



ESQUEMA GLOBAL PARA

Las Terapias del Síndrome de Sanfilippo

RESUMEN

El síndrome de Sanfilippo es una condición genética rara, un tipo de demencia infantil, que produce un daño progresivo en el cerebro y que, además, tiene otro tipo de consecuencias en el cuerpo de la persona.

Actualmente, no existe un tratamiento o una cura y la mayoría de las personas que sufren el Síndrome de Sanfilippo **no llegan a alcanzar la edad adulta.**

Julia from
Switzerland



Entre los síntomas se incluyen la hiperactividad, trastornos del sueño, pérdida del habla, deficiencias cognitivas y otros síntomas en todo el cuerpo. En algunas personas, esta condición es más atenuada y su progresión es más lenta. Todas las formas del Síndrome de Sanfilippo causan un daño inmensurable en toda la familia.

Aunque ha habido grandes avances en la investigación de este síndrome en los ensayos clínicos ya iniciados, dicho progreso se podría acelerar mediante un enfoque más específico, coordinado y colaborativo.

Este Esquema es una recopilación de ideas, estrategias y opiniones recopiladas de entrevistas, presentaciones, publicaciones en colaboración con investigadores, líderes del sector, médicos y familias afectadas por el Síndrome de Sanfilippo. Su propósito es agrupar y mostrar todas esas ideas; ya que a través de ellas se pueden lograr esas tan necesarias soluciones para todas las familias afectadas por el Síndrome de Sanfilippo con una mayor rapidez.

Front
Cover: Alec
from Australia

El presente Esquema tiene tres pilares interconectados, basados en una serie de iniciativas que apoyan y conectan múltiples aspectos de los estudios clínicos y de laboratorio.

EL ESQUEMA

Se necesita más investigación para



Para que la investigación en este ámbito se desarrolle más rápidamente, para lograr que se realicen más ensayos clínicos y para agilizar aquellos que ya están en marcha; así como las terapias ya aprobadas



FACILITAR

INFORMACIÓN

HERRAMIENTAS

COLABORACIÓN

**EMPODERAR A LAS FAMILIAS AHORA,
ENCONTRAR UNA CURA PARA EL MAÑANA**

DETENER

Atajar la causa

OBJETIVO

los niños/as que nacen con el Síndrome de Sanfilippo tendrán encima suficientes para reducir el heparán sulfato de sus células. De esta forma, se previenen tanto los síntomas como la neurodegeneración.



Los enfoques que existen actualmente dirigidos a solventar la falta de enzimas activos incluyen:

- **Terapias Genética** – introducir una copia de un gen funcional o reparar el gen afectado para que se produzca el enzima
- **Terapia Celular para Modificar el Gen** introducir genes que puedan producir el enzima deficitario
- **Tratamiento Enzimático Sustitutivo** – administración del enzima deficitario
- **Terapias Farmacológicas con Chaperonas** – estabilizar y aumentar la actividad de las mutaciones enzimáticas ya existentes
- **Medicamentos para solventar las mutaciones sin sentido** subsanar un cierto cambio en el ADN y permitir que el enzima se produzca (aproximadamente en el 10% de pacientes con el Síndrome de Sanfilippo)

Mayores carencias y obstáculos que se deben tener en cuenta:

1. **El tratamiento temprano es vital** – se necesita la implementación de análisis de control en los recién nacidos
2. **Administrar la suficiente terapia en el cerebro de una forma segura** y superando la barrera hematoencefálica
3. **Desarrollar estrategias** para evitar reacciones inmunes adversas que pueden comprometer la eficacia del tratamiento
4. **Determinar si estos enfoques se pueden mejorar y si el periodo de ventana se puede extender** mediante la combinación con terapias complementarias que estén dirigidas a abordar los impactos secundarios en el cerebro y el cuerpo
5. **Explorar el potencial de dichas terapias para reducir o aliviar los síntomas asociados a esta enfermedad y las complicaciones que van más allá del desarrollo cognitivo**
6. **Identificar y desarrollar opciones para los pacientes que han sido excluidos de los ensayos clínicos para los tratamientos anteriormente descritos**
7. **Incrementar la atención que se le presta a los tratamientos destinados a los subtipos más olvidados** (C, D y formas atenuadas de todos los subtipos)
8. **Superar los desafíos asociados a los ensayos clínicos**, incluyendo más indicadores de resultados y biomarcadores para todos los tipos y etapas del Síndrome de Sanfilippo; así como la disponibilidad limitada de información relacionada con la historia natural de la enfermedad, con el fin de mejorar el diseño de los ensayos clínicos para subtipos raros y atenuados.

