

Gensko zdravljenje pri mukopolisaharidozi tipa IIIa: predstavitev primerov

Prikaz primera /
Case report

Gene therapy in mucopolysaccharidosis type IIIa: case reports

Benjamin Lah, Tadej Jalšovec,
Ana Drole Torkar, Jana Kodrič,
Saba Battelino, Mojca Žerjav Tanšek,
Tadej Battelino, Urh Grošelj

Izvleček

Mukopolisaharidoze so lizosomske bolezni kopičenja, pri katerih se klinična slika razvija postopno. Bolezni napredujejo in prizadenejo številne organe. S trenutno dostopnimi možnostmi zdravljenja bolnikov ne moremo ozdraviti, a s prihodom genskega zdravljenja ob pravočasni postavitvi diagnoze in zgodnjem zdravljenju lahko upamo tudi na to možnost.

V prispevku predstavljamo primera bolnikov s polisaharidozo. V prvem primeru opisujemo dečka, pri katerem je prisotnost bolezni pri starejšem bratu odprla možnost pravočasne postavitve diagnoze in vključitev v eksperimentalno gensko zdravljenje v tujini, ki se po do sedaj opravljenih preiskavah kaže kot učinkovita. V drugem primeru gre za dečka, pri katerem so po kliničnem sumu in ustreznem diagnosticiranju bolezen potrdili relativno zgodaj in s tem omogočili eksperimentalno gensko zdravljenje v tujini.

V opisanih primerih gre torej za dva izmed prvih petih primerov uspešno izpeljanega genskega zdravljenja pri slovenskih bolnikih, ki za zdaj še poteka v okviru raziskovalnega protokola v tujini. Gensko zdravljenje torej postopno, a nezadržno postaja del klinične realnosti. Pogoj za uspešno zdravljenje mukopolisaharidoze z genskim zdravljenjem je, da bolezen čim prej prepoznamo, kar bo v prihodnosti verjetno uresničljivo z uvedbo programa presejanja novorojenčkov.

Ključne besede: gensko zdravljenje, mukopolisaharidoze, lizosomske bolezni kopičenja, prirojene bolezni presnove, presejalno testiranje novorojenčkov.

