

뮤코다당증의 장기 치료 효과와 한계점 극복을 위한 노력

아주대학교 의과대학 의학유전학과

손 영 배

Mucopolysaccharidoses (MPSs) are a group of rare inherited metabolic diseases caused by deficiency of lysosomal enzymes. MPSs are clinically heterogeneous and characterized by progressive deterioration in visceral, skeletal and neurological functions. The aim of this article is to review the treatment of MPSs, the unmet needs of current treatments and vision for the future including recent clinical trials. Until recently, supportive care was the only option available for the management of MPSs. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), another potentially curative treatment, is not routinely advocated in clinical practice due to its high risk profile and lack of evidence for efficacy. From the early 2000s, enzyme replacement therapy (ERT) was approved and available for the treatment of MPS I, II and VI. ERT is effective for the treatment of many somatic symptoms, particularly walking ability and respiratory function, and remains the mainstay of MPS treatment. However, no benefit was found in the neurological symptoms because the enzymes do not readily cross the blood-brain barrier (BBB). In recent years, intrathecal (IT) ERT, substrate reduction therapy (SRT) and gene therapy have been rapidly gaining greater recognition as potential therapeutic avenues. Although still under investigation, IT ERT, SRT and gene therapy are promising MPS treatments that may prevent the neurodegeneration not improved by ERT.

Key words: Mucopolysaccharidosis, Treatment, Enzyme replacement therapy

서 론

뮤코다당증(mucopolysaccharidosis)은 glycosaminoglycan (GAG)의 분해과정에 작용하는 일련의 효소의 결핍에 의해 리소솜에 전구물질이 축적되는 리소솜 축적질환의 일종이다¹⁾. 결핍된 효소에 따라 dermatan sulfate, heparin sulfate, keratin sulfate, chondroitin sulfate 등이 모든 신체 기관의 세포내 리소솜에 축적되어 퇴행성 병변이 진행하여 발생하며 7종류로 분류된다(Table 1)¹⁾. 뮤코다당증의 임상상은 매우 다양하지만 일반적으로는 만성적이고 진행되는 경과를 보

며, 얼굴 모양이 투박하고, 관절의 움직임이 부자유스럽고, 간비종대가 있으며, 골격계 이형성증(dysostosis multiplex)과 성장 지연을 보이며, 일부 아형에서는 신경학적 퇴화를 보인다^{2, 3)}. 또한 같은 아형이라 할 지라도 임상 증상은 다양한 스펙트럼으로 나타나며 중증의 경우 2세경에 외모의 변화와 관절강직, 신경계 증상이 나타나기 시작하고 심한 인지기능 저하와 심폐 기능 저하가 나타나는 반면 경증의 경우 경미한 외모의 변화만 보이고 거의 정상기능을 가지며 정상 수명을 다하는 경우도 있다. 일반적으로 남아있는 효소의 활성도가 낮을수록 더욱 심한 표현형을 보이며 표현형은 유전자 돌연변이 타입에 의해 영향을 받을 수도 있다. 뮤코다당증 I형이 많은 서양과 달리 아시아에서는 뮤코다당증 II형의 유병률이 높으며 이는 한국에서도 마찬가지이다. 각 유형별 임상적 특징은 Table 1에 정리되어 있다. 뮤코

책임저자: 손영배, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교 의과대학 의학유전학과
Tel: 031)219-4522, Fax: 031)219-4521
Email: ybsohn@ajou.ac.kr

