

Die Bedeutung der AGALopathie im Morbus Fabry

Willkommen, Zuschauer, hallo, Fabrienne. Es ist einige Zeit vergangen, seit Fabrienne ihr letztes Video gemacht hat. Das liegt zum Teil daran, dass es anstrengend ist, Videos zu machen, vor allem mit einer chronischen genetischen Erkrankung. Aber sie wollte sich auch eine Auszeit nehmen, um neue Themen zu recherchieren. Dabei gibt es immer das Problem, dass wir keine neuen Daten generieren können, also müssen wir uns darauf beschränken, was bereits veröffentlicht wurde. Zum Glück ist das aber sehr viel, und entsprechend gibt es viele wenig bekannte Fakten.

Seit unseren ersten Videos haben wir Stress im endoplasmatischen Retikulum als zusätzliche Ursache des Morbus Fabry, die unabhängig von lysosomaler Speicherung ist, genannt. Uns lag eine wissenschaftliche Arbeit zum Thema vor, jedoch als Vorveröffentlichung, die wir nicht zitieren konnten. Mittlerweile wurde sie aber gegengelesen und veröffentlicht. Im Unterschied zur Vorveröffentlichung enthält die jetzige Fassung wichtige Daten zu Fabriennes D313Y-Variante. Als sie das erfuhr, setzte sie sich zum Feiern mit ihren hausgemachten Galactose-Drops hin.

ER-Stress wird im Rahmen des Morbus Fabry meist nicht erklärt, deswegen machen wir das. ER-Stress ist eine Folge von Problemen, die die Proteinfaltung betreffen, die in Fabriennes zweitem Video über gesunde Zellen ausführlich erklärt wurde. Kurz zusammengefasst: genetische Informationen sind in langen DNA-Strängen gespeichert, aber der menschliche Körper ist 3D. Deswegen hat der Körper eine Methode erfunden, die eindimensionale DNA-Information in 3D-Substanzen umzuwandeln. Von DNA wird abschnittsweise eine RNA-Kopie erstellt, die dann zu einer Reihe aus Aminosäuren übersetzt wird, die zwar immer noch aus einer langen Kette besteht, doch die 20 verschiedenen Aminosäuren machen unterschiedliche Biegungen und Knicke in der Kette, so dass ein 3D-Protein entsteht. Einige Mutationen führen nicht zu einem Totalausfall des Proteins, das sie kodieren, sondern ändern die Proteinstruktur nur geringfügig. Das kann zu einer leichten Verringerung der Aktivität führen, oder zu Proteininstabilität, was heißt, dass das Protein seine Form wesentlich schneller verliert als ein korrekt gefaltetes.

Als Nächstes erklären wir einige der wichtigen Begriffe. Protein-Fehlfaltung bezeichnet die Ursache des Problems. Da Proteinfaltung im Allgemeinen fehleranfällig ist, führen einzelne fehlgefaltete Proteine nicht zu Beeinträchtigungen. Wenn die Protein-Fehlfaltung jedoch ein kritisches Ausmaß erreicht, wird dieser Zustand ER-Stress genannt, nach dem endoplasmatischen Retikulum, dem Zellorganell, in dem Proteine gefaltet werden. Zellen reagieren auf ER-Stress mit UPR, eine englische Abkürzung für Fehlfaltungs-Reaktion. Diese Reaktion ist dreierlei. Erstens wird die Proteinproduktion im ganzen eingeschränkt durch das Enzym PERK; Zweitens wird die Proteinfaltung im endoplasmatischen Retikulum durch die Ausschüttung natürlicher Chaperones hochgefahren; Drittens wird der Abbau fehlgefalteter Proteine hochgefahren, was auf Englisch mit ERAD abgekürzt wird. Falls die Abbaukapazität überschritten wird, kann es zur Bildung von Aggregaten aus fehlgefalteten Proteinen kommen.¹ Falls die normale Proteinproduktion nicht wiederhergestellt werden kann, kann der Zelltod eingeleitet werden.²