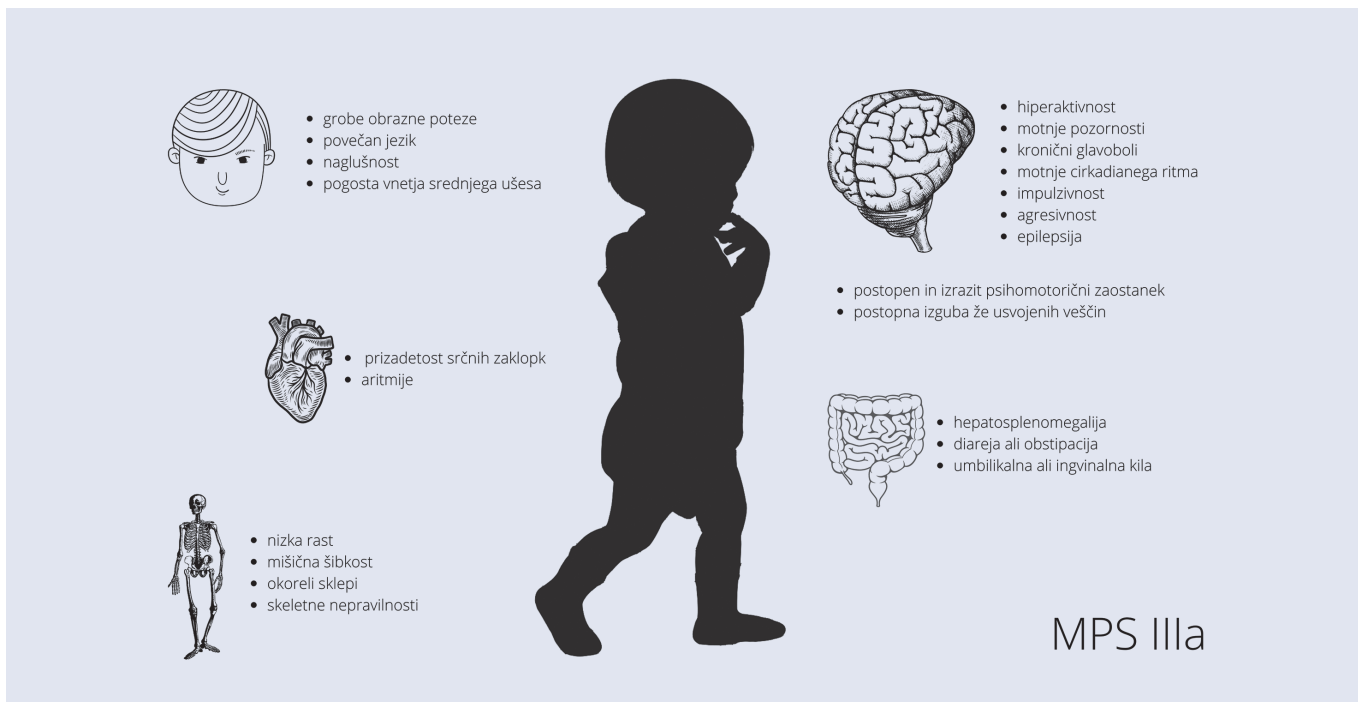
Abstract

Mucopolysaccharidoses are a group of rare lysosomal storage diseases. The clinical signs develop gradually, the impairment is progressive and multiple organs are affected. With the currently known treatment options, the patient cannot be cured. However, with the arrival of effective gene therapy, together with early diagnosis and treatment, successful treatment is possible.

Firstly, we present the case of a boy whose older brother's disease enabled early diagnosis and then access to experimental gene therapy abroad, which until the present appears to have been successful. The second case is a boy, where an early diagnosis was made due to an early clinical suspicion and appropriate laboratory investigations. Consequently, experimental gene therapy abroad became possible.

Both cases belong to a group of five Slovene children who underwent successful gene therapies; all of them as a part of study protocols abroad. Gene therapy is now becoming a clinical reality. Early diagnosis is the key to successful gene therapy for mucopolysaccharidosis; in the future probably also with newborn screening programmes.

Key words: genetic therapy, mucopolysaccharidoses, lysosomal storage diseases, metabolism, inborn errors, neonatal screening.



SLIKA 1. KLINIČNA SLIKA MPS IIIA OBSEGA TELESNO PRIZADETOST IN IZRAZITO PRIZADETOST OSREDNJEGA ŽIVČNEGA SISTEMA.

FIGURE 1. CLINICAL PICTURE OF MPS IIIA INCLUDES PHYSICAL IMPAIRMENT AND MORE SEVERE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) IMPAIRMENT.

Uvod

Mukopolisaharidoze (MPS) so skupina redkih dednih, avtosomno recesivnih (z izjemo MPS tipa II, ki se deduje X-vezano) napredujočih presnovnih bolezni. Povzročajo jih bolezenske spremembe v genskem zapisu za različne lizosomske encime, ki so zadolženi za razgradnjo glikozaminoglikanov (tj. kislih mukopolisaharidov). Uvrščamo jih v skupino lizosomskih bolezni kopičenja.

Glikozaminoglikani (GAG) z beljakovinski tvorijo proteoglikane, ki so glavna sestavina zunajceličnega matriksa. Razgradnja glikozaminoglikanov poteka v lizosomih z zaporednim delovanjem lizosomskih hidrolaz. Zaradi disfunkcije teh encimov se presnovki glikozaminoglikanov kopičijo znotraj lizosomov, kar sprva povzroči okvaro samih lizosomov in nato ostalih celičnih organelov, čemur sledi motnja delovanja celice in končno tudi organskega sistema. MPS glede na okvarjen encim, katerega disfunkcija povzroča značilno klinično sliko, delimo na 7 tipov in 13 podtipov. Pri MPS tipa IIIa je okvarje-