Table 1. 뮤코다당증의 종류

종류	결핍 효소	축적 GAG	유전양식	원인 유전자	임상양상
MPS I	α -L-iduronidase	DS, HS	AR	<i>IDUA</i>	Coarse facies, short stature, dysostosis multiplex, joint stiffness, organomegaly, corneal clouding, hearing loss, cardiac/respiratory disease and mental retardation if severe
MPS II	Iduronate-2-sulfatase	DS, HS	XR	<i>IDS</i>	Coarse facies, short stature, dysostosis multiplex, joint stiffness, organomegaly, retinal degeneration, cardiac/respiratory disease, pebbled skin and mental retardation if severe; no corneal clouding
MPS III		HS	AR		Severe mental impairment, aggressive behavior, sleep disturbances and dementia, accompanied with relatively mild somatic symptoms
A	Heparan-N-sulfatase			<i>SGSH</i>	
B	α -N-Acetyl-glucosaminidase			<i>NAGLU</i>	
C	Acetyl CoA: α -glucosaminidase			<i>HGSNAT</i>	
D	N-Acetyltransferase N-Acetylglucosamine-6-sulfatase			<i>GNS</i>	
MPS IV			AR		Short stature, ligamentous laxity, joint hypermobility, dysostosis multiplex, severe skeletal dysplasia, corneal clouding, hearing loss and cardiac disease; no mental impairment
A	Galactose-6-sulfatase	KS, CS		<i>GALNS</i>	
B	β -Galactosidase	KS		<i>GLB1</i>	
MPS VI	N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase	DS, CS	AR	<i>ARSB</i>	Coarse facies, short stature, dysostosis multiplex, joint stiffness, organomegaly and cardiac/respiratory disease; no mental impairment
MPS VII	β -Glucuronidase	DS, HS, CS	AR	<i>GUSB</i>	Coarse facies, short stature, dysostosis multiplex, joint stiffness, organomegaly, cardiac disease, corneal clouding and mild mental impairment
MPS IX	Hyaluridase	hyaluronan		<i>HYAL1</i>	Short stature, polyarthroathy, periarticular soft tissue masses with painful swelling and acetabular erosion

Abbreviations: GAG, glycosaminoglycan; DS, dermatan sulfate; HS, heparan sulfate; KS, keratin sulfate; CS, chondroitin sulfate; AR, autosomal recessive; XR, X-linked recessive.

다당증의 치료는 보존적인 치료에 의존해 왔으나, 1990년대 초부터 조혈모세포 이식치료와 유전자 재조합술

및 단백질합성을 통한 효소 보충 요법이 적용되기 시작하였다. 뮤코다당증 I형에서 2001년 처음으로 효소보

충요법이 시작된 이래 15년 가량이 지난 현재, 장기치료 효과와 현재 치료의 한계점, 이러한 한계점을 극복하기 위한 노력들과 향후 뮤코다당증 치료가 나아가야 할 방향에 대해 논하고자 한다.

뮤코다당증의 치료적 접근

1. 수술적 치료를 포함한 보존적 치료

뮤코다당증은 다기관에 문제를 일으키는 복합 진행성 질환으로 소아과, 심장분과, 호흡기 분과, 신경분과, 재활의학과, 외과, 안과, 이비인후과, 정형외과, 신경외과 등 각 분야의 전문가들의 협의하의 진료가 필요하다⁴⁾. 수술적 치료로는, 아데노이드 및 편도절제술로 호흡기계 문제를 개선할 수도 있고, 반복된 중이염에 대한 수술적치료가 필요하기도 하며, 심장판막치환술을 필요로 하기도 한다. 근골격계 증상이 있기 때문에 정형외과적 수술이 필요하기도 하고, 신경학적 증상을 야기하는 경추 척수 감압술이 필요하기도 하다. 뮤코다당증 환자들은 기도확보가 어렵고, 전신마취의 위험도가 높기 때문에 이러한 수술적 치료는 각별한 주의 하에 시행되어야 하며, 특히 상기도 폐쇄나 제한성 폐질환(restrictive lung disease)이 있는 경우 각별한 주의가 필요하다⁴⁾. 또한 질환자체가 진행성 이므로 이러한 보존적 치료는 환자의 일생 동안 계속되어야 한다.

