentido (AON, del inglés antisense oligonucleotide), tienen 20-30 nucleótidos de ADN, donde las formas de acción son dos: I) utilizando la ARN Hasa, en la cual destruye el ARN mensajero (ARNm) y II) sin utilizar la ARN Hasa,

donde puede actuar modulando el empalme, mediante bloqueo estérico, unión a la región 5' cap del ARNm o de región 3' poli A<sup>20,21-23</sup>.

b. ARN de interferencia (ARNi), se utilizan como mecanismo de defensa natural contra los virus ARN. El mecanismo de acción es mediante la utilización de los complejos moleculares Dicer (ribonucleasa) y RISC (del inglés, RNA-induced silencing complex), uniéndose de manera complementaria al ARNm y su posterior rompimiento<sup>22,21-23</sup>.

#### EDICIÓN GÉNICA/GENÉTICA

Por otro lado, es de suma importancia conocer que se está abriendo mayores posibilidades con el uso de la edición génica a través de meganucleasas, nucleasas como el ZNF (del inglés zinger nucleares figer), TALE (del inglés transcription activator-like repeat) y el CRISPR/Cas9 (del inglés clustered regularly interspaced short palindromic repeat / CRISPR associated protein 9 o en español repeticiones cortas palindrómicas agrupadas e interespaciadas regularmente). Este último sistema, está basado en un sistema que se encuentra en bacterias y archae, el cual confiere resistencia a los virus. El CRISPR/ Cas 9 contiene dos elementos, una endonucleasa (Cas 9) y una secuencia simple que sirve como guía (sgARN).

Los usos que se tiene van desde la regulación génica, modificación epigenética hasta la imagenología del genoma. Las enfermedades monogénicas que se encuentran en investigación básica son catarata congénita, distrofia muscular Duchenne, tirosinemia hereditaria tipo 1, fibrosis quística, betatalasemia, desórdenes del ciclo de la urea<sup>21</sup>.

#### TERAPIA GÉNICA MEDIANTE VECTORES NO VIRALES

Son estrategias en investigación, que tienen la posibilidad de poder incorporar ADN a través de vectores sintéticos, los cuales frecuentemente son conocidos como nanopartículas (NP) que miden de 10 a 500 nm<sup>23</sup>. Estas NP tienen la ventaja de síntesis muy fácil, costos de producción menores a los vectores virales, mayor seguridad, capacidad de transportar moléculas más grande y además mayor eficacia<sup>23</sup>. Estas nanopartículas pueden ser por ejemplo compuestos por polisacáridos, lípidos sólidos o recubiertos por CK30PEG (del inglés 30-mer cationic polylysine conjugated with 10KDa polyethylene glycol) <sup>23</sup>. Por otro lado, se está probando la incorporación del ADN si la utilización de algún vector (ADN "desnudos") mediante métodos físicos como la electroporación, sonoporación, magnetofección y genes "bala"<sup>20</sup>.

## TERAPIA NUTRICIONAL

Este tipo de terapia está usado principalmente en los errores innatos del metabolismo (EIM)<sup>24</sup>. Es importante recalcar que existen al menos 81 patologías que con un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, evitará el riesgo de padecer discapacidad intelectual ([www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org))<sup>23</sup>.

Es de suma importancia recalcar que el ideal momento del diagnóstico debe ser cada vez más precoz, y si es posible a través del tamizaje neonatal universal de al menos las entidades más frecuentes<sup>44</sup>. Podemos dividir a este tipo de terapias en <sup>15,24</sup>:

a. Restricción de nutrientes. Al conocer que existe un aumento de un metabolito tóxico por la disminución de la actividad enzimática, y que existen otros metabolitos cascada arriba; lo que se realiza es disminuir estos a través de fórmulas especiales, provocando que el tóxico disminuya, evitando así el inicio de la cascada fisiopatológica<sup>17,18</sup>.

b. Suplemento nutricional. En muchas oportunidades aparte de la restricción de nutrientes con fórmulas especiales, se tiene que suplementar con metabolitos que no se producen de manera adecuada<sup>15,16</sup>.

c. Eliminación o bloqueo de síntesis del metabolito tóxico. Existen muchos EIM, que la fisiopatología del cuadro se enmarca principalmente en la producción alternativa de un metabolismo tóxico, por lo que es necesario de drogas o procedimientos (ej. el uso de hemofiltración en defectos del ciclo de la urea) que eliminen o bloqueen la síntesis de estos<sup>15,16</sup>.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Conocido como hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), el cual está ampliamente utilizado en diferentes enfermedades genéticas. Este tipo de terapias está disponible y probado su eficacia para inmunodeficiencias congénitas primarias (ej. enfermedad de Duncan), osteogénesis imperfecta y enfermedades de depósito lisosomal (LSD), como la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, mucopolisacaridosis I, II, VI y VII; leucodistrofia metacromática, fucosidosis y mannosidosis<sup>14-17</sup>.

