

## **Terapia génica como potencial tratamiento para la osteopetrosis maligna**

### **Gene Therapy as a Potential Treatment for Malignant Osteopetrosis**

Andrey Montero-Bonilla <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Caja Costarricense de Seguro Social, Proyecto Establecimientos Digitales Inteligentes (PESDI)-EDUS

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Costa Rica.

<sup>3</sup>Centro Costarricense para la Educación Continua en Microbiología (CECEMI).

Correspondencia: ramonterob@ccss.sa.cr

Recibido: 24/08/2022; aceptado para publicación: 29/08/2022.

#### **Resumen**

La osteopetrosis maligna es una enfermedad rara, y Costa Rica se sitúa con la incidencia más alta del mundo con 3,4 casos por cada 100 000 nacimientos comparada con 1 caso por cada 250 000 nacimientos a nivel mundial. Por lo tanto, es de vital importancia conocer los avances en el diagnóstico y nuevas terapias que puedan surgir.

Al tratarse de una enfermedad rara, los avances han sido escasos en los últimos años, y el tratamiento se limita actualmente al trasplante de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, en algunos casos esta terapia no se puede aplicar por falta de donantes HLA idénticos, y presenta complicaciones asociadas como la enfermedad de injerto versus hospedero y el rechazo agudo. Recientemente, se han presentado nuevas aplicaciones de la terapia génica como una potencial herramienta curativa para estos pacientes. Con el uso de vectores lentivirales y mediante métodos *ex vivo*, se desarrolla un ensayo clínico en fase I; de esta manera se está a la expectativa de posibles resultados favorables para su aplicación futura en fases clínicas avanzadas.

En esta revisión, se abordan aspectos generales de esta patología, así como las estrategias terapéuticas convencionales, culminando con el diseño de modelos animales y experimentales en fase clínica de prueba para vectores virales que acarrean los genes que corrigen los defectos genéticos implicados.

#### **Palabras clave**

Osteopetrosis, terapia génica.

#### **Abstract**

Malignant osteopetrosis is a rare disease, and Costa Rica has the highest incidence with a rate of approximately 3.4 out of every 100,000 births compared with 1 out of every 250,000 births around the world. Updates and advances in diagnosis and new therapies in the future is crucial. Since it has been classified as a rare disease, in recent years progress has been limited. Hematopoietic Stem Cell Transplantation is the first line treatment.

However, in some cases this therapy cannot be useful due to the lack of HLA-identical donors and associated complications such as graft versus host disease and acute rejection. New applications of gene therapy have recently been arising as a potential curative

treatment for these patients. With lentiviral vectors and ex vivo methods, with a phase I clinical trial in progress, favorable results are expected for its future application in advanced clinical phases. In this review, we describe general aspects of this disease, and the conventional therapeutic strategies. We will analyze the design of animal and experimental models in the clinical trial phase I for viral vectors that carry the genes that correct the genetic defects involved.

### **Keywords**

Osteopetrosis, gene therapy

### **Introducción**

El término osteopetrosis deriva del griego “osteo” hueso, y “petros” piedra. Se define como una patología poco frecuente o rara, caracterizada por un marcado aumento de la densidad de los huesos en todo el esqueleto y una deficiente remodelación de la metáfisis debido a la alteración de la función lisosomal de los osteoclastos y sus células precursoras, los monocitos (1,2).

Los principales tipos de osteopetrosis son la autosómica dominante (OAD) y la autosómica recesiva (OAR). La OAD es el tipo más frecuente y menos grave, se inicia en la adolescencia, afectando predominantemente el esqueleto axial y los huesos largos de forma simétrica, y se acompaña de un aumento de la tasa de fracturas debido a la inestabilidad de los huesos afectados. A pesar de describirse como benigna, presenta alteraciones graduales que conllevan a una disminución de la sobrevida de los pacientes que la sufren (3,4). Por otro lado, la OAR se caracteriza por un aumento generalizado de la densidad ósea y una gran variedad de síntomas heterogéneos, tales como defectos hematológicos y neurales de diversa gravedad, debido a la falla en la resorción ósea por parte de los osteoclastos (5,6). Tiene una incidencia de uno en 250 000 nacimientos. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad rara, la incidencia es particularmente alta en algunas regiones geográficas como Oriente Medio, algunas regiones de Rusia y la provincia de Västerbotten en el norte de Suecia, así como también en Costa Rica, que

figura como el país con la incidencia más importante. Esta distribución se atribuye a un efecto fundador, así como también al aislamiento geográfico y alta consanguinidad parental (7,8).

