

# TERAPIA GÉNICA: ¿EN QUÉ PUNTO ESTAMOS?

La terapia génica incluye, entre otras, la inserción o eliminación de genes completos, dando como resultado la ganancia o pérdida de función de un gen determinado.



Anna Meseguer Navarro

Grupo Fisiopatología Renal  
Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR)

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a un número creciente de personas en todo el mundo y se estima que se convertirá en la quinta causa de muerte en 2040 [1].

Los pacientes con enfermedad renal terminal requieren diálisis y trasplante renal, intervenciones que conllevan riesgo de complicaciones importantes como problemas cardiovasculares e inmunosupresión. Además, la diálisis proporciona sólo del 5 al 10% de la función renal normal y requiere cambios considerables en el estilo de vida de los pacientes. En cuanto al trasplante, el número de pacientes con enfermedad renal terminal supera con creces el suministro de órganos disponibles para trasplante, lo que significa que muchos pacientes pueden esperar años para recibir un órgano. Por ello, existe una necesidad urgente de terapias nuevas e innovadoras para la ERC, con el objetivo de reducir la carga para los pacientes y del ecosistema sanitario en general [2].

Hasta el 30% de la ERC se atribuye a trastornos monogénicos hereditarios [3,4], incluida la poliquistosis renal (PKD), el síndrome de Alport, la cistinosis, la enfermedad de Fabry, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Gitelman y la cistinuria, entre

otras [5,6]. Actualmente, gracias al conocimiento del genoma y a las pruebas genéticas disponibles se puede diagnosticar a los pacientes afectados antes de la aparición de los síntomas o del daño renal irreversible [7,8]. Los tratamientos actuales tratan principalmente las complicaciones evitando la progresión rápida de la enfermedad, pero no atacan la raíz del problema, lo que pone de relieve la urgente necesidad de implementar terapias personalizadas dirigidas a los genes que causan enfermedades. Estrategias innovadoras, como son la terapia celular y génica tienen como objetivo prevenir, tratar o incluso curar enfermedades mediante la introducción de células o material genético en un paciente, lo que requiere una comprensión amplia de la fisiopatología de la enfermedad subyacente.

### Terapia génica y celular

La terapia génica incluye, entre otras, la inserción o eliminación de genes completos, así como la edición de genes endógenos, dando como resultado la ganancia o pérdida de función de un gen determinado. Para conseguir administrar el material genético a las células de destino se utilizan vectores de origen viral, en la gran mayoría de los ensayos clínicos aprobados. Las terapias génicas van dirigidas a células somáticas con el fin de evitar posibles mutaciones en la línea germinal que pudieran ser heredadas posteriormente. La terapia celular, por el contrario, implica la transferencia de células enteras a un paciente con objetivos que incluyen, entre otros, reemplazar o reparar células o tejidos dañados.

### Inicios de la terapia génica

La historia de la terapia celular y genética incluye tanto éxitos como fracasos. En 1990 se realizó el primer ensayo de terapia génica en el que un niño de 4 años con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) recibió el gen de la adenosina desaminasa a través de un vector viral [9]. A pesar del éxito de este ensayo y de otros ensayos

iniciales, el progreso en este campo se detuvo en 1999 con la muerte de un paciente de 18 años debido a una reacción inmune grave a un adenovirus diseñado para tratar un trastorno del ciclo de la urea [10]. Esta trágica muerte impulsó al campo a fortalecer las medidas de seguridad en torno a los ensayos clínicos preexistentes para terapias génicas. Estos ensayos, entre otros, demostraron las dificultades asociadas a estas terapias y allanaron el camino para la investigación en nuevas herramientas terapéuticas que finalmente fueron aprobadas por las agencias reguladoras.