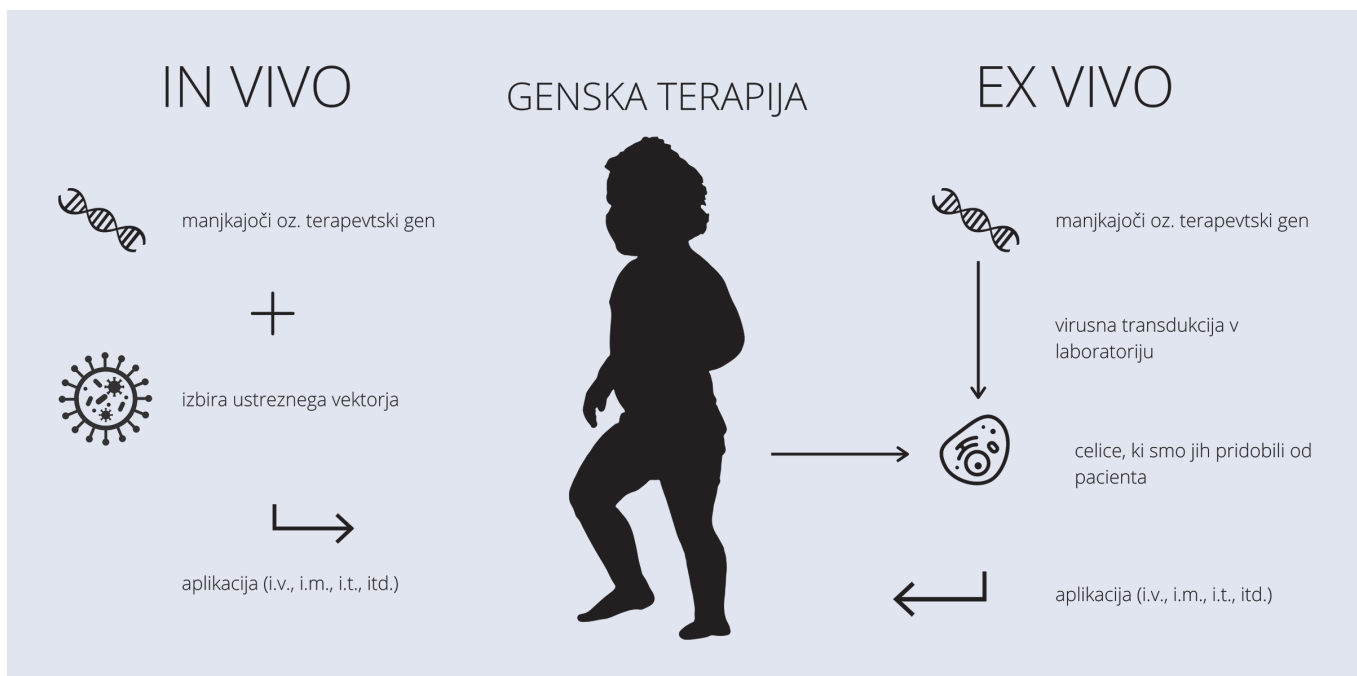
no delovanje N-sulfoglukozamino sulfhidrolaze (SHGH), ki vodi v kopičenje heparan sulfata (HS).

Za MPS je značilna napredujoča večorganska prizadetost, ki se v večini primerov pojavi v otroštvu. Izrazitost klinične slike se razlikuje glede na kopičenje različnih vrst presnovkov GAG, alelnih mutacij in s tem različne rezidualne aktivnosti okvarjenih encimov. Pri blagih oblikah (npr. MPS I-S, Scheiev sindrom) se lahko pojavi le omejena gibljivost sklepov, blage kostne nepravilnosti in motnjave roženice. Pri bolj izraziti telesni prizadetosti v sklopu MPS se pojavljajo značilne grobe obrazne poteze, naglušnost, prizadetost srčnih zaklopk, hepatosplenomegalija, skeletne disostoze, nizka rast in mišična šibkost. MPS lahko poleg opisanih kliničnih znakov spremljajo tudi srčne aritmije, pogosta vnetja srednjega ušesa, driska ali zaprtje, sindrom karpalnega kanala in značilne spremembe v nevtrofilnih granulocitih (1).

Pri nekaterih tipih MPS (I, II, III in VII) je prisotna tudi napredujoča prizadetost

osrednjega živčnega sistema (OŽS), ki se sprva kaže s hiperaktivnostjo, motnjo pozornosti, impulzivnostjo, agresivnim vedenjem, epilepsijo, motnjami cirkadianega ritma in kroničnimi glavoboli ter kasneje z izrazitim nevrokognitivnim upadom.

