




LET'Sanfilippo
FIGHTers

Mucopolysaccharidosis 3 Workshop

MAY 26th - 27th 2023

CONFERENCE ABSTRACTS

 *Università degli studi della Campania
"L. Vanvitelli", NAPLES (ITALY)*

Conference organized by:



SANFILIPPO
Fighters

Conference venue:



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Support:



SESSION I: Autophagy-lysosomal pathways in MPS III ✚

- Drosophila melanogaster* models to study mitochondrial and autophagic defects in Mucopolysaccharidosis (Laura Rigon, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova) 8
- Interplay between amyloid and autophagy in MPSIII neurodegeneration (Antonio Monaco, CEINGE & University of Naples Federico II) 10

SESSION II: Glycosaminoglycans and inflammation in MPS III ✚

- Detecting the earliest proinflammatory changes and neuroinflammatory programs in Mucopolysaccharidoses: common traits may underlie shared defects between Sanfilippo and Hunter syndrome (Enrico Moro, University of Padova) 