Pokroky v léčbě dědičných metabolických poruch s neurologickou symptomatologií

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D., MUDr. Hana Kolářová, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V poslední době byl učiněn výrazný pokrok v léčbě dědičných metabolických poruch s primárním biochemickým defektem lokalizovaným v CNS. Článek přináší stručný přehled současných možností terapie této skupiny onemocnění zahrnující intratékálně podávanou enzymovou substituční terapii, terapii malými molekulami, transplantaci krvetvorných kmenových buněk a genové terapie. Pro úspěch terapie je zásadní časná diagnostika a nasazení léčby.

Klíčová slova: dědičné metabolické poruchy, enzymová substituční terapie, transplantace krvetvorných kmenových buněk, genová terapie.

Advances in treatment of inherited metabolic disorders with neurological symptomatology

The treatment of the inherited metabolic disorders with primary biochemical defects in the CNS has undergone a considerable progress, recently. Our work brings a brief summary of currently available therapeutic possibilities including intrathecal application of enzyme replacement therapy, small molecules treatment, hematopoietic stem cells transplantation and the gene therapy. The early diagnosis and introduction to the therapy are crucial for the therapeutic success.

Key words: inherited metabolic disorders, enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cells transplantation, gene therapy.

Úvod

Skupina dědičných metabolických poruch (DMP) zahrnuje více než 1 000 definovaných onemocnění, z nichž více než tři čtvrtiny postihují i centrální nervový systém (CNS). U části DMP dochází k neurologickému poškození sekundárně, v důsledku metabolické poruchy probíhající mimo CNS, nejčastěji v játrech. Příkladem je vysoká hladina fenylalaninu při neléčené klasické fenylketonurii, hyperamonémie při dekompenzaci některé z poruch cyklu močoviny nebo hypoglykémie u jaterních glykogenóz. Mnoho z těchto onemocnění již dokážeme úspěšně terapeuticky ovlivnit. Jedná se zejména o nutriční opatření: 1) snížením nabídky nedostatečně metabolizovatelných látek (např. nízkobílkovinná dieta u poruchy cyklu močoviny nebo fenylketonurie); 2) náhradou chybějících

substrátů (suplementace argininu k biochemické regeneraci cyklu močoviny) nebo naopak 3) odstraněním toxických produktů (podávání benzoátu sodného a fenylbutyrátu, který vyvazuje molekuly amoniaku). Nutné je frekventní podávání stravy, často s přidavkem škrobových preparátů, jakožto prevence hypoglykémie a katabolického stavu s rizikem metabolického rozvratu. Kromě diety se uplatňuje podávání kofaktorů enzymových reakcí, např. podávání pyridoxinu u deficitu cystathionin- β -syntázy způsobující klasickou homocystinurii nebo tetrahydrobiopterinu u maligní formy fenylketonurie. Důležitá je úprava vnitřního prostředí (např. alkalizace bikarbonátem sodným u metabolické acidózy) a terapie přidružených příznaků (terapeutické ovlivnění sekundární epilepsie). V poslední době se ve vybraných indikacích stále častěji provádí

transplantace jater nebo méně často i jiného orgánu.

Dědičné metabolické poruchy, které svým primárním metabolickým defektem postihují metabolismus nervové tkáně, ať už izolovaně nebo v rámci systémové manifestace, jsou oproti tomu terapeuticky ovlivnitelné mnohem hůře. Poškození CNS je navíc umocněno celou řadou sekundárních patofyziologických procesů, které vznikají na podkladě primárního defektu. Velkou překážkou pro aplikaci terapie představuje hematoencefalická bariéra (HEB). K horší prognóze pacientů přispívají také minimální možnosti dietního ovlivnění a rychlá progresse onemocnění. I na tomto poli však dochází zejména v průběhu posledních let k výraznému pokroku. Cílem tohoto stručného přehledu je nastínit současné te-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 100–103
Článek přijat redakcí: 4. 12. 2017
Článek přijat k publikaci: 12. 2. 2018

rapeutické možnosti u vybraných zástupců primárních neurometabolických poruch.