### Fisiopatología de la osteopetrosis

Los osteoclastos son células altamente especializadas que degradan los minerales y la matriz ósea orgánica. Estos procesos son cruciales para la remodelación y el mantenimiento de la estabilidad biomecánica ósea y la homeostasis mineral. Se estima que el esqueleto adulto se regenera completamente cada 10 años. La mayoría de las formas de osteopetrosis son causadas por defectos en los productos génicos implicados en la maquinaria de acidificación. La secreción de ácido depende de dos moléculas clave que facilitan el transporte de protones: una ATPasa vacuolar de la bomba de protones (V-ATPasa) que es parte del regulador inmunitario de células T-1 (TCIRG1) y el canal iónico específico de cloruro 7 (CLCN-7) (9,11).

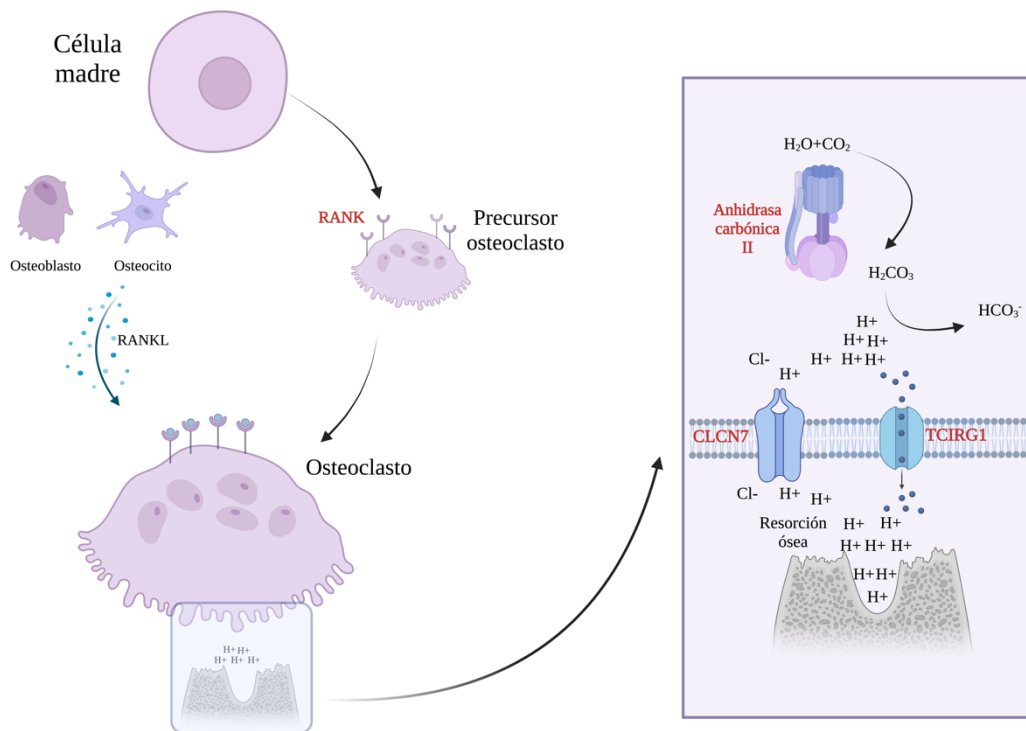


Figura 1. Generación y participación de osteoclastos en el proceso de resorción ósea