### Terapias celulares y génicas aprobadas

La aprobación de la primera terapia génica se produjo en Europa en 2012, con la autorización de Glybera. Esta terapia, que consistió en la administración del gen LPL al músculo mediante virus adeno asociados (AAV) fue aprobada para la deficiencia de lipoproteína lipasa [11], pero luego fue retirada en 2017 debido al fracaso comercial en los países europeos. Posteriormente, en 2017 la FDA aprobó las primeras terapias génicas en EE.UU., que incluían aquellas dirigidas a la retina y a la modificación de células T para la inmunoterapia contra el cáncer. Las terapias génicas mediadas por AAV se han ampliado desde Glybera, con Luxturna para el tratamiento de la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE que fue aprobada en 2017 (el precio del tratamiento asciende a 425.000€/ojo). Posteriormente, se aprobó el uso de genes administrados mediante AAV para tratar la atrofia muscular espinal tipo I y la he-

---

Las terapias génicas van dirigidas a células somáticas con el fin de evitar posibles mutaciones en la línea germinal que pudieran ser heredadas posteriormente

---

---

La aprobación de la primera terapia génica se produjo en Europa en 2012, con la autorización de Glybera

---

---

## La terapia genética en el riñón ha sido y sigue siendo un desafío en comparación con otros órganos

---

mofilia B. Las terapias basadas en células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T por sus siglas en inglés) para el cáncer implican la modificación ex vivo de las células T para redirigirlas contra antígenos tumorales que luego se transfieren nuevamente a los pacientes [12].

Actualmente, se dispone de varias terapias celulares y génicas que en su mayoría se limitan a determinados tejidos, como la retina, el hígado, el músculo y el sistema hematopoyético. La limitación para dirigir las terapias génicas a otros tejidos se debe en gran medida a las pocas rutas de administración disponibles, al riesgo de inmunogenicidad y a la escasa especificidad para llegar al tipo celular indicado en cada caso. Por ejemplo, las terapias génicas retinianas se han desarrollado con éxito debido al privilegio inmunológico ventajoso de la retina (un fenómeno en el que el ojo limita las respuestas inflamatorias para preservar la visión), así como a la accesibilidad de la administración. En el caso del hígado, se está promoviendo el desarrollo de terapias para varias enfermedades hepáticas hereditarias por ser un órgano de fácil acceso debido al predominio de un solo tipo de célula (hepatocitos) y a las altas tasas de transducción de vectores virales que se observan en esas células. Por último, muchos trastornos relacionados con la sangre son dianas principales de la terapia celular y génica y ya han tenido éxito en ensayos clínicos para leucemia, linfoma, mieloma,  $\beta$ -talasemia y hemofilia. En estas enfermedades, las propias células de un paciente pueden modificarse ex vivo y luego transferirse nuevamente al paciente.

Hasta la fecha, se han aprobado globalmente 22 terapias génicas, 21 terapias de ARN y 59 tera-

pias celulares no modificadas genéticamente, que cubren toda la gama de terapias ex vivo e in vivo (13). Actualmente, se están desarrollando aproximadamente 4.000 terapias celulares y génicas adicionales para uso clínico [13].

### Terapia génica en riñón

La terapia genética en el riñón ha sido y sigue siendo un desafío en comparación con otros órganos como el ojo, el hígado, el sistema neuromuscular y el hematopoyético. Hasta el momento, ha habido avances prometedores en la administración renal utilizando AAV y nanopartículas, así como avances en la administración de genes terapéuticos dirigidos a diferentes células renales utilizando diferentes sistemas o rutas de administración. Se ha demostrado que la terapia génica mediada por AAV se puede administrar a diferentes tipos de células del riñón utilizando rutas distintas de entrada. Aunque con eficiencias de transducción relativamente bajas, los AAV se ha utilizado para rescatar con éxito la función renal en un modelo genético de ratón de enfermedad glomerular monogénica [14]. Este y otros avances prometedores se han obtenido principalmente en modelos de roedores pero no se han trasladado a animales grandes y las aplicaciones clínicas plantean varios desafíos en cuanto a la eficiencia del proceso. Entre ellos, la eficiencia de llegada y transducción del vector viral a las células renales diana es más difícil en animales grandes y en humanos debido a diferencias en el tamaño de los órganos, el flujo sanguíneo y la anatomía. De

igual manera, la inmunogenicidad a los vectores puede resultar en una eliminación mediada por una respuesta inmune distinta entre ratones y humanos. Se precisa una evaluación exhaustiva de la toxicidad potencial mediante estudios a largo plazo con animales grandes. Por último, la traducción clínica implica

---

## La terapia génica renal ha sido difícil de lograr en comparación con otros tejidos

---

obstáculos regulatorios, fabricación escalable y ensayos integrales para garantizar la eficacia y la seguridad. Aunque la investigación básica sobre la terapia génica renal ha obtenido resultados prometedores, éstos no se han trasladado todavía a la práctica clínica.

