



UNA ROADMAP GLOBALE SULLE

Terapie per la Sindrome di Sanfilippo
SINTESI DEGLI ASPETTI CHIAVE

La sindrome di Sanfilippo è una rara condizione genetica, un particolare tipo di demenza infantile che causa danni cerebrali progressivi insieme ad altri disturbi dell'organismo.

Non è attualmente disponibile alcun trattamento o cura e la maggior parte dei pazienti con la sindrome di Sanfilippo **non raggiunge l'età adulta.**

Julia,
Svizzera

I sintomi della sindrome di Sanfilippo includono iperattività, sonno alterato, perdita del linguaggio, deterioramento cognitivo e altre manifestazioni somatiche. In alcuni pazienti la malattia assume una forma attenuata, con una progressione più lenta. Tutte le forme di Sanfilippo impongono un costo enorme alle famiglie.

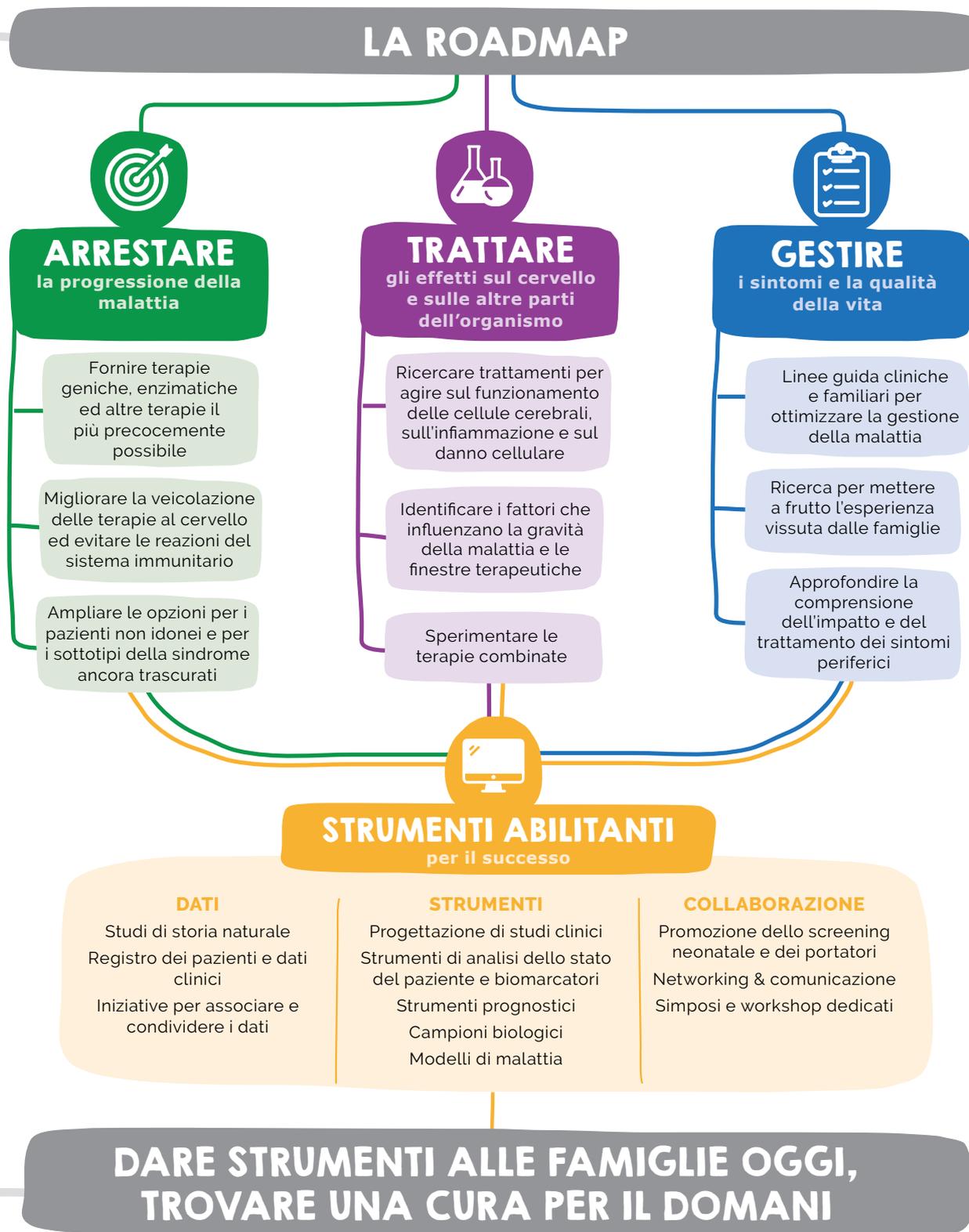


Sebbene siano stati fatti progressi significativi nella ricerca sulla sindrome e siano stati avviati studi clinici, questi potrebbero essere accelerati attraverso un approccio mirato, coordinato e collaborativo.

Questa Roadmap è una raccolta di idee, opinioni e strategie derivanti da presentazioni, pubblicazioni e interviste con ricercatori, esperti accademici, industriali e clinici, in collaborazione con medici e famiglie colpite dalla sindrome di Sanfilippo. La Roadmap ha lo scopo di raccogliere e sintetizzare le idee chiave che consentano di fornire al più presto le risposte tanto necessarie per tutte le famiglie colpite dalla sindrome di Sanfilippo.

Fronte
copertina:
Alec, Australia

La Roadmap è costituita da tre pilastri interconnessi, sostenuti da una serie di iniziative abilitanti che supportano e collegano molteplici aspetti della ricerca clinica e di laboratorio.



ARRESTARE

Colpire la causa della
malattia alla radice

SCOPO

Fare in modo che i bambini nati con la sindrome di Sanfilippo abbiano sufficienti quantità dell'enzima per degradare l'eparan solfato nelle loro cellule – fare in modo che i sintomi e la neurodegenerazione vengano evitati.



Gli approcci attualmente in corso per contrastare la mancanza di enzima attivo includono:

- **Terapie geniche** – si introduce una copia sana del gene o si ripara il gene alterato, in modo che l'enzima venga prodotto