Inicialmente en médula ósea, a partir de células madre hematopoyéticas, se generan precursores de monocitos de los cuales derivan estadios iniciales de osteoclastos. Para una correcta diferenciación, es clave la expresión de RANK el cual unirá RANKL producido por osteocitos y osteoclastos. Posteriormente, se forma el osteoclasto diferenciado en el cual se darán procesos de producción de iones de hidrógeno que disminuye el pH de los espacios cercanos a los huesos y favorecerá su resorción. En detalle, se observa la producción de H<sup>+</sup>. La anhidrasa carbónica II genera iones H<sup>+</sup> que migrarán al espacio extracelular por medio de transportadores como CLCN-7 y TCIRG1. Los componentes marcados en rojo (RANK, anhidrasa carbónica II, CLCN7 Y TCIRG1) pueden sufrir mutaciones, afectando la diferenciación de osteoclastos y la generación de H<sup>+</sup>, lo cual derivará en diversas formas de osteopetrosis (Figura 1).

En el año 2000, Frattini y otro grupo de investigadores dilucidaron por primera vez que las mutaciones en el TCIRG1 son una de las principales causas de OAR. El gen TCIRG1 se encuentra en el cromosoma 11q13, codifica una subunidad de 116 kD específica de la bomba de protones vacuolar de osteoclastos, contiene veinte exones y media el transporte de H<sup>+</sup> hacia las lagunas de resorción donde el pH bajo es un requisito indispensable para la disolución de los cristales. De esta manera, alteraciones en las diferentes proteínas involucradas en el flujo de protones, desencadenan una disminución de la resorción ósea a diferentes niveles. También pueden presentarse alteraciones de los genes que codifican por el receptor RANK; en estadios iniciales, este es clave en la diferenciación de los osteoclastos y por lo tanto, al presentar mutaciones generan fenotipos con disminución en el número de células y por lo tanto una resorción ósea deficiente (12,14). Posteriormente, análisis moleculares han demostrado que algunos genes adicionales (TNFSF11, TNFRSF11A, CLCN7, OSTM1, SNX10, PLEKHM1) están también implicados en la patología (15).

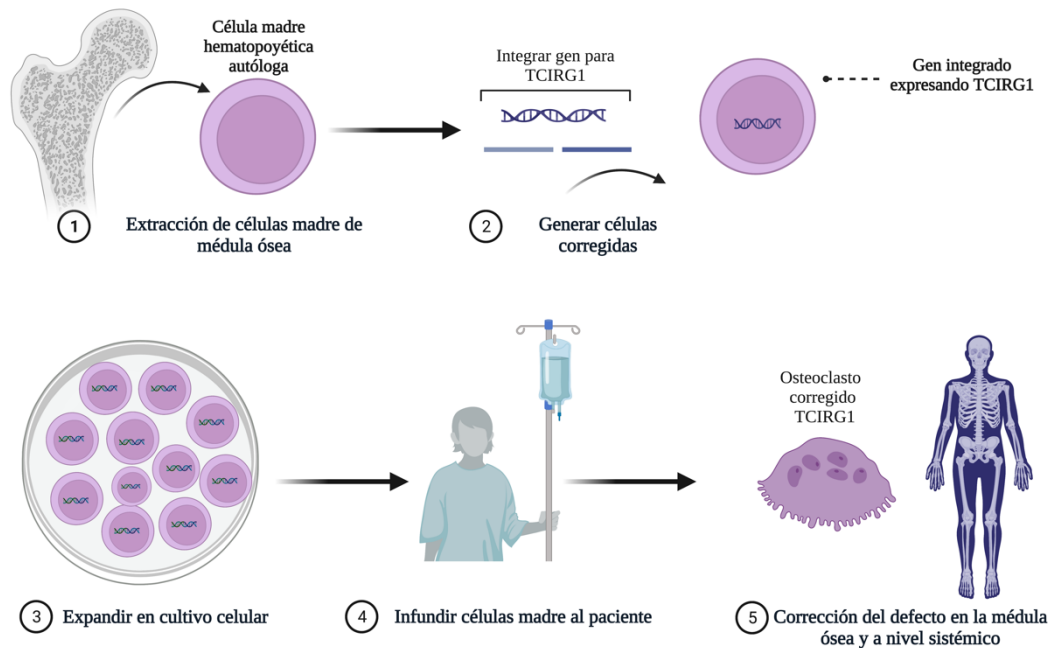
### **Diagnóstico, tratamiento y alternativas terapéuticas**