Lysosomální střídatavá onemocnění

Léčebné možnosti lysosomálních střídatavých onemocnění (LSD – lysosomal storage disorders) se poslední dobou výrazně rozrůstají. Jedná se především o náhradu nedostatečné aktivity enzymu rekombinantním preparátem při tzv. enzymové substituční terapii (ERT – enzyme replacement therapy), transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT – hematopoietic stem cells transplantation) nebo nejnověji genovou terapií virovým vektorem nesoucím funkční kopii genu. Do terapie malými molekulami můžeme zařadit substrát redukující terapii (SRT) nebo terapii chaperony.

Enzymová substituční terapie

Principem ERT je náhrada deficitního enzymu jeho rekombinantně připravenou formou vyrobenou v bioreaktorech tkáňových kultur. I když se intravenózní ERT uplatňuje v léčbě LSD již skoro 30 let, jejímu účinku na CNS brání především velikost molekuly podávaného enzymu, který neprostupuje HEB. Uvedený problém lze vyřešit intratékálním podáváním enzymu, nejčastěji cestou míšního kanálu. Bezpečnost takového postupu byla ověřena v I. fázi klinických zkoušek u mukopolysacharidózy (MPS) typ II (Muenzer et al., 2016). V současnosti probíhá fáze I klinického výzkumu u MPS typ I a fáze II/III u MPS typ II. První nemocí, u které byla nedávno schválena intratékální ERT agenturami EMA a FDA, je pozdně-infantilní forma neuronální ceroidlipofuscinózy typ 2 (NCL2). Výsledky klinických zkoušek ve fázi I/II prokazující stabilizaci progresu onemocnění byly publikované zatím pouze formou přednášky (Markham, 2017). Podobný efekt měla terapie i u MPS typ II (Prof. J. Muenzer, osobní komunikace). Jiným způsobem, jak dostat velkou molekulu enzymu přes HEB, je jeho navázání na ligand některého z receptorových přenašečů lokalizovaných na nefenestrováném endotelu HEB s následným receptorem zprostředkovaným endosomálním transportem. Příkladem jsou rekombinantní enzymy fúzané s monoklonální IgG protilátkou proti lidskému inzulinovému receptoru u MPS typ I a II (fáze I/II).

U aplikace intratékální léčby se nemusí vždy jednat pouze o ERT. Příkladem je intratékálně podávaný 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HBC), který v nedávno publikované studii u pacientů s Niemann-Pickovou nemocí typu C (NPC) významně zpomalil progresi onemocnění (Ory et al., 2017). Mechanismem účinku HBC je snížení hromadění cholesterolu v lysosomech pomocí AMP-aktivované proteinkinázy indukující autofagii těchto organel (Dai et al., 2017).

Transplantace krvetvorných kmenových buněk

Transplantace hematopoetických kmenových buněk je v současnosti vyhrazena pouze pro terapii asymptomatických stadií Krabbeho nemoci, infantilní, juvenilní či adultní metachromatické leukodystrofie v časném stadiu a neuronopatických forem MPS I, VI a VII. Principem této terapie je produkce chybějícího enzymu mikroglií, která se diferencuje z kmenových buněk štěpu. Ke stabilizaci postižení CNS dochází za 6–24 měsíců po provedení transplantace. Zásadní z hlediska prognózy onemocnění je brzké načasování terapie, dosažená hladina chimerismu a výsledná enzymová aktivita. U řady onemocnění je přínos HSCT stále nejistý (např. MPS typ II). Nutno uvést, že i když je HSCT léčbou volby i u metachromatické leukodystrofie (MLD), přehledné zhodnocení 30 let po zavedení této terapie stále chybí (Boucher et al., 2015).