2. 조혈모세포 이식

1980년대 말까지는 보존적 치료가 유일한 치료방법이었으나 최근 20년간 새로운 치료 방법으로 1990년대 이후 조혈모세포이식이 시도되어 적용되었다. 조혈모세포이식은 이식된 세포에서 분비되는 효소에 의해

결핍된 효소를 보충하는 방법으로, 한번의 시술로 지속적으로 교정이 가능하다는 장점이 있다. 최근에는 조혈모세포이식 전에 효소보충요법을 시행한 이후 이식을 시행하는 병행치료에 대한 보고도 있다⁵⁾. 조혈모세포이식은 2세 이전에 시행될 경우 뮤코다당증 I형에서 효과적인 치료임에도 불구하고, 다른 유형에서는 치료에 대한 반응이 매우 다르며, 효과적인 치료 경험이 거의 없다⁶⁾. 또한 공여자를 구하는데 시간과 노력이 들고, 이식편대숙주 반응, 투여 약물의 독성, 생착 실패(graft failure)와 같은 조혈모세포 이식에 따르는 부작용도 고려해야 하므로 조혈모세포이식은 모든 뮤코다당증에서 권할 수 있는 상황은 아니다⁷⁾.

3. 효소보충요법

1991년 고셔병(Gaucher disease) 치료에 효소보충요법(enzyme replacement therapy, ERT)이 시작된 이후, 2001년 뮤코다당증 I형, 2002년에 뮤코다당증 II형, 2004년에 뮤코다당증 VI형 환자에서 ERT가 미국 식품의약품안전청(United States Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다³⁾. 국내에서는 2004년 뮤코다당증 I형, 2009년에 뮤코다당증 II형, 2010년에 뮤코다당증 VI형이 건강보험을 통해 환자들이 주사 치료를 받고 있다. 현재 효소보충 요법이 가능한 뮤코다당증 I, II, VI형의 실제 약제와 투여량은 Table 2에 설명되어 있다. 아울러 IV형의 효소보충요법이 효과적인 동물시험을 거쳐 환자를 대상으로 한 I/II상 임상시험이 종료되었으며(ClinicalTrial.gov NC T00884949) 가까운 시일 내에 치료가 가능해질 전망이다.

Table 2. 뮤코다당증 효소보충요법의 실제

Disease	Enzyme; Drug	Dose	Duration
MPS I	Laronidase; Aldurazyme [®]	0.58 mg/kg	Once a week
MPS II	Idursulfase; Elaprase [®]	0.5 mg/kg	Once a week
type VI	Idursulfase beta: Hunterase [®] Galsulfase; Naglazyme [®]	1 mg/kg	Once a week

1) 효소보충요법의 기전

효소 보충요법은 리소솜 효소에 붙어있는 mannose-6-phosphate (M6P)가 세포질막에 존재하는 M6P 수용체(receptor)에 인지되어 결합 후 리소솜 내로 안전하고 확실하게 운반되는 것을 이용하여 정맥내로 재조합 효소단백질을 투여하여 세포내 리소솜으로 부족한 효소 단백질이 도달하도록 하는 치료이다³⁾.

2) 효소보충요법의 효과

효소보충요법에 대한 반응은 환자 개개인의 중증도와 치료 시작 나이에 따라 다르지만 일반적으로 치료 시작 후 2개월 즈음이 되면 대부분의 환자에서 소변 GAG가 정상에 가깝게 떨어지며 간, 비장 비대가 확연하게 줄어든다. 또한, 관절이 부드러워지고 성장 속도가 호전되는 경향을 보이고 삶의 질이 좋아진다. 치료 시작 후 6개월 즈음이 되었을 때, 대부분 환자에서 6분 걷기 검사 상 치료 전과 비교하여 호전을 보인다. 치료 전과 비교한 임상적 증상의 호전은 치료 후 첫 12-18개월에 뚜렷하게 나타난다. 이 시기 이후에는 호전의 정도가 감소되고, 대부분의 환자가 안정기에 접어들다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나 이러한 시기에도 질환 관련 합병증의 진행에 대해서는 세심한 관찰이 필요하다. 효소 보충요법이 시행된 이후 보다 어린 나이에, 증상이 나타나기 전에 효소 보충 요법이 시행될수록 치료 효과가 더 좋음이 보고되고 있다¹¹⁾.

