대한 유전성 대사 질환 : 2020;20(2):37~43

종 설

페닐케톤뇨증의 치료: 현재와 미래

순천향대학교 부속 서울병원 소아청소년과

이 정 호

Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments

Jeongho Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Phenylketonuria is the most prevalent disorder caused by an inborn error in aminoacid metabolism. It results from mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. If untreated or late treated, results in profound and irreversible mental disability. Newborn screening test identify patients with phenylketouria. The early initiation of a phenylalanine restricted diet very soon prevents most of the neuropsychiatric complications. However, the diet therapy is difficult to maintain and compliance is poor, especially in adolescents and adulthood. Since 2015, American Medical College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommended more strong restrictive diet therapy for target blood level of phenylalanine (〈360 umol/L). For over four decades the only treatment was a very restrictive low phenylalanine diet. This changed in 2007 with the approval of cofactor therapy (Tetrahydrobiopterin, BH4) which is effective in up to 30% of patients. Data from controlled clinical trials with sapropterin dihydrochloride indicate a similar occurrence of all-cause adverse events with this treatment and placebo. Large neutral aminoacids (LNAA) competes with phenylalanine for transport across the blood-brain-barrier and have a beneficial effect on executive functioning. A new therapy has just been approved that can be effective in most patients with PAH deficiency regardless of their degree of enzyme deficiency or the severity of their phenotype. Phenylalanine ammonia lyase (PAL-PEG) was approved in the USA by FDA in May of 2018 for adult patients with uncontrolled blood phenylalanine concentrations on current treatment. Nucleic acid therapy (therapeutic mRNA or gene therapy) is likely to provide longer term solutions with few side effects.

Key words: Phenylketonuria, Hyperphenylalaninemia

서 론

페닐케톤뇨증(PKU)은 전세계적으로 가장 잘 알려지고 중요한 유전성 대사질환이다. 그 이유는 유전성 대사이상 질환들 중에서 상대적으로 높은 발생 빈도 때문일 수도 있지만 더 큰 이유는 이 질환의 진단 및 치료에 대한 역사적인 의미가 크기 때문이다.

1934년 노르웨이 의사 Asbjørn Følling 박사가 발달장애가 있으면서 소변에서 다량의 페닐피루빅산(phenylpyruvic acid)이 존재하고 혈액에서도 페닐알라닌치가 높은 남매를 처음으로 PKU 환자들로 보고하였고[1,2] 이후 1951년 비켈(Bickel), 제라드(Gerrard), 힉만스(Hickmans) 세 명의 의사들이 PKU로 진단받은 2세 아이에게 페닐알라닌 제거 식단을 처음으로 시도하여 발달 장애를 예방하게 된 이후 조기 식사치료를 하는 것이 중요한 치료가 되었다. 1961년 로버트 구쓰리(Robert Guthrie) 박사가 bacteria inhibition assay를 통한 DBS (Dried blood spot) 방법을 개발하여 신생아 집단 선별 검사가 가능하게 되면서 PKU

책임저자: 이정호, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 59
순천향대학교 서울병원 소아청소년과
Tel: 02)710-3236, Fax: 02)709-9135
E-mail: ljh@schmc.ac.kr

환자들의 진단에 획기적인 변화가 오게 되는데 신생아 시기에 증상이 나타나기 전 PKU 환자들을 발견하여 조기에 치료를 할 수 있게 된 것이다. 1963년 미국 메사추세스 주를 시작으로 미국 전역, 호주, 유럽에서 국가 주도의 신생아 집단 선별검사가 시작되었고, 1977년 일본에서 PKU에 대한 신생아 집단 선별검사가 시작되었다[3]. 국내에서도 순천향대학교병원 이동환 교수의 주도하에 1985년부터 신생아들을 대상으로 PKU에 대한 집단 선별검사를 시행하였고 1997년부터 정부에서 무료로 모든 신생아들을 대상으로 PKU에 대한 선별검사를 시행하고 있다[3,4]. 조기 진단과 조기 치료를 통하여 심각한 신경학적 손상을 막을 수 있다는 것을 보여준 첫번째 질환으로써 의미가 높지만 지속적인 저단백, 저페닐알라닌 식사를 하는 것이 만만치 않고 성인시기 및 장기간 연구들을 통하여 최근에는 좀 더 철저한 식사 치료가 요구되고 있다[5]. 다른 유전, 대사질환분야과 마찬가지로 효소치료나 유전자 치료 등의 새로운 치료들이 대두되고 있어서 이를 정리해 보고자 한다.