Terapie malými molekulami

Lysosomální střídání lze do jisté míry zmírnit inhibicí syntézy nedegradovatelné molekuly. Na tomto principu funguje SRT. Výhodou SRT je, že se jedná o malé molekuly, které prostupují hematoencefalickou bariérou. Příkladem je miglustat (N-butyldexoxyjirimycin), který kompetitivně inhibuje syntézu glukosylceramidů a glykosfingolipidů. Využívá se např. v léčbě Gaucherovy nemoci nebo Niemannovy-Pickovy nemoci typ C, u které zpomaluje progresi onemocnění (Wraith et al., 2010). Stabilizace na miglustatu byla pozorována i u některých pacientů s pozdní formou GM2 gangliosidózy. Mezi nežádoucí účinky patří průjem s možnou ztrátou hmotnosti a třes končetin. Nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt jsou mírnější u nového preparátu eliglustat. Syntézu glykosaminoglykanů inhibuje preparát genistein. Při podávání této látky byl pozorován pozitivní efekt na kognitivní

funkce a zejména na chování u dětí s MPS typ III (Piotrowska et al., 2008).

Potenciál malých molekul v léčbě LSD je extrémně široký. Tyto látky mohou působit jako kofaktory chemických reakcí, chaperony enzymů nebo mohou ovlivňovat metabolismus vápníku (kurkumin u NPC) či zmírňovat zánět vyvolaný primárním lysosomálním střídáním (L-cykloserin u Krabbeho nemoci, N-acetylcystein u NPC). V širším smyslu lze do této skupiny zařadit i běžnou farmakoterapii užívanou k ovlivnění přidružených příznaků onemocnění. Příkladem je opět NPC: tricyklická antidepresiva na kataplexii, melatonin na poruchy spánku, anticholinergní beta-blokátory či spasmolytika na dystonie a kyselina valproová na křečemi-indukované psychotické příznaky (Klein, Alvarez et al., 2014).

Genová terapie

Princip velké většiny v současnosti aplikovaných postupů genové terapie spočívá v dodání funkční genové kopie do postižené tkáně pomocí virového vektoru (např. adenoasociovaný virus-AAV, lentivirus-LV). U LSD s neurologickou manifestací probíhá aplikace nejčastěji intratékálně nebo intracerebrálně. Z celé řady zatím publikovaných výsledků zmíníme např. fázi I/II klinických zkoušek u MPS typ IIIA s mírným zlepšením chování, spánku a pozornosti nebo zpomalení progresu onemocnění u MPS typ IIIB (Tardieu et al., 2017). Genová terapie u MPS typ I a II jsou v preklinických fázích; probíhá nábor do studie s genovou terapií u NCL2. I u genové terapie se časně provedení terapie jeví jako zásadní. Dokládá to např. studie devíti dětí s metachromatickou leukodystrofií, u kterých genová terapie stabilizovala progresi onemocnění, pomohla předejít demyelinizaci CNS a její efekt se odvíjel od časového intervalu mezi předpokládaným nástupem onemocnění a provedením terapie (Sessa et al., 2016). Přes výrazný pokrok v této oblasti nebyla genová terapie dosud schválena pro žádné z lysosomálních onemocnění.

Výzvy v léčbě neurologických projevů u lysosomálních střídatavých onemocnění

V důsledku primárního lysosomálního střídání dochází k poruše celé řady buněčných funkcí, např. energetického metabolismu buňky, intra- a extracelulárních signálních cest,