El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico debido a las alteraciones que sufren los pacientes; estas son ceguera, sordera, aumento en la frecuencia y severidad de fracturas, deformidades óseas, inmunodeficiencias y alteraciones hematológicas (16). A pesar de esto, es necesario, para efectuar una confirmación diagnóstica, ejecutar análisis moleculares en los cuales se pueda evidenciar mutaciones en los genes mencionados previamente. Mas recientemente, se han estudiado algunos marcadores como potenciales dianas diagnósticas (17,18). Adicionalmente, con el auge en los últimos años de tecnologías de análisis como secuenciación de Sanger, secuenciación de genoma y exoma completo, se han abierto muchas posibilidades de mejorar el diagnóstico, y se espera que sean campos que presenten gran crecimiento en años venideros (19). El tratamiento es en gran parte sintomático, mediante esteroides, balance electrolítico, gamaglobulina intravenosa y transfusiones de hemocomponentes. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se emplea para las formas más graves asociadas con insuficiencia de la médula ósea y actualmente ofrece la mejor posibilidad de supervivencia a largo plazo en este grupo. Las formas infantiles graves de osteopetrosis se asocian con una esperanza de vida disminuida, y la mayoría de los niños no tratados mueren en la primera década como complicación de la supresión de la médula ósea (20). Hasta el momento, el único tratamiento curativo es el TCMH, pero se asocia con una alta mortalidad cuando no se dispone de donantes HLA idénticos. Por lo tanto, la osteopetrosis es una enfermedad candidata para el desarrollo de terapia génica debido a su desenlace fatal en etapas tempranas de la vida cuando el tratamiento actual no es factible. Como la progresión de la enfermedad es rápida, es importante iniciar el tratamiento lo antes posible y con el uso de la terapia génica se pueden utilizar células autólogas, eliminando así la

necesidad de encontrar un donante adecuado, así como también corrigiendo defectos en sistema nervioso central, que no se corrigen con el TCMH (21-23).

### **Avances en terapia génica para OAR**

En 2008, se describió que la terapia génica en células madre hematopoyéticas en un modelo de ratones con osteopetrosis maligna infantil; esta corregía muchos aspectos de la enfermedad y tenía el potencial de restaurar la función de reabsorción de los osteoclastos sin exponerse a algunas de las limitaciones asociadas con TCMH alogénico, como la disponibilidad limitada de un donante compatible y la enfermedad de injerto contra hospedero. Uno de los principales problemas que surgió para la terapia génica en humanos es obtener una cantidad suficiente de células madre para la transducción *in vitro*, ya que los niños afectados tienen cavidades de médula ósea reducidas. Sin embargo, dado que estos pacientes tienen niveles elevados de células madre que circulan en la sangre periférica, una opción sería recolectar células CD34+ de esta fuente para la transducción *in vitro*, posiblemente incluso sin necesidad de administrar ningún régimen de movilización previo (24) (Figura 2).