## Consideraciones técnicas relacionadas con el riñón

### Arquitectura renal

La nefrona es una estructura muy compleja que contiene múltiples tipos de células especializadas lo que explica, en parte, por qué la terapia génica renal ha sido difícil de lograr en comparación con otros tejidos. A diferencia del hígado, donde los hepatocitos constituyen más del 80% del tejido, existen al menos 26 tipos de células distintas dentro del riñón [15]. Las enfermedades renales genéticas se originan en cualquier segmento de la nefrona, lo que significa que el vector terapéutico deberá llegar de manera específica a la región donde se origina el problema para poder tratar una determinada enfermedad renal. Por lo tanto, la administración de productos terapéuticos a células dentro de una región específica del riñón ha sido el principal obstáculo para la terapia génica renal.

### Tipos de vectores

Existen vectores virales y no virales como agentes de administración, entre los que se encuentran las nanopartículas y los liposomas. Algo que se debe considerar al elegir un vector de transferencia genética es si existe inmunidad preexistente al mismo, en la población de los pacientes diana. De ser así, muchos pacientes podrían quedar excluidos a la hora de recibir el tratamiento. La elección del vector implica tener en consideración los límites de la capacidad de empaquetado de DNA, las diferencias en la inmunogenicidad y si la carga permanecerá episomal o se integrará en el genoma. Los vectores lentivirales y retrovirales son herramientas comunes para la administración de genes y se transducen en células en división, lo que podría limitar la transducción en el tejido renal dado que la mayoría de los tipos celulares renales son post-mitóticos. La integración en el genoma es parte del ciclo de vida de estos vectores y, aunque ello representa un atributo útil para la expresión transgénica sostenida, plantea la posibilidad de genotoxicidad. No obstante, la integración podría ser favorable para ciertos tipos de células renales que se renuevan con el tiempo, como las células tubulares. En particular, la toxicidad podría resultar como consecuencia de la integración del vector en células fuera del riñón.

Entre los vectores virales, se ha observado que la integración de AAV recombinante es poco común. Por su perfil de seguridad más favorable, el AAV se ha convertido en un vector viral destacado para la terapia génica humana in vivo, logrando la aprobación para su uso en pacientes, como ya ha sido comentado anteriormente. Aunque se han identificado serotipos de AAV que se dirigen eficazmente a tejidos como el hígado, la retina y el músculo, pocos han mostrado tropismo renal. La falta de transducción efectiva de los AAV en el riñón indica una falta de accesibilidad y/o de expresión en el tejido renal. La ingeniería de nuevas cápsides o partículas virales dirigidas a tipos específicos de células renales podría superar este obstáculo.

Entre los serotipos probados, la administración de AAV9 en un modelo de ratón con acrodisostosis demostró hasta un 70% de transducción en las células tubulares de la corteza renal con la posterior restauración de los síntomas de la enfermedad [16]. Aunque este serotipo resultó ser el más efectivo cuando se administró mediante inyección en la vena renal [17], no se observó transducción a las células del riñón en un estudio posterior [18]. Es necesaria una reingeniería de las cápsides para una transducción renal eficiente mediada por AAV.

Pese a exhibir ciertas ventajas, los AAV tienen una menor capacidad de empaquetamiento de DNA (4,7Kb) en comparación con los adenovirus y los lentivirus, lo que representa una limitación importante para su uso en enfermedades renales genéticas comunes, como la PKD o el síndrome de Alport, en las que no se puede conseguir el empaquetamiento en un solo AAV por el gran tamaño de los genes causantes, requiriendo de nuevas estrategias de ingeniería genética [19-22].