본 문

1. 페닐알라닌제한 식사치료

1) 식사 치료 시작 대상

PKU에 대한 전통적인 치료는 앞서 언급한 바와 같이 1950년대 이후 진행이 되었으며 단백제한 및 페닐알라닌제거 특수 분유를 이용하게 된다[6]. 신생아 선별검사에서 높은 페닐알라닌수치를 보이는 경우를 치료대상으로 하는데 신생아선별검사에서 120 umol/L (2 mg/dL) 이상인 경우 고페닐알라닌으로 진단되어 BH_4 결손증을 확인하는 검사들을 시행하며 동시에 BH4 반응형을 확인하기 위해 부하검사(20 mg/kg)를 시행한 뒤 식사 치료를 하게 된다[6-10]. 양성 고페닐알라닌혈증의 경우 치료가 필요하지 않은 경우들이 있어서 치료시작 기준을 정하는 것에서 미국과 유럽 각국의 기준이 달랐는데 보통은 크게 3개의 기준으로 하였었다[8]. 혈중 페닐알라닌수치가 360 umol/L 이상, 400 umol/L 이상, 600 umol/L 이상인 경우들이며 2000년도 이전에는 120 umol/L를 넘게 되면 치료를 시작하는 것을 권유하였던 것과 비교하면 기준이 높아졌다고 할 수 있다[5,8,10-14].

2) 식사 치료 방법

페닐알라닌 제한식이는 신생아 시기에 진단 즉시 시행하게 된다. 페닐알라닌 제거 특수분유를 이용하는데 국내에서는 시판되는 특수분유가 있어서 바로 주문하여 이용할 수 있다. 신생아 시기 모유수유를 하는 경우 단백 및 페닐알라닌의 함유량에 직접적인 영향을 줄 수는 있지만 대부분의 센터에서는 모유수유시 단백제한을 권유하지는 않는다[8,9]. 이유식 단계 이후의 환자들은 단백질이 많은 음식들(고기, 생선, 계란, 빵, 치즈 등)을 피하고 페닐알라닌을 원료로 만든 아스파탐이 들어있는 공산품들(소아용 시럽의약품, 음료수, 크림 종류, 맥주 등)을 확인하여 섭취하지 않아야 한다. 저단백 식품들을 많이 섭취하여야 하는데 대표적으로 채소, 감자들이 있고 국내에는 저단백조제 즉석밥이 있어서 식사 치료에 도움을 받을 수 있다. 페닐알라닌은 신체에 필수적을 필요한 아미노산이고 신생아시기부터 영유아기 까지는 급격한 성장과 발달이 오는 시기이므로 적정량의 단백질과 페닐알라닌이 필요하다. 미국의학유전학회(American Medical College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)에서 제시한 연령별 필요한 페닐알라닌, 타이로신, 단백질의 양을 제시하였다(Table 1). 학동기, 사춘기 시기를 지나면서 단백제한을 하는 것이 점점 더 어려워지고 한번 고정 된 식단은 변경이 어려우며 학교에서 식사를 하는 경우 단백제한 식이를 환자들만 고려하여 하기 어려운 점들이 있다. 이시기에 혈중 페닐알라닌 수치가 잘 조절되지 않는 경우들이 많으며 집중력저하, 우울감, 행동장애 등의 심리사회적 문제들(psychosocial problems)의 발생이 높다[15,16].