3) 효소보충요법 시 항체 생성과 부작용

효소보충요법을 받는 환자들은 약물을 투여하는 동안 주의 깊게 모니터를 해야 하며, 약물 투여 시 부작용이 있었던 경우는 약물 투여가 끝난 이후에도 24시간 정도 더 관찰이 필요하다. 또한, 아나필락시스와 같은 생명을 위협하는 부작용에 대비하여 응급처치를 위한 장비가 비치되어 있는 곳에서 약물을 투여해야 한다. 효소보충요법을 처음 시작하는 환자는 적어도 3개월 동안은 약물 투여가 끝난 이후 1시간 더 병원에서 관찰하는 것이 권장된다. 효소보충요법과 관련된 가장 흔한 부작용은 약물주입반응(Infusion related reaction)으

로 미열, 두통, 두드러기, 가려움증 등이 나타나며 대개 항히스타민이나 해열제 투여로 쉽게 조절된다⁸⁾. 약물 주입반응이 심한 환자에서는 항히스타민과 해열제를 전처치 하고 1시간 후에 약물 투여를 한다. 전처치를 해도 부작용이 생기는 경우는 코르티코스테로이드를 약물 투여 12시간 전과 1시간 전에 각각 투여한다. 뮤코다당증 II형 환자의 경우, 임상시험을 통해 효소보충요법을 시행 받는 환자의 약 30-40%에서 IgG 항체가 생성된다는 것이 보고되었고⁸⁾, 이 중 일부는 중화항체(neutralizing antibody)로 치료효과를 감소시킨다고 보고되어 있다¹²⁾. 또한, 드물지만 투여하는 효소단백질에 대한 IgE 항체가 생성되어 환자의 생명을 위협하는 아나필락시스도 보고되어 있다¹³⁾.

4) 효소보충요법 시 추적관찰

효소보충요법 시행 중에도 여러 장기 별 증상 각각에 대한 보존적 치료는 각 과별 전문의에 의해 병행되어야 한다. 보존적 치료를 적절하게 하고 가능한 합병증에 대해 대비를 하는 것은 환자와 가족의 삶의 질에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 또한, 진단 시 초기 평가와 효소보충요법 시행 후의 시계열적인 변화에 대해 정기적인 추적관찰이 필요하다. 기본적으로 매 주사 투여 시마다 세심한 신체 진찰과 6-12개월마다의 생화학적 평가, 행동 평가가 필요하다⁴⁾. 증상이나 징후가 빠른 속도로 진행되는 환자의 경우는 평가가 더 자주 필요하다. 이러한 평가는 리소솜 축적 질환을 치료하는 센터에서 전문 의사에 의해 시행되는 것이 권고된다. 각 기관별 평가는 환자의 협조를 요구하는 검사를 시행해야 할 경우도 있는데, 매우 어리거나 인지 장애가 있는 경우 평가가 어렵다.

5) 6세 미만의 소아 환자의 효소보충요법

6세 미만의 환자에 대해서는 폐기능 검사나 6분 걷기 검사와 같은 협조가 필요한 검사가 불가능하므로, 임상시험에서 포함되지 않는 경우가 많아 객관적인 평가 자료가 부족하다. 따라서 어린 나이의 환자에 대해서는 의사 개개인의 임상 경험에 의존하게 된다. 그러나 비가역적인 조직변화가 일어나기 전 조기에 치료

가 시작될수록 치료효과가 좋다는 것이 알려져 있으므로¹⁴⁾ 치료 지표가 적당하지 않다고 해서 6세 미만 환자의 치료를 주저하는 것은 옳지 않다. 최근에는 어린 환자의 ERT 경험뿐만 아니라 임상시험을 통해 6세 미만 소아환자의 효소보충요법의 안정성이 입증되었으므로¹⁴⁻¹⁶⁾, 정기적인 발달 평가와 세심한 관찰을 병행한 6세 미만 환자의 효소보충요법이 권고된다.

