



**ROTEIRO GLOBAL DE
terapias para a síndrome de Sanfilippo**

SUMÁRIO EXECUTIVO

A síndrome de Sanfilippo é uma doença genética rara, um tipo de demência infantil, que causa danos cerebrais progressivos, tendo também impacto em outros órgãos no corpo.

Não há, atualmente, tratamento ou cura disponível e a maioria dos indivíduos com Sanfilippo não chega a atingir a idade adulta.

Julia from
Switzerland



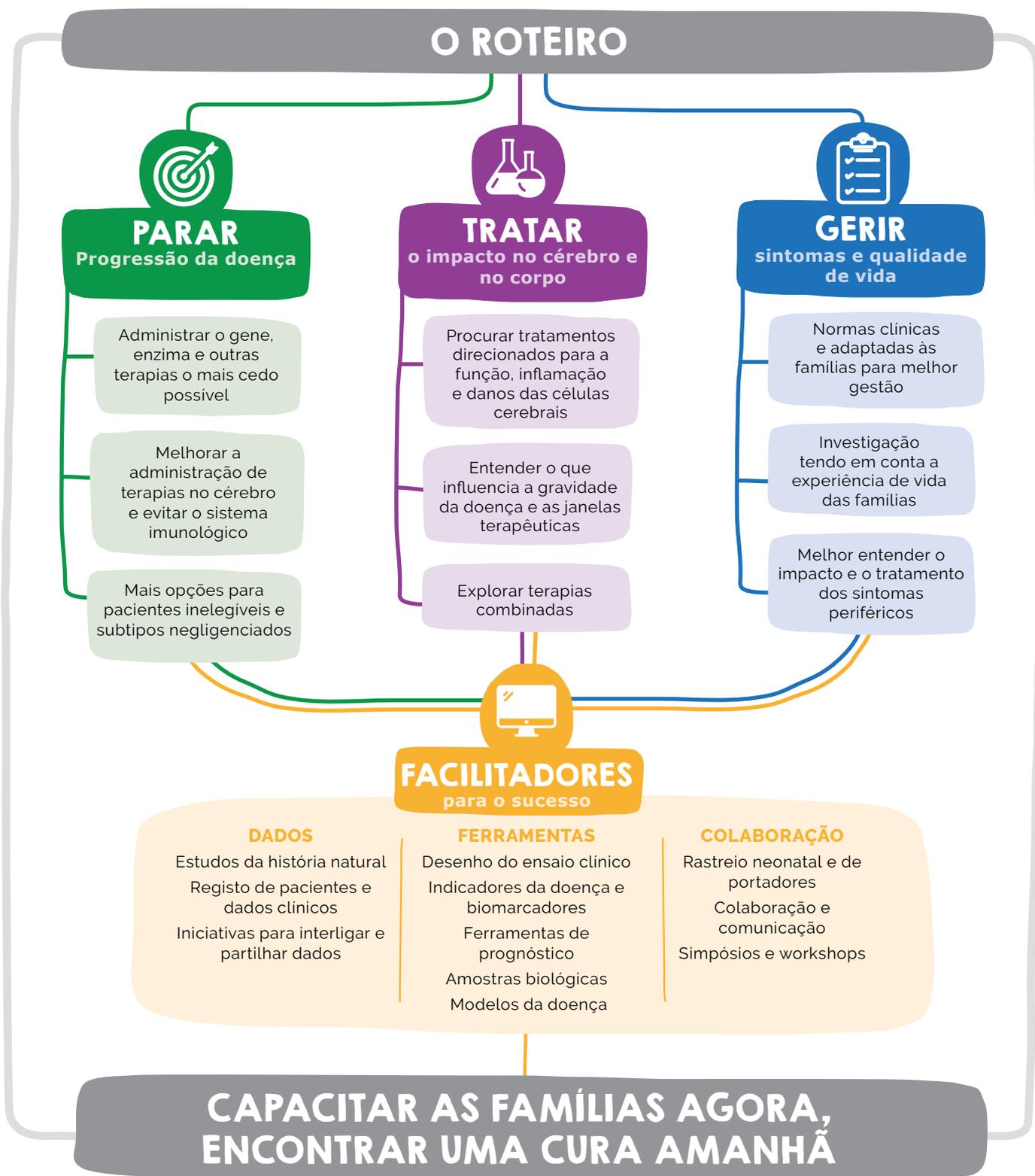
Os sintomas de Sanfilippo incluem hiperatividade, distúrbios do sono, perda da linguagem, declínio cognitivo e outros sintomas em vários órgãos do corpo. Em alguns indivíduos, a doença assume uma forma atenuada com progressão mais lenta. Todas as formas de Sanfilippo causam um incomensurável sofrimento a toda a família.