Izrazita prizadetost OŽS je značilna za MPS IIIa, ki je smrtna neurodegenerativna bolezen. Pri MPS IIIa je telesna prizadetost manj izrazita, kar lahko vodi v zakasnitev pri postavitvi diagnoze. V longitudinalnih raziskavah naravnega poteka bolezni pri večini otrok z MPS IIIa ugotavljajo hiter potek bolezni z izrazitim nevrokognitivnim upadom v prvih letih in diagnosticiranje pred 6. letom starosti. Pri otrocih z MPS IIIa se med tretjim in četrtem letom starosti izrazijo vedenjske motnje, ki so podobne simptomom motenj avtističnega spektra. Ti otroci ne izpolnjujejo formalnih diagnostičnih meril za motnje avtističnega spektra, saj njihovi simptomi na področju vedenjskih motenj niso izraženi pred tretjim letom (2).



SLIKA 2. PRI GENSKEM ZDRAVLJENJU ZA PRENOS GENA UPORABLJAMO DVA GLAVNA PRISTOPA – PRISTOP *IN-VIVO* IN PRISTOP *EX-VIVO*.

FIGURE 2. IN GENE THERAPY, TWO MAIN APPROACHES ARE USED FOR GENE TRANSFER: *IN-VIVO* AND *EX-VIVO*.

Otroci s hitrim potekom bolezni razvijajo napredujejo do tretjega leta starosti, nato pa se njihov razvoj upočasnijo in dosežejo plato. Po četrtem letu začnejo izgubljati že naučene spretnosti. Po šestem letu se razvojno nazadovanje ustali in je večinoma nižje od razvojne starosti enega leta. Pri manjšini otrok z MPS IIIa bolezen poteka počasneje. Upad nevrokognitivnih funkcij se pri njih najprej pokaže z upadom govornih spretnosti, ki mu sledi upad gibalnih spretnosti.

Diagnozo MPS postavimo na osnovi značilne klinične slike in laboratorijskih preiskav. Kvantitativno opredelimo izločanje GAG v urinu in določimo encimsko aktivnost različnih encimov v serumu, levkocitih ali fibroblastih, z genetskimi preiskavami pa opredelimo mutacijo, ki je vzrok okvarjenega encima. Simptomi MPS se v večini pojavijo, ko encimska aktivnost ne dosega 15 % normalne aktivnosti (3).

Z do sedaj znanimi in uveljavljenimi načini zdravljenja MPS ne moremo ozdraviti. Na potek bolezni lahko vplivamo z nadomestnim encimskim

zdravljenjem, encimskim zdravljenjem, s substrat reducirajočim zdravljenjem ter presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Veliko obeta pravočasno, zaenkrat zgolj eksperimentalno, gensko zdravljenje.

Gensko zdravljenje

Že odkar so spoznali gen kot osnovno enoto dednega zapisa, ostaja cilj možnost specifičnih sprememb tega zapisa. Odkritju molekularne zgradbe nukleinskih kislin v letu 1953 je sledil bliskovit razvoj molekularne biologije in genskega inženiringa, ki ga je gnala ideja o genskem zdravljenju. V enem izmed prvih prispevkov o genskem zdravljenju iz leta 1972 avtorji poročajo o prvih uspehih genskega zdravljenja pri živalih ter spodbujajo nadaljnje raziskave za uporabo genskega zdravljenja pri ljudeh, hkrati pa že opozarjajo na pomanjkanje etičnih in znanstvenih smernic ter na neznane kratkoročne in dolgoročne neželene učinke (4) Prva poročila o uspešnem genskem zdra-

vljenju pri ljudeh izvirajo iz leta 1990 (5). Sledil je razmah kliničnih raziskav, ki je v letu 2012 pripeljal do odobritve in registracije prvega genskega zdravljenja v Evropski skupnosti (6).

Gensko zdravljenje je možnost ustvarjanja specifičnih sprememb v genskem zapisu. V najožjem pomenu gre za dodajanje funkcionalnega genskega zapisa v celico, ki vsebuje nefunkcionalen zapis. Eden glavnih izzivov genskega zdravljenja je uspešen prenos gena do celic, pri čemer lahko uporabimo različne vektorje (virusne in nevirusne).

Za prenos gena uporabljamo dva glavna pristopa: 1) pri pristopu *in vivo* gre za neposredno intravensko ali lokalno dajanje vektorja, ki prenese genski zapis do bolnikovih somatskih celic; 2) pri pristopu *ex-vivo* pa v somatske celice, ki smo jih pridobili od bolnika, transduciramo genski zapis in nato te celice presadimo bolniku (7).

