



GLOBALNY PLAN DZIAŁANIA DLA

Terapii Choroby Sanfilippo

PODSUMOWANIE

Zespół Sanfilippo to rzadka choroba genetyczna, rodzaj demencji dziecięcej, która powoduje postępujące uszkodzenie mózgu oraz wpływa negatywnie na organizm.

Obecnie nie jest dostępne żadne zatwierdzone leczenie ani lekarstwo, a większość osób cierpiących na chorobę Sanfilippo nigdy nie dożywa pełnoletności.

Julia ze
Szwajcarii

Objawy Sanfilippo obejmują nadpobudliwość, zaburzenia snu, utratę mowy, pogorszenie funkcji poznawczych i inne objawy somatyczne. U niektórych osób stan przybiera łagodniejszą formę z wolniejszym postępowaniem choroby. Wszystkie formy Sanfilippo stanowią niezmiernie obciążenie dla całej rodziny.



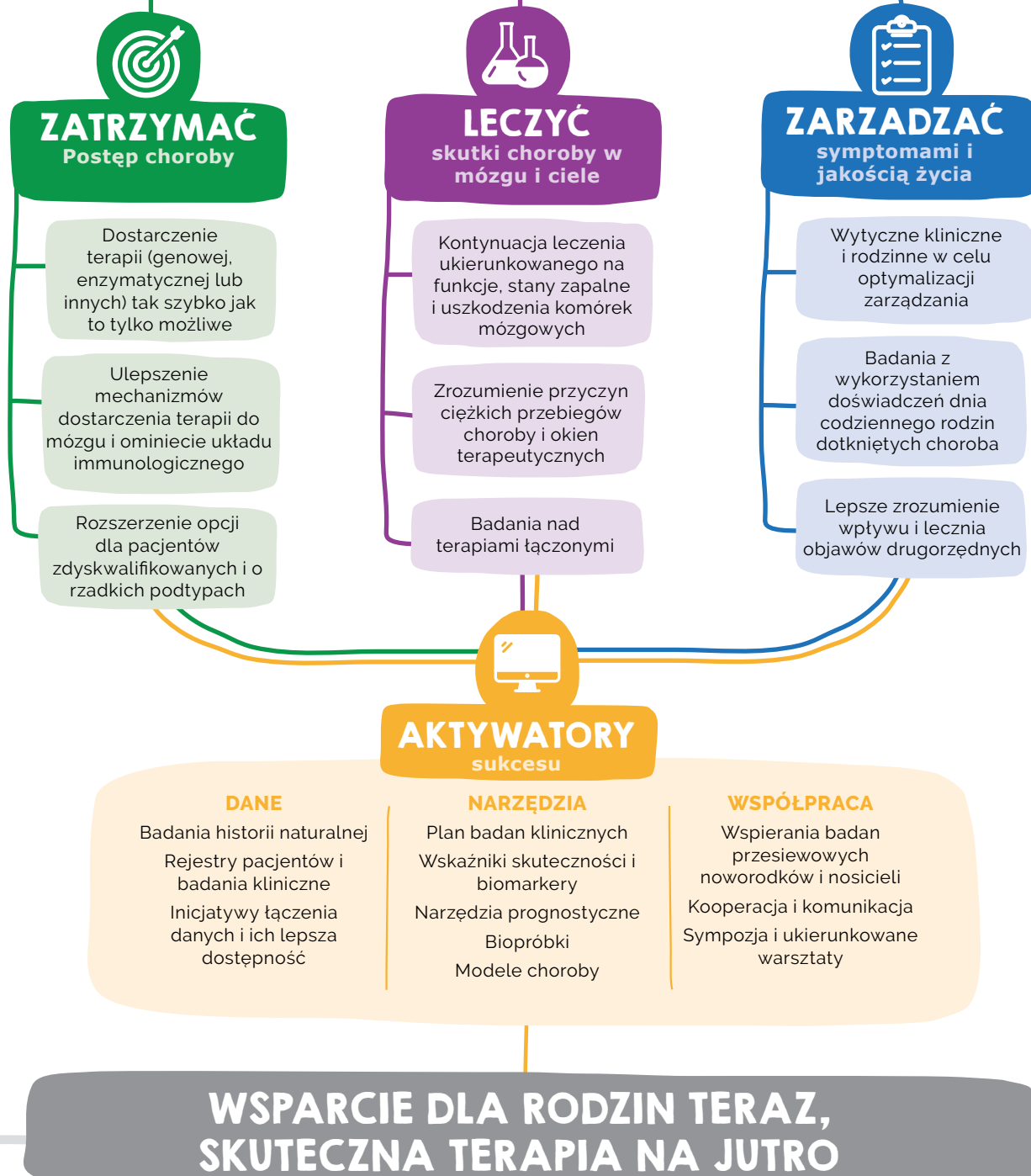
Chociaż poczyniono znaczne postępy w badaniach i zainicjowanych próbach klinicznych leków na chorobę Sanfilippo, postęp można przyspieszyć dzięki ukierunkowanemu, skoordynowanemu i opartemu na współpracy podejściu.

Ten plan działania to zbiór pomysłów, strategii i merytorycznego przywództwa zebranych na podstawie wywiadów, prezentacji, publikacji oraz we współpracy z badaczami, liderami branży, klinicystami i rodzinami dotkniętymi przez Sanfilippo. Ma na celu zebranie i wyłuskanie kluczowych pomysłów, które umożliwią szybkie dostarczanie bardzo potrzebnych rozwiązań wszystkim rodzinom dotkniętym przez chorobę Sanfilippo.

Strona
tytułowa:
Alec z Australii

Niniejszy plan działania składa się z trzech powiązanych ze sobą filarów, popartych zestawem inicjatyw wspierających, które wspierają i łączą wiele aspektów badań laboratoryjnych i klinicznych.

PLAN DZIAŁANIA



ZATRZYMAĆ

Celuj w przyczynę

CEL

Dzieci urodzone z Sanfilippo będą miały wystarczającą ilość enzymu, aby usunąć siarczany heparanu ze swoich komórek - zapobieganie objawom i neurodegeneracji



Podjęcia, które są obecnie w toku, ukierunkowane na brak aktywnego enzymu obejmują:

- **Terapie genetyczne** – wprowadzenie zdrowej kopii genu lub naprawienie uszkodzonego genu, aby wyprodukować enzym
- **Terapia komórkowa zmodyfikowana genetycznie** – wprowadzenie komórek, które mogą wytwarzać brakujący enzym
- **Enzymatyczna Terapia Zastępcza** – dostarczenie brakującego enzymu
- **Terapii chaperonem farmakologiczny** – stabilizacja i wzmacnianie aktywności istniejącego zmutowanego enzymu
- **Leki typu nonsense read-through** – w celu przezwyciężenia pewnego rodzaju zmiany DNA i umożliwienia produkcji enzymu (około 10% pacjentów z Sanfilippo)

Kluczowe luki i przeszkody, które należy rozwiązać:

- 1. Niezbędne jest wczesne leczenie** – konieczne jest wdrożenie badań przesiewowych noworodków
- 2. Dostarczenie wystarczającej i bezpiecznej ilości leku** do mózgu i pokonanie bariery krew-mózg
- 3. Opracowanie strategii unikania niepożądanych reakcji immunologicznych**, które mogą zagrozić skuteczności leczenia
- 4. Ulepszenie terapii i rozszerzenie przedziału czasowego leczenia**
– ustalenie, czy terapie skojarzone i wspomagające mogą przeciwdziałać zaawansowanemu stadium choroby i wtórnym wpływom na mózg i ciało
- 5. Zajęcie się objawami i powikłaniami wykraczającymi poza rozwój poznawczy** poprzez szersze sondowanie potencjalnych terapii
- 6. Opracowanie opcji dla pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do badań klinicznych**
- 7. Większy nacisk na leczenie zaniedbanych podtypów** (C, D i łagodniejszych formy wszystkich podtypów choroby)
- 8. Pokonanie wyzwan dla badań klinicznych**, w tym dalszą dostępność danych z naturalnego przebiegu choroby, wskaźników skuteczności i biomarkerów w celu wsparcia planowania badania klinicznego dla wszystkich etapów i podtypów

LECZYĆ

Zajęcie się wpływem na mózg i ciało

CEL

Zwalczanie dysfunkcji i uszkodzeń spowodowanych przez siarczan heparanu gromadzący się w tkankach mózgu i ciała – spowolnienie progresji choroby, zmniejszenie lub odwrócenie objawów oraz ulepszenie terapii przywracających funkcje enzymów.

Cele leczenia, które są obecnie testowane i wymagają dalszego badania, obejmują:

- **Dysfunkcja neuronalna/synaptyczna** (komórki mózgowe i ich połączenia)
- **Zakłócenie neurorozwoju** (wczesny rozwój mózgu)
- **Zakłócenie autofagii** (poprawa usuwania odpadów w celu usunięcia nagromadzonych zanieczyszczeń)
- **Stan zapalny** (w jaki sposób stan zapalny przyczynia się do objawów i uszkodzenia tkanek)
- **Nagromadzenie innych materiałów uszkadzających tkanki** (lipidy i agregaty białkowe)
- **Dysfunkcja mitochondriów** (nieprawidłowości w produkcji energii przez komórki)
- **Regeneracja komórek** (metody przywracania uszkodzonych komórek i tkanek)
- **Redukcja substratu** (zmniejszenie ilości wytwarzanego siarczanu heparanu)

Kluczowe luki i przeszkody, które należy rozwiązać:

- 1. Zrozumienie okna czasowego terapii**
– przyznanie, że bardzo wczesne leczenie ukierunkowane na pierwotną przyczynę ma największe prawdopodobieństwo powodzenia pod względem rozwoju poznawczego. Czy istnieje możliwość poprawy jakości życia lub spowolnienie postępu na dowolnym etapie choroby lub w przypadku łagodnej formy choroby, poprzez te same mechanizmy we właściwym czasie?
- 2. Zbadanie, w jaki sposób objawy choroby i jakość życia pacjentów można poprawić różnorodnymi metodami terapeutycznymi,** nawet jeśli OUN nie jest bezpośrednim celem, zwracając uwagę, że pojedynczy układ organizmu nie istnieje w izolacji od innych.
- 3. Stosowanie nauk -omicznych do badania biologii choroby** w celu zrozumienia innych genów i czynników wpływających na ciężkość przebiegu choroby (modyfikatorów choroby), identyfikacji innych ścieżek i celów dla leków w celu spowolnienia postępu choroby oraz identyfikacja biomarkerów.
- 4. Opracowanie innowacyjnych modeli współpracy i finansowania w celu przyspieszenia translacji potencjalnych terapii na badania kliniczne,** co pozwoli nam wykorzystać znaczne postępy w zrozumieniu choroby i wspierać dalsze terapie w trudnej fazie badań przedklinicznych.

ZARZĄDZAĆ

Objawy i jakość życia



CEL

Lekarze i rodziny żyjące z Sanfilippo mogą łagodzić objawy i poprawiać jakość życia, niezależnie od wieku, stadium i podtypu choroby.

Objawy, które zostały zidentyfikowane jako priorytetowe przez rodziny i lekarzy, obejmują:

- **Ból i cierpienie**
- **Wyzwania komunikacyjne/utrata mowy**
- **Zachowanie (Nadpobudliwość/Impulsywność/Bezpieczeństwo)**
- **Problemy ze snem**
- **Utrata mobilności**
- **Jedzenie i odżywianie**
- **Objawy żołądkowo-jelitowe**

Kluczowe luki i przeszkody, które należy rozwiązać:

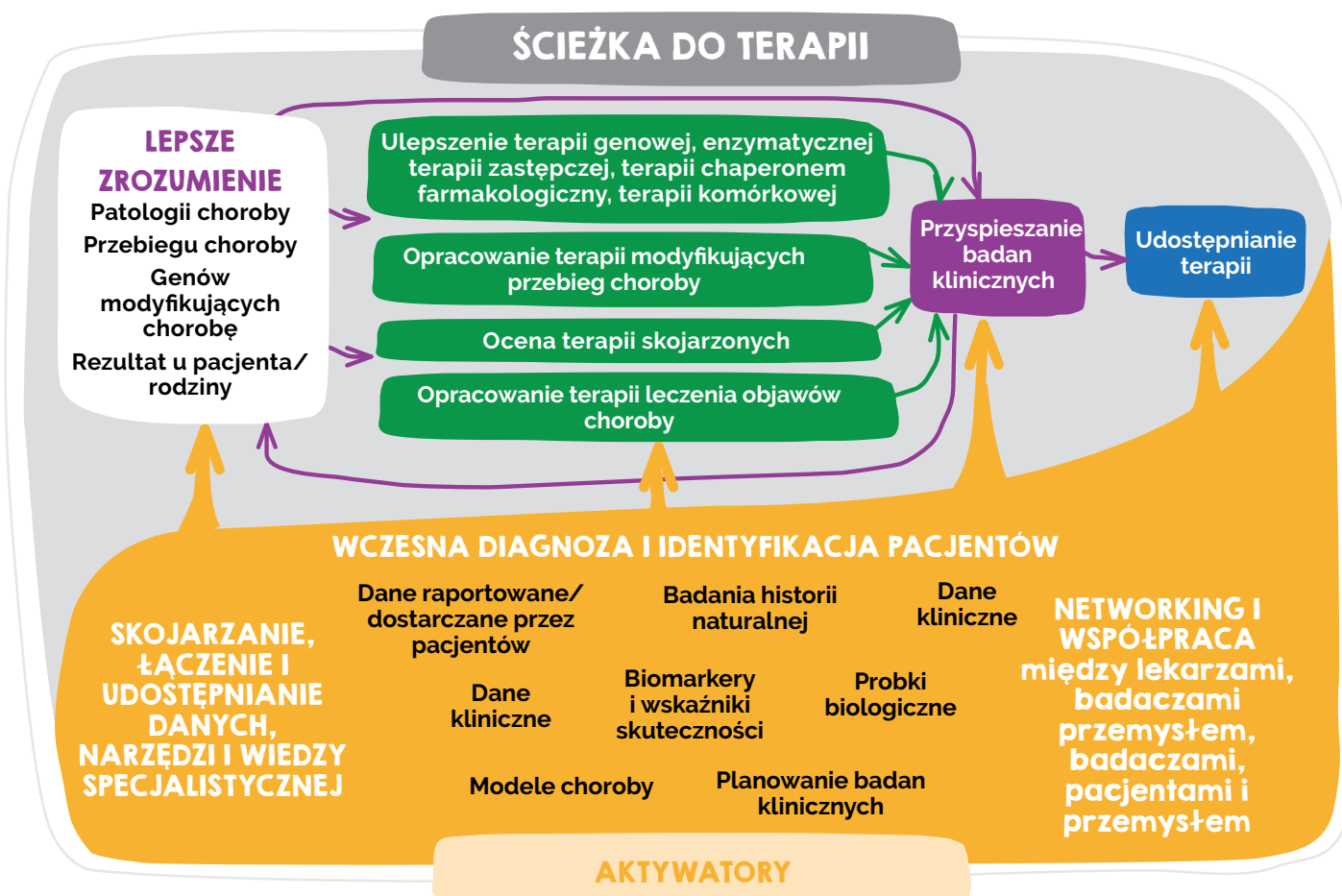
- 1. Koncentracja na badaniach, aby zrozumieć przyczyny tych priorytetowych objawów** i opracować terapie
- 2. Wykorzystanie bogactwa doświadczeń rodzin dotkniętych Sanfilippo i doświadczeń klinicznych** do wspólnych badań w celu optymalizacji leczenia objawów i wsparcia psychospołecznego
- 3. Umożliwienie lekarzom stosowania najlepszych praktyk i wzmocnienie pozycji rodzin jako rzeczników** optymalnego leczenia choroby
 - Opracowywanie i rozpowszechnianie wytycznych klinicznych
 - Opracowanie przyjaznych dla rodzin wytycznych klinicznych
- 4. Dokładne zbadanie wpływu choroby na organizm** (np. płuca, kości/stawy, serce, siatkówkę, odżywianie i jelita) i jego przełożenie na objawy drugorzędne i neurologiczne oraz na jakość życia, a także zidentyfikuj sposoby leczenia.

AKTYWATORY

DANE

Informowanie o badaniach naukowych, inicjować badania, prowadzić skuteczne i wydajne badania, wspierać zatwierdzanie terapii przez organy regulacyjne i refundację leczenia

- **Konsolidacja danych z badań historii naturalnej** i rozszerzenie zbierania danych o rzadkie i łagodne podtypy
- **Dane kliniczne** – formalizacja i rozszerzenie gromadzenia danych i powiązanie ich z biopróbkami i innymi danymi
- **Rejestr pacjentów** – dane dostarczone przez pacjentów i rodziny oraz powiązane ich z danymi klinicznymi i biopróbkami wraz z informacjami zwrotnymi dla rodzin na temat zastosowań i wyników
- **Centralna, niezależna infrastruktura do udostępniania danych** oraz konsolidacji, łączenia i udostępniania wszystkich źródeł danych



NARZĘDZIA

Testowanie terapii, identyfikacja pacjentów i ocena efektów opieki klinicznej i leczenia w badaniach klinicznych

- **Wspieranie badań przesiewowych noworodków** w kierunku Sanfilippo i chorób pokrewnych
- **Opracowanie narzędzi prognostycznych** do przewidywania przebiegu choroby – ważne dla badań klinicznych, a zwłaszcza po wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków
- **Modele choroby** – rozszerzanie i udostępnianie puli klinicznie istotnych modeli komórek zwierzęcych i ludzkich, w tym raportowania do znakowania komórek i struktur komórkowych, w celu usprawnienia odkrywania i testowania leków
- **Biopróbki** – sieć biorepozytoriów z biopróbkami pacjentów
- **Innowacja w projektowaniu badań klinicznych dla:**
 - terapii skojarzonych
 - pacjentów z łagodną formą choroby
 - pacjentów wcześniej leczonych w innych badaniach klinicznych
 - pacjentów w zaawansowanym stadium choroby
- **Wskaźniki skuteczności i biomarkery** – znajdź i zweryfikuj dalsze wskaźniki skuteczności terapii, które szybciej wykrywają zmiany przy mniejszym obciążeniu uczestników badania, w tym testy poznawcze i behawioralne, obrazowanie, biomarkery oczu, uszu i płynów oraz wskaźniki dopasowane do celu leczenia istotne z punktu widzenia opiekuna i lekarza
- **Innowacyjne modele finansowania badań klinicznych**, które są mało interesujące z komercyjnego punktu widzenia (takie jak terapie skojarzone)



Sandra z Hiszpanii

WSPÓŁPRACA

Skomunikowanie ze sobą lekarzy, badaczy, przemysł farmaceutyczny i rodziny dotknięte chorobą Sanfilippo oraz zapewnienie wzajemnej wymiany informacji pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi i laboratoryjnymi oraz rodzinami pacjentów; dane, narzędzia, zasoby i wiedza specjalistyczna powinny być udostępniane i dzielone.

Dla społeczności badawczej Sanfilippo

- **Platformy, sieci i konsorcja** ułatwiające współpracę i wymianę między przemysłem, badaczami, lekarzami i rodzinami o narzędziach, danych i wiedzy specjalistycznej (projekt badań klinicznych, badania przedkliniczne, dane, modele chorób, próbki biologiczne)
- **Sympozja** w celu usprawnienia wymiany informacji i współpracy ze wszystkimi zainteresowanymi stronami

Z szerszą społecznością zajmującą się chorobami rzadkimi, aby stawić czoła naszym wspólnym wyzwaniom

- **Poparcie dla badań przesiewowych noworodków** w kierunku Sanfilippo i chorób pokrewnych – w celu wczesnego wykrycia i rozpoczęcia badań
- **Rzecznictwo w zapewnieniu ścieżek regulacyjnych i refundacyjnych** dla badań i terapii chorób rzadkich w szczególności w kontekście preferencji i potrzeb rodzin pacjentów
- **Rozwój technologii** do dostarczania terapii do mózgu
- **Opowiadanie się za równym dostępem do testów na nosicielstwo genetyczne** aby każda osoba, która się na to zdecyduje, była informowana o ryzyku przeniesienia poważnych/śmiertelnych chorób wieku dziecięcego

Lea i Adam z
Polski





Ten plan działania został stworzony przez Sanfilippo Children's Foundation z Australii w ścisłej współpracy z Cure Sanfilippo Foundation z USA.



Ponadto jesteśmy wdzięczni następującym osobom i organizacjom, które przyczyniły się do ulepszenia treści i przeglądu redakcyjnego tej pierwszej iteracji Mapy Drogowej. Naszym celem jest dalsze wzbogacanie tego dokumentu o różne perspektywy i aktualizacje naukowe z biegiem czasu.

- **Alessandro Fraldi** PhD - Naukowiec CEINGE, Włochy
- **Alexey Pshezhetsky** PhD - University Hospital Centre Sainte-Justine in Montreal, Kanada
- **Brian Bigger** PhD - University of Manchester, Wlk. Brytania
- **Cara O'Neill** MD - Chief Scientific Officer, Cure Sanfilippo Foundation, USA; & rodzic pacjenta z Sanfilippo, USA
- **Christina Lampe** MD - Centre for Rare Diseases Gießen, Universitätsklinikum Gießen, Niemcy
- **Jill Wood** - Founder Jonah's Just Begun and Phoenix Nest Inc.; & rodzic pacjenta z Sanfilippo, 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, Polska; Sanfilippo Initiative e.V., Niemcy; & rodzic pacjenta z Sanfilippo
- **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, Włochy
- **Megan Donnell** - Founder & Director, Sanfilippo Children's Foundation; Founder & CEO, Childhood Dementia Initiative; & rodzic pacjenta z Sanfilippo, Australia
- **Michael Gelb** PhD - Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, USA
- **Nicholas Smith** MBBS, PhD - Women's & Children's Hospital, Adelajda, Australia
- **Nicolas Lantz** PhD - Scientific Committee, Fondation Sanfilippo Suisse, Szwajcaria
- **Nicole Muschol** MD - International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Niemcy.
- **Raquel Marques** - Sanfilippo Portugal; & rodzic pacjenta z Sanfilippo, Portugalia
- **Rose Mooney** - rodzic pacjenta z Sanfilippo, Australia
- **Stephen Maricich** MD, PhD - Allievex Corporation, USA
- **Stuart and Jennifer Siedman** - Zażyciele, Sanfilippo Research Foundation/Ben's Dream; rodzice pacjenta z Sanfilippo, USA

Popierany przez:



Plan działania został przygotowany w lipcu 2021. Tłumaczenie na język polski przygotowane przez: Fundacja Sanfilippo, Polska.

Dalsze informacje zdobędziesz pod adresem email
research@sanfilippo.org.au lub contact@curesanfilippofoundation.org