### Ingeniería genética del vector

Además de nuevas cápsides con mayor tropismo renal, y con el fin de promover la expresión del gen de interés en un determinado tipo celular del riñón, se deben incluir en el diseño del vector los elementos promotores específicos de tejido o célula de interés, en lugar de promotores que permiten la expresión ubicua del gen. Asimismo, para incrementar la expresión del transgen, se puede

considerar la optimización de codones en el ADNc o agregar elementos adicionales para mejorar o estabilizar la expresión del RNAm, aunque se debe tener en consideración que el conjunto de todos los elementos no supere la capacidad de embalaje del vector (4.7Kb). Otra consideración importante es si se precisa la integración de la carga genética. La integración es necesaria para una población de células diana en división, mientras que la carga genética episomal, que es la que proporciona el AAV, puede ser suficiente durante bastante tiempo para células diana inactivas que no se dividen. En este sentido, los AAV funcionarían bien en enfermedades que tienen su origen en el podocito, mientras que no serían tan adecuados para las que se generan en el túbulo proximal.

### Vías de administración

La exclusión del tamaño del glomérulo sigue siendo otro obstáculo a superar para el diseño de terapia renal por vía sistémica. Las partículas que viajan desde la sangre a través del glomérulo hacia el espacio urinario tienen que pasar a través del endotelio glomerular con poros de 80 a 100 nm [23] la membrana basal glomerular con un tamaño de poro de 3 nm [24,25] y el diafragma de hendidura de los podocitos separados por 32 nm [26]. Debido a ello, se cree que las partículas de tamaño superior a 10 nm y 50 kDa son excluidas activamente por la barrera glomerular [27]. El AAV, el más pequeño de los vectores virales, tiene un tamaño de alrededor de 25 nm, mientras que el adenovirus, el vector viral más grande, puede alcanzar un tamaño de 100 nm razón por la cual, los AAV son los más indicados para llegar al podocito. Teniendo en cuenta la exclusión por tamaño y la falta de tropismo renal de los vectores virales, las nanopartículas representan una opción prometedora tanto por su tamaño que puede variar entre 1 nm y 400 nm, como por la capacidad de unirse covalentemente a moléculas que podrían permitir direccionar mejor la terapia a un tipo celular renal específico.

Las rutas alternativas, incluidas la administración anterógrada a través de la arteria renal, la administración retrógrada a través del uréter y la administración directa en el parénquima, podrían superar las limitaciones de filtración del glomérulo para que los vectores lleguen al [28]. Cada vía de administración tiene sus ventajas, para llegar de manera más efectiva al tipo de célula específica que se quiere tratar. Por ejemplo, el epitelio tubular podría abordarse por el lado apical desde el espacio urinario mediante una inyección retrógrada en el uréter o en la pelvis renal, pero también a través de la parte baso-lateral a partir de partículas que atraviesan el endotelio sanguíneo.

Hay que señalar que la alta tasa de flujo sanguíneo al riñón puede permitir una mayor exposición a vectores introducidos a través de la circulación en comparación con los tejidos que reciben un flujo sanguíneo relativamente menor. Aunque la transducción lentiviral del riñón ha mostrado ser deficiente [29], un trabajo reciente mostró varios meses de mejoría sintomática en un modelo de ratón con enfermedad de Dent (un trastorno renal causado por mutaciones en el gen CLCN5) utilizando una inyección ureteral retrógrada de lentivirus portadores del DNAc de CLCN5 [30].

Finalmente, hay que resaltar que aunque la inyección local en el riñón puede mejorar la orientación específica de la terapia génica, la administración sistémica es la más accesible para su traducción a la clínica. Por ello, se precisan innovaciones tanto en la

vía de administración como en el diseño de vectores. En cuanto al diseño, será necesario obtener cápsides con mayor tropismo renal y, a su vez, incluir promotores específicos para un determinado tipo celular en el diseño del transgen, que maximice el beneficio terapéutico y minimice los posibles efectos tóxicos fuera del tipo celular objeto de la terapia [31].

