



EINE GLOBALE ROADMAP FÜR

# Sanfilippo-Syndrom-Therapien ZUSAMMENFASSUNG

Das Sanfilippo-Syndrom ist eine seltene genetische Erkrankung, eine Art Kinderdemenz, die zusammen mit anderen Auswirkungen auf den Körper eine fortschreitende Hirnschädigung verursacht.

**Es gibt derzeit keine Behandlung oder Heilung und die meisten Menschen mit Sanfilippo erreichen das Erwachsenenalter nicht.**

Julia aus der Schweiz



Zu den Symptomen von Sanfilippo gehören Hyperaktivität, Schlafstörungen, Sprachverlust, Abbau von kognitiven Fähigkeiten und weitere körperliche Beschwerden. Bei einigen Personen nimmt der Zustand eine abgeschwächte Form mit langsamerer Progression an. Alle Formen von Sanfilippo fordern einen unermesslichen Aufwand von betroffenen Familien.

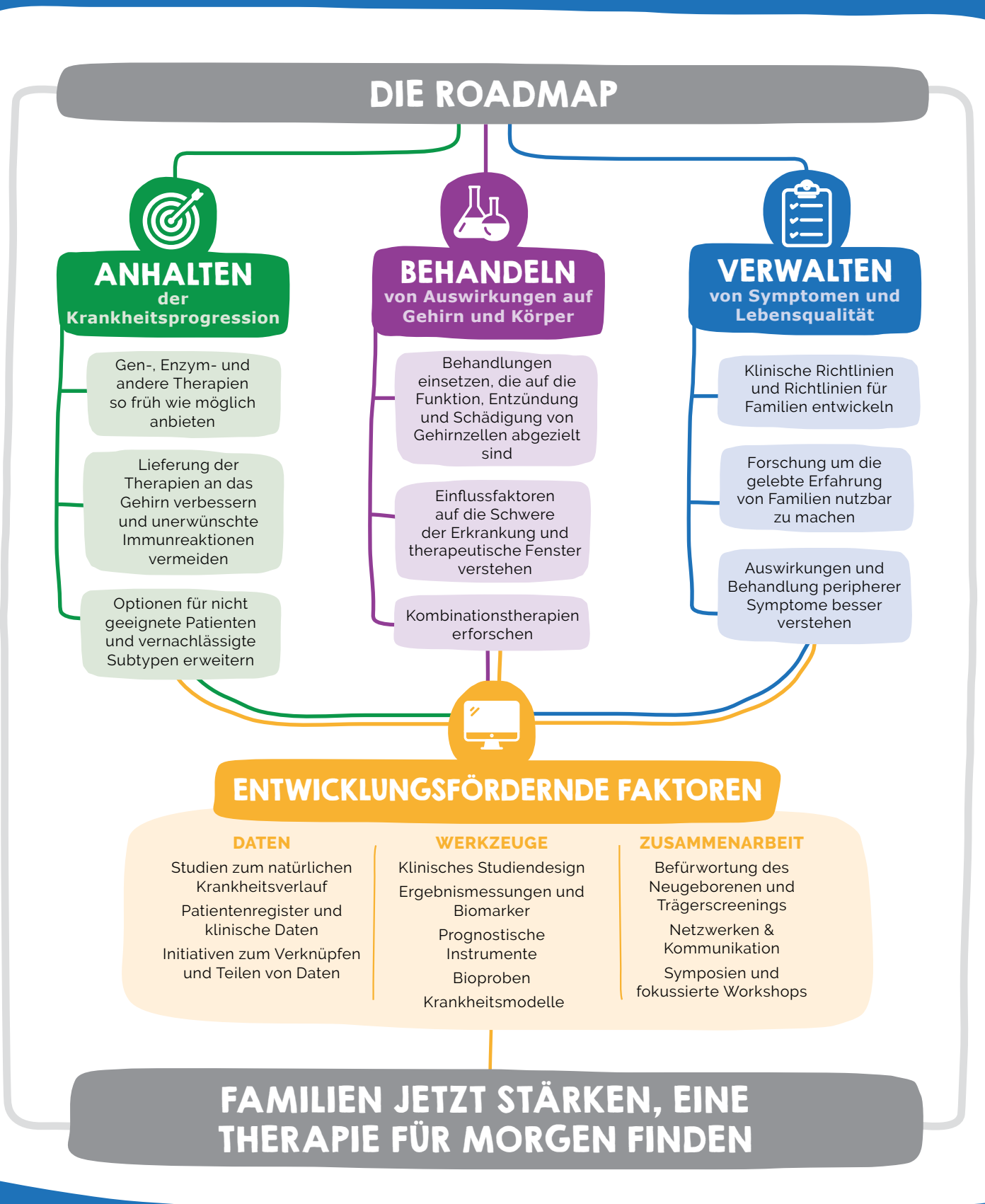
**Während in der Sanfilippo-Forschung bedeutende Fortschritte erzielt und klinische Studien ins Leben gerufen wurden, könnte weiterer Fortschritt durch einen gezielten, aufeinander abgestimmten und gemeinschaftlichen Ansatz beschleunigt werden.**