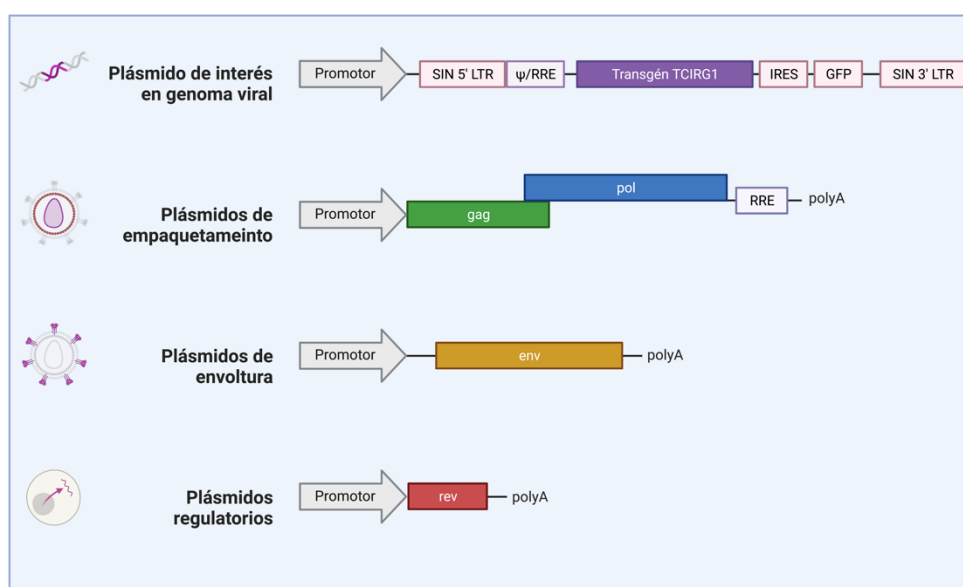


**Figura 2. Proceso de generación de osteoclastos funcionales corregidos mediante terapia génica**

1. Inicialmente, se extraen células madre hematopoyéticas de médula ósea del paciente que presenta osteopetrosis. 2. Se realiza *ex vivo*, una transducción con un lentivirus que acarrea el gen TCIRG1. 3. Este se integra en el genoma de la célula madre y se expanden en cultivo celular. 4. Se infunden las células modificadas genéticamente al paciente nuevamente. 5. Se obtiene un fenotipo corregido con osteoclastos funcionales tanto a nivel de médula ósea como sistémico.

En los modelos animales estudiados, la mutación en TCIRG1 también es la causa de la osteopetrosis y es muy similar a la enfermedad en humanos; las características fenotípicas de este modelo son un tamaño pequeño del animal, falta de dientes, aumento de la densidad ósea, ausencia de espacios en la médula ósea y una vida corta de alrededor de tres semanas (25). En un estudio, Johansson y su grupo demostraron el rescate terapéutico

con terapia génica, utilizando una transferencia mediada por un vector gammaretroviral de ADN con el gen TCIRG1 en células madre hematopoyéticas (26). Sin embargo, los vectores gammaretrovirales se han asociado con un riesgo de mutagénesis por inserción en los sitios de inicio de la transcripción que podría provocar leucemia, lo cual limitó su adecuado desarrollo (27). Posteriormente, la incorporación de promotores celulares más débiles, como los que se utilizan en los ensayos de inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (SCID) y de inmunodeficiencia combinada severa por deficiencia de adenosina desaminasa (ADA-SCID), han logrado aumentar la seguridad terapéutica (28-30). Mas recientemente, Moscatelli y su equipo de investigadores crearon un vector lentiviral autoinactivante adecuado para su uso en un entorno clínico (Figura 3). El vector con TCIRG1 humano fue capaz de corregir la función de los osteoclastos *ex vivo*, así como *in vitro*, mediante el trasplante de células CD34+ corregidas con terapia génica de pacientes a ratones y la generación de osteoclastos a partir de células aisladas después de varios meses (31).



**Figura 3. Esquema general para crear un lentivirus potencialmente utilizable en terapia génica para osteopetrosis**



Inicialmente, el gen de TCIRG1 se codifica en un genoma de lentivirus, con su señal de encapsidación, el transgén de interés, espaciadores IRES y proteína verde fluorescente (Green Fluorescent protein, GFP) como gen reportero. Se utilizan plásmidos de empaquetamiento, de envoltura y regulatorios. Estos pueden expresarse en células HEK292 y producir partículas virales con las que se puede transducir *in vitro* las células madre hematopoyéticas para integrar el gen que codifica por TCIRG1 y corregir el defecto en estas células.

Recientemente, se generaron osteoclastos funcionales a partir de una línea de células pluripotenciales inducidas (iPSC), derivada de pacientes con osteopetrosis, a través de transferencia génica de un lentivirus, proporcionando un recurso valioso para estudios de fisiopatología y desarrollo de terapias para esta forma de osteopetrosis severa (32).