4. 효소보충요법의 한계 및 새로운 치료적 접근들

효소보충요법이 시행된 이후 뮤코다당증 치료에 새로운 지평이 열렸으나, 아직도 해결되지 못한 숙제가 남아 있다. 효소보충요법은 경제적 부담이 매우 크고, 항체생성과 같은 면역원성 반응이 존재한다¹⁷⁾. 또한 간, 피부, 비장과 같은 연부조직은 정맥으로 투여한 효소가 비교적 잘 전달되나, 중추신경계를 비롯하여 각막, 심장관막, 뼈와 같은 조직은 효소가 잘 전달되지 않는 조직으로 효소보충요법에 의한 효과가 미미하다¹⁰⁾. 따라서 이러한 조직에 효과적으로 효소를 전달하기 위한 조직 특이적 치료방법에 대한 연구의 필요성이 대두되었고, 이 중 뼈와 뇌가 가장 중요한 두 가지 타겟 장기이다. 특히 현재의 치료는 신경계 증상의 진행을 막을 수 없기 때문에 새로운 치료법은 대개 신경계 증상의 호전을 주요 목표로 한다. 새롭게 시도되고 있는 치료법은 그 자체로 새로운 치료가 되기도 하고, 현재 시행되고 있는 효소보충요법이나 조혈모세포이식과 함께 그 효과를 높이기 위해 부가적으로 이용되기도 한다.

1) 효소를 직접 뇌로 전달하는 치료법

현재 효소보충요법에 사용되는 단백질 효소는 분자량이 커서 뇌혈관장벽을 통과할 수 없기 때문에 신경 증상이 있는 중증 뮤코다당증 환자의 질환의 진행을 막을 수 없다. 따라서 척수강 내(intrathecal) 또는 뇌실 내(intraventricular)에 효소를 투여하여 신경계로 직접 전달하는 치료법에 대해 연구하게 되었다. 여러 뮤코다당증 동물모델에서 척수강 내 효소주입치료의 효과에 대한 보고들이 있어 왔으며^{18, 19)}, 최근 뮤코다당증 II형 동물모델에서 척수강 내 효소 주입치료가 효과

적임이 보고되었고, 뇌실 내 효소주입치료의 성과도 보고되었다²⁰⁾. 또한, 신경계 증상이 있는 뮤코다당증 I형과 VI형 환자에서 척수강 내 효소주입치료의 성공적 치료 효과에 대한 증례 보고가 있었다¹⁹⁾. 더 나아가 뮤코다당증 II형 환자를 대상으로 척수강 내 효소주입치료의 실행 가능성과 안정성에 대한 임상시험도 현재 진행되고 있다(MPS I: NCT00638547 and NCT 00852358; MPS II: NCT 00920647 and MPS IIIA: NCT 01155778). 그러나, 직접 척수강내 투여와 관련해 아직도 연구해야 할 부분이 많이 남아있다. 예컨대, 어떤 투여경로를 이용할 것인가(뇌실내투여 혹은 요추천자를 통한 투여 등), 어떤 종류의 효소를 사용할 것인가, 어떻게 투여할 것인가(간헐적 투여 혹은 지속적 투여), 뇌조직 전체에 골고루 효소를 전달할 수 있는가, 적정 투여빈도와 용량은 무엇인가와 같은 과제들이다¹⁷⁾.

뇌에 직접 효소를 전달하기 위한 또 다른 방법으로는 효소 단백질의 구조를 변형시키거나 특정 단백질과 융합 단백질(fusion protein)을 만들어 큰 분자가 뇌혈관장벽을 통과하도록 해주는 특별한 전달 체계(specific transport system)를 이용하여 효소를 신경계 안으로 전달하는 방법이다. 최근 동물실험을 통해 이 같은 시도가 연구되고 있으며, IgG 항체나 인슐린 수용체를 이용한 trojan horse 방법이 그 예이다²¹⁻²⁴⁾.

2) 정맥주사를 통한 고용량 효소보충요법

일반적으로 정맥주사를 통한 효소보충요법에 사용되는 효소 용량의 5배 이상의 고용량 효소를 정맥주사하여 뮤코다당증 II형과 VII형 동물모델에게 투여 시 뇌실 확장 정도가 호전되고, 뇌병리가 호전되었다는 보고가 있다^{25, 26)}. 그러나 아직까지 사람을 대상으로 한 연구 결과는 없으며, 고용량 효소치료의 안전성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

3) 화학적 사폐론

화학적 사폐론은 작은 분자 화합물로 분자량이 큰 효소에 비해 뇌혈관장벽을 통과할 가능성이 더 높은 경구약제이다. 돌연변이의 종류와는 무관한 효소대체요법이나 조혈모세포이식과 달리, 사폐론은 유전자 돌연

