

# Keçi Genetik Kusuru: Mukopolisakkaridoz Tip III D (MPS III D)

## Goat's Genetic Disorder: Mucopolysaccharidosis III D (MPS III D)

### Sorumlu Yazar

Yasemin GEDİK<sup>1</sup>

ygedik@ogu.edu.tr

 0000-0002-3607-1527

### Yazar

Orhan KAVUNCU<sup>2</sup>

orhankavuncu@kastamonu.edu.tr

 0000-0003-4391-9087

### Özet

Lizozomlar, makromoleküllerin parçalanmasından sorumlu yaklaşık 50 farklı hidrolitik enzim içeren önemli hücre içi organellerdir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, lizozomal depo hastalıkları adı verilen genetik bozukluklara neden olur. Mukopolisakkaridoz tip III D (MPS III D) otozomal resesif kalıtım gösteren lizozomal depo hastalıklarından birisidir. MPS III D, heparan sülfatın yıkılma sürecinde yer alan N-asetilglukozamin-6-sulfataz (G6S/GNS) enziminin eksikliğinde ortaya çıkar. Keçilerde MPS III D tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Keçilerde MPS III D, G6S enzim eksikliği nonsense bir mutasyon sonucudur. Keçilerde G6S enzim eksikliği, birincil olarak katabolize olmamış heparan sülfatın lizozomlarda birikmesine ve merkezi sinir sistemi ve somatik hücrelerde sitoplazmik vakuolasyona neden olur. Bu hastalığa sahip keçilerde görülen semptomlar ve şiddetleri oldukça değişken olmakla birlikte ana semptomlar motor gelişiminde ve büyümede gerilik ve erken ölümdür. Bu derleme keçi MPS III D genetik kusuruna genel bir bakış sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** genetik kusur, lizozomal depo hastalıkları, keçi

### Abstract

Lysosomes are important intracellular organelles that contain about 50 different hydrolytic enzymes responsible for

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü Biyometri ve Genetik ABD 26160 Eskişehir

2 Kastamonu Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik ABD 37150 Kastamonu

Gönderilme Tarihi : 09 Ağustos 2023

Kabul Tarihi : 18 Aralık 2023

degradation of macromolecules. Mutations in the genes that encode these enzymes are caused genetic disorders called lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis III D (MPS III D) is one of the autosomal recessive lysosomal storage diseases. MPS III D is due to the deficiency of the enzyme N-acetylglucosamine-6-sulfatase (G6S/GNS), which is involved in step-wise the degradation of heparan sulfate. MPS III D has been identified and characterized in goats. In goat MPS IIID, the G6S enzyme deficiency is result of a nonsense mutation. Deficiency of G6S enzyme activity in goat leads to primary accumulation of uncatabolized heparan sülfat in lysosomes and marked cytoplasmic vacuolation in the central nervous system and somatic tissues. Although the symptoms and severity of symptoms in goats with this disorder are highly variable, the main symptoms are delayed motor development, growth retardation and early death. This review gives on overview on goats MPS IIID genetic disorder.

**Keywords:** genetic disorder, lysosomal storage diseases, goat

## GİRİŞ

Keçiler, yetiştiriciliği yapılan çiftlik hayvanları arasında evcilleştirilen ilk türlerden biri olması sebebiyle en fazla sosyal gelişmişlik gösteren türdür. Çağlar boyunca insanlarla karşılıklı etkileşim göstererek sadece çeşitli verimlerinden yararlanılan bir hayvan olmanın ötesinde kültürel ve dini anlamları olan özel canlılar olmuşlardır. Keçinin evcilleştirilmesinin, yerleşik hayata geçen insanların gerek medenileşmesinde, gerekse koyun ve ineği başarıyla evcilleştirmesinde katkısı büyüktür (Gedik 2017). İnsanlar ve keçiler arasında evcilleştirme sürecinden sonra artan etkileşim ve benimseme keçilerin; sanatsal faaliyetlerden, duygu ve düşüncelerin simgesine dönüşmesine hatta dinsel ve tanrısal anlamlar yüklenmesine kadar hayatın her alanında hâkimiyet kurmasına neden olmuştur (Nomura vd. 2013, Ün 2014, Batten 2014, Dong vd. 2015, Zheng vd. 2020).