Otro estudio, desarrollado en 2013, tuvo como objetivo restaurar la función de reabsorción de los osteoclastos mediante la transferencia génica mediada por lentivirus codificando la proteína TCIRG1. Se transdujeron células CD34+ de sangre periférica de cinco pacientes y de sangre de cordón umbilical normal con vectores lentivirales que expresaban TCIRG1 y proteína verde fluorescente (GFP) bajo un promotor SFFV, se expandieron en cultivo y se diferenciaron en cortes óseos a osteoclastos maduros. El análisis de PCR cuantitativo y el western blot revelaron un aumento de los niveles de ARNm y proteína de TCIRG1, comparable con los controles. Los osteoclastos corregidos con este vector generaron una mayor liberación de Ca<sup>2+</sup> y el producto de degradación ósea CTX-I, así como una mayor formación de espacios de reabsorción en los cortes óseos, mientras que los osteoclastos no corregidos no lograron reabsorber el hueso. La resorción fue aproximadamente del 70 al 80% de la de los osteoclastos generados a partir de la sangre del cordón umbilical (33).

Actualmente, se está desarrollando un ensayo clínico (NCT04525352), es un estudio de fase I no aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia preliminares. Consiste en células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas transducidas con el gen TCIRG1, codificado en un lentivirus, en pacientes pediátricos con OAD. Después del acondicionamiento mieloablatoivo, los pacientes reciben una infusión de células madre modificadas genéticamente (34). Los resultados de este ensayo clínico no han sido publicados hasta el momento. Sin embargo, se espera que sean prometedores y poder establecer las bases para fases clínicas posteriores.

### **Conclusión**

Ante el escenario de una enfermedad rara, los avances en terapias alternativas cobran una alta relevancia. Con el advenimiento de métodos de edición génica como el uso de vectores virales y tecnologías como CRISPR, es posible avivar el desarrollo de terapias curativas a futuro, que son necesarias en nuestro contexto, principalmente debido a nuestra alta incidencia a nivel mundial con osteopetrosis. El seguimiento del ensayo clínico que se desarrolla actualmente es clave para nuestro país y otras regiones del mundo, ya que se espera represente a futuro una prometedora alternativa que traerá grandes frutos en años venideros.

### **Conflictos de interés**

El autor declara no tener conflictos de interés.

### **Figuras**

Las figuras que aparecen en esta revisión fueron creadas por el autor utilizando el software BIORENDER ([www.biorender.com](http://www.biorender.com)).

## Referencias

1. Al-Rasheed SA. Osteopetrosis. In: Elzouki A.Y., Harfi H.A., Nazer H.M., Stapleton F.B., Oh W., Whitley R.J. (eds) *Textbook of Clinical Pediatrics*. Springer, Berlin: Heidelberg; 2012. Recuperado de: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-02202-9\\_40](https://doi.org/10.1007/978-3-642-02202-9_40)
2. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4 (5). Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-5>
3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179A: 2393–2419. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
4. Bollerslev J, Henriksen K, Nielsen MF, Brixen K, Van Hul W. Autosomal dominant osteopetrosis revisited: lessons from recent studies. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: R39–57.
5. Johnston CC Jr, Lavy N, Lord T, Vellios F, Merritt AD, Deiss WP Jr. Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine (Baltimore)*. 1968; 47(2): 149–67.
6. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int*. 2005; 77 (5): 263–74.
7. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4(5).
8. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(9): 522–36.
9. Manolagas S. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000, 21: 115-137.
10. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ: Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell*. 2001, 104: 205-215. Recuperado de: [doi:10.1016/S0092-8674\(01\)00206-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00206-9).
11. Penna S, Capo V, Palagano E, Sobacchi C, Villa A. One Disease, Many Genes: Implications for the Treatment of Osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:85. Recuperado de: [doi: 10.3389/fendo.2019.00085](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00085). PMID: 30837952; PMCID: PMC6389615.
12. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet*. 2000; 25(3): 343–6.
13. Vaananen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci*. 2000; 113(3): 377–81.