- **Terapia cellulare con modificazione genica** – si introducono cellule in grado di produrre l'enzima mancante
- **Terapia enzimatica sostitutiva** – viene fornito l'enzima mancante
- **Terapie farmacologiche con chaperone** – si utilizzano molecole in grado di stabilizzare e potenziare l'attività dell'enzima mutato
- **Farmaci che sopprimono mutazioni nonsense e leggono il gene dall'inizio alla fine** – si utilizzano farmaci in grado di sopprimere il blocco della lettura causata da specifiche mutazioni del DNA (nonsense) e consentire la produzione dell'enzima (queste mutazioni sono presenti nel 10% circa dei pazienti con sindrome di Sanfilippo)

Lacune e aspetti chiave da affrontare:

1. **Il trattamento precoce è vitale** – è necessaria l'implementazione dello screening neonatale
2. **Far arrivare in modo sicuro al cervello una quantità sufficiente di farmaco** superando la barriera emato-encefalica
3. **Sviluppare strategie** per evitare le reazioni immunitarie avverse che possano compromettere l'efficacia del trattamento
4. **Potenziare le terapie ed espandere le finestre di trattamento** – determinare se le terapie combinate e integrate siano in grado di gestire le fasi avanzate della malattia e gli effetti secondari sul cervello e sul resto dell'organismo
5. **Affrontare i sintomi e le complicanze al di là dello sviluppo cognitivo** attraverso un'esplorazione approfondita delle potenziali terapie
6. **Trovare alternative per i pazienti che attualmente non sono eleggibili per gli studi clinici**
7. **Incrementare l'attenzione sui trattamenti per i sottotipi della sindrome di Sanfilippo ancora trascurati** (C, D e forme attenuate di tutti i sottotipi)
8. **Superare le criticità degli studi clinici**, comprese la disponibilità di dati sulla storia naturale, di misure dello stato del paziente e i biomarcatori, allo scopo di supportare la progettazione di studi clinici per tutti gli stadi e i sottotipi

TRATTARE



Affrontare l'impatto sul cervello e sul resto dell'organismo

SCOPO

Colpire le disfunzioni e i danni causati dall'eparan solfato che si accumula nel cervello e nei tessuti del resto del corpo – la progressione della malattia viene così rallentata, i sintomi vengono ridotti o eliminati e le terapie che ripristinano la funzione enzimatica vengono potenziate.