Diese Roadmap ist eine Sammlung von Ideen, Strategien und Gedankenführung, die aus Interviews, Präsentationen, Veröffentlichungen und in Zusammenarbeit mit Forschern, Marktführern, Medizinerinnen und von Sanfilippo betroffenen Familien entstanden ist. Sie soll Grundideen zusammenfassen und herauskristallisieren, die eine schnelle Bereitstellung dringend benötigter Lösungen für alle von Sanfilippo betroffenen Familien ermöglichen.

**Die Roadmap besteht aus drei miteinander verbundenen Säulen, untermauert von einer Reihe befähigender Initiativen, die vielfältige Aspekte der Labor- und klinischen Forschung unterstützen und verbinden.**

Vorderseite:  
Alec aus Australien

Die Roadmap besteht aus drei miteinander verbundenen Säulen, untermauert von einer Reihe befähigender Initiativen, die vielfältige Aspekte der Labor- und klinischen Forschung unterstützen und verbinden.



# ANHALTEN



## Ursache angehen

### ZIEL

Sanfilippo Kinder werden über eine ausreichende Enzymaktivität verfügen, um Heparansulfat in ihren Zellen abzubauen - Symptome und Neurodegeneration werden verhindert



## Derzeit laufende Ansätze, die auf die mangelnde Enzymaktivität abzielen:

- **Genetische Therapien** – eine gesunde Kopie des Gens wird eingeführt oder das betroffene Gen repariert, damit das Enzym produziert werden kann
- **Gen-modifizierte Zelltherapie** – Zellen werden eingeführt, die das fehlende Enzym produzieren können
- **Enzymersatztherapie** – das fehlende Enzym wird geliefert
- **Pharmakologische Chaperon-Therapien** – die Aktivität vorhandener mutierter Enzyme wird stabilisiert und verstärkt
- **Überlesen von Nonsense-Mutationen** – es wird eine bestimmte Art von DNA-Veränderung überwunden und die Produktion von Enzymen ermöglicht (betrifft ca. 10 % der Sanfilippo Patienten)

---

## Zentrale Lücken und Hürden, die behoben werden müssen:

- 1. Eine frühzeitige Behandlung ist ausschlaggebend** – die Einführung von Neugeborenen Screenings ist erforderlich
- 2. Ausreichend Therapie sicher ins Gehirn zu bringen** und die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden
- 3. Entwicklung von Strategien zur Vermeidung von unerwünschten Immunreaktionen**, die die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen können
- 4. Therapien zu verbessern und Behandlungsfenster zu erweitern** – zu bestimmen, ob Kombinations- und Zusatztherapien bei bereits fortgeschrittenen Erkrankungen und sekundären Auswirkungen auf Gehirn und Körper angewandt werden können
- 5. Behandlung von Symptomen und Komplikationen, die über die kognitive Entwicklung hinausgehen**, durch weitergehende Erforschung über potenzielle Therapien
- 6. Entwicklung von Optionen für Patienten, die sich derzeit nicht für klinische Studien qualifizieren**
- 7. Verstärkter Fokus auf Behandlungen für vernachlässigte Subtypen** (C, D & abgeschwächte Formen aller Subtypen)
- 8. Überwindung von Herausforderungen der klinischen Studien**, einschließlich der Verfügbarkeit von Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf, Ergebnismessungen und Biomarkern, um das Design klinischer Studien für alle Stadien und Subtypen zu unterstützen

# BEHANDELN

## Behandlung von Auswirkungen auf Gehirn und Körper

### ZIEL

Die Funktionsstörungen und Schäden gezielt zu behandeln, die durch Ansammlung von Heparansulfat im Gehirngewebe und Körper verursacht werden - das Fortschreiten der Krankheit wird verlangsamt, die Symptome werden gemildert oder rückgängig gemacht und Therapien, die die Enzymfunktion wiederherstellen, werden verbessert.