3) 치료 목표 혈중 페닐알라닌 수치

여러나라에서 1960-70년대 신생아스크리닝검사가 도입되고 조기에 치료를 시작하게 되면서 심각한 지능저하, 발달장애, 경련 등의 신경학적인 이상의 보고는 현저하게 줄어들었고 치료 시 목표로 하는 혈중 페닐알라닌 수치는 연령별로 다르게 설정이 되었다. 1980년

대 이전까지는 3세 이전까지 치료를 권유하였고 이후 2000년대까지는 학동기 사춘기 이후에도 치료를 권유하였지만 연령별로 권유하는 혈중농도는 상이하였고 허용범위가 넓었다(Table 2). 국내에서도 이동환 교수가 제시한 안을 2014년까지는 사용을 하였지만 이후 ACMG 가이드 라인에서 권유하는 기준(모든 연령에서 120–360 umol/L)이 발표되면서 전세계적인 권고사항으로 받아들여지고 있는 실정이다[8,17–19].

2. 약물 치료

1) Chaperone 치료: sapropterin dihydrochloride

페닐알라닌수산화 효소(phenylalanine hydroxylase, PAH)는 조효소로 tetrahydrobiopterin (BH_4)가 필요하다. 따라서 PKU 질환은 효소의 부족으로 발생을 하지만 조효소가 부족한 BH4 결손증이 있는 경우 고페닐알라닌혈증을 보일 수 있다. 이런 경우 치료를 위해 BH_4 보충을 1970년대 말부터 사용을 하였다[20]. 미국 FDA 승인을 받은 것은 2007년이지만(4세 이상에서 사용) 그 전부터 몇몇 나라에서는 이미 사용이 되고 있었는데 전형적인 PKU 환자에서 샤페론효과를 보여서 혈중 페닐알라닌 수치를 감소시킨다는 것을 알게 된 것은 우연히 검사를 통해서 알게 되었다고 한다[8,20,21]. 처음 임상시험을 하였을 때에는 하루 체중당 10 mg을 투여하여 20% 이상 혈중 페닐알라닌수치가 감소하면 반응형으로 분류를 하였지만 이후 체중당 20 mg, 30% 이상 혈중 농도가 감소하는 경우를 반응형으로 구분하도록 지침이 변경되었고 약물 반응시간을 투여 후 24시간, 48시간으로 하였지만 늦게 반응하는 환자들이 발견되어서 최근에는 7, 14, 28일 후까지도 관찰하는 프로토콜을 사용하기도 한다[8,20,21]. 국내에서는 검사 보험적용이 24시간으로 되어 있어서 아직까지는 지연성 반응을 확인하는 검사가 어려운 실정이다. BH_4이 가지는 샤페론 효과가 PAH 유전자 구조에서 알려진 특정 유전자 이상 부위들이 약물 반응형으로 알려져 있지만 유전형–표현형 일치(genotype–phenotype correlation)가 항상 맞지는 않아서 고전적인 BH_4 부하검사를 하는 것을 권유하고 있다[20,22,23]. 미국 식품의약국(US

Table 1. Recommended Intakes of Phenylalanine, Tyrosine and Protein for Individuals with Phenylketonuria

Age	Phenylalanine (mg/day)	Tyrosine (mg/day)	Protein (g/kg)
0 to <3 months	130–430	1,100–1,300	3–3.5
3 to <6 months	135–400	1,400–2,100	3–3.5
6 to <9 months	145–370	2,500–3,000	2.5–3
9 to 12 months	135–330	2,500–3,000	2.5–3
1 to <4 years	200–320	2,800–3,500	>30
4 years to adult	200–1,100	4,000–6,000	

Table 2. Target Blood Phenylalanine Concentrations (umol/L) as Recommended for Treatment of Phenylketonuria in Different Countries, by Age Group before 2014