Evcilleştirilen ilk hayvan türlerinden birisi olması, çok farklı çevre koşullarına kolaylıkla adapte olabilmesi gibi nedenlerle keçi, çiftlik hayvanları arasında yaygın

olarak yetiştiriciliği yapılan bir türdür. Her geçen gün Batı ülkelerinde de önemi artan keçiler özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insanların başlıca geçim kaynağıdır (Nomura vd. 2013, Zheng vd. 2020).

“Fakir adamın sığırı” olarak tanımlanan keçiler, diğer çiftlik hayvanlarına göre daha düşük yetiştirme masrafı ile olumsuz bakım ve besleme şartlarına dayanıklı olması, doğal kaynakların ve diğer türlerin değerlendiremediği alanları değerlendirebilmesi bakımından hayvancılık sektörü açısından oldukça önemlilerdir. Et, süt, kıl, tiftik, deri, gübre gibi çok çeşitli verim özelliklerine sahip olan keçilerden elde edilen verimler sadece kırsal alanlarda yaşayanların yeme, içme, barınma ve koruma ihtiyaçlarının karşılanmasında değil aynı zamanda zenginler içinde lüks tüketim maddelerine dönüştürülebilmektedir (Gedik 2017, Luo vd. 2019).

Keçi, özellikle insanlar ve diğer hayvanlar tarafından değerlendirilemeyen düşük kaliteli mera alanlarını, çalılık ve fundalık alanları değerlendirerek et, süt ve diğer ürünlere dönüştürülmesine imkân tanıyan kanaatkâr bir hayvandır. Bu özelliği itibariyle keçi dünya üzerinde pek çok yerde yetiştirilmekle birlikte en çok Akdeniz ülkeleri ile Hindistan’a kadar olan ılıman iklim kuşağındaki Orta Doğu ülkelerinde yetiştirilmektedir (Nomura vd. 2013, Amills vd. 2017).

MPS III D veya G6S (GNS) enzim eksikliği hastalığı ilk kez 1992 yılında Nubi (Nubian, Nubya) keçilerinde tespit edilmiştir (Thompson vd 1992). Bu hastalığa sahip keçilerde gözlenen semptom ve şiddetler oldukça farklı olmasına rağmen genellikle motor gelişiminde ve büyümede görülen gerilikler başlıca semptomlardır. Ayrıca erken ölümler görülmekte bu da ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Hayvancılıkta verim artışlarının ve kalitenin artırılması esas amaçlar olmakla birlikte ekonomik kayıplara sebep olan hastalıkların belirlenmesi ve özellikle kalıtsal olan hastalıklardan arı sürülerin oluşturulması sürdürülebilir ve ekonomik hayvancılığın olmazsa olmazlarından. Bu derlemenin amacı keçi yetiştiriciliğinde ekonomik kayıplara neden olan bu genetik kusur hakkında genetik temel ve belirtiler bağlamında bilgi vermektir.

## Lizozomal Depo Hastalıkları (LDH) ve Mukopolisakkaridoz

Lizozomlar (Yunanca lysis “eriyik” ve soma “vücut, tanecik”) çapları 0,2-0,8 mikron aralığında değişen, tek kat zarla çevrelenmiş, makromoleküllerin hücre içi sindiriminden sorumlu hidrolitik enzimlerin bulunduğu intraselular organellerdir (Alberts vd. 2008). Özellikle fagositik aktivitesi yüksek olan, makrofaj, nötrofil ve lökosit gibi hücrelerde bol miktarda bulunan lizozomların esas işlevleri sitoplazma içi sindirimdir. Tamamı asit hidrolaz olan, nükleaz, glikozidaz, lipaz, fosfolipaz, fosfataz ve sülfataz gibi 50’den fazla hidrolitik enzim içerir. Yaşam için önemli süreçlerden birisi de hücredeki endositik ve ekzositik makromoleküllerin lizozomlar tarafından parçalanarak sindirilmesidir. Lizozomal enzimlerin kalıtsal olarak eksik olması durumunda parçalanamayan makromoleküller hücre içinde birikerek lizozomal depo hastalıklarına sebep olurlar (Kingma vd. 2015, Rastall ve Amalfitano 2015, Simonaro 2016, Bonam vd. 2019, Ballabio ve Bonifacino 2020, Stepien vd. 2020). Önemli bir metabolik hastalık grubu olan lizozomal depo hastalıkları genel olarak LDH olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalıklar, lizozomal enzim aktivitelerinde ya da taşınmasında bozukluk veya lizozomal membranların reseptör proteinlerindeki kusurlara bağlı olarak substratların lizozomlarda depolanması ile karakterizedir (Nair vd. 2019, Parenti vd. 2021). Yaklaşık 50 farklı genetik hastalık içeren LDH’lerin çoğu tek bir enzimdeki eksikliğe bağlıdır ancak birden fazla lizozomal enzim eksikliğinden kaynaklanan hastalıklar da saptanmış olup, çoğu hastalık spesifik benzerlikler göstermektedir (Gedik 2017, Gedik ve Kavuncu 2020, Platt vd. 2018, Kido vd. 2023).