Obr. 1. Vyšetření zorného pole u 29letého muže s Leberovou hereditární neuropatií optiku na podkladě m.14484G>A mutace. Rozsáhlé absolutní centrální skotomy levého oka (OL, A) a absolutní centrální skotom oka pravého (OP, B) čtyři týdny po manifestaci onemocnění. Nejlepší korigovaná zraková ostrost OL v tomto období byla 0,03 a OP 1,0. Pacient tomto období rovněž vykazoval těžkou poruchu barvocitu. Zobrazení zorného pole po 5měsíční terapii idebenonem v dávce 900 mg/den. Drobný centrální a paracentrální skotom OL (C) a stacionární stav OP (D). Zraková ostrost OL odpovídá v tomto období 0,12 a OP 1,0; barvocit je v normě. Nález dokumentují významné zlepšení při časné zahájení terapie u pacienta s LHON. Zraková ostrost byla vyšetřena na Snellenových optotypech a převedena na desetinné hodnoty; barvocit byl vyhodnocen Lanthonyho D-15 testem.

endocytózy a autofagie, endosomální sítě, zá-
nětlivé odpovědi, apod. I když se podaří ovliv-
nit stádání nedegradovatelné makromolekuly
některým z výše uvedených postupů, dopady
sekundárních patofyziologických procesů bývají
nezvratné. Příkladem je Krabbeho nemoc, kde
významnou roli v patofyziologii onemocnění
sehrává významná zánětlivá reakce neuronální
tkáně vyvolaná primárním stádáním. Zásadním
předpokladem pro úspěch terapie je proto čas-
né nasazení terapie, ideálně ještě v preklinickém
stadiu onemocnění. I pokud by se však podařilo
diagnózu stanovit na základě výsledků novo-
rozeňského screeningu nebo výskytu one-
moccnění v rodině, problémem zůstane ome-
zená možnost predikce fenotypu onemocnění.
Příkladem může být genotypově-fenotypová
korelace u MPS typ II, při které lze postižení CNS
odhadnout asi v polovině případů, přičemž spo-
lehlivé biomarkery pro většinu LSD stále chybí.

Otázkou je rovněž postupné zavádění
kombinace několika různých terapií (např. ERT
a HSCT), které se zatím v praxi uplatňují např.
u MPS typ I. Slibným přístupem je aplikace vi-
rového vektoru do hematopoetických kmeno-
vých buněk pacienta, které jsou mu následně
transplantovány (přístup HSC-GT). U tří pacien-
tů s MLD došlo ke stabilizaci klinických přízna-
ků a normalizaci enzymové aktivity v likvoru
(fáze I/II) (Biffi et al., 2013).

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD)

Transplantace krvetvorných kmenových bu-
něk je metodou volby při snaze předejít rozvoji
cerebrální formy X-ALD. Podmínkou úspěšnosti
je opět včasné provedení HSCT před nástupem
příznaků organického postižení CNS, protože
ke stabilizaci stavu dochází až za půl roku po
transplantaci. Rozhodující pro indikaci je sledová-

ní tzv. Loesova skóre, které se vyhodnocuje po-
mocí pravidelných kontrol magnetické rezonance
CNS, a které musí být pod 4 body. U všech paci-
entů s X-ALD je nutno monitorovat hladiny ACTH
a kortisolu pro vysoké riziko rozvoje adrenální
insuficience (Engelen Kemp et Poll The, 2014).