El fundamento para aplicar HSCT en las enfermedades de depósito lisosomal (LSD) se basa en la capacidad que tienen las células trasplantadas y/o en su progenie celular (o clona) en contribuir a las poblaciones de macrófagos de los tejidos afectados y así

convertirse en fuentes permanentes locales de enzimas lisosomales funcionales; de esta manera las células metabólicamente activas pueden mejorar el fenotipo de la enfermedad al eliminar el material de almacenamiento y modular la inflamación local en los sitios enfermos. El recambio de células con el donante después del trasplante se supone que afecta a todos los tipos de poblaciones mieloides fijadas en tejido, incluidas las células mieloides y posiblemente la microglía en el cerebro. Por esta razón, la HSCT fue pensada como una vía para tratar a pacientes con deficiencias enzimáticas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC). Es importante destacar que, si se logra el quimerismo completo del donante, la HSCT es una intervención única capaz de proporcionar una fuente de enzimas de por vida para el paciente afectado. Las células del donante también restablecen un nuevo sistema inmunitario en el paciente, superando las preexistentes y evitando las respuestas inmunitarias posteriores al tratamiento dirigidas a la enzima funcional. Sobre esta base, desde que los primeros pacientes con LSD fueron trasplantados a principios de la década de 1980, unos pocos miles de pacientes con LSD han sido tratados con HSCT alogénico en las últimas décadas<sup>18</sup>.

Es de suma importancia que la efectividad de la terapia dependerá en mayor o menor grado mientras el paciente sea asintomático o mínimamente afectado<sup>15,16</sup>.

#### TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

Existen muchas patologías de origen genético que entregando la proteína defectuosa cambiará la historia natural de la enfermedad. Dentro de este grupo de entidades se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal y la deficiencia de adenosina desaminasa<sup>9-18</sup>.

#### CHAPERONAS

Actualmente aprobado el uso de migalastat en la enfermedad Fabry (MIM 301500). Las chaperonas tienen la función de estabilizar la actividad usual de una proteína<sup>19</sup>.

#### TERAPIA DE REDUCCIÓN DEL SUSTRATO

La terapia de reducción de sustrato consiste en disminuir el o los metabolitos un paso antes de la vía afectada. El miglustat y el eliglustat se tiene como arma terapéutica para enfermedades como Gaucher 1 (MIM # 230800) y Niemann-Pick tipo C (MIM #257220)<sup>20-22</sup>. Existen muchas revisiones que la genisteína tiene este mecanismo de acción en las mucopolisacaridosis (ej. tipo III)<sup>23</sup>.

## TERAPIA CROMOSÓMICA

Se encuentra en investigación básica y se basa en mejorar el efecto de las duplicaciones o deleciones parciales o totales. Dentro de las estrategias utilizadas se tiene<sup>14,15</sup>:

Silenciamiento de cromosomas con XIST, el cual consiste en utilizar nucleasas (ej. ZNF) para insertar una forma inducible del gen XIST en una de las copias en las células trisómicas.

a. Marcadores seleccionables positivo-negativo en el cromosoma extra; se usa el transgen de timidina quinasa-neomicina (TKNEO), quien ayuda a seleccionar con antibióticos y luego aislar células disómicas de una población trisómica.

Las células totalmente trisómicas (iPSCs-células madre pluripotentes inducibles) son infectadas con un vector viral adeno-asociado (AAV) que contiene un transgen TKNEO el que confiere resistencia a la neomicina (NEO) y sensibilidad al ganciclovir. Debido a la eficiencia imperfecta, sólo algunas células de la población reciben el transgen TKNEO. La población celular se trata con neomicina, posterior a esto se eliminan las células que no contienen el transgen TKNEO. La población que contiene el transgen puro se prolifera para permitir que ocurran eventos de no disyunción de manera natural. Luego la cohorte de células disómicas y trisómicas se trata con ganciclovir (GCV); eliminándose todas las células trisómicas y que contienen el transgen TKNEO dejando sólo la población disómica pura que puede ser aislada y proliferada.

b. Rescate trisómico inducido por drogas; donde se cultiva células trisómicas (trisomía 21 y 18) con ZSCAN4, el cual incrementa el número de células euploides (normales) en un 24%.

c. Cromosomas humanos artificiales (HAC-human artificial chromosomes); conocidos como minicromosomas, los que se utilizan como "vectores". Estos se integran libremente al ciclo celular en el tiempo, el cual tendría la posibilidad de corregir las deleciones.

d. Inducción de formación de cromosomas en anillo.