Pri genskem zdravljenju *in-vivo* za prenos genskega zapisa uporabljamo različne virusne vektorje, tj. retroviruse,

lentiviruse, adenoviruse in z adenovirusi povezane viruse (*angl.* adenovirus associated virus, AAV) in nevirusne vektorje. Kot uporabni v genskem zdravljenju MPS so se izkazali rekombinantni, z adenovirusi povezani virusi (*angl.* recombinant adenovirus associated virus, rAAV), saj okužijo različne celice, v celicah vztrajajo kot episomi in imajo nizko tveganje insercijskih mutacij in genotoksičnosti (8). Serotipi AAV se med seboj pomembno razlikujejo po tropizmu za različne celice človeškega telesa, kar je posledica interakcije beljakovin virusne ovojnice in specifičnih beljakovin na celični površini (9). Ta lastnost omogoča tarčno dajanje zdravila, ki je odvisno tudi od samega načina dajanja genskega zdravljenja (intravensko, intratekalno, intraparenhimsko).

Pri genskem zdravljenju *ex vivo* za prenos genskega zapisa za lizosomske encime uporabljamo retroviruse, ki zapis prenesejo v celice, ki smo jih odvzeli prejemu (kostni mozeg, mioblasti, fibroblasti). Te nato pomnožimo in jih z uveljavljenimi postopki vrnemo prejemu.

Vnašanje funkcionalnega genskega zapisa v celice je le ena izmed možnosti genskega zdravljenja, saj poznamo tudi druge tehnike, npr. utišanje gena, popravljanje mutacij in genske modifikacije imunskih celic.

Predstavitev primerov

Bolnik 1

Prvi primer je deček s potrjenima patogenima spremembama v genu *SGSH* c.[197C>G];[220C>T] (p.[Ser66Trp];[Arg74Cys]), ki sta značilni za MPS tipa IIIa. Ključ do zgodnje postavitev diagnoze pri dečku in posledično možnost pravočasnega genskega zdravljenja je v tem primeru v družinski anamnezi.

Dečkov starejši brat je bil v starosti štirih let zaradi suma na spektroavti-

stično motnjo napoten v pedopsihiatrično ambulanto. Ob tem so opažali tudi razvojni zaostanek na področju govora, konduktivno naglušnost, dismorfne znake (poudarjene obrvi, nakazan epikantus), hepatosplenomegalijo ter umbilikalno kilo. Napotili so ga na obravnavo k ustreznim specialistom. Napravili so adenoidektomijo, mu vstavili timpanalne cevke in predpisali slušni aparat. Napravili so tudi kirurško korekcijo umbilikalne kile. V starosti sedmih let je bil postavljen sum na presnovno motnjo. Po pregledu v endokrinološki ambulanti so izvidi opravljenih preiskav pokazali močno povečano izločanje heparan sulfata v urinu in diagnozo potrdili z genetskimi preiskavami. Ob tipični klinični sliki in patoloških izvidih izločanja GAG v urinu je genetska preiskava potrdila diagnozo MPS IIIa.

Čez dva meseca se je rodil njegov mlajši brat, deček, ki ga predstavljamo v našem primeru. Po rojstvu so bile pri dečku opazne nekoliko bolj grobe poteze obraza, v ostalem pa je bil brez posebnosti. Zaradi anamneze bratove bolezni so dečku tretji dan po rojstvu odvzeli vzorec krvi za genetske preiskave, ki so potrdile prisotnost obeh patogenih mutacij v genu *SGSH*. Diagnozo MPS IIIa so z genetsko preiskavo tako postavili pred razvojem izrazitejše klinične slike, kar je eden izmed pogojev za optimalen izid genskega zdravljenja pred nastankom nepovratnih okvar.

V prvem mesecu starosti se je sprva ponudila možnost eksperimentalnega genskega zdravljenja *ex vivo* s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, nato pa pri dveh mesecih še možnost eksperimentalnega, manj tveganega genskega zdravljenja *in vivo* z enkratno infuzijo vektorja AAV-9.