Also, was steht in der Arbeit, die wir vorhin nannten³, über die Rolle von ER-Stress im Morbus Fabry? Als Teil eines Screening-Programms von tschechischen Dialyse-Patienten wurden 6 Patienten mit der GLA-Variante L394P identifiziert. Diese Variante führt zu einem Verlust der Enzymaktivität zu etwa 15% Restaktivität der α -Galactosidase A im Blut, aber im Gewebe der Patienten wurden keine Gb3-Ablagerungen festgestellt. Der Grund dafür ist, dass dieses Ausmaß an Restaktivität erheblich viel mehr Gb3-Abbau als klassische Fabry-Mutationen ermöglicht. Anfangs erschien die Enzymproduktion der L394P-Patienten unauffällig, aber eine eingehende Analyse ergab, dass nur ein Bruchteil der produzierten Enzyme ins Lysosom gelangte, während das meiste Enzym in frühen Produktionsstadien zurückgehalten wurde. Sowohl gesunde als auch klassische Fabry-Enzyme gelangten ohne Probleme zum Lysosom. Außerdem wurde festgestellt, dass einige Proteine, die am ER-Stress beteiligt sind, in L394P-Zellen mehr vorkommen als in gesunden und klassischen Fabry-Zellen. Behandlung mit einer Substanz, die den Proteintransport zum Lysosom fördert, verringerte die Anzahl dieser ER-Stress-Marker in L394P-Zellen, jedoch nicht in gesunden und klassischen Fabry-Zellen. Behandlung mit Migalastat verbesserte die Proteinproduktion und den Transport in L394P-Zellen, jedoch führte diese auch zu einem Anstieg der ER-Stress-Marker. Ähnliche Versuche wurden für andere Fabry-Varianten durchgeführt, und ähnliche Effekte, in unterschiedlicher Ausprägung, wurden für die meisten der untersuchten Varianten festgestellt.³

Es ist seit langem bekannt, dass Enzymdefizienz allein nicht alle Beobachtungen zum Morbus Fabry erklären kann. Ein Vorschlag für das fehlende Puzzleteil war lyso-Gb3⁴, aber der Nutzen, auch als Biomarker, wird nach 15 Jahren immer noch diskutiert.⁵ Zum Verständnis des Morbus Fabry hat es wenig beigetragen. Diese neue Forschung könnte endlich einige der offenen Fragen beantworten. Die Autoren schlugen einen neuen Namen vor für ER-Stress im Rahmen des Morbus Fabry: AGALopathie.⁶ Andere Krankheiten dieser Art werden Proteinopathien genannt, und da das relevante Protein AGAL abgekürzt wird, ergibt sich so AGALopathie. Nach diesem Konzept sind einige Fabry-Varianten krankheitsverursachend aufgrund einer Enzymdefizienz, andere aufgrund von ER-Stress, und viele Missense-Varianten machen wohl von beidem ein bisschen.³

Die Autoren sind der Ansicht, dass AGALopathie erklären kann, warum Frauen oft so viel schwerer betroffen sind, als aufgrund einer Enzymdefizienz allein erwartet werden würde.³ Willkürliche X-Inaktivierung mag ein Teil der Erklärung sein, und der gegenseitige Ausgleich zwischen gesunden und Fabry-Zellen funktioniert nicht richtig⁷, aber AGALopathie als zusätzliche Erklärung trägt viel zum Verständnis bei. Eine gesunde Genkopie kann eine Enzymdefizienz ausgleichen, da es sich um einen Funktionsverlust handelt, aber trägt nicht zur Erleichterung von ER-Stress bei, wenn eine Zelle mehr macht als sie sollte, ein negativer Funktionsgewinn. Dies haben wir bereits erklärt in unserem Video "Im Lande Fabry liegt etwas im Argen". Zusätzlich führen die Autoren an, dass AGALopathie erklären kann, warum einige Patienten nicht gut auf Enzym-Ersatz-Therapie ansprechen, und warum die Chaperone-Therapie manchmal zu unerwünschten Ergebnissen führt.