A las células trisómicas (iPSCs) se inserta LoxP en el brazo corto y largo del cromosoma a través de CRISPR-Cas (9). Luego las células con tratadas con una recombinasa que induce la formación de cromosomas en anillo, luego estas células



se replican y pierden al cromosoma en anillo, de forma natural, restableciendo el estado disómico.

e. Inhibición del gen DYRK1A, se ha demostrado que este gen se ve implicado en la fisiopatología de la discapacidad intelectual del síndrome Down.

Una de las drogas que se demostró su eficacia y seguridad en pacientes adultos (fase 2) con síndrome Down es el de la epigalocatequina-3-galato (extracto del té verde), mejorando la cognición, memoria de reconocimiento visual, control inhibitorio y del y del comportamiento adaptativo<sup>24</sup>.

### **Conclusiones**

- La farmacoterapia en las enfermedades genéticas se incrementa notablemente en el tiempo, aunque muchas tratan de ser muy específicas.
- Existen limitaciones en el diagnóstico, ya sea por el número limitado de especialistas, falta de implementación, costos elevados, coberturas por parte de las aseguradoras, entre otras.
- El futuro de la medicina en general está condicionado a entender de mejor manera los mecanismos subyacentes e inherentes de cada enfermedad, basada en una comprensión individual de nuestra "ómica", llevándolo por lo tanto a otro nivel de Medicina de precisión.
- Todas estas terapias y medicamentos, son opciones terapéuticas prometedoras y valiosas para las diferentes enfermedades descritas; no obstante, es de suma importancia que el manejo de todas estas condiciones sea multi e interdisciplinario y llevadas a cabo por profesionales calificados dentro de laboratorios e instituciones adecuadamente certificadas para estos propósitos.

### **Referencias bibliográficas**

1. Abarca Barriga H, Trubnykova M, Chávez Pastor M, La Serna J, Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. Acta Médica Peruana. 2018 Jan; 35(1):43-50. Disponible en: Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172018000100007&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000100007&lng=es).
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet

database. Eur J Hum Genet EJHG. 2019. 28(2):165-173 DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0

3. Goldenberg P. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatr Ann.* 2018;47(5):e198–203. DOI: 10.3928/19382359-20180419-01

4. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JCPB, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):801–9. DOI: 10.1002/pd.4613

5. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1o Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.

6. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, Newkirk I, Doctor D, Chawla K, et al. Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. *Front Oncol.* 2019; 9: 297. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00297>

7. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children’s Hospital. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(1):121–7. DOI: 10.1086/381053

8. Kingsmore S. Comprehensive Carrier Screening and Molecular Diagnostic Testing for Recessive Childhood Diseases. *PLOS Curr Evid Genomic Tests.* 2012, 4: e4f9877ab8ff9. DOI: 10.1371/4f9877ab8ff9

9. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med Of J Am Coll Med Genet.* 2017;19(5):546–52. DOI: 10.1038/gim.2016.143

10. Armenian HK, Khoury MJ. Age at onset of genetic diseases: an application for sartwell’s model of the distribution of incubation periods. *Am J Epidemiol.* 1981, 1;113(5):596–605. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113137>

11. Alonso-Betanzos A, Bolón-Canedo V. Big-Data Analysis, Cluster Analysis, and Machine-Learning Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1065:607–26. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4\_37

12. List of FDA Orphan Drugs | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [Consultado 15 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs>

13. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2307–22. DOI: 10.1002/ajmg.a.38326
14. Pontes C, Fontanet JM, Vives R, Sancho A, Gómez-Valent M, Ríos J, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0926-z>
15. Yu TTL, Gupta P, Ronfard V, Vertès AA, Bayon Y. Recent Progress in European Advanced Therapy Medicinal Products and Beyond. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00130
16. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Consultado el 16 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
17. Platt FM. Sphingolipid lysosomal storage disorders. *Nature*. 2014;510(7503):68–75. DOI: 10.1038/nature13476
18. High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2019 01;381(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMra1706910
19. Gene Therapy Clinical Trials Worldwide [Internet]. [Consultado el 16 de octubre del 2019]. Disponible en: <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>
20. Misra S. Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *J Assoc Physicians India*. 2013; 61(2):127–33. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24471251>
21. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016; 3:16034. DOI: 10.1038/mtm.2016.34
22. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol*. 2018, (2):126–31. DOI:10.1136/practneurol-2017-001764
23. Planul A, Dalkara D. Vectors and Gene Delivery to the Retina. *Annu Rev Vis Sci*. 2017; 3:121–40. DOI: 10.1146/annurev-vision-102016-061413
24. Milone MC, O’Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*. 2018;32(7):1529–41. DOI: 10.1038/s41375-018-0106-0