Los vectores no virales, incluidas las nanopartículas, podrían ser ventajosos para la administración renal debido a su tamaño modificable y su inmunogenicidad reducida en comparación con

Se espera que, en un futuro próximo, exista una caja de herramientas de terapias celulares y génicas seguras y efectivas para la enfermedad renal

los vectores virales. Su bajo coste de fabricación y su flexibilidad en los componentes estructurales son beneficios adicionales.

### Terapia celular para la enfermedad renal

Se ha propuesto el uso de células madre mesenquimales y progenitoras para la terapia celular de la enfermedad renal, observándose que son factores secretados por esas células los que promueven y facilitan la regeneración endógena del riñón [32,33].

Para una enfermedad multisistémica lisosomal de depósito como la cistinosis, y empleando el modelo murino de la enfermedad (ratones *Ctns*<sup>-/-</sup>), se pudo demostrar que el trasplante de células madre hematopoyéticas y progenitoras (HSPC) singénicas de ratones sanos a los *Ctns*<sup>-/-</sup> resultaba en una integración tisular de las células derivadas de la médula ósea, una disminución significativa en la acumulación de cistina en los tejidos y en la preservación a largo plazo de los riñones, los ojos y la tiroides [34].

Para trasladar estos resultados a un posible tratamiento terapéutico en humanos, estos mismos investigadores desarrollaron el trasplante autólogo de HSPC modificadas *ex vivo* utilizando un vector lentiviral para introducir una versión funcional del gen *CTNS*, que había demostrado su eficacia en ratones *Ctns*<sup>-/-</sup>. Tras llevar a cabo estudios farmacológicos y toxicológicos, la producción GMP del vector lentiviral y el desarrollo de fabricación para el candidato terapéutico, se inició un ensayo clínico fase 1/2 [35]. Los resultados preliminares del estudio mostraron que no hubo eventos adversos relacionados con el tratamiento y que los niveles de cistina disminuyeron en los glóbulos blancos tras interrumpir el tratamiento con cisteamina oral. Asimismo se observaron disminuciones



prometedoras de cistina en la córnea, la piel y los riñones de todos los pacientes (resultados presentados en el 18th Annual WORLD Symposium 2022, San Diego).

Se espera que, en un futuro próximo, exista una caja de herramientas de terapias celulares y génicas seguras y efectivas para la enfermedad renal, revolucionando la forma de combatir las diversas causas de la ERC y sus complicaciones. Sin embargo, los avances tecnológicos en este tipo de terapias puede que no tengan ningún impacto si los precios son prohibitivos. Los costes de los productos comercializados actualmente oscilan entre cientos de miles y millones de dólares por dosis [36].

Para tener acceso a terapias génicas y celulares en riñón será necesario seguir investigando intensamente en ciencia básica y traslacional, pero también que las compañías farmacéuticas y los gobiernos luchen para que estas terapias sean accesibles y equitativas para todos los pacientes.