## Behandlungsziele, die derzeit untersucht werden und weiterer Erforschung erfordern:

- **Neuronale/synaptische Dysfunktion** (Gehirnzellen und ihre Verbindungen)
- **Störung der neuronalen Entwicklung** (frühe Gehirnentwicklung)
- **Versagen der Autophagie** (Verbesserung der Abfallentsorgung, um angesammelte Ablagerungen abzubauen)
- **Entzündung** (wie trägt eine Entzündung zu Symptomen und Gewebeschäden bei)
- **Ansammlung anderer gewebeschädigender Stoffe** (Lipide und Proteinaggregate)
- **Mitochondriale Dysfunktion** (Anomalien in der Energieproduktion der Zellen)
- **Zellregeneration** (Methoden zur Wiederherstellung beschädigter Zellen und Gewebe)
- **Substratreduktion** (Reduzierung der Menge an hergestelltem Heparansulfat)

---

## Zentrale Lücken und Hürden, die behoben werden müssen:

### 1. Verständnis des/der therapeutischen Fenster(s)

– anzuerkennen, dass eine sehr frühe Behandlung zur Bekämpfung der Grundursache sehr wahrscheinlich die besten Ergebnisse in Bezug auf die kognitive Entwicklung erzielt; Gibt es eine Möglichkeit, in jedem Stadium oder bei einer abgeschwächten Form, die Lebensqualität zu verbessern oder das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, indem man die gleichen Mechanismen zum richtigen Zeitpunkt einsetzt?

### 2. Es zu untersuchen, wie die Symptome und die Lebensqualität der Patienten durch alle möglichen Therapiewege verbessert werden können, auch wenn das ZNS nicht das direkte Ziel ist, und dabei zu beachten, dass ein Körpersystem nie isoliert von den anderen existiert.

### 3. Verwendung von „omics-Ansätzen zur Erforschung der Krankheitsbiologie, um andere Gene und Faktoren zu verstehen, die die Schwere der Krankheit beeinflussen (Krankheitsmodifikatoren), andere Signalwege und Wirkstoffziele zu identifizieren, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, und Biomarker zu identifizieren.

### 4. Entwicklung innovativer Kooperations- und Finanzierungsmodelle, um die Umwandlung potenzieller Therapien in klinische Studien zu beschleunigen; um es zu ermöglichen, auf den starken Fortschritten aufzubauen, die beim Verständnis der Krankheit erzielt wurden, und weitere Therapien in der anspruchsvollen präklinischen Forschungsphase zu unterstützen.

# VERWALTEN



## Symptome und Lebens- qualität

### ZIEL

Ärzte und Familien, die mit Sanfilippo leben, können die Symptome verwalten und die Lebensqualität optimieren, unabhängig von Alter, Stadium und Subtyp der Krankheit.





## Symptome, die von Familien und Ärzten schwerpunktmäßig identifiziert wurden:

- **Schmerzen und Leiden**
  - **Kommunikationsprobleme/Sprachverlust**
  - **Verhaltensweisen (Hyperaktivität/Impulsivität/Sicherheit)**
  - **Schlafprobleme**
  - **Verlust der Mobilität**
  - **Essen & Ernährung**
  - **Magen-Darm-Symptome**
- 

## Zentrale Lücken und Hürden, die behoben werden müssen

- 1. Schwerpunkt der Forschung auf das Ursachenverständnis der Symptome zu legen** und Behandlungen zu entwickeln
- 2. Nutzung der reichen Erfahrung von Familien und der klinischen Erfahrung** durch eine gemeinschaftliche Forschung, um die Symptomverwaltung und die psychosoziale Unterstützung zu optimieren
- 3. Ärzte zu befähigen, den Best Practices zu folgen und Familien zu befähigen, sich als Vertreter** für ein optimales Krankheitsmanagement einzusetzen:
  - klinische Leitlinien zu entwickeln und zu verbreiten
  - familienfreundliche klinische Leitlinien zu entwickeln
- 4. Weiterführende Untersuchung der Krankheitsauswirkungen auf den Körper** (z. B. Lunge, Knochen/Gelenke, Herz, Netzhaut, Ernährung und Darm) und deren Auswirkungen auf periphere und neurologische Symptome sowie auf die Lebensqualität durchzuführen und Behandlungsmethoden zu identifizieren.