	<2 years	2–6 years	7–9 years	10–15 years	>16 years
Australia	100–350	100–350	100–350	100–450	100–450
Denmark	120–300	120–400	120–600	120–900	120–960
France	120–300	120–360	120–480	120–900	120–1,200
Germany	40–240	40–240	40–240	40–900	40–1,200
Italy	120–360	120–360	120–360	120–600	120–600
Japan	120–240	120–360	180–480	180–600	180–900
Korea*	120–240	120–360	120–600	180–600	180–900
Spain	<360	<360	<480	<720	<720
UK	120–360	120–360	120–480	120–700	120–700
USA	120–360	120–360	120–360	120–600	120–900

*Recommendation used at Soonchunhyang University Seoul Hospital.

Food and Drugs Administration, FDA)에서 2015년 4세미만의 환자들에서도 사용이 허가가 되어서 이후 전 연령에서 반응형 환자 이외에도 단백제한, 저페닐알라닌 식사치료로 잘 조절이 되지 않는 경우에도 부가적인 치료로 많이 사용되고 있으며 높은 혈중 페닐알라닌 수치를 보이는 사춘기 및 성인환자들, 철저한 치료를 요하는 임산부 등에서 특히 사용이 늘어나고 있다[20,22,24-26]. 알려진 부작용은 약 4-5% 환자에서 콧물, 코막힘이 보고되었고 위장관 장애가 나타나기도 하였다. 연령별, 체중별 용량은 환자들 마다 혈중 페닐알라닌 수치에 따라 달라질 수 있으며 25%의 환자들은 체중 당 20 mg의 약물을 복용하여 혈중 농도를 유지하는 것으로 알려져 있다[8,20,27,28].

2) LNAA (large neutral aminoacids)

PKU 환자에서 높은 혈중 페닐알라닌수치는 혈액-뇌 장벽(Blood-brain barrier, BBB)을 통하여 뇌로 넘어가는데 이때 역할을 하는 것이 LAT1 (L-amino-acid transporter 1) 이다. LAT1은 페닐알라닌 뿐만 아니라 타이로신, 트리프토판도 같이 뇌로 이동을 시키게 되는게 이 두가지 물질은 각각 도파민과 세로토닌이라는 중요한 신경전달물질의 전구물질이다[8,29]. 높은 혈중 페닐알라닌 수치는 이런 중요한 신경전달물질의 전구물질의 부족을 초래하고 많은 양의 페닐알라닌이 뇌로 넘어가서 회백질의 변성을 일으켜서 다양한 신경학적인 이상을 만들게 된다[8,9,30,31]. 따라서 거대중성아미노산(LNAA)은 페닐알라닌과 경쟁하여 BBB를 통과하는 페닐알라닌의 수치를 낮추면서 필수 아미노산을 공급하는 역할을 하기 때문에 최근 그 사용이 많아지고 있는 약물이다. 몇몇 연구에서는 30-40% 정도의 혈중 페닐알라닌 수치의 호전을 보고한 경우도 있고 뇌회백질의 변성을 호전시키며 인지기능에도 좋은 영향을 준다는 보고들도 있지만 아직까지는 좀 더 많은 임상데이터가 필요한 부분이다.

3) Glycomacropeptide

Glycomacropeptide (GMP)는 치즈 제조 과정에서 rennet (Chymosin)의 반응에 의하여 105번 Phenylanine과 106번 Methionine 사이의 펩타이드 결합이 절단되어 para-κ-casein과 GMP는 두 개의 부분으로 나누어지게 되는데 타이로신, 페닐알라닌은 없고 다른 풍부한 필수아미노산이 첨가되어 있어서 PKU 환자들에서 사용을 권유하고 있다. 아직 활발한 연구들이 진행이 되지는 못하였지만 GMP가 풍부한 식품들은 환자들에서 페닐알라닌 수치를 올리지 않고 필수 아미노산을 공급받을 수 있는 좋은 치료 보조제로 생각되어 진다.