Target terapeutici attualmente in fase di studio e che richiedono ulteriori indagini:

- **La disfunzione neuronale/sinaptica** (le cellule cerebrali e loro connessioni)
- **Le alterazioni del neurosviluppo** (lo sviluppo precoce del cervello)
- **La disfunzione dell'autofagia** (migliorare il processo di riciclo e smaltimento delle molecole di scarto per eliminare le sostanze tossiche accumulate)
- **L'infiammazione** (come l'infiammazione contribuisce ai sintomi e ai danni dei tessuti)
- **L'accumulo di altri materiali dannosi per i tessuti** (lipidi e aggregati proteici)
- **La disfunzione mitocondriale** (alterazioni nella produzione di energia cellulare)
- **La rigenerazione cellulare** (metodi per riparare le cellule e i tessuti danneggiati)
- **Riduzione del substrato** (riduzione della quantità di eparan solfato prodotto)

Lacune e aspetti chiave da affrontare:

1. Capire quali sono le finestre terapeutiche

– pur riconoscendo che con un trattamento molto precoce per combattere la malattia alla radice è più probabile ottenere i migliori risultati in termini di sviluppo cognitivo, c'è comunque l'opportunità di migliorare la qualità della vita o rallentare la progressione sia nella malattia a qualsiasi stadio che nelle forme attenuate, colpendo questi meccanismi al momento giusto?

2. Capire come i sintomi e la qualità della vita dei pazienti possano essere migliorati da tutte le opzioni terapeutiche

anche quando il sistema nervoso centrale non è il bersaglio diretto di queste, considerando che nessun sistema del nostro organismo funziona in modo isolato dagli altri

3. Usare approcci “Omici” per indagare la biologia della malattia,

identificare altri geni e fattori che ne influenzano la gravità (modificatori di malattia), individuare ulteriori percorsi e bersagli farmacologici per rallentare la progressione della malattia e per identificare biomarcatori.

4. Sviluppare modelli innovativi di collaborazione e finanziamento per far sì che potenziali terapie arrivino più velocemente alla sperimentazione clinica,

consentendo di capitalizzare i notevoli progressi fatti nella comprensione della malattia e sostenere ulteriori terapie attraverso l'impegnativa fase di ricerca preclinica.

GESTIRE

Sintomi e qualità della vita

SCOPO

I clinici e le famiglie che convivono con la sindrome di Sanfilippo devono poter gestire i sintomi e ottimizzare la qualità della vita, indipendentemente dall'età, dallo stadio e dal sottotipo.



I sintomi identificati come prioritari dalle famiglie e dai clinici includono:

- Dolore e stress
 - Problemi di comunicazione / perdita del linguaggio
 - Aspetti comportamentali (iperattività / impulsività / sicurezza)
 - Disturbi del sonno
 - Perdita della mobilità
 - Alimentazione e nutrizione
 - Sintomi gastrointestinali
-

Lacune e aspetti chiave da affrontare:

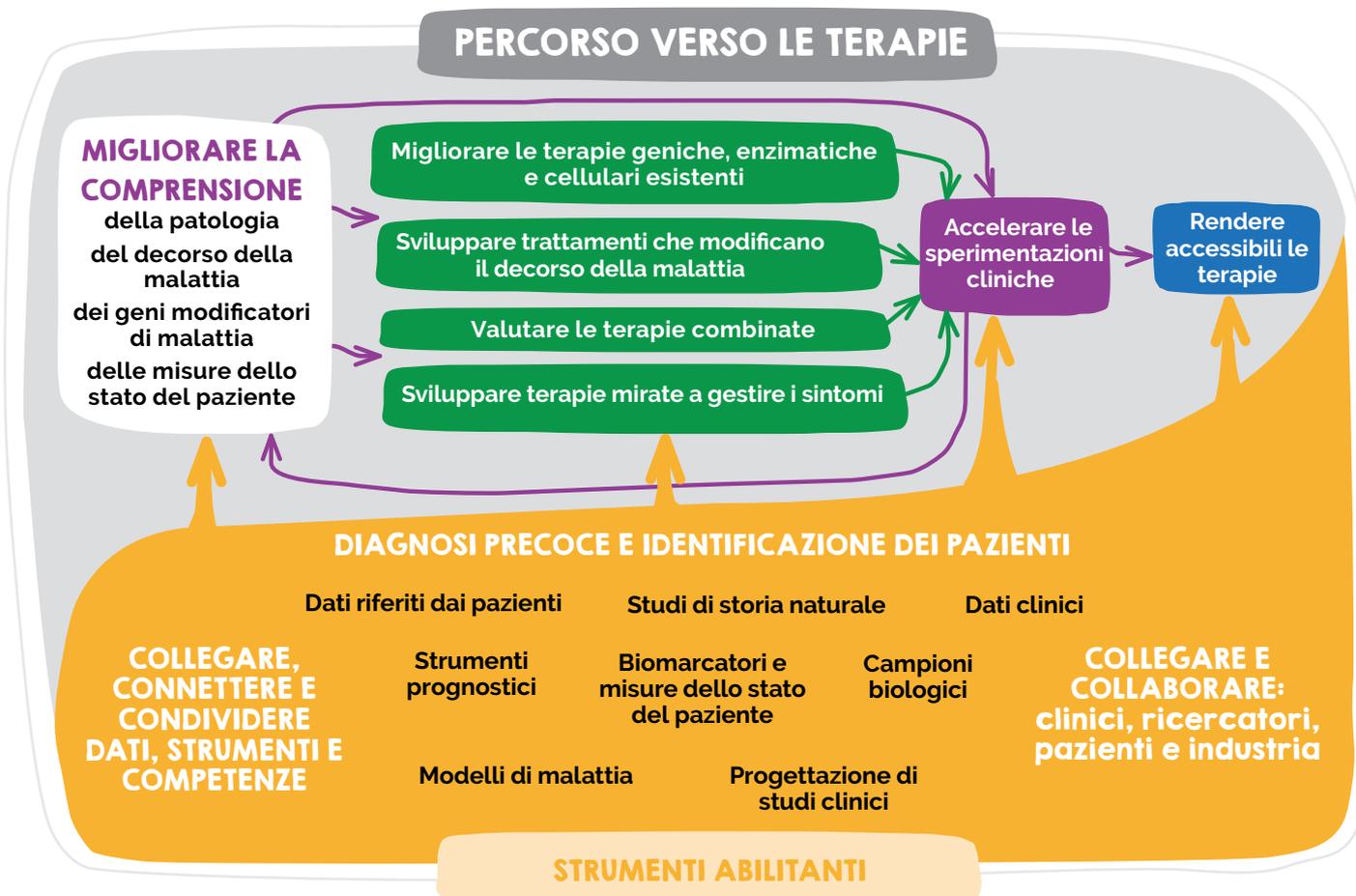
- 1. Focalizzare la ricerca verso la comprensione delle cause di questi sintomi prioritari** e lo sviluppo di trattamenti specifici
- 2. Sfruttare la ricchezza dell'esperienza vissuta dalle famiglie e l'esperienza clinica** attraverso la ricerca collaborativa per ottimizzare la gestione dei sintomi e il supporto psicosociale
- 3. Mettere i medici nella condizione di seguire le migliori pratiche e aiutare le famiglie ad agire come risorse e partner fondamentali** per una gestione ottimale della malattia
 - Sviluppare e diffondere linee guida cliniche
 - Sviluppare linee guida cliniche a misura di famiglia
- 4. Esplorare più a fondo l'impatto della malattia sull'organismo** (ad es. polmoni, ossa/articolazioni, cuore, retina, nutrizione e intestino) e come tale impatto possa influenzare i sintomi periferici e neurologici e la qualità della vita, oltre a identificare i trattamenti

STRUMENTI ABILITANTI

DATI

Per alimentare la ricerca, avviare e condurre trial efficaci, supportare l'approvazione da parte degli enti regolatori e il rimborso dei trattamenti