TRATAR



Tratar el impacto en el cerebro y el cuerpo

OBJETIVO

Tratar la disfunción y el daño causado por el heparán sulfato acumulado en los tejidos del cerebro y el cuerpo. Así, se ralentizará la progresión de la enfermedad, se reducirán o revertirán los síntomas y se mejorarán las terapias que recuperan la función enzimática.



Entre los objetivos de los tratamientos que se están investigando en la actualidad y que requieren una más amplia investigación se incluyen:

- **Disfunción neuronal/sináptica** (células cerebrales y sus conexiones)
- **Trastorno en el desarrollo neurológico** (desarrollo temprano del cerebro)
- **Fallas en la autofagia** (mejorar la eliminación de residuos para eliminar los detritos acumulados)
- **Inflamación** (cómo la inflamación contribuye a los síntomas y el daño en el tejido)
- **Acumulación de otros materiales que dañan los tejidos** (lípidos y agregados proteicos)
- **Disfunción mitocondrial** (anormalidades en la producción de energía por parte de las células)
- **Regeneración celular** (métodos para restaurar células y tejidos dañados)
- **Reducción del sustrato** (reducir la cantidad de heparán sulfato que se produce)

Mayores carencias y obstáculos que se deben tener en cuenta:

1. **Entender la(s) ventana(s) terapéutica(s)** – reconociendo que a través de un tratamiento más temprano para atajar la raíz de la causa es más probable que se obtengan mejores resultados en términos de desarrollo cognitivo, ¿todavía existiría la oportunidad de mejorar la calidad de vida o ralentizar la progresión de la enfermedad en cualquier etapa o en variantes más atenuadas si se abordasen dichos mecanismos en el momento oportuno?
2. Tener en cuenta que un sistema orgánico no existe por sí solo de forma aislada, **explorar en más profundidad cómo se pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes a través de las diferentes terapias**, incluso cuando el sistema nervioso central no es el objetivo directo.
3. **Utilizar los enfoques ómicos con el fin de explorar la biología de la enfermedad** para entender los otros genes y factores que influyen la gravedad de la enfermedad (modificadores de la enfermedad), identificar otras vías y blancos terapéuticos para ralentizar la progresión de la enfermedad; así como identificar los biomarcadores.
4. Se han llevado a cabo progresos significativos y se han realizado ensayos con varias terapias experimentales o incluso algunas están próximas a ser convertidas en ensayos clínicos. **Sin embargo, se necesitan nuevas colaboraciones y modelos de financiación para seguir progresando y para apoyar a nuevas terapias a través de la intrínseca y extensa fase de investigación preclínica, con el fin de facilitar los ensayos clínicos.**

GESTIONAR

Síntomas y calidad de vida

OBJETIVO

Que los médicos y familias que se enfrentan al Síndrome de Sanfilippo puedan gestionar los síntomas y optimizar la calidad de vida de los pacientes, independientemente de la edad, etapa y subtipo.

A continuación, se incluyen los síntomas que han sido identificados como una prioridad tanto por las familias como por los médicos:

- **Dolor y sufrimiento**
- **Problemas a la hora de comunicarse/pérdida del habla**
- **Comportamiento (hiperactividad/impulsividad/seguridad)**
- **Trastornos del sueño**
- **Pérdida de movilidad**
- **Comida y nutrición**
- **Síntomas gastrointestinales**

Mayores carencias y obstáculos que se deben tener en cuenta:

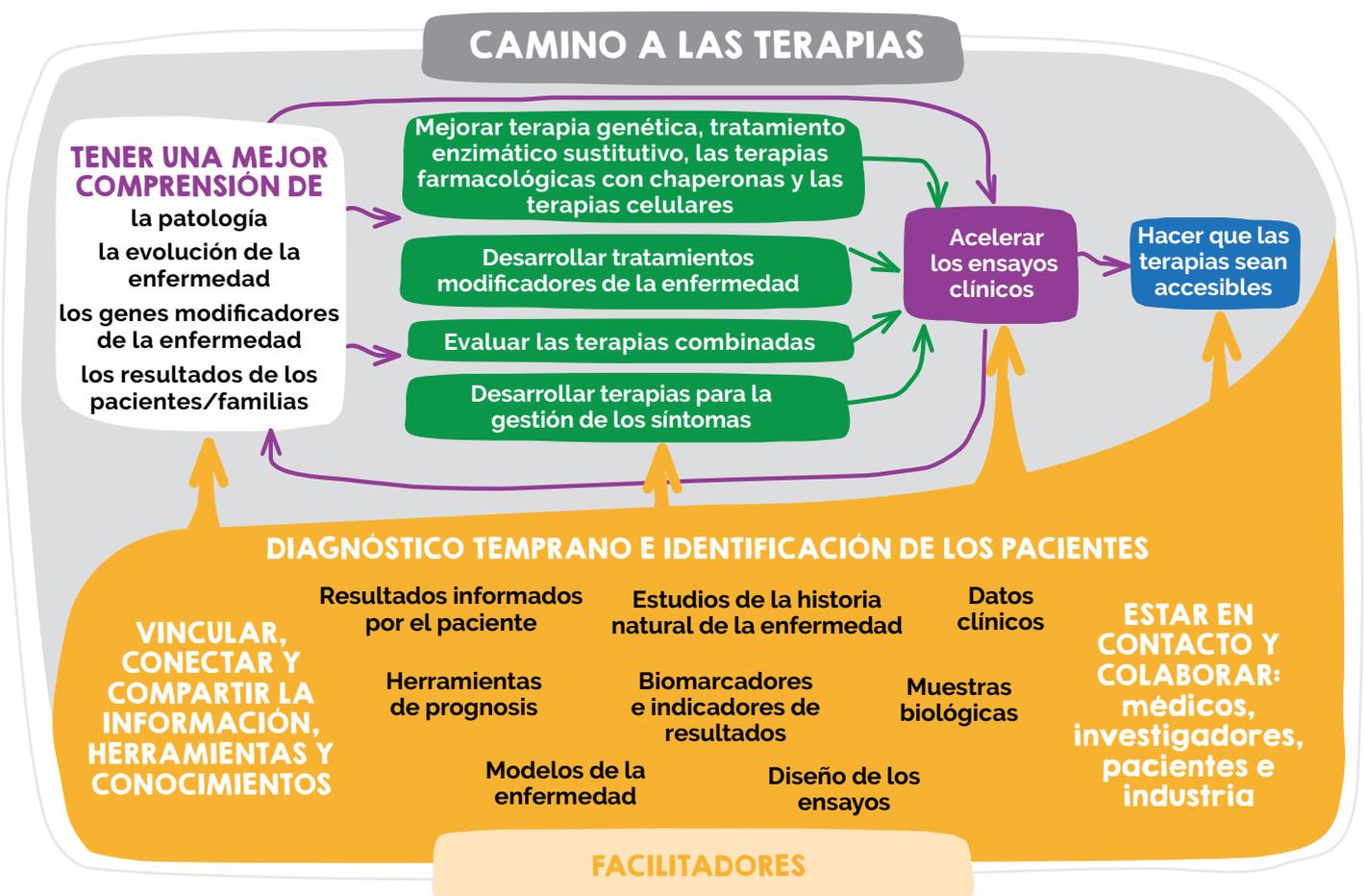
- 1. Se necesita una investigación más enfocada a entender las causas de estos síntomas prioritarios** para así desarrollar tratamientos
- 2. Se puede aprovechar la diversidad de experiencias vividas por las familias y la experiencia clínica** a través de la investigación colaborativa con el fin de optimizar el manejo de los síntomas y el apoyo psicosocial
- 3. Empoderar a los médicos para que sigan las mejores prácticas para tratar la enfermedad de forma óptima y empoderar a las familias para que defiendan los cuidados necesarios para sus hijos/as:**
 - Desarrollar y divulgar guías clínicas
 - Desarrollar guías clínicas para ayudar a las familias
- 4. Explorar en más profundidad el impacto de los efectos somáticos de la enfermedad** (por ejemplo: síntomas en los pulmones, huesos/articulaciones, corazón, retina, nutrición e intestino) tanto en relación con los síntomas periféricos neurológicos como en la calidad de vida; además de identificar los distintos tratamientos.