Po predhodni diagnostični obravnavi so dečka vključili v klinično preizkušanje genskega zdravljenja za MPS IIIa. Uvedbo eksperimentalnega genskega zdravljenja so predvideli pred 6. mesecem, a so jo zaradi pandemije odložili

in opravili v starosti 9 mesecev. Pri 5. mesecu so bili dečkovi dosežki na področjih kognitivnega, govornega in gibalnega razvoja v okviru pričakovanj za starost. Pri 9. mesecu so v klinični sliki opažali nakazane grobe poteze obraza, blago hepatosplenomegalijo, manjšo popkovno kilo in blago do zmerno naglušnost, pri čemer je bil nevrološki status v mejah pričakovanega za starost. Po opravljenih preiskavah so uvedli prehodno imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi ter opravili enkratno intravensko vbrizganje virusnega vektorja AAV9 z zdravim humanim genom *SGSH* (sCAAV9.U1a.hSGSH). Po 48-urnem opazovanju je bil deček v klinično stabilnem stanju odpuščen v domačo oskrbo.

Ob prihodnjih obravnavah dečka je bil opazen primeren fiziološki razvoj brez večjih odstopanj od normalnih vrednosti. Vztrajale so težave s sluhom (konduktivna naglušnost), rezultati meritev posameznih spremenljivk in ocena uspešnosti omenjenega genskega zdravljenja pa bodo dostopni po zaključku raziskave.

Bolnik 2

Dečka smo sprva spremljali v razvojni ambulanti zaradi hipotonije in blagih displastičnih znakov (makrokranija in hipertelorizem). Ob uvajanju trde hrane je pričel odvajati mehkejšo blato z občasno prisotnimi koščki neprebavljene hrane. Po uvedbi dietne prehrane sprememb niso opažali. Ob pregledu v gastroenterološki ambulanti so ultrazvočno ugotovili hepatosplenomegalijo. V starosti 22 mesecev je bil kirurško zdravljen zaradi levostranske ingvinalne hernije in desnostranske hidrokele.

Zaradi opisanih simptomov so ga ob razvojnem zaostanku napotili na nadaljnjo obravnavo k endokrinologu. Ob pregledu v starosti 28 mesecev so v kliničnem statusu izstopali hipertelorizem, prominentno čelo, grobe obrazne poteze, hipertrofija dlesni in večji jezik, krajši vrat, širši prsni koš, hirzutizem, hepatosplenomegalija in recidivna

desnostranska hernija. Prisotni so bili blaga aksialna hipotonija, širokotirna hoja ter zmeren zaostanek v motoričnem razvoju in razvoju govora.

Relativno zgodnjemu kliničnemu sumu je sledilo diagnosticiranje po priporočenih postopkih. V urinu so bile prisotne zvišane vrednosti heparan sulfata. Aktivnost encima sulfohidrolaze je bila pod referenčnim območjem, s čimer je bil postavljen biokemijski sum na MPS IIIa. V nadaljevanju so z molekularno genetsko preiskavo potrdili prisotnost patogene homozigotne nukleotidne različice c.[220C>T] (p[Arg74Cys]) v genu *SGSH*, ki je povezana z MPS IIIa in se deduje avtosomno recesivno.

Po natančnem ovrednotenju, ki je sledil raziskovalnemu protokolu, je bil deček v starosti 31 mesecev vključen še v klinično preizkušanje genskega zdravljenja za MPS IIIa. V mesecu marcu 2021 so pri dečku opravili enkratno intravensko vbrižganje virusnega vektorja AAV9 z zdravim humanim genom *SGSH* (scAAV9.U1a.hSGSH). Ob prihodnjih vrednotenjih smo pri dečku opazili slabši sluh in izlivni otitis, ki sta zahtevala odstranitev žrelnice in vstavitve timpanalnih cevok. Po posegu se je sluh normaliziral.

Razpravljanje

MPS IIIa uvrščamo v skupino redkih genskih boleznih kopičenja, ki nezdravljena vodi v napredujočo somatsko in izrazito napredujočo nevrološko prizadetost, ki se v drugem ali tretjem desetletju življenja konča s smrtjo. PKMC in nadomestno encimsko zdravljenje pri zdravljenju MPS IIIa nista učinkovita, slednja predvsem zaradi neprehajanja encima skozi krvno-možgansko pregrado. Bolnikom z MPS IIIa smo do sedaj lahko nudili predvsem simptomatsko zdravljenje. Že dr. Sylvester Sanfillipo (1926–2013), ki je v letu 1963 prvi opisal MPS in po katerem je MPS III tudi dobila ime (*angl.* Sanfillipo syndrome), je izrazil optimistično prepričanje, da bo

napredek genskega zdravljenja kmalu omogočil tudi zdravljenje bolezni, ki ji je posvetil svoje raziskovalno delo.