Für Fabrienne gibt es noch viele weitere offene Fragen zum Thema Morbus Fabry, und diese Forschung führt zu ganz neuen möglichen Antworten. Der Unterschied zwischen klassischem

und nicht-klassischem Morbus Fabry lässt sich schwer im Rahmen einer Enzymdefizienz erklären, wie auch der schwache Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp.⁸ Faktor-V-Leiden-Mutationen wurden als Faktor beschrieben, der die Ausprägung des Fabry-Phänotyps beeinflusst.⁹ Gibt es ein physiologisches System, dass sowohl für Faktor-V-Leiden als auch für Morbus Fabry relevant ist? Die Proteinfaltung ist es ganz sicher.

Die Rolle von ER-Stress im Morbus Fabry ist womöglich größer als in anderen lysosomalen Speichererkrankungen wie Morbus Gaucher. Dafür gibt es zwei Gründe. Zum Einen gibt es, im Vergleich zu Gb3 im Morbus Fabry, viele weitere Sphingolipide die zu Glucocerebrosid abgebaut werden, dem Speicherprodukt des Morbus Gaucher.⁹ Morbus Gaucher ist wie ein Stau auf der Autobahn, und Morbus Fabry wie ein Platten auf einer Landstraße. Außerdem, und das ist ungewöhnlich für eine lysosomale Speichererkrankung, gibt es noch ein zweites Enzym, das Gb3 abbauen kann.¹⁰ Dieses Enzym ist sogar so gut im Abbau von α -Galactose-Resten, dass es Anfangs α -Galactosidase B genannt wurde. Mittlerweile wurde festgestellt, dass dieses Enzym bevorzugt α -N-Acetylgalactosamin abbaut, und deswegen wurde es zu α -N-Acetylgalactosaminidase umbenannt, aber das A in α -Galactosidase A hat sich gehalten. Dieses andere Enzym tut sich schwer, kurze Zuckerketten abzubauen, einschließlich Gb3, aber trotzdem haben Fabry-Zellen ohne jegliche α -Galactosidase A-Aktivität eine Restkapazität für den Abbau von Gb3 von etwa 15% im Vergleich zu gesunden Zellen.¹⁰ Aus diesem Grund wird in Laborversuchen die α -Galactosidase A-Aktivität gemessen unter Zugabe eines Inhibitors der α -N-Acetylgalactosaminidase.¹¹ Zusammengenommen führen das geringe Vorkommen von Gb3 im Vergleich zu anderen Sphingolipiden und die Fähigkeit der α -N-Acetylgalactosaminidase wenigstens ein bisschen Gb3 abzubauen dazu, dass Gb3 ein "geringes Speicherprodukt ist, das sich in Zellen ohne α -Galactosidase A-Aktivität relativ langsam anhäuft".¹² Und deswegen glauben wir, dass die Bedeutung der Protein-Fehlfaltung im Morbus Fabry größer ist als im Morbus Gaucher, und Forschung bezüglich ER-Stress im Rahmen des Morbus Fabry so wichtig ist.

Alles zusammengenommen macht AGALopathie den Morbus Fabry so viel einfacher zu verstehen, dass Versuche, Morbus Fabry ohne sie zu erklären wie Versuche wirken, Pest ohne Mikroben zu erklären. Es ist natürlich möglich, immer neue Wege auszudenken, die Daten an die Theorie anzupassen, aber AGALopathie macht es wesentlich einfacher, das Gesamtbild des M. Fabry, wie es in der Fachliteratur beschrieben wird, zu verstehen.