3, 효소치료(Enzyme substitution therapy)

효소대체요법은 다양한 질환, 특히 리소좀 축적질환에서는 시행이 된지가 30여년정도 되었고 PAH 효소의 주입이 치료가 될 것이라는 생각은 오래전부터 있었지만 조효소가 필요한 부분과 안정성 부분 때문에 개발의 한계가 있었다. 이후 식물, 곰팡이 등에서 페닐알라닌을 trans-cinnamic acid와 암모니아로 변화를 시키는 phenylalanine ammonialyase (PAL)이 1980년 발견되고 PKU 치료로 가능하다는 동물연구가 보고되었다[8,20,32,33].

처음에는 경구용 제제와 주사제제가 모두 개발이 시작되었으나 경구용제제의 경우 장내 소화효소의 영향으로 24시간 이상 지속이 어렵고 용량에 따라 혈중 페닐알라닌 수치를 낮추는 것에 어려움이 있어서 주사약으로 연구가 진행이 먼저 되었다. 인체용 PAL 개발하면서 polyethylene glycol (PEGylation)을 추가하여 면역반응과 protease에 대한 저항을 갖도록 하였다. 이렇게 개발된 것이 PEG-PAL이며 이후 pegvaliase 로 명명되었다[20,34,35]. 동물 실험에서는 대사과정에서 만들어지는 소량의 암모니아와 대사산물들이 글라이신과 결합하여 소변으로 Hippurate 형태로 배출이 되어서 배아나 태아에도 영향은 없고 보고된 부작용도 적었다[20,36]. 그렇지만 임상시험 과정에서는 여러 부작용이 보고되었는데 관절통(67.5%), 주사부위 이상(72.5%), 두통(67.5%) 이였고 심각한 부작용으로 분류된 아나필락시스(3.8%), 급성 알레르기반응(4.6%) 였고 이러한 부작용은 다양한 용량, 용법에서도 비슷하게 나타났다[20,34,37]. Pegvalise (trade name Palynziq®)는 2018년 5월 FDA 승인을 받았는데 혈중 페닐알라닌이 잘

조절되지 않는 성인을 대상으로 허가되었다. 아직 임산부에서의 연구는 진행중인데 모성 PKU를 예방하는 것이 어렵기 때문에 치료에 도움이 될 부분이 있을 것으로 기대한다. 경구약제의 경우 소화효소에 대한 저항과 장내 지속시간에 대한 부분이 해결되고 있어서 발전된 약제의 개발과 출시를 기대하고 있다[38].

4. 앞으로의 치료

유전자 치료는 1980년대 이후 꾸준히 쥐 모델에서 시도가 되었다. Recombinant adeno-associated virus (rAAV) vector가 많이 사용되었으나 효율적이지 않았고 직접 간세포로 주입하는 방법도 부작용 및 장기적인 PAH activity의 호전을 가져오지 못하면서 치료의 발전에 정체가 왔었다. 그러나 최근 viral vector가 많이 발전하여 유전성 대사질환에 대한 유전자 치료가 좀 더 활발해졌으며 α1-antitrypsin deficiency, Canavan disease, late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis에서는 많은 성과가 이루어 졌다. PKU 질환에서도 여러 연구들이 진행되며 최소 2-3군데 이상에서는 치료제가 개발 중이지만 아직까지 환자 대상으로 연구가 진행되지는 못하고 있다[13,14,35]. 최근에는 좀 더 강력한 유전자 편집(gene editing) 기술들이 나오면서 Crispr/Cas9 or TALENS 등을 이용한 연구들이 활발히 이루어지고 있다. 추후 사람을 대상으로 하는 연구가 진행되기 위해서는 많은 단계가 남아있지만 지속적인 노력이 있다면 가능하다고 생각된다.