Embora tenham sido feitos avanços significativos ao nível da investigação na doença de Sanfilippo e ensaios clínicos tenham sido iniciados, estes progressos podem ser acelerados por meio de uma abordagem focada, coordenada e colaborativa.

Este Roteiro é uma coleção de ideias, estratégias e liderança inovadora, recolhida em entrevistas, apresentações, publicações e em colaboração com investigadores, líderes da indústria farmacêutica, médicos e famílias afetadas pela doença de Sanfilippo. Destina-se a agregar e a definir ideias-chave que irão facilitar e acelerar soluções, tão necessárias para todas as famílias afetadas por Sanfilippo.

Front
Cover: Alec
from Australia

O Roteiro tem três pilares interligados, sustentados por um conjunto de iniciativas capacitadoras, que apoiam e relacionam múltiplos aspetos da investigação laboratorial e clínica.



PARAR

Apontar para a causa

OBJETIVO

As crianças nascidas com a doença de Sanfilippo terão enzima suficiente para eliminar o sulfato de heparano das suas células - os sintomas e a neurodegeneração serão evitados

As abordagens atualmente em curso direcionadas para a falta de enzima ativa, incluem:

- **Terapias génicas** – introduzir uma cópia saudável do gene ou reparar o gene afetado fazendo com que a enzima seja produzida
- **Terapia celular com células geneticamente modificadas** (Gene-modified Cell Therapy) – introduzir células capazes de produzir a enzima em falta
- **Terapias de substituição enzimática** – administrar a enzima em falta
- **Terapias farmacológicas de Chaperones** – estabilizar e potenciar a atividade da enzima mutante existente
- **Fármacos para supressão de codões nonsense** (Nonsense read-through drugs) – superar o efeito de um certo tipo de alteração no DNA e permitir a produção de enzima (aproximadamente 10% dos pacientes Sanfilippo).

Principais lacunas e obstáculos a serem resolvidos:

1. **O tratamento precoce é fundamental** – a implementação do rastreio neonatal é necessária
2. **Introduzir a terapêutica em quantidade suficiente e com segurança no cérebro** e ultrapassar a barreira hemato-encefálica
3. **Desenvolver estratégias** para evitar reações imunológicas adversas que possam comprometer a eficácia do tratamento
4. **Melhorar as terapias e estender as janelas de tratamento** – determinar se as terapias combinadas e adjuvantes podem tratar estados avançados da doença e os impactos secundários no cérebro e no corpo
5. **Abordar sintomas e complicações que vão além do desenvolvimento cognitivo** explorando o potencial das terapias
6. **Desenvolver opções para pacientes que estejam atualmente excluídos dos ensaios clínicos**
7. **Aumentar o foco em tratamentos para os subtipos negligenciados** (C, D e formas atenuadas de todos os subtipos)
8. **Superar os desafios dos ensaios clínicos**, nomeadamente promover a implementação de mais indicadores (outcome measures) e biomarcadores, e de dados dos estudos da história natural da doença que apoiem um modelo de protocolo de ensaios clínicos comum a todos os subtipos e estados.

TRATAR

Abordar o impacto no cérebro e no corpo

OBJETIVO

a disfunção e os danos causados pela acumulação de sulfato de heparano nos tecidos do cérebro e do corpo são abordados - a progressão da doença é retardada, os sintomas são atenuados ou revertidos e a eficácia das terapias que restauram a função enzimática aumenta.



Os alvos terapêuticos que estão atualmente a ser estudados e que requerem mais investigação incluem:

- **Disfunção neuronal / sináptica** (células cerebrais e suas conexões)
- **Disrupção no neuro-desenvolvimento** (desenvolvimento inicial do cérebro)
- **Falhas na autofagia** (melhorar a eliminação de resíduos para limpar os detritos acumulados nas células)
- **Inflamação** (como a inflamação contribui para os sintomas e danos nos tecidos)
- **Acumulação de outros materiais que danificam os tecidos** (lípidos e agregados proteicos)
- **Disfunção mitocondrial** (anomalias na produção de energia pelas células)
- **Regeneração celular** (métodos para restaurar células e tecidos danificados)
- **Redução de substrato** (reduzir a quantidade de sulfato de heparano que é produzida)

Principais lacunas e obstáculos a serem ultrapassados:

- 1. Compreender a(s) janela(s) terapêutica(s)** – embora reconhecendo que o tratamento muito precoce, direcionado para a causa, tem mais probabilidade de alcançar os melhores resultados em termos de desenvolvimento cognitivo, haverá ainda uma oportunidade de melhorar a qualidade de vida ou retardar a progressão em qualquer fase da doença ou na doença atenuada, abordando estes mecanismos no momento certo?
- 2. Explorar como os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes podem ser melhorados por todas as vias terapêuticas**, mesmo quando o sistema nervoso central não é o alvo direto, tendo em conta que um sistema corporal não existe isoladamente dos outros.
- 3. Usar abordagens ‘ômicas’ para explorar a biologia da doença**, tendo em vista entender como outros genes e fatores podem influenciar a gravidade da doença (modificadores da doença), identificar outras vias e fármacos para retardar a progressão da doença e ainda identificar biomarcadores.
- 4. Desenvolver modelos inovadores de colaboração e financiamento para acelerar potenciais terapias em ensaios clínicos**, permitindo aproveitar o grande progresso que tem sido feito na compreensão da doença, apoiando o desenvolvimento de novas terapias durante a desafiante fase de investigação pré-clínica.

GERIR

Sintomas e qualidade de vida

OBJETIVO

Os médicos e as famílias que vivem com a doença de Sanfilippo conseguem controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, independentemente da idade, fase da doença e subtipo.

Os sintomas que foram identificados como prioritários por famílias e clínicos incluem:

- Dor e sofrimento
 - Desafios de comunicação / perda da linguagem
 - Comportamentos (Hiperatividade / Impulsividade / Segurança)
 - Problemas de sono
 - Perda da mobilidade
 - Alimentação e nutrição
 - Sintomas gastrointestinais
-

Principais lacunas e obstáculos a serem resolvidos:

- 1. É necessária uma investigação mais direcionada para entender as causas dos sintomas descritos como prioritários** e desenvolver tratamentos
- 2. Aproveitar a importante experiência de vida e clínica das famílias**, através de investigação colaborativa para otimizar a gestão de sintomas e o apoio psicossocial
- 3. Capacitar os médicos para seguir as melhores práticas e capacitar as famílias** para defenderem os melhores cuidados para os seus filhos:
 - Desenvolver e disseminar normas de orientação clínica
 - Desenvolver normas de orientação clínica adaptadas às famílias
- 4. Explorar ainda mais o impacto somático da doença** (por ex. nos pulmões, ossos / articulações, coração, retina, nutrição e sintomas intestinais) e como isso pode afetar ambos os sintomas periféricos e neurológicos e a qualidade de vida e identificar tratamentos.

FACILITADORES

DADOS

Que servem de base para a investigação, para iniciar ensaios clínicos, executar ensaios clínicos eficazes e eficientes, apoiar as aprovações dos reguladores e o reembolso dos tratamentos

- **Consolidar os estudos da história natural da doença existentes** e expandir a recolha de dados para os subtipos raros e atenuados
- **Dados clínicos** – formalizar e expandir a sua colheita e interligá-los com amostras biológicas e outros dados
- **Registo de pacientes** – dados fornecidos pelos pacientes e famílias e interligados a dados clínicos e amostras biológicas, com a comunicação e feedback às famílias sobre o seu uso e resultados
- **Infraestrutura central e independente para partilha de dados** e interligação dos mesmos, por forma a agrupar, ligar e partilhar todo o tipo de dados



FERRAMENTAS

Para testar terapias, identificar pacientes e avaliar os cuidados clínicos e os efeitos dos tratamentos nos ensaios clínicos

- **Defender a implementação do rastreio neonatal** para Sanfilippo e doenças relacionadas
- **Desenvolver ferramentas de prognóstico**
para prever o curso da doença – importante para os ensaios clínicos, particularmente assim que o rastreio neonatal for implementado
- **Modelos da doença** – expandir e partilhar um conjunto de modelos de células humanas e animais clinicamente relevantes, incluindo sistemas repórter para marcar células e estruturas celulares, para melhorar a descoberta e a testagem de fármacos
- **Amostras biológicas** – rede de bio-repositórios de espécimes/ amostras biológicas de pacientes
- **Inovação no design de ensaios clínicos** para:
 - terapias combinadas
 - pacientes com doença atenuada
 - pacientes tratados anteriormente em ensaios clínicos
 - pacientes com doença avançada
- **Indicadores (*Outcome measures*) e biomarcadores** – Descobrir e validar outros indicadores que detetem mais rapidamente mudanças, com uma menor sobrecarga sobre os participantes no ensaio, incluindo testes cognitivos e comportamentais, tecnologia inteligente, imagiologia, biomarcadores da visão, audição e de fluidos, bem como resultados reportados pelos cuidadores / clínicos ajustados ao seu propósito
- **Modelos de financiamento inovadores para os ensaios clínicos** que são de pouco interesse comercial (por exemplo terapias combinadas)



Sandra from Spain

COLABORAÇÃO

Aumentar o intercâmbio entre médicos, investigadores, indústria e famílias, garantindo que a investigação clínica e laboratorial é conhecida entre todas as partes; e os dados, ferramentas, recursos e experiência são partilhados.