변이의 종류와 잔존 효소 활성도의 정도에 따라 치료 적용 가능여부가 달라진다. 사페론 분자는 특정 돌연변이를 가진 불활성 효소의 활성 위치에 결합하여 효소 단백질이 정상적인 3차원 구조를 가지도록 함으로써 효소의 활성도를 높여주는 분자이다(Fig. 1). 즉, 사페론 분자는 잘못된 구조를 가진 효소 단백질이 소포체(endoplasmic reticulum)에서 분해되어 없어지는 것을 방지하여 효소가 리소좀 안으로 들어가 작용하는 것을 도와 잔존 효소능을 높여주는 역할을 한다.

4) 기질 감소 치료

기질 감소 치료는 분해 이전 기질의 합성을 줄이는 치료이다. 기질의 합성을 줄이는 몇몇 물질이 연구되고 있으며, 뮤코다당증 IIIA 형에서 rhodamine B와 genistein이 연구 개발 중에 있다. Rhodamine B는 뮤코다당증 III형 동물모델에서 효과가 입증되었으나 작용기전이 분명치 않고, 독성에 대한 연구가 더 필요하다²⁷⁾. Genistein은 자연에서 얻을 수 있는 식물성 이소플라본(isoflavone)으로, 10명의 뮤코다당증 III형 환자를 대상으로 한 연구에서 뮤코다당의 축적을 줄이고, 인지기능을 향상시킨다고 보고되었다²⁸⁾. 그러나 Genistein의 장기 효과와 안정성에 대해서는 향후 추적관찰이 더 필요하다. 기질감소치료제는 경구 복용으로 삶의 질의 개선 효과가 있으나, 임상 경험이 적고 장기적인 안정성이 알려져 있지 않다.

5) 유전자 치료

유전자 치료는 돌연변이가 있는 유전자를 정상 유전자로 대체하는 치료이다. 유전자 치료가 성공하면 신경계 증상의 호전을 기대할 수 있지만, 유전자 치료에 있어 해결해야 할 가장 중요한 과제는 정상 유전자를 효과적으로 발현하여 치료 수준에 도달하게 할 수 있는 안전한 유전자 전달 체계(vector)를 개발하는 것이다. 현재, 바이러스 벡터를 이용한 방법 또는 줄기세포를 이용한 방법 등이 연구되고 있다. IDS 유전자를 포함하는 재조합 바이러스를 이용한 유전자 치료가 뮤코다당증 II형 동물모델에서 효소능의 증가와 GAG 축적을 감소시키는 것이 확인되었다. 그러나 사람을 대상으로 한 임상 연구 전에 적절한 벡터의 선택, 면역억제제의 사용, 벡터 주입경로, 효과의 지속성, 윤리적 문제 등에 대한 연구가 선행되어야 한다.

결 론

현재 뮤코다당증의 치료에 효소보충요법이 시행되고 있으며, 효소 보충요법은 비교적 치료 효과가 좋으며 안정적인 것으로 평가된다. 뮤코다당증 환자들에서 효소 보충요법을 통하여 많은 증상들의 호전이 있었고, 환자 및 환자 보호자들의 삶의 질이 향상되어왔다. 그러나 효소 보충요법은 간, 비장, 피부 및 피하조직과