Trotzdem stellen einige Forscher in Frage, ob AGALopathie zum Morbus Fabry gehört.¹³ Sie erwähnen theoretische Gründe, weswegen die Zellkultur-Experimente, die für den Nachweis der Bedeutung der AGALopathie durchgeführt wurden, möglicherweise nicht repräsentativ sind für die Vorgänge im Menschen. Das Hinterfragen von Methoden gehört zur Wissenschaft, aber im Zweifelsfall ist die experimentelle Forschung der Mutmaßung vorzuziehen. Bitte beachten Sie, dass dies nicht die erste Forschung zum Thema ER-Stress ist^{14,15}, und frühere Veröffentlichungen wurden auch abgetan. Insgesamt wirkt es wie ein Versuch, das Verständnis des Morbus Fabry jenseits der Enzymdefizienz zu unterbinden. Das ist Dogma, keine Wissenschaft. Folgende Aussage erscheint besonders fragwürdig: "AGALopathie ist also kein M. Fabry, welcher durch eine Enzymdefizienz verursacht wird, die zu intrazellulärer Gb3-Speicherung führt. Folglich kann AGALopathie nicht erfolgreich mit Enzym-Ersatz-Therapie

behandelt werden."¹³ Normalerweise wird eine Krankheit durch die Ursache definiert, nicht durch die Behandlung. So eine Aussage würden wir eher von Vertretern der pharmazeutischen Industrie erwarten, nicht von Klinikärzten mit Patientenkontakt. Aber da momentan die Substratreduktionstherapie als neue Behandlungsmöglichkeit für Morbus Fabry erforscht wird¹⁶, möchte sich momentan niemand fragen, ob Gb3 überhaupt das richtige Ziel einer Behandlung ist. Und wenn alle Patienten mit Varianten, die in der AGALopathie-Veröffentlichung genannt wurden, plötzlich eine Fabry-Diagnose erhielten, könnte man einen Orphan-Drug-Status für neue Fabry-Medikamente auch vergessen. Aber im Hinblick auf die üblichen Interessenkonflikte¹³ erscheint es durchaus möglich, dass die Loyalität der Autoren tatsächlich bei der pharmazeutischen Industrie liegt, nicht bei ihren Patienten.

Die Frage, ob man AGALopathie in die Diagnose des Fabry einbezieht, ist nicht theoretisch. Daraus ergeben sich reale, praktische Folgen. Im Gegensatz zur Aussage, dass AGALopathie nicht mit EET behandelt werden kann, haben wir von einigen D313Y-Patienten gehört, dass EET zur Erleichterung ihrer Schmerzen und gastrointestinalen Beschwerden führte. Möglicherweise führt die EET dazu, dass Zellen weniger eigene α -Galactosidase A produzieren, was AGALopathie erleichtern könnte. Ähnliches gilt für Migalastat: es ist keine ideale Behandlung, und könnte sogar zu unerwünschten Ergebnissen führen, jedoch haben wir auch viel Gutes von D313Y- und A143T-Patienten über die Behandlung mit Migalastat gehört. Und um diese Behandlungen zu erhalten braucht es eine Diagnose. Und im Moment ist AGALopathie keine anerkannte Diagnose. Es gibt keinen ICD-Code und keine dafür genehmigten Behandlungen. Also, obwohl weder EET noch Migalastat für die Behandlung der AGALopathie ideal ist, sind dies die besten verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten für Betroffene. Den Patienten die Diagnose Morbus Fabry zu verweigern heißt, ihnen die Behandlung zu verweigern. Nochmals: diese Veröffentlichung wurde von klinischen Ärzten mit tatsächlichem Patientenkontakt verfasst. Wir hätten gehofft, sie würden ihre Zufriedenheit darin finden, die Leiden ihrer Patienten zu erleichtern, nicht darin, Ausreden zu erfinden, diese von der Behandlung auszuschließen. Und wir haben zuverlässige Informationen, dass den Autoren wiederholt von D313Y-Patienten mit schweren Fabry-Phänotypen berichtet wurde, und dass sie zu den dogmatischsten Gegnern der Fabry-spezifischen Behandlung dieser Patienten in Deutschland gehören. Und wenn wir Ausreden sagen, dann meinen wir nicht nur die Ablehnung der AGALopathie als zusätzlichen Pathomechanismus des Morbus Fabry. Abgesehen davon änderten die Verfasser die ursprüngliche Aussage "einige Patienten reagieren nicht auf Enzym-Ersatz-Therapie" zu "AGALopathie kann nicht erfolgreich mit EET behandelt werden".