FACILITAR

INFORMACIÓN

Comunicar los nuevos descubrimientos en cuanto a investigación, iniciar ensayos, llevar a cabo ensayos efectivos y eficientes, apoyar aprobaciones regulatoras y reembolsos para los tratamientos

- **Consolidar la información ya existente relativa a la historia natural de la enfermedad** y ampliar la recopilación de información relacionada con los subtipos más raros y atenuados
- **Datos clínicos** – formalizar y ampliar la recopilación y vincular dichos datos con las muestras biológicas y otros datos disponibles
- **Registro del paciente** – vincular la información proporcionada por los pacientes y sus familias a datos clínicos y muestras. Se deben comunicar y compartir con las familias sus usos y resultados
- **Crear una infraestructura central e independiente para el repositorio de datos** y lograr la vinculación entre ellos con el fin de reunir, conectar y compartir todas las fuentes de recopilación de los datos



HERRAMIENTAS

Probar las terapias, identificar a los pacientes y evaluar los cuidados clínicos y los efectos de los tratamientos utilizados en los ensayos clínicos

- **Defender la introducción del análisis de recién nacidos** para la detección del Síndrome de Sanfilippo o enfermedades relacionadas
- **Desarrollar herramientas de pronóstico** para predecir la evolución de la enfermedad. Esto es especialmente importante en los ensayos clínicos y, en especial, cuando se introduzca el análisis de recién nacidos
- **Modelos de enfermedad** – ampliar y compartir un conjunto de modelos celulares de humanos y animales que tengan relevancia clínica, incluyendo sistemas de notificación para etiquetar las células y estructuras celulares, con el fin de promover nuevos descubrimientos y pruebas con fármacos
- **Muestras biológicas** – una red de los biorepositorios de los bioespecímenes de los pacientes
- **Un diseño innovador en los ensayos clínicos** para:
 - terapias combinadas
 - pacientes con enfermedad atenuada
 - pacientes que han sido previamente tratados en ensayos clínicos
 - pacientes en una fase avanzada de la enfermedad
- **Indicadores de resultados y biomarcadores** – descubrir y confirmar otros indicadores de resultados que detecten los cambios de forma más rápida y con una menor carga para los participantes en los ensayos, incluyendo pruebas cognitivas y de comportamiento, tecnología avanzada, diagnóstico por imágenes, biomarcadores oculares, auditivos y en fluidos; así como resultados informados por el cuidador/doctor que sean aptos para tal propósito
- **Modelos de financiación innovadores para los ensayos clínicos** que no son de gran interés comercial, como las terapias combinadas



Sandra from Spain

COLABORACIÓN

Poner en contacto a los médicos, investigadores, a la industria y a las familias. Asegurarse de que la investigación clínica y de laboratorio esté basada en todas estas aportaciones; así como compartir los datos, las herramientas, los recursos y los conocimientos

Para la Comunidad de Investigadores del Síndrome de Sanfilippo

- **Plataformas, canales y consorcios** para facilitar la colaboración y el intercambio entre la industria, los investigadores, los médicos y las familias en relación a las herramientas, datos y conocimientos (diseño de ensayos clínicos, investigación preclínica, información, modelos de enfermedad, muestras biológicas).
- **Simposios** para fomentar el intercambio de información y la colaboración con todas las partes interesadas

Con la comunidad de las enfermedades raras para abordar los desafíos que tenemos en común

- **Defender la evaluación de los recién nacidos** para la detección del Síndrome de Sanfilippo y otras enfermedades similares con el fin de lograr una detección temprana y poder formar parte de los ensayos
- **Defender la implementación de vías de regulación y reembolso** para los ensayos de enfermedades raras y las diferentes terapias, teniendo en consideración las preferencias y necesidades de las familias
- **Desarrollar plataformas tecnológicas** para aplicar los tratamientos en el cerebro
- **Defender el acceso igualitario a las diferentes opciones de la prueba genética del test de portadores**, para todas las personas que elijan esta opción, una vez hayan sido informadas de los riesgos de poder transmitir enfermedades infantiles graves o incluso fatales

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

Respaldado por:



This Roadmap was created in July 2021

Traducción Española: Fundación Stop Sanfilippo