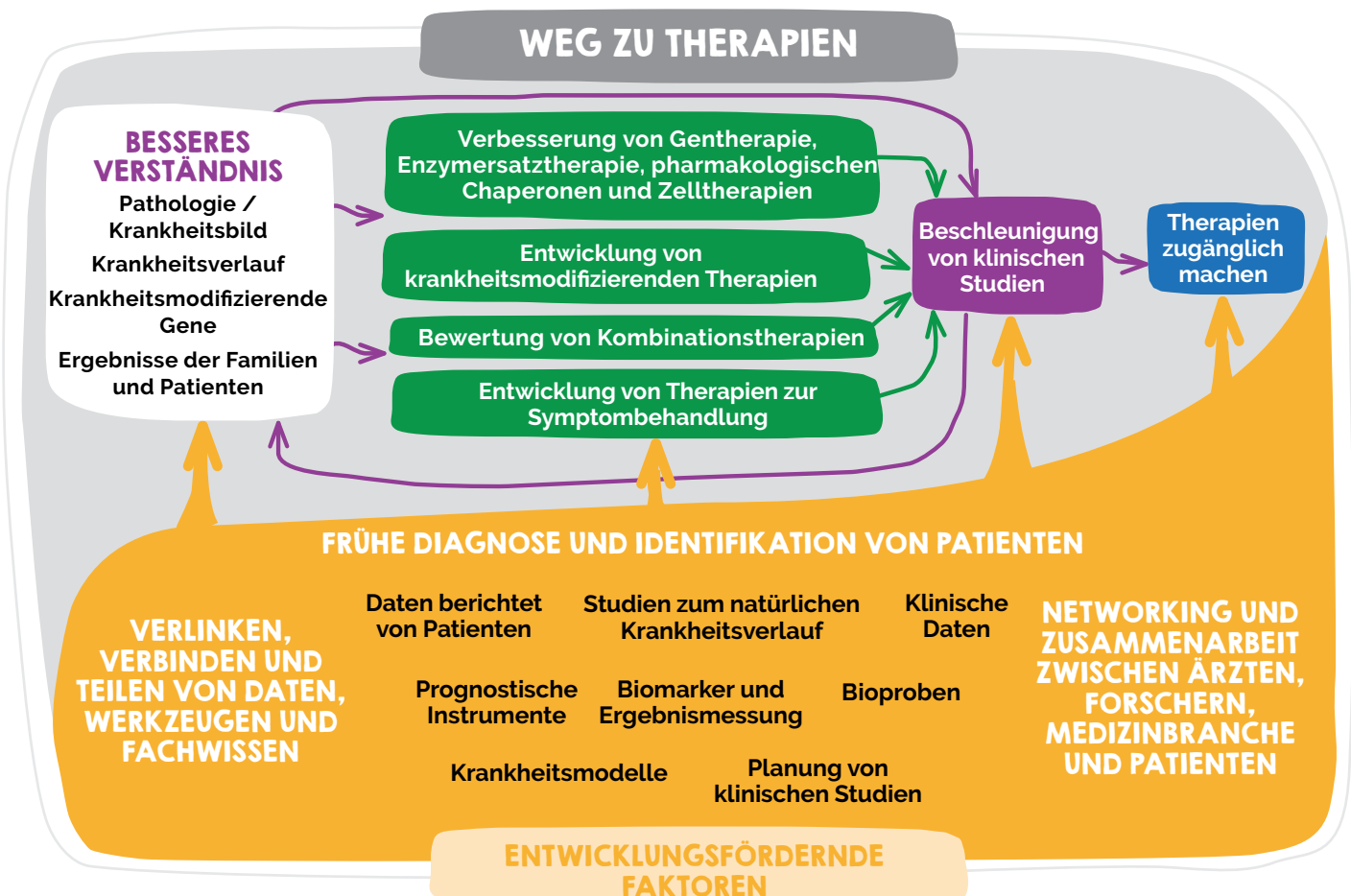
# WEGBEREITER



## DATEN

Für innovative Forschung, um Studien zu initiieren, effektive und effiziente Studien durchzuführen, behördliche Zulassungen und Erstattungen für Behandlungen zu unterstützen

- **Konsolidierung von Daten des natürlichen Krankheitsverlaufes** und eine Erweiterung der Datensammlung für seltene und abgeschwächte Subtypen
- **Klinische Daten** – Sammlung zu konkretisieren und erweitern und mit Bioproben und anderen Daten verknüpfen
- **Patientenregister** – Daten, die von Patienten und Familien beigesteuert und mit klinischen Daten und Proben verknüpft werden, bei gleichzeitiger Kommunikation mit den Familien bezüglich deren Verwendung und der damit erzielten Ergebnisse
- **Zentrale, unabhängige Infrastruktur für den Datenaustausch** und die Datenverknüpfung, um alle Datenquellen zu bündeln, zu verbinden und teilen zu können