Glikozaminoglikanlar (GAG) bağ dokusunun önemli yapısal bileşikleri olup, lizozomda parçalanmalarından sorumlu enzimlerin eksikliğinde ortaya çıkan LDH grubu mukopolisakkaridoz (MPS) olarak adlandırılmaktadır (Khan vd.2020, Vasilev vd. 2020).

Heparan sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat, kondrotin-4-sülfat, kondrotin-6-sülfat ve hyalüronan gibi başlıca GAG’ların parçalanmaması sonucu hücre içinde meydana gelen birikim hücreler, dokular ve organlarda

fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Cimaz ve La Torre 2014, Stapleton vd. 2020, Vasilev vd. 2020). Mukopolisakkaritlerin depolanması 11 farklı enzimden birinin eksikliği ile ortaya çıkarak 7 farklı MPS tipine sebep olmaktadır (Kobayashi 2019). Heparan sülfatın parçalanması sürecinde yer alan enzimlerin eksikliğinden kaynaklanan tip, MPS III ya da diğer adıyla Sanfilippo Sendromudur. A, B, C ve D olmak üzere 4 alttürü olan otozomal resesif bir hastalıktır (Muenzer 2014, Fenzl vd. 2015, Andrade vd. 2015, Lavery vd. 2017, Escolar vd. 2020).

### Keçilerde Mukopolisakkaridoz Tip III D (MPS III D)

MPS III ilk defa 1963 yılında insanlarda tanımlandıktan sonra D alttürü Thompson vd. tarafından 1992 yılında Nubi keçilerinde belirlenmiştir. Böylelikle keçiler, insan MPS III D genetik kusurunun araştırılmasında model olarak kullanılmaya başlamıştır (Haskins 2007, Smith ve Sherman 2009). MPS III D, heparan sülfatın yıkılma sürecinde yer alan N-asetilglukozamin-6-sulfataz (G6S / GNS) enzimi eksikliğinde ortaya çıkan kalıtsal LDH’lerden biridir. (Cavanagh vd. 1995, Leipprandt vd. 1995, Litjens vd. 1997). Klinik, morfolojik, biyokimyasal ve immunohistokimyasal karakterizasyon çalışmaları hem insanlarda hem de keçilerde yapılmıştır (Hoard vd. 1998). G6S enziminin eksikliğinde heparan sülfat glukozaminoglikanın lizozomal birikiminden birçok doku etkilenmekle birlikte hem insanlarda hem de keçilerde gözlenen klinik bulguların çoğu merkezi sinir sisteminde biriken glukozaminoglikanlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Downs-Kelly vd. 2000, Jones vd. 2004).