## Referencias bibliográficas

- 1) Hill NR et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 11, e0158765 (2016).
- 2) Wheeler DC & Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 70, Ss41–Ss45 (2000).
- 3) Schrezenmeier E. et al. The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation. *Genet. Med* 23, 1219–1224 (2021).
- 4) Imai E, Takabatake Y, Mizui M & Isaka Y. Gene therapy in renal diseases. *Kidney Int.* 65, 1551–1555 (2004).
- 5) Armstrong ME & Thomas CP. Diagnosis of monogenic chronic kidney diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 28, 183–194 (2019).
- 6) Connaughton DM et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 95, 914–928 (2019).
- 7) Jayasinghe K. et al. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet. Med* 23, 183–191 (2021).
- 8) Groopman EE et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *New Engl. J. Med* 380, 142–151 (2019).
- 9) Blaese RM et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270, 475–480 (1995).
- 10) Couzin J & Kaiser J. Gene therapy. As Gelsinger case ends, gene therapy suffers another blow. *Science* 307, 1028 (2005).
- 11) Moran N. First gene therapy approved. *Nat. Biotechnol* 30, 1153 (2012).
- 12) Braendstrup P, Levine BL & Ruella M. The long road to the first FDA-approved gene therapy: chimeric antigen receptor T cells targeting CD19. *Cytotherapy* 22, 57–69 (2020).
- 13) Barrett D. et al. Gene, Cell, and RNA Therapy Landscape: Q3 2022 Quarterly Data Report, <https://asgct.org/global/documents/asgct-citeline-q3-2022-report.aspx> (2022).
- 14) Ding WY & et al. Adeno-associated virus gene therapy prevents progression of kidney disease in genetic models of nephrotic syndrome. *Sci. Transl. Med.* 15, eabc8226. (2023).
- 15) Al-Awqati Q & Oliver JA. Stem cells in the kidney. *Kidney Int.* 61, 387–395 (2002).
- 16) Ozgur-Gunes Y. et al. Correction of a knock-in mouse model of acrodysostosis with gene therapy using a rAAV9-CAG-human PRKAR1A vector. *Gene Ther.* 29, 441–448 (2022).
- 17) Rocca CJ, Ur SN, Harrison F & Cherqui S. rAAV9 combined with renal vein injection is optimal for kidney-targeted gene delivery: conclusion of a comparative study. *Gene Ther.* 21, 618–628 (2014).
- 18) Ikeda Y, Sun Z, Ru X, Vandenberghe LH & Humphreys BD. Efficient gene transfer to kidney mesenchymal cells using a synthetic adeno-associated viral vector. *J. Am. Soc. Nephrol* 29, 2287–2297 (2018).
- 19) Barbon E. et al. Development of a dual hybrid AAV vector for endothelial-targeted expression of von Willebrand factor. *Gene Ther.* 10.1038/s41434-020-00218-6 (2021).
- 20) Ghosh A, Yue Y & Duan D. Efficient transgene reconstitution with hybrid dual AAV vectors carrying the minimized bridging sequences. *Hum. Gene Ther* 22, 77–83 (2011).
- 21) Carvalho LS et al. Evaluating efficiencies of dual AAV approaches for retinal targeting. *Front. Neurosci* 11, 503 (2017).
- 22) Reisinger E. Dual-AAV delivery of large gene sequences to the inner ear. *Hear. Res* 394, 107857 (2020).
- 23) Luft FC et al. Effects of moxalactam and cefotaxime on rabbit renal tissue. *Antimicrob. Agents Chemother* 21, 830–835 (1982).
- 24) Kanwar YS & Farquhar MG. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 76, 1303–1307 (1979).
- 25) Ogawa S. et al. High-resolution ultrastructural comparison of renal glomerular and tubular basement membranes. *Am. J. Nephrol* 19, 686–693 (1999).
- 26) Lahdenkari AT et al. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol* 15, 2611–2618 (2004).
- 27) Rubin JD & Barry MA. Improving molecular therapy in the kidney. *Mol. Diagn. Ther* 24, 375–396 (2020).
- 28) Tavakolidakhrabadi N, Ding WY, Saleem MA, Welsh GI & May C. Gene therapy and kidney diseases. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. Vol. 32 December (2024).
- 29) Davis L & Park F. Gene therapy research for kidney diseases. *Physiol. Genomics* 51, 449–461 (2019).
- 30) Yadav MK, Yoo KW, Atala A & Lu B. Lentiviral vector mediated gene therapy for type I Dent disease ameliorates Dent disease-like phenotypes for three months in CIC-5 null mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev* 27, 149–166 (2022).
- 31) Rubin JD & Barry MA. Improving molecular therapy in the kidney. *Mol. Diagn. Ther* 24, 375–396 (2020).
- 32) Bussolati B & Camussi G. Therapeutic use of human renal progenitor cells for kidney regeneration. *Nat. Rev. Nephrol* 11, 695–706 (2015).
- 33) Tögel FE & Westenfelder C. Mesenchymal stem cells: a new therapeutic tool for AKI. *Nat. Rev. Nephrol* 6, 179–183 (2010).
- 34) Harrison F. et al. Hematopoietic stem cell gene therapy for the multisystemic lysosomal storage disorder cystinosis. *Mol. Ther* 21, 433–444 (2013).
- 35) Cherqui S. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis: From Bench-to- Bedside. *Cells*, 10(12):3273 (2021).
- 36) Gene therapies should be for all. Editorial. *Nat. Med* 27, 1311 (2021).