Gensko zdravljenje je po številnih letih raziskav postala klinična realnost. Odpirajo se nove možnosti enkratnega in dokončnega zdravljenja, hkrati pa tudi dodatne možnosti zdravljenja na dotedanje načine zdravljenja neodzivnih bolezni. Po podatkih spletne strani clinicaltrials.gov trenutno poteka več kot 300 kliničnih raziskav o genskem zdravljenju (10). Evropska komisija za zdravila je za uporabo odobrila več zdravil, ki so namenjena genskemu zdravljenju različnih bolezni (Imlygic® 2015, Strimvelis® 2016, Luxturna® 2018, Kymriah® 2018, Yescarta® 2018, Zolgensma® 2020) (11). Glede na izsledke številnih raziskav si tako lahko v prihodnjih letih obetamo nove možnosti genskega zdravljenja pridobljenih in tudi genetskih bolezni.

Do sedaj znani podatki kliničnih preizkušanj kažejo, da ima gensko zdravljenje MPS IIIa največji potencial v prvih dveh letih življenja, kar je glede na napredujoče kopičenje heparan sulfata ter posledično okvaro celic in tkiv povsem pričakovano. Opazamo zmanjšanje vrednosti HS v CSF (12). Natančnejše ovrednotenje učinkovitosti genskega zdravljenja za MPS IIIa bo mogoče in dostopno po zaključku raziskave.

Za pravočasno zdravljenje je najpomembnejša zgodnja in pravočasna postavitev diagnoze. Ne glede na napredek genskega zdravljenja je tako nujno, da poznamo klinično sliko, ki se pri MPS razvija postopno. Kot smo opazili pri drugem dečku z MPS IIIa, so lahko sprva prisotni le posamezni klinični znaki, ki jih opazimo le z natančnim kliničnim pregledom.

V prvi fazi bolezni so v ospredju razvojni zaostanek, okvara sluha in pogosta vnetja srednjega ušesa. V drugi fazi bolezni izstopajo kognitivni upad, hiperaktivnost, motnje spanja in motnje avtističnega spektra. V tretji fazi sledi izguba sposobnosti sporazumevanja in gibanja, pojavijo se epileptični napadi, disragija in distonija.

Ob kliničnem sumu na MPS IIIa moramo opraviti genetsko testiranje za potrditev bolezni, ki pa ne sme odložiti določanja encimske aktivnosti v krvi, ki je zlati standard pri postavitvi diagnoze MPS IIIa, ter določanja vrednosti GAG v urinu kot prvo in najbolj enostavno presejalno testiranje, pri katerem pa so možni lažno negativni rezultati. Določanje encimske aktivnosti, vrednosti GAG v urinu in genetske preiskave zato vedno izvajamo hkrati ob kliničnem sumu na bolezen, če je postavljen klinični sum.

Pri otroku z razvojnim zaostankom lahko ob čakanju na nadaljnji razvoj bolezni (*angl.* wait and see) zamudimo pravočasno postavitev diagnoze. Zgodnje diagnosticiranje je potrebno tudi pri otroku z motnjo avtističnega spektra in s pridruženimi drugimi kliničnimi znaki (13).

Čeprav so MPS skupina redkih bolezni, moramo ob možnosti učinkovitega zdravljenja ovrednotiti tudi koristi uvedbe zgodnjega presejalnega testiranja. Presejalno testiranje prinaša prednosti pri jasno opredeljenih boleznih, pri katerih je pomembna čimprejšnja postavitev diagnoze in za katere obstaja učinkovito zdravljenje, medtem ko mora biti testiranje stroškovno učinkovito in natančno. Koristi presejalnega testiranja za zgodnje odkrivanje drugih lizosomskih bolezni kopičenja so bile ob številnih terapevtskih možnostih jasno ovrednotene (14, 15). Določanje aktivnosti encima in ravni GAG iz suhe kaplje krvi v tujini že uporabljajo pri zgodnjem odkrivanju MPS I (16). Uvedba presejalnega testiranja bi torej, podobno kot bolniku v našem prvem primeru, omogočala zgodnje zdravljenje, ki je po za zdaj znanih podatkih najbolj učinkovito.