결 론

PKU를 신생아 시기에 발견하고 저페닐알라닌 식사요법을 통하여서 뇌 및 신경계의 심각한 장애가 오는 것을 피하게 된 것은 정말 큰 성공이라고 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 평생을 이러한 식사요법을 해야 하는지, 임산부의 경우 어떻게 조절을 해야 하는지, 잘 조절하는데도 정신, 심리사회적인 문제가 발생하는지, 뇌의 변화가 성인 및 노인이 되었을 때 있는지 등의 많은 의문점들이 남아있다. 지난 수 십 년 간은 의사와 환자들에게 병에 대한 진단과 이해, 치료에 대하여 많은 것을 알게 해준 아주 획기적인 시기였다. BH_4에 반응하는 환자들이 있다는 것을 알게 된 것처럼 임상 의사와 환자들이 밀접하게 상호관계를 유지하면서 새로운 치료 및 관리에 대한 아이디어를 생각해야 한다.

현재 개발 중 혹은 임상 시험단계에 있는 새로운 치료들이 더욱 발전되고 환자들의 유전자 분석과 이를 통한 개개인에 맞춤 치료가 개발되며 성인 및 노인 시기까지 PKU 환자들의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 시대가 가까운 미래에 올 것으로 기대해 본다.

요 약

페닐케톤뇨증(PKU)은 전세계적으로 가장 잘 알려지고 중요한 유전성 대사질환이다. 1950년대 이후 단백제한을 이용한 식사치료를 처음으로 시도하여 성과가 있었던 질환이며 1960년대 이후 신생아선별검사를 통해 조기진단과 조기치료가 가능하게 된 최초의 유전성대사질환이기 때문이다. 단백제한 식사치료의 효과가 좋지만 학동기, 사춘기 이후 성인시기까지 유지하는 것의 어려움이 있고 이시기에 조절이 잘 되지 않았을 경우 경련, 여러가지 정신과적인 문제들, 삶의 질의 감소 등이 문제가 되어서 오랜 기간 치료를 위한 여러 방법들이 제시되었다. 더해서 2014년 미국의학유전학회(American Medical College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)에서 전 연령에서 혈중 페닐알라닌 수치를 120-360 umol/L로 제시를 한 이후 더욱 치료의 중요성이 올라갔다. 2000년대 페닐알라닌수산화 효소(phenylalanine hydroxylase, PAH)의 조효소인 tetrahydrobiopterin (BH_4)가 치료 승인되어서 약물반응을 보이는 환자에서 치료가 시작되었으며 4세미만에서도 허가가 되어서 이른 시기부터 약물치료를 병행하여 효과를 보게 되었다. 높은 혈중 페닐알라닌수치가 혈액-뇌 장벽(Blood-brain barrier, BBB)을 통하여 뇌로 넘어가서 회백질의 변성을 나타내게 되는 문제를 막기 위해 거대중성아미노산(LNAA)를 이용한 치료가 시도되고 있다. 오랫동안 연구되었던 페닐알라닌을 trans-cinnamic acid와 암모니아로 변화를 시키는 phenylalanine ammonialyase (PAL)을 이용한 효소치료는 최근 약제로 개발되어서 2018년 이후 성인환

자를 대상으로 치료가 시작되었고 잘 조절되지 않는 환자들에게 효과를 보이고 있다. PAL을 경구용으로 개발하는 것이 빠르게 진행 중이며 유전자치료에 대한 연구들도 활발하게 진행이 되고 있어 다양한 치료들이 앞으로 기대된다.