Insgesamt zeigt Morbus Fabry eine merkwürdige Abkopplung der diagnostischen Kriterien von den Symptomen. Kein Patient sucht einen Arzt auf wegen Zebrakörperchen in den Nieren, erhöhtes Lyso-Gb3 im Blut oder Gb3-Ablagerungen in den Herzmuskelzellen. Aber in der Praxis wiegen solche Biomarker schwerer als Behandlungserfolge in echten Patienten. Das ist keine neue Erscheinung. In den ersten klinischen Versuchen strebte TKT (Transkaryotic Therapies, später von Shire übernommen) den Nachweis an, dass Replagal neuropathische Schmerzen lindert.¹⁷ Da die Änderungen im Morbus Fabry langsam sind, konnte keine relevante Änderung während des 6-monatigen Versuches nachgewiesen werden. Genzyme legte die Entfernung von Gb3-Ablagerungen aus Nierenzellen als Messlatte für die Effektivität

einer Fabry-Behandlung fest, unter Annahme einer direkten Korrelation mit einem zukünftigen klinischen Nutzen¹⁷, der immer noch nicht bewiesen ist.^{18,19,20} In diesem Video sehen wir, dass diese Abkopplung immer weiter geführt wird, bis hin zur Definition des Morbus Fabry als "Krankheit die mit EET behandelt werden kann".¹³

Patienten leben mit Morbus Fabry, Experten leben von Morbus Fabry. Das heißt, dass beide Gruppen unterschiedliche Interessen haben. Für Patienten wäre es am besten, wenn M. Fabry eine triviale Erkrankung wäre, während Experten einen Hauch Mysterium um ihr Forschungsfeld brauchen. Oder, Fabrienne, wie viele Erkältungsexperten kennst du? Ich kenne auch keine. Aber was Morbus Fabry ist wird nicht in akademischen Debatten bestimmt; es sind die Vorgänge in den Zellen der Betroffenen, die die Krankheit ausmachen. Deswegen gehört Morbus Fabry den Patienten, und die Debatten zum Thema Morbus Fabry sollten auch von den Patienten bestimmt werden.

Ein Fortschritt in unserem Verständnis des Morbus Fabry erfordert Offenheit für alle Faktoren, die zur Gesamtheit der Symptome und anderen Eigenschaften, die wir beobachten, führen. Protein-Fehlfaltung wurde bereits vor fast 20 Jahren als Teil des Morbus Fabry vorgeschlagen, und seitdem wiederholt unter den Teppich gekehrt. Das können wir nicht noch einmal geschehen lassen. Alle Fabry-Patienten und Patientenorganisationen sollten ihren Kontakten auf der professionellen Seite mitteilen, dass sie eine Berücksichtigung der AGALopathie in zukünftigen Überlegungen zum Wesen des Morbus Fabry wünschen. Fragen Sie ihren Arzt nach der Rolle der Protein-Fehlfaltung für Ihre Variante, fragen Sie nach AGALopathie in Online-Patientenseminare, erklären Sie Ihr Wissen anderen Patienten. Nur so kann die Fabry-Forschung vorankommen.

References:

1. Li H, Sun S. Protein Aggregation in the ER: Calm behind the Storm. *Cells*. 2021 Nov 28;10(12):3337. [doi: 10.3390/cells10123337](https://doi.org/10.3390/cells10123337)
2. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):900-17. [doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034)
3. Živná M, Dostálová G, Barešová V, Mušálková D, Svojšová K, Meiseles D, Kinstlinger S, Kuchař L, Asfaw B, Poupětová H, Vlášková H, Kmochová T, Vyleťal P, Hartmannová H, Hodaňová K, Stránecký V, Steiner-Mrázová L, Hnízda A, Živný J, Radina M, Votruba M, Sovová J, Trešlová H, Stolnaja L, Reková P, Roblová L, Honsová E, Rychlík I, Dvela-Levitt M, Bleyer AJ, Linhart A, Sikora J, Knoch S. Misprocessing of alpha -Galactosidase A, Endoplasmic Reticulum Stress, and the Unfolded Protein Response. *J Am Soc Nephrol*. 2025 Apr 1;36(4):628-644. [doi: 10.1681/ASN.0000000535](https://doi.org/10.1681/ASN.0000000535)
4. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 26;105(8):2812-7. [doi: 10.1073/pnas.0712309105](https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105)
5. Ramaswami U, West ML, Tylee K, Castillon G, Braun A, Ren M, Doobaree IU, Howitt H, Nowak A. The use and performance of lyso-Gb3 for the diagnosis and monitoring of Fabry disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2025 Jun;145(2):109110. [doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109110](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109110)
6. Knoch S, Živná M, Dvela-Levitt M, Braun F, Rozenfeld P, Wanner C, Hughes D, Schiffmann R, Warnock DG. Expanded View of the Pathophysiology of Fabry Disease. *Nephron*. 2025;149(10):620-624. [doi: 10.1159/000546555](https://doi.org/10.1159/000546555)
7. Beck M, Cox TM. Comment: Why are females with Fabry disease affected? *Mol Genet Metab Rep*. 2019 Oct 22;21:100529. [doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100529](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100529)
8. Valtola K, Hedman M, Kantola I, Walls S, Helisalmi S, Maria M, Raivo J, Auray-Blais C, Kuusisto J. Late-onset and classic phenotypes of Fabry disease in males with the GLA-Thr410Ala mutation. *Open Heart*. 2023 Mar;10(1):e002251. [doi: 10.1136/openhrt-2023-002251](https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002251)
9. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Herrera Moro D, Marques A, Wisse P, Boot RG, Willems LI, Overkleeft HS, Aerts JM. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta*. 2014 May;1841(5):811-25. [doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.11.004)
10. Asfaw B, Ledvinová J, Dobrovolný R, Bakker HD, Desnick RJ, van Diggelen OP, de Jong JG, Kanzaki T, Chabas A, Maire I, Conzelmann E, Schindler D. Defects in degradation of blood group A and B glycosphingolipids in Schindler and Fabry diseases. *J Lipid Res*. 2002 Jul;43(7):1096-104. [doi: 10.1194/jlr.m100423-jlr200](https://doi.org/10.1194/jlr.m100423-jlr200)
11. Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat*. 2003 Dec;22(6):486-92. [doi: 10.1002/humu.10275](https://doi.org/10.1002/humu.10275)
12. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP; Fabry Registry. Females with Fabry disease

- frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112-28. doi: [10.1016/j.ymgme.2007.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013)
13. Lenders M, Rudolph E, Brand E. Impact of ER stress and the unfolded protein response on Fabry disease. *EBioMedicine*. 2025 May;115:105733. doi: [10.1016/j.ebiom.2025.105733](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105733)
 14. Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, Fan JQ. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J*. 2007 Sep 1;406(2):285-95. doi: [10.1042/BJ20070479](https://doi.org/10.1042/BJ20070479)
 15. Braunstein H, Papazian M, Maor G, Lukas J, Rolfs A, Horowitz M. Misfolding of Lysosomal alpha-Galactosidase a in a Fly Model and Its Alleviation by the Pharmacological Chaperone Migalastat. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 7;21(19):7397. doi: [10.3390/ijms21197397](https://doi.org/10.3390/ijms21197397)
 16. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):635-645. doi: [10.1007/s40265-021-01486-1](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01486-1)
 17. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Jul;4(7):1167-76. doi: [10.1517/14712598.4.7.1167](https://doi.org/10.1517/14712598.4.7.1167)
 18. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7(7):CD006663. doi: [10.1002/14651858.CD006663.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006663.pub4)
 19. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, R nger D, Lee GK, Lakatos A, Alandy-Dy Z, Freedkin L, Hall K, Ercelen N, Alandy-Dy J, Knight M, Pahl M, Lombardo D, Kimonis V. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Dec 31;26:100700. doi: [10.1016/j.ymgmr.2020.100700](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100700)
 20. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 19;8:29. doi: [10.1186/1750-1172-8-29](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-29)