Hereditární neuropatie optiku

Dvěma nejčastějšími zástupci heterogen-
ní skupiny onemocnění postihujících oční nerv
jsou maternálně dědičná Leberova hereditární
neuropatie optiku (LHON) a Dominantní optická
atrofie (DOA) způsobená mutacemi v genu *OPA1*.
Jedinou v současnosti v České republice schvále-
nou léčbou pro LHON je idebenone (obrázek 1).
Jedná se o derivát koenzymu Q_{10} , který přenosem
elektronů obchází dysfunkční komplex I, snižuje
produkci kyslíkových radikálů, a snad i reaktivu-
je neaktivní retinální gangliové buňky (Lyseng-
Williamson, 2016). Ve studii došlo k prokazatelné-
mu zlepšení nejlepší korigované zrakové ostrosti,
barvocitu a návratu zrakových funkcí, přičemž
žádnému z pacientů se zrakové funkce nezhor-
šily do pásma praktické slepoty. Efekt terapie byl
opět nejvíce u časného nasazení terapie krátce po
manifestaci onemocnění (Klopstock et al., 2011).
Zlepšení barvocitu a centrální zrakové ostrosti
na léčbě idebenonem bylo také pozorováno ve
studii pacientů s DOA (Barboni et al., 2013). V ČR
však nebyla tato indikace ještě schválena. Slibné
výsledky se zlepšením zrakových funkcí přináší
rovněž genová terapie pacientů s LHON založe-
ná na jednorázové intravitreální injekci rekombi-
nantního AAV2 nesoucího gen kódující ND4
podjednotku komplexu I (rAAV2-ND4) (Yang et
al., 2016). V současnosti probíhá klinická studie
fáze III. Na experimentální úrovni je studována
celá řada dalších látek ze skupiny aktivátorů bio-
geneze, modulátorů estrogenových receptorů
a α -agonistů. Terapie hereditárních neuropatií
optiku je zajišťována Centrem pro pacienty s mi-
tochondriálními neuropatiemi optiku založeném
při Všeobecné fakultní nemocnici v roce 2013
(Kolarova et al., 2017).

Syndrom mitochondriální myopatie, encefalopatie a iktu podobných příhod (MELAS)

Syndrom MELAS je nejčastěji (v 80 % případů)
způsoben patogenní heteroplazmickou mutací
3243A>G v genu *MTTL1* v mitochondriální DNA
kódující tRNA^{Leu}. Iktu podobné příhody (Stroke-Like

Episodes) se objevují u 42% pacientů (Dvorakova et al., 2016). Mezi nejdůležitější patofyziologické aspekty vzniku SLE patří energetické vyčerpání vedoucí k proliferaci mitochondrií v hladkých svalech a v endotelu cév. Vzniklá mikroangiopatie má za následek lokální poruchu prokrvení a nedostatečnou produkci oxidu dusnatého (NO) s poruchou vasodilatace. Oxid dusnatý vzniká z argininu enzymem NO syntázou (NOS) za vzniku citrulinu a tento se následně v cyklu močoviny recykluje na arginin. Aktivita NOS v enterocytech je u MELAS snižena, a to nejen kvůli snížené funkci enzymů dýchacího řetězce a z ní vyplývající nadprodukce kyslíkových radikálů, které inhibují NOS, ale i z důvodu snížené syntézy citrulinu. Navíc, buněčný stres dále způsobuje i zvýšení dalšího endogenního inhibitoru NOS – dimetylgargininu (ADMA) (El-Hattab et al., 2017). Studie s podáváním prekurzorů NO (argininu a citrulinu) prokázaly až trojnásobné zvýšení produkce NO u pacientů s MELAS syndromem (El-Hattab et al., 2016). Intravenózní infuze argininu a perorální podávání citrulinu v interiktálním období vedly k zmírnění klinických projevů a snížení frekvence a tíže následných atak (Koga et al., 2007).

Závěr

I když se terapeutické možnosti DMP s neurologickou symptomatologií rozšiřují, zcela zásadním pro úspěch zůstává časná diagnostika. Řadě pacientů s dříve neléčitelným onemocněním lze významně ulevit od jejich potíží a zlepšit jejich kvalitu života. U každého nově diagnostikovaného pacienta je nutno ověřit aktuální možnosti terapie včetně možnosti zařazení do probíhajících klinických studií. Na druhou stranu je u jednotlivých případů vždy nutno zvážit etické aspekty zahájení mnohdy extrémně náročné léčby. Ta může u pacientů s těžkými nebo rychle progredujícími formami onemocnění vést, namísto požadovaného zlepšení stavu, spíše k dlouhodobému přežívání v závažném stavu s nevratným neurologickým postižením.