Para a Comunidade da Investigação em Sanfilippo

- **Plataformas, redes e consórcios** que facilitem a colaboração e a partilha entre a indústria, investigadores, médicos e famílias em torno de ferramentas, dados e experiência (design de ensaios clínicos, investigação pré-clínica, dados, modelos da doença, amostras biológicas)
- **Simpósios** para melhorar a partilha de informações e a colaboração com todas as partes interessadas

Com a Comunidade das doenças raras em geral, para ultrapassar desafios comuns

- **Defender a implementação do rastreio neonatal** para Sanfilippo e doenças relacionadas - para um diagnóstico mais precoce que facilite a participação em ensaios clínicos
- **Defender a garantia da existência de caminhos regulamentares e de reembolso** para as doenças raras e seus tratamentos, tendo em consideração as escolhas e necessidades das famílias
- **Desenvolvimento de tecnologias** para tratamentos direcionados para o cérebro
- **Defesa do acesso equitativo às opções de testes genéticos para portadores**, de forma a que todas as pessoas que assim o escolherem, possam ser informadas sobre os seus riscos de transmissão de doenças infantis graves / fatais

Lea from Poland and Adam from Germany





**This Roadmap was created by Sanfilippo Children's Foundation
in close collaboration with Cure Sanfilippo Foundation.**



In addition, we are grateful to the following individuals and organisations who contributed to the content development and editorial review for this first iteration of the Roadmap.

- **Alessandro Fraldi** PhD - University of Naples "Federico II" and Principal Investigator at CEINGE, Naples, Italy
- **Alexey Pshezhetsky** PhD - University Hospital Centre Sainte-Justine in Montreal, Canada
- **Brian Bigger** PhD - University of Manchester, UK
- **Cara O'Neill** MD - Chief Scientific Officer, Cure Sanfilippo Foundation, USA; & Sanfilippo parent, USA
- **Christina Lampe** MD - Centre for Rare Diseases Gießen, Universitätsklinikum Gießen, Germany
- **Jill Wood** - Founder Jonah's Just Begun and Phoenix Nest Inc.; & Sanfilippo parent, USA
- **Juan Ruiz** MD, PhD, and Jodie Gillon - Abeona Therapeutics Inc.
- **Janice Fletcher** MBBS - NSW Health Pathology, Australia
- **Kim Hemsley** PhD - Childhood Dementia research group, Flinders University, Adelaide, Australia
- **Krzysztof Kusidło** - Fundacja Sanfilippo, Poland; Sanfilippo Initiative e.V., Germany; & Sanfilippo parent, Poland
- **Maria Escolar** MD, MS - Children's Hospital of Pittsburgh, USA
- **Mark Pertini** PhD - Neuropsychologist, Women & Children's Health Network, Adelaide, Australia
- **Matthew Ellinwood** PhD - Chief Scientific Officer, National MPS Society, USA
- **Maurizio Scarpa** MD, PhD - Coordinating Center for Rare Diseases, Udine University Hospital, Udine, Italy
- **Megan Donnell** - Founder & Director, Sanfilippo Children's Foundation; Founder & CEO, Childhood Dementia Initiative; & Sanfilippo parent, Australia
- **Michael Gelb** PhD - Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, USA
- **Nicholas Smith** MBBS, PhD - Women & Children's Hospital, Adelaide, Australia
- **Nicolas Lantz** PhD - Scientific Committee, Fondation Sanfilippo Suisse
- **Nicole Muschol** MD - International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.
- **Raquel Marques** - Sanfilippo Portugal; & Sanfilippo parent, Portugal
- **Rose Mooney** - Sanfilippo parent, Australia
- **Stephen Maricich** MD, PhD - Allievex Corporation, USA
- **Stuart and Jennifer Siedman** - Founders, Sanfilippo Research Foundation/Ben's Dream; Sanfilippo parents, USA

Endossado por:



This Roadmap was created in July 2021

Tradução portuguesa: Associação Sanfilippo Portugal