N-asetilglukozamin-6-sulfataz enzimini kodlayan G6S geni keçilerde 5. kromozom üzerinde yer almaktadır. Keçi MPS III D genetik kusuru 559 amino asidin kodlandığı G6S gen dizisindeki C322T nonsense bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon sonucunda daha kısa sentezlenen enzim fonksiyonunu kaybeder. Keçilerde MPS III D’nin genetik temelinde yatan tek nokta mutasyonunun stop kodonunun oluşmasına neden olmasının yanı sıra *AluI* restriksiyon endonükleaz enzimi içinde bir kesim bölgesi oluşturduğu 1995 yılında yapılan

mutasyon analizi çalışmasıyla ortaya çıkmıştır (Cavanagh vd. 1995). Bu çalışma ile birlikte genetik kusura sahip veya taşıyıcı hayvanların Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) moleküler genetik yöntemleriyle belirlenebilmesi mümkün olabileceği gösterilmiştir (Şekil 1). Ardından yine aynı G6S geninin DNA dizi analizi Friderici vd. 1995 tarafından gerçekleştirilmiş ve genetik kusura sahip hayvanların genotiplerinin belirlenmesi için ilk PCR-RFLP çalışması Leipparandt vd. 1995 tarafından gerçekleştirilmiştir.

Normal aa	98	C	C	P	S	R	A	S	I	L	T
Normal nt	310	TGC	TGC	CCG	AGC	CGA	GCC	AGC	ATC	CTG	ACA
Affected nt	310	TGC	TGC	CCG	AGC	TGA	GCC	AGC	ATC	CTG	ACA
Affected aa	98	C	C	P	S	*					
						Alu I	SITE				

**Şekil 1.** GNS geninde meydana gelen mutasyon (Cavanagh vd. 1995)

1998 yılında Michigan'da yeni doğan ve 10 yaş aralığında 20 sürüden alınan 552 saf Nubi keçisi (52 erkek, 500 dişi) MPS III D genetik kusuru bakımından incelenmiş, genotip frekansları yaklaşık olarak normal hayvanlar için %74.2, taşıyıcı hayvanlar için %23.9 ve hastalar için ise %1.9 olarak bildirilmiştir (Hoard vd. 1998). Güney Tayland'da 121 Anglo-Nubi keçisinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise hasta hayvan belirlenemezken, 354. nükleotidde (T C) silent bir mutasyon dizi analizi sonucunda olduğu belirlenmiştir (Wasiksiri vd. 2013). Türkiye'de farklı keçi ırklarında bu hastalığın belirlenmesi çalışmalarında ise yine hasta hayvan belirlemezken, Anglo-Nubi keçilerinde belirlenen silent mutasyon olduğu bildirilmiştir (Gedik ve Kavuncu 2017, Gedik ve Kavuncu 2021).

Tek nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan MPS III D genetik kusuru, otozomal resesif bir kalıtım göstermektedir. Heterozigot genotipli hayvanlar normal fenotipli ancak taşıyıcı iken resesif homozigot genotipli hayvanlar ise hastalık belirtilerini göstermektedir (Cimaz ve La Torre 2014, Andrade vd. 2015, Gedik 2017).

Heparan sülfat'ın lizozomal birikimden birçok doku ve organ etkilenmekle birlikte esas etki merkezi sinir sisteminde görülmektedir. Bu nedenle görülen nörolojik

bulgular, somatik bulgulardan daha ağır olmaktadır. Bu hastalığa sahip keçilerde motor gelişiminde gerilik ana semptomlardandır. Belirli nörolojik eksikliklerle doğabilen hayvanlarda en sık saptanan semptomlar; yeni doğanların ayağa kalkmada zorlanması, bacakların geniş bir biçimde ayırık durması, hiperektansiyon ve ataksik, yürümede anormallikler, boyunda hafif kafada sürekli titreme, gözlerde hızlı hareket ve saldırgan davranışlardır (Smith ve Sherman 2009, Gedik 2017).

Hasta hayvanlarda görülen belirtiler ve şiddetleri oldukça değişken olmakla beraber ana belirti büyüme geriliğidir. Düşük doğum ağırlığına sahip hasta hayvanların yavaş gelişim gösterdiği, normal doğum ağırlığında doğanların ise ilk 3 aydan sonra büyümelerinin durduğu gözlenmiştir. Yine normal gelişim gösterdiği düşünülen hayvanların bile kendi ırkları dikkate alındığında daha küçük oldukları gözlenmiştir. Bazı hayvanlarda görülen tıknaz kafa yapısı ve kas kütlelerinde görülen azalma diğer belirtilerdir.