- **Consolidare i dati degli studi di storia naturale** ed espandere la raccolta per i sottotipi rari e attenuati
- **Dati clinici** – formalizzare ed espandere la raccolta e il collegamento a campioni biologici e altri dati
- **Registro dei pazienti** – dati forniti dai pazienti e dalle famiglie e collegati a dati clinici e campioni, con una comunicazione e un feedback alle famiglie sull'uso e sui risultati
- **Infrastrutture centralizzate e indipendenti per la condivisione di informazioni** per collegare e condividere tutte le fonti di dati



STRUMENTI

Per testare le terapie, identificare pazienti e valutare i percorsi di cura e gli effetti del trattamento negli studi clinici

- **Sostenere lo screening neonatale** per la sindrome di Sanfilippo e le malattie correlate
- **Sviluppare strumenti prognostici** per prevedere il decorso della malattia - importante per gli studi clinici e, in particolare, allorquando lo screening neonatale sia stato introdotto
- **Modelli di malattia** – espandere e condividere un pool di modelli cellulari animali e umani clinicamente rilevanti, compresi sistemi “reporter” per marcare cellule e strutture cellulari, allo scopo di sostenere la scoperta e il test di farmaci
- **Campioni biologici** –rete di “biorepository” dei campioni biologici dei pazienti
- **Innovazione nella progettazione di studi clinici per:**
 - terapie combinate
 - pazienti con malattia attenuata
 - pazienti precedentemente arruolati in studi clinici
 - pazienti con malattia avanzata
- **Misure dello stato del paziente e biomarcatori** – scoprire e convalidare ulteriori misure dello stato del paziente che rilevino i cambiamenti più rapidamente, con un minore onere per i partecipanti alla sperimentazione, compresi i test cognitivi e comportamentali, tecnologia intelligente, “imaging”, biomarcatori oculari, auricolari e dei fluidi biologici, e misure dello stato del paziente appropriati sia per i caregiver che per i clinici
- **Modelli di finanziamento innovativi per gli studi clinici** che abbiano un basso interesse commerciale (come le terapie combinate)



Sandra, Spagna

COLLABORAZIONE

Per stabilire una rete tra clinici, ricercatori, industria e famiglie e garantire che le ricerche cliniche e di laboratorio siano informate l'una dall'altra e dalle famiglie; e che i dati, gli strumenti, le risorse e le competenze siano condivise

Per la Comunità che si occupa di Ricerca sulla Sindrome di Sanfilippo

- **Piattaforme, reti e consorzi** per facilitare la collaborazione e la condivisione tra industria, ricercatori, medici e famiglie su strumenti, dati e competenze (progettazione di studi clinici, ricerca preclinica, dati, modelli di malattia, campioni biologici)
- **Simposi** per migliorare la condivisione delle informazioni e la collaborazione con tutte le parti interessate

Con la più ampia comunità delle malattie rare per affrontare le sfide comuni

- **Sostegno allo screening neonatale** per la sindrome di Sanfilippo e per le malattie correlate - per la diagnosi precoce e l'accesso ai trial clinici
- **Sostegno per assicurare che i percorsi degli aspetti regolatori e di rimborso** per le malattie rare prendano in considerazione le raccomandazioni e i bisogni delle famiglie
- **Sviluppo di piattaforme tecnologiche** per veicolare le terapie al cervello
- **Sostegno per un accesso equo ai test per i portatori genetici** in modo che ogni persona che lo scelga, possa essere informata dei rischi relativi alla possibilità di trasmettere malattie infantili gravi/fatali

Lea dalla Polonia
e Adam, dalla
Germania





Questa Roadmap è stata creata da Sanfilippo Children's Foundation in stretta collaborazione con Cure Sanfilippo Foundation.



Siamo inoltre grati ai soggetti e alle organizzazioni seguenti che hanno contribuito allo sviluppo dei contenuti e alla revisione editoriale di questa prima edizione della 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
- **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's & Children's Hospital, Adelaide, Australia
- **Nicolas Lantz** PhD - Scientific Committee, Fondation Sanfilippo Suisse, Switzerland
- **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

Approvato da:



Questa Roadmap è stata creata nel Luglio 2021.
Traduzione in italiano a cura dell'associazione Sanfilippo Fighters, Italia.

Per maggiori informazioni contattare
research@sanfilippo.org.au o contact@curesanfilippofoundation.org