Zaključek

MPS IIIa uvrščamo v skupino redkih genskih bolezni kopičenja, ki nezdravljena vodi v napredujočo somatsko in

izrazito napredujočo nevrolško prizadetost s smrtnim izidom v drugem ali tretjem desetletju življenja. Med prvimi kliničnimi znaki se pri otroku z MPS IIIa pojavijo bolj grobe obrazne poteze, prominentne obrvi, hepatomegalija, umbilikalna hernija, okvara sluha in makrocefalija. Ugotavljamo izrazito prizadetost OŽS, ki se sprva lahko kaže le s hiperaktivnostjo, motnjo pozornosti, impulzivnostjo in agresivnim vedenjem, nato pa sledita postopna izguba že usvojenih veščin in napredujoč psihomotorni zaostanek. V diferencialni diagnozi pri razvojnem zaostanku in predvsem pri regresiji že doseženih razvojnih mejnikov ter motnjah avtiističnega spektra ali ADHD moramo tako vedno pomisliti tudi na MPS IIIa.

S pojavom genskega zdravljenja lahko upamo na učinkovito zdravljenje MPS IIIa. V opisanih primerih gre za dva izmed prvih petih primerov uspešno izpeljanega genskega zdravljenja pri slovenskih bolnikih, za zdaj še v okviru raziskovalnega protokola v tujini, s čimer gensko zdravljenje postopno, a nezadržno, postaja del klinične realnosti. Za uspešnost pa moramo pravočasno postaviti diagnozo, ki temelji na usmerjeni anamnezi, temeljitem kliničnem pregledu in poznavanju klinične slike. Velik potencial v prihodnosti bi lahko bila vzpostavitev presejalnega testiranja pri novorojenčkih za prirojene bolezni presnove, za katere že obstaja učinkovito zdravljenje.

Literatura

1. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016, 741.
2. Rumsey RK, Rudser K, Delaney K, Potegal M, Whitley CB, Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr* 2014; 164(5):1147–1151.
3. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 331–8.
4. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; 175 (4025): 949–55.
5. Anderson WF. Human Gene Therapy. *Science* 1992; 256: 808–13.
6. Büning H. Gene therapy enters the pharma market: The short story of a long journey. *EMBO Mol Med* 2013; 5(1): 1–3.

7. Sawamoto K, Chen HH, Alméciga-Díaz CJ, Mason RW, Tomatsu S. Gene therapy for Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2018; 123(2): 59–68.
8. McCarty DM, Young Jr SM, Samulski RJ. Integration of adeno-associated virus (AAV) and recombinant AAV vectors. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 819–45.
9. Fu H, McCarty DM. Crossing the blood-brain barrier with viral vectors. *Curr Opin* 2016; 21: 87–92.
10. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov>.
11. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>.
12. Pearse Y, Iacovino M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise. *Med Res Arch* 2020; 1: 8(2).
13. Krivec Penič A, Prijatelj Ž, Ločičnik M, Žerjav Tanšek M. Prirojene presnovne bolezni in diagnostičiranje spektroavtiističnih motenj. *Slov Pediatr* 2021; 28(1); 16–23.
14. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Huang AC, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ et al. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124, 1116–25.
15. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, Day-Salvatore DL, Kaplan P, Leslie ND, Scott CR, Stockton DW, Thomas JA, Muenzer J. Mucopolysaccharidosis type I newborn screening: Best practices for diagnosis and management. *J Pediatr* 2017; 182, 363–70.
16. Polo G, Gualdi D, Giuliani A, Rubert L, Cazorla C, Salviati L, Marzollo A, Biffi A, Burlina AP, Burlina AB. The combined use of enzyme activity and metabolite assays as a strategy for newborn screening of MPS type I. *Clin Chem Lab Med* 2020; 2063–72.

Benjamin Lah, dr. med.

Pediatrična služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice, Slovenija

Tadej Jalšovec, dr. med.

Zdravstveni dom Maribor, Maribor, Slovenija

asist. Ana Drole Torkar, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Jana Kodrič, univ. dipl. psih.

Služba za otroško psihiatrijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni

klinični center Ljubljana in Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Mojca Žerjav Tanšek, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Urh Grošel, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 21. 6. 2021
sprejeto / accepted: 2. 2. 2022

Lah B, Jalšovec T, Drole Torkar A., Kodrič J et al. Gensko zdravljenje pri mukopolisaharidizi tipa IIIa: predstavitev primerov. *Slov Pediatr* 2022; 29(2): 10–15. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-2-02>.