Bu genetik kusura sahip hayvanların immün sistemleri zayıftır, kolayca hastalanırlar, görme ya da duyma engelli hayvanlara rastlanmaktadır. Erken ölümler oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bazı hayvanlar cinsi olgunluk yaşına ulaşırlar bile ani ölümler görülmekte bu da ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Bu hastalıkta ölümler genelde kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir. Bu hastalığa sahip en uzun yaşayan hayvanın 4 yıl yaşadığı bildirilmiştir. Hasta hayvanların normal doğum ağırlığına sahip olup, normal bir gelişim gösterebilseler bile üreme problemlerine sahip oldukları gözlenmiştir (Gedik 2017).

## SONUÇ

Günümüzde hızla gelişen moleküler genetik yöntem ve araçlar sayesinde hem insan hem de hayvan hastalıkları altında yatan genetik temellerin belirlenmesi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesindeki artış baş döndürücüdür. Yakın gelecekte de bu artışın devam edeceği ve hastalıkların yok olduğu veya tedavisi olmayan hastalığın kalmayacağı ifadelerini kullanmaya başlayacağımız günlerin geleceği umudu giderek artmaktadır. Hayvancılıkta verim artışlarının sağlanması için besleme, yetiştirme ve ıslah alanlarında yapılan çalışmalar neticesinde geliştirilen



stratejiler son derece önemli gelişmeler sağlamıştır. Ancak hayvan yetiştiriciliğinin yapıldığı çevresel şartlar ve coğrafi farklılıklar ile hayvan genetik kapasite farklılıkları mevcut ve geliştirilen stratejilerin en önemli kısıtlayıcılarıdır. İslah çalışmaları ve moleküler genetik yöntemlerin birlikte kullanılması hayvancılığın gelişmesinde oldukça önemli olmuştur. Sadece verim özellikleri altında yatan değil aynı zamanda hastalıklara yatkınlık/direnç ile kalıtsal hastalıklara neden olan varyasyonların tespiti moleküler genetik yöntemlerle mümkündür. Böylelikle ıslah/seleksiyon programlarında kullanılarak hayvancılıkta verim artışları sağlanmakta, ekonomik kayıplara neden olabilecek hastalıklar elemine edilebilmektedir. Yetiştiriciliği yapılan çiftlik hayvanları arasında yapılan genetik çalışmalar incelendiğinde en az çalışmanın yapıldığı ruminant tür keçilerdir. Çağlar boyunca insanı bu kadar derinden etkilemiş bir tür olmasına rağmen çalışmaların keçilerde bu kadar az olması ve geç başlaması, bir an önce telafi edilmesi gereken bir eksikliktir. Keçinin ekonomik verimliliğini artırmada bu tip hastalıklara yol açan genleri ayıklayacak seleksiyon ve benzeri ıslah stratejileri için bu tip genetik kusurları belirleyecek çalışmalara gerek olduğu açıktır.

Katkı oranı, çıkar çatışması ve etik beyanları

Bütün yazarlar çalışmaya eşit oranda katkıda bulunmuştur. Bu makalede araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