참 고 문 헌

1) Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet (London, England) 1953;265:812-3.
2) Lowe TB, DeLuca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. Orphanet J Rare Dis 2020;15:266.
3) Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. Exp Mol Med 2008; 40:533-40.
4) Lee DH, Koo SK, Lee KS, Yeon YJ, Oh HJ, Kim SW, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. Journal of Human Genetics 2004;49:617-21.
5) Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med 2014;16:188-200.
6) National Institutes of Health (NIH) to host a consensus development conference on screening and management for phenylketonuria (PKU). Pediatr Nurs 2000;26:539.
7) Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, et al. Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. Early Hum Dev 2008;84:561-7.
8) Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet (London, England) 2010;376:1417-27.
9) Harding CO, Blau N. Advances and challenges in phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2010;33:645-8.
10) Porta F, Spada M, Ponzone A. Early Screening for Tetrahydrobiopterin Responsiveness in Phenylketonuria. Pediatrics 2017;140.
11) Anastasoaie V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. Mol Genet Metab 2008;95:17-20.
12) van Spronsen FJ, Ahring KK, Gizewska M. PKU-what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. J Inherit Metab Dis 2009;32:58-64.
13) Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. Hum Gene Ther 2019;30:1274-83.
14) Hydery T, Coppenrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. Drug Target Insights 2019;13:1177392819857089.
15) Medford E, Hare DJ, Wittkowski A. Demographic and Psychosocial Influences on Treatment Adherence for Children and Adolescents with PKU: A Systematic Review. JIMD reports. 2018;39:107-16.
16) Morawska A, Mitchell AE, Etel E, Kirby G, McGill J, Coman D, et al. Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. Child Care Health Dev 2020;46:56-65.
17) Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. Genet Med 2007;9:761-5.
18) Shintaku H, Ohwada M, Aoki K, Kitagawa T, Yamano T. Diagnosis of tetrahydrobiopterin (BH4) responsive mild phenylketonuria in Japan over the past 10 years. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 2008; 37(12 Suppl):77-2.
19) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. Mol Genet Metab 2014;112:87-122.
20) Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. Drugs 2019; 79:495-500.
21) Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr 2009;154:700-7.
22) Bueno MA, González-Lamuño D, Delgado-Pecellín C, Aldámiz-Echevarría L, Pérez B, Desviat LR, et al. Molecular epidemiology and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria patients from South Spain. Journal of Human Genetics 2013;58:279-84.
23) Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology, genotype-phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. Journal of Human Genetics 2016;61: 731-44.
24) Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetra-

hydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. Mol Genet Metab 2007;92:287–91.
25) Trefz F, Lichtenberger O, Blau N, Muntau AC, Feillet F, Belanger-Quintana A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in neonates with hyperphenylalaninemia: a semi-mechanistically-based, nonlinear mixed-effect modeling. Mol Genet Metab 2015;114:564–9.
26) Eshraghi P, Noroozi Asl S, Bagheri S, Chalak V. Response to sapropterin hydrochloride (Kuvan®) in children with phenylketonuria (PKU): a clinical trial. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM 2019;32:885–8.
27) Polak E, Ficek A, Radvanszky J, Soltysova A, Urge O, Cmelova E, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. Gene 2013;526:347–55.
28) Evers RAF, van Vliet D, van Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. J Inherit Metab Dis 2020;43:189–99.
29) Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. European Journal of Pediatrics 2000;159 Suppl 2:S109–13.
30) van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. J Inherit Metab Dis 2010;33:671–6.
31) Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Polo G, Loro C, Gueraldi D, et al. Large Neutral Amino Acid Therapy Increases Tyrosine Levels in Adult Patients with Phenylketonuria: A Long-Term Study. Nutrients 2019;11.
32) Hoskins JA, Jack G, Wade HE, Peiris RJ, Wright EC, Starr DJ, et al. Enzymatic control of phenylalanine intake in phenylketonuria. Lancet (London, England) 1980;1:392–4.
33) Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999;96(5):2339–44.
34) Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol Genet Metab 2018;124:27–38.
35) Longo N, Dimmock D, Levy H, Viau K, Bausell H, Bilder DA, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. Genet Med 2019;21:1851–67.
36) Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008;105:20894–9.
37) Markham A. Pegvaliase: First Global Approval. BioDrugs 2018;32:391–5.
38) Pereira de Sousa I, Gourmel C, Berkovska O, Burger M, Leroux JC. A microparticulate based formulation to protect therapeutic enzymes from proteolytic digestion: phenylalanine ammonia lyase as case study. Sci Rep 2020;10:3651.