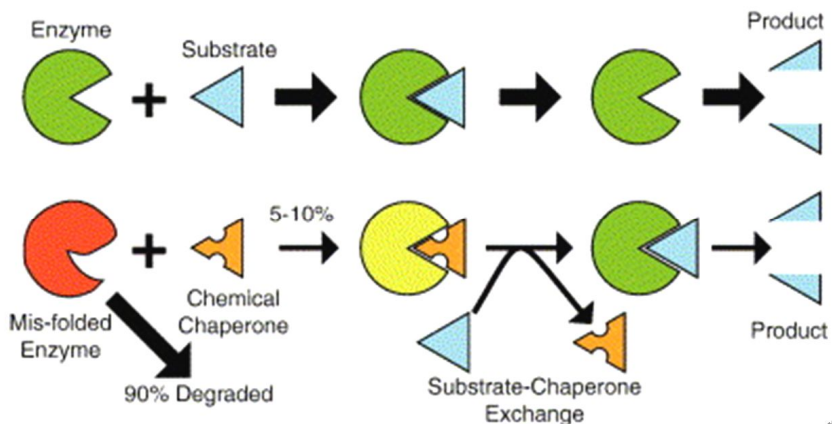


Fig. 1. 화학적 사페론의 작용기전. 사페론 분자가 구조적 결함이 있는 효소를 복원시켜 활성도를 높여준다.

같은 연부 조직에는 효과적이거나, 뇌혈관장벽을 통과하지 못하여 신경계 증상 호전을 기대할 수 없으며, 뼈의 변형도 효과적으로 호전시키지 못하는 중요한 결점이 있다. 따라서 결핍된 리소좀 효소를 원하는 장기에 효과적으로 전달되도록 하는 새로운 방법에 대한 연구가 향후 절실하다. 현재 치료법의 한계를 극복하기 위한 새로운 치료 방법에 대한 많은 전임상 및 임상연구가 수행 중이며, 멀지 않은 미래에 임상에 적용되어 환자 치료에 유용하게 이용되기를 기대해본다.

참 고 문 헌

- 1) Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:628-35.
- 2) Neufeld EF MJ, editor. 2001. The metabolic and molecular basis of inherited disease 8th ed. New York: McGraw-Ho;: 3421-52.
- 3) Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:215-24.
- 4) Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v49-59.
- 5) de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:55.
- 6) Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105-17.
- 7) Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol* 2003;29:391-403.
- 8) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Hartmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73.
- 9) Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10 Suppl 1:26-34.
- 10) Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007;67:2697-716.
- 11) McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clin Genet*;77: 492-8.
- 12) da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD00 8185.
- 13) Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy* 2013;68:796-802.
- 14) Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2014;111:63-72.
- 15) Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, Whiteman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2013.
- 16) Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab* 2011;104:597-602.
- 17) Ortolano S, Vieitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014;8:9-25.
- 18) Calias P, Papisov M, Pan J, Savioli N, Belov V, Huang Y, et al. CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder. *PLoS One* 2012;7:e30341.
- 19) Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagondes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2538-44.
- 20) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, et al. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012; 107:122-8.

- 21) Boado RJ, Hui EK, Lu JZ, Pardridge WM. Glycemic control and chronic dosing of rhesus monkeys with a fusion protein of iduronidase and a monoclonal antibody against the human insulin receptor. *Drug Metab Dispos* 2012;40:2021-5.
- 22) Boado RJ, Hui EK, Lu JZ, Zhou QH, Pardridge WM. Reversal of lysosomal storage in brain of adult MPS-I mice with intravenous Trojan horse-iduronidase fusion protein. *Mol Pharm* 2011;8:1342-50.
- 23) Boado RJ, Zhang Y, Xia CF, Wang Y, Pardridge WM. Genetic engineering of a lysosomal enzyme fusion protein for targeted delivery across the human blood-brain barrier. *Biotechnol Bioeng* 2008;99:475-84.
- 24) Lu JZ, Boado RJ, Hui EK, Zhou QH, Pardridge WM. Expression in CHO cells and pharmacokinetics and brain uptake in the Rhesus monkey of an IgG-iduronate-2-sulfatase fusion protein. *Biotechnol Bioeng* 2011;108:1954-64.
- 25) Vogler C, Levy B, Grubb JH, Galvin N, Tan Y, Kakkis E, et al. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14777-82.
- 26) Polito VA, Abbondante S, Polishchuk RS, Nusco E, Salvia R, Cosma MP. Correction of CNS defects in the MPSII mouse model via systemic enzyme replacement therapy. *Hum Mol Genet* 2010;19:4871-85.
- 27) Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet* 2007;48:383-8.
- 28) Wegrzyn G, Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Piotrowska E, Narajczyk M, Kloska A, et al. Genistein: a natural isoflavone with a potential for treatment of genetic diseases. *Biochem Soc Trans* 2010;38:695-701.