Práce byla podpořena grantem

AZV 16–32341A a výzkumnými záměry

UNCE 204011, RVO-VFN 64165 a PROGRESS Q26/LF1.

LITERATURA

- Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, Simonelli F, Sadun F, Caporali L, Maresca A, Li-guori R, Baruzzi A, Zeviani M, Carelli V. Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy. *Brain* 2013; 136: e231.
- Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, Baldoli C, Martino S, Calabria A, Canale S, Benedicenti F, Vallanti G, Biasco L, Leo S, Kabbara N, Zanetti G, Rizzo WB, Mehta NA, Cicalese MP, Casiraghi M, Boelens JJ, Del Carro U, Dow DJ, Schmidt M, Assanelli A, Neduva V, Di Serio C, Stupka E, Gardner J, von Kalle C, Bordignon C, Ciceri F, Rovelli A, Roncarolo MG, Aiuti A, Sessa M, Naldini L. *Science* 2013; 341: 1233158.
- Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94.
- Dai S, Dulcey AE, Hu X, Wassif CA, Porter FD, Austin CP, Ory DS, Marugan J1, Zheng W. Methyl- β -cyclodextrin restores impaired autophagy flux in Niemann-Pick C1-deficient cells through activation of AMPK. *Autophagy* 2017; 1–17.
- Dvorakova V, Kolarova H, Magner M, Tesarova M, Hansikova H, Zeman J, Honzik T. The phenotypic spectrum of fifty Czech m.3243A>G carriers. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 288–95.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, Chanprasert S, Almannai M, Craigen WJ, Jahoor F, Scaglia F. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab* 2016; 117: 407–12.
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 486.
- Klein AD, Alvarez A, Zanlungo S. The unique case of the Niemann-Pick type C cholesterol storage disorder. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12 Suppl 1: 166–75.
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, Atawan A, Chattopadhyay S, Schubert M, Garip A, Kernt M, Petraki D, Rummey C, Leinonen M, Metz G, Griffiths PG, Meier T, Chinnery PF. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: 2677–86.
- Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007; 7: 133–9.
- Kolarova H, Honzik T, Dudakova L, Kousal B, Kulhanek J, Diblík P, Tesarova M, Havrankova P, Forgac M, Zeman J, Liskova P. Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON). Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2017; 80/113(5): 534–544.
- Lyseng-Williamson KA. Idebenone: a Review in Leber's hereditary optic neuropathy. *Drugs* 2016; 76: 805–13.
- Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77: 1247–1249.
- Muenzer J, Hendriks CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, Solanki GA, Mascelli MA, Pan L, Wang N, Sciarappa K, Barbier AJ. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med* 2016; 18: 73–81.
- Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, King KA, Jiang X, Weissfeld L, Berry-Kravis E, Davidson CD, Bianconi S, Keener LA, Rao R, Soldatos A, Sidhu R, Walters KA, Xu X, Thurm A, Solomon B, Pavan WJ, Machielse BN, Kao M, Silber SA, McKew JC, Brewer CC, Vite CH, Walkley SU, Austin CP, Porter FD. Intrathecal 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet* 2017; S0140–6736: 31465–4.
- Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tyłki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M, Czartoryska B, Puk E, Kloska A, Liberek T, Baranska S, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; 69: 166–79.
- Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, Canale S, Lopez ID, Morena F, Calabria A, Fiori R, Silvani P, Rancoita PM, Gabaldo M, Benedicenti F, Antonoli G, Assanelli A, Cicalese MP, Del Carro U, Sora MG, Martino S, Quattrini A, Montini E, Di Serio C, Ciceri F, Roncarolo MG, Aiuti A, Naldini L, Biffi A. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2016; 388: 476–87.
- Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 712–720.
- Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 351–7.
- Yang S, Ma SQ, Wan X, He H, Pei H, Zhao MJ, Chen C, Wang DW, Yuan JJ, Li B. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *EBio-Medicine* 2016; 10: 258–68.