14. Huybrechts Y, Van Hul W. Osteopetrosis associated with PLEKHM1 and SNX10 genes, both involved in osteoclast vesicular trafficking. *Bone*. 2022;164:116520. Recuperado de: doi: 10.1016/j.bone.2022.116520. Epub ahead of print. PMID: 35981699.
15. Palagano, E, Menale, C, Sobacchi, C. et al. Genetics of Osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; 16, 13–25. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0415-2>
16. Wu C, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Michael A Levine, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 102(9): 3111–3123. Recuperado de: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01127>
17. Norwood I, Szondi D, Ciocca, M, Coudert A, Cohen-Solal M, Rucci N, et al. Transcriptomic and bioinformatic analysis of Clcn7-dependent Autosomal Dominant Osteopetrosis type 2. Preclinical and clinical implications. *Bone*. 2021; 144(115828) Recuperado de: doi:10.1016/j.bone.2020.115828.
18. Ogbureke KU, Zhao Q, Li YP. Human osteopetroses and the osteoclast V-H+-ATPase enzyme system. *Front Biosci*. 2005;10: 2940-54. Recuperado de: doi: 10.2741/1750. PMID: 15970548.
19. Demir K, Nalbantoğlu Ö, Karaer K, Korkmaz HA, Yıldız M, Tunç S, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Analysis in Two Cases with Malignant Osteopetrosis of Infancy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4): 356-7. Recuperado de: doi: 10.4274/jcrpe.2597. PMID: 26777052; PMCID: PMC4805220.
20. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N: Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet*. 2007; 39: 960-962. Recuperado de: doi:10.1038/ng2076.
21. Vacher J. OSTM1 pleiotropic roles from osteopetrosis to neurodegeneration. *Bone*. 2022;163(1165059). Recuperado de: doi: 10.1016/j.bone.2022.116505. PMID: 35902071
22. Askmyr, MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *British Journal of Haematology*. 2008; 140(6), 597–609. Recuperado de: doi:10.1111/j.1365-2141.2008.06983.x
23. Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone*. 2017; 102:50-59. Recuperado de: doi: 10.1016/j.bone.2017.02.002. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28167345.
24. Askmyr M, Flores C, Fasth A, Richter J. Prospects for gene therapy of osteopetrosis. *Curr Gene Ther*. 2009; 9(3):150-9. Recuperado de: doi: 10.2174/156652309788488613. PMID: 19519360.
25. Lofvall H, Rothe M, Schambach A, Henriksen K, Richter J, Moscatelli I. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteopetrosis in oc/oc mice. *Hum Gene Ther*. 2019;30(11): 1395–404.

26. Johansson MK, de Vries TJ, Schoenmaker T, et al. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy reverses lethally progressive osteopetrosis in oc/oc mice. *Blood*. 2007;109(12): 5178–5185
27. Demeulemeester J, et al. The BET family of proteins targets moloney murine leukemia virus integration near transcription start sites. *Cell Rep*. 2013;5(4): 886–894.
28. Carbonaro DA, Zhang L, Jin X, et al. Preclinical demonstration of lentiviral vector-mediated correction of immunological and metabolic abnormalities in models of adenosine deaminase deficiency. *Mol Ther*. 2014;22(3): 607–622.
29. De Ravin SS, Wu X, Moir S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med*. 2016;8(335).
30. Zhou S, Mody D, DeRavin SS, et al. A self-inactivating lentiviral vector for SCID-X1 gene therapy that does not activate LMO2 expression in human T cells. *Blood*. 2010;116(6): 900–908.
31. Moscatelli I, Lofvall H, Schneider Thudium C, et al. Targeting NSG mice engrafting cells with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteoclasts in infantile malignant osteopetrosis. *Hum Gene Ther*. 2018;29(8): 938–949.
32. Xian, X, Moraghebi, R, Löfvall, H et al. Generation of gene-corrected functional osteoclasts from osteopetrotic induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020. 11 (1).
33. Moscatelli I, Thudium CS, Flores C, Schulz A, Askmyr M, Gudmann NS, et al. Lentiviral gene transfer of TCIRG1 into peripheral blood CD34(+) cells restores osteoclast function in infantile malignant osteopetrosis. *Bone*. 2013;57(1):1-9. Recuperado de: doi: 10.1016/j.bone.2013.07.026. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23907031.
34. Moscatelli I, Almarza E, Schambach A, Ricks D, Schulz A, Herzog CD, et al. Gene Therapy for Infantile Malignant Osteopetrosis: Review of Pre-Clinical Research and Proof-of-Concept for Phenotypic Reversal, *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021; 20: 389-397. Recuperado de: doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.12.009>.