#### KAYNAKÇA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell* (5th ed.). Garland Science.
- Amills, M., Capote, J. and Tosser-Klopp, G. (2017). Goat domestication and breeding: a jigsaw of historical, biological and molecular data with missing pieces. *Animal Genetics*, 48: 631-644. <https://doi.org/10.1111/age.12598>
- Andrade, F., Aldámiz-Echevarría, L., Llarena, M., & Couce, M. L. (2015). Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatrics International*, 57, 331–338.
- Ballabio, A., Bonifacino, J.S. (2020). Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21, 101–118 <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0185-4>
- Batten G.J. (2014). A new breeding pathway to improve meat goats. *Livestock Research for Rural Development*, 26, Article #155.
- Bonam, S.R., Wang, F. & Muller, S. (2019). Lysosomes as a therapeutic target. *Nature Review Drug Discovery* 18, 923–948. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1>
- Cavanagh, K.T., Leipprandt, J.R., Jones, M.Z., & Friderici, K. (1995). Molecular defect of caprine N-acetylglucosamine-6-sulphatase deficiency. A single base substitution creates a stop codon in the 5'-region of the coding sequence. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 18; 96.
- Cimaz, R., La Torre, F. (2014). Mucopolysaccharidoses. *Current Rheumatology Reports*, 16, 389 <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0389-0>
- Dong Y., Zhang X., Xie M., Arefnezhad B., Wang Z., Wang W., Feng S., Huang G., Guan R., Shen W., Bunch R., McCulloch R., Li Q., Li B., Zhang G., Xu X., Kijas J.W., Salekdeh G. H., Wang W. & Jiang Y. (2015). Reference genome of wild goat (*capra aegagrus*) and sequencing of goat breeds provide insight into genic basis of goat domestication. *BMC Genomics* 16, 431 <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1606-1>
- Downs-Kelly, E., Jones, M.Z., Alroy, J., Cavanagh, K.T., King, B., Lucas, R.E., Baker, J.C., Kraemer, S.A., & Hopwood, J.J. (2000). Caprine Mucopolysaccharidosis IIID: A Preliminary Trial of Enzyme Replacement Therapy. *Journal of Molecular Neuroscience*, 15(3), 251–262.
- Escolar, M., Bradshaw, J., Byers, V. T., Giugliani, R., Golightly, L., Lourenço, C. M., McDonald, K., Muschol, N., Newsom-Davis, I., O'Neill, C., Peay, H. L., Siedman, J., Solano, M. L., Wirt, T., Wood, T., & Zwaigenbaum, L.. (2020). Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 8, e20200002. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0389-0>

- org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002
- Fenzl, C. R., Teramoto, K., & Moshirfar, M. (2015). Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 9, 1633–1644. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S78368>
- Gedik, Y. (2017). *Keçi popülasyonlarının mukopolisakkaridoz tip III D genetik kusuru bakımından tanımlanması*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- Gedik, Y., & Kavuncu, O. (2017). Detection of N-Acetylglucosamine-6-Sulfatase (GNS) Gene Mutation Causing MPS IIID Genetic Disorder in Turkey Native Goats. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*, 31(2), 82-85.
- Gedik, Y., & Kavuncu, O. (2020, August 12 - 14). Caprine Mucopolysaccharidosis IIID (MPS IIID) [Conference presentation]. ICABGEH – 20, İzmir, Turkey.
- Gedik, Y., & Kavuncu, O. (2021). Determination of mucopolysaccharidosis IIID in some goat breeds. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 45(5), 964-968.
- Haskins M. E. (2007). Animal models for mucopolysaccharidosis disorders and their clinical relevance. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 96(455), 56–62. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00211.x>
- Hoard, H. M., Leipprandt, J. R., Cavanagh, K. T., Truscott, N. K., Levene, B. A., Friderici, K. H., & Jones, M. Z. (1998). Determination of genotypic frequency of caprine mucopolysaccharidosis IIID. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 10(2), 181–183. <https://doi.org/10.1177/104063879801000212>
- Jones, M. Z., Alroy, J., Downs-Kelly, E., Lucas, R. E., Kraemer, S. A., Cavanagh, K. T., King, B., & Hopwood, J. J. (2004). Caprine mucopolysaccharidosis IIID: fetal and neonatal brain and liver glycosaminoglycan and morphological perturbations. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 24(2), 277–291. <https://doi.org/10.1385/JMN:24:2:277>
- Khan S.A., Mason R.W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Tomatsu S., (2020). Advances in glycosaminoglycan detection, *Molecular Genetics and Metabolism*, 130 (2), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.03.004>.
- Kido, J., Sugawara, K., & Nakamura, K. (2023). Gene therapy for lysosomal storage diseases: Current clinical trial prospects. *Frontiers in genetics*, 14, 1064924. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1064924>
- Kingma, S.D.K., Bodamer, O.A., Wijburg, F.A. (2015). Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29 (2), 145-157. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>.
- Kobayashi, H. (2019). Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *Journal of Human Genetics*, 64, 127–137 <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0534-8>
- Lavery, C., Hendriksz, C.J. & Jones, S.A. (2017). Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12, 168. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0717-y>
- Leipprandt, J. R., Friderici, K., Sprecher, D. J., & Jones, M. Z. (1995). Prenatal testing for caprine N-acetylglucosamine-6-sulphatase deficiency and sex identification. *Journal of inherited metabolic disease*, 18(5), 647–648. <https://doi.org/10.1007/BF02436016>
- Litjens, T., Bielicki, J., Anson, D. S., Friderici, K., Jones, M. Z., & Hopwood, J. J. (1997). Expression, purification and characterization of recombinant caprine N-acetylglucosamine-6-sulphatase. *The Biochemical journal*, 327 ( Pt 1)(Pt 1), 89–94. <https://doi.org/10.1042/bj3270089>
- Luo, J., Wang, W., & Sun, S. (2019). Research advances in reproduction for dairy goats. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 32(8), 1284–1295. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0486>
- Muenzer, J. (2014). Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular*