# WERKZEUGE

Um Therapien zu testen, werden Patienten identifiziert und klinische Behandlungseffekte in klinischen Studien bewertet

- **Neugeborenencreening** sich bezüglich Sanfilippo und verwandten Krankheiten dafür einzusetzen
- **Entwicklung prognostischer Instrumente**  
zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs – wichtig für klinische Studien und insbesondere nach Einführung des Neugeborenen-Screenings
- **Krankheitsmodelle** – Erweiterung und gemeinsame Nutzung eines Pools klinisch relevanter Tier- und menschlichen Zellmodelle, einschließlich Reportersystemen zur Markierung von Zellen und Zellstrukturen, um die Entdeckung und Prüfung von Arzneimitteln zu verbessern
- **Bioproben** – Netzwerk von Biobanken von Patientenbioproben
- **Innovation im Design der klinischen Studien für:**
  - Kombinationstherapien
  - Patienten mit abgeschwächter Krankheitsform
  - Patienten, die zuvor in einer anderen klinischen Studien behandelt wurden
  - Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
- **Ergebnismessung und Biomarker** – Entdeckung und Validierung von weiteren Ergebnismessungen, die Veränderungen schneller zeigen und eine geringere Belastung der Studienteilnehmer zufolge haben, einschließlich kognitiver und Verhaltenstests, intelligenter Technologie, Bildgebung, Augen-, Ohr- und Flüssigkeits-Biomarkern und zweckdienlicher Ergebnisberichte von Pflegekräften / Medizinern
- **Innovative Finanzierungsmodelle für klinische Studien** mit geringem kommerziellem Interesse (z. B. Kombinationstherapien)



Sandra aus Spanien

# ZUSAMMENARBEIT

Um Mediziner, Forscher, Industrie und Familien zu verbinden und sicherzustellen, dass sich die klinische Forschung und Laborforschung untereinander aber auch mit den betroffenen Familien austauschen; und die Daten, Werkzeuge, Ressourcen und das Fachwissen geteilt werden.

## Für die Sanfilippo Forschungsgemeinschaft

- **Plattformen, Netzwerke und Konsortien** zur Erleichterung der Zusammenarbeit und des Austausches zwischen Industrie, Forschern, Klinikern und Familien rund um Werkzeuge, Daten und Fachwissen (klinisches Studiendesign, präklinische Forschung, Daten, Krankheitsmodelle, Bioproben)
- **Symposien** zur Verbesserung des Informationsaustauschs und der Zusammenarbeit mit allen Beteiligten

## Mit der breiteren Gemeinschaft der seltenen Krankheiten, um unsere gemeinsamen Herausforderungen zu begegnen

- **Sich für Neugeborenenenscreening bezüglich Sanfilippo und verwandten Krankheiten einzusetzen** für die Früherkennung und einer frühzeitigen Teilnahme an Studien
- **Interessenvertretung zur Sicherstellung von Zulassungs- und Erstattungswegen** für Studien und Therapien zu seltenen Krankheiten, einschließlich der Berücksichtigung der Prioritäten und Bedürfnisse der betroffenen Familien
- **Entwicklung von Plattformtechnologien** zur Bereitstellung von Gehirnbehandlungen
- **Eintreten für einen gleichberechtigten Zugang zu genetischen Trägertests**, damit jede Person, die sich dafür entscheidet, über ihr Risiko der Übertragung schwerer/tödlicher Kinderkrankheiten informiert werden kann

Lea und Adam aus  
Deutschland





**Diese Roadmap wurde von der Sanfilippo Children's Foundation in enger Zusammenarbeit mit der Cure Sanfilippo Foundation erstellt.**



Darüber hinaus sind wir den folgenden Personen und Organisationen dankbar, die zur Inhaltentwicklung und redaktionellen Überprüfung dieser ersten Iteration der Roadmap beigetragen haben. Unser Ziel ist es, dieses Dokument im Laufe der Zeit mit verschiedenen Perspektiven und wissenschaftlichen Aktualisierungen zu bereichern.

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

Gebilligt von:



Diese Roadmap wurde im Juli 2021 erstellt.

Übersetzung auf Deutsch: **Sanfilippo Initiative e.V., Deutschland.**

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte  
[research@sanfilippo.org.au](mailto:research@sanfilippo.org.au) or [contact@curesanfilippofoundation.org](mailto:contact@curesanfilippofoundation.org)