- Genetics and Metabolism*, 111 (2), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.11.015>
- Nair, V., Belanger, E.C., Veinot, J.P. (2019). Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovascular Pathology*, 39, 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.11.002>.
- Nomura, K., Yonezawa, T., Mano, S., Kawakami, S., Shedlock, A. M., Hasegawa, M., & Amano, T. (2013). Domestication process of the goat revealed by an analysis of the nearly complete mitochondrial protein-encoding genes. *PLoS one*, 8(8), e67775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067775>.
- Parenti, G., Medina, D. L., & Ballabio, A. (2021). The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO molecular medicine*, 13(2), e12836. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012836>
- Platt, F. M., d'Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiff, C. J. (2018). Lysosomal storage diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
- Rastall D. PW & Amalfitano A. (2015). Recent advances in gene therapy for lysosomal storage disorders, *The Application of Clinical Genetics*, 8, 157-169, DOI: 10.2147/TACG.S57682
- Stapleton, M., Kubaski, F., Mason, R.W., Shintaku, H., Kobayashi, H., Yamaguchi, S., Taketani, T., Suzuki, Y., Orii, K., Orii, T., Fukao, T., Tomatsu, S. (2020). Newborn screening for mucopolysaccharidoses: Measurement of glycosaminoglycans by LC-MS/MS. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 22, 100563. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426919302009>
- Simonaro, C. M. (2016). Lysosomes, Lysosomal Storage Diseases, and Inflammation. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, <https://doi.org/10.1177/2326409816650465>
- Smith, M.C. and Sherman, D.M. (2009). *Goat Medicine*, (2nd ed.) Wiley-Blackwell
- Stepien, K. M., Roncaroli, F., Turton, N., Hendriksz, C. J., Roberts, M., Heaton, R. A., & Hargreaves, I. (2020). Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Lysosomal Storage Disorders: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2596. <https://doi.org/10.3390/jcm9082596>
- Thompson, J. N., Jones, M. Z., Dawson, G., & Huffman, P. S. (1992). N-acetylglucosamine 6-sulphatase deficiency in a Nubian goat: a model of Sanfilippo syndrome type D (mucopolysaccharidosis IIID). *Journal of inherited metabolic disease*, 15(5), 760-768. <https://doi.org/10.1007/BF01800018>
- Ün C. (2014). Keçi Medeniyeti. Ayrıntı yayınları.
- Vasilev, E., Sukhomyasova, A., & Otomo, T. (2020). Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 421. <https://doi.org/10.3390/ijms21020421>
- Wasiksiri, S., Sripongpun, S., Ratanaphan, A., Sookras, P. (2013). A Survey to Determine the Presence of the N-acetylglucosamine-6-sulfatase (G6S) Gene Mutation in Anglo-Nubian Goats in Southern Thailand. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 43 (1): 99-103.
- Zheng, Z., Wang, X., Li, M., Li, Y., Yang, Z., Wang, X., Pan, X., Gong, M., Zhang, Y., Guo, Y., Wang, Y., Liu, J., Cai, Y., Chen, Q., Okpeku, M., Colli, L., Cai, D., Wang, K., Huang, S., Sonstegard, T.S., Esmailzadeh, A., Zhang, W., Zhang, T., Xu, Y., Xu, N., Yang, Y., Han, J., Chen, L., Lesur, J., Daly, K.G., Bradley, D.G., Heller, R., Zhang, G., Wang, W., Chen, Y., Jiang, Y. (2020). The origin of domestication genes in goats. *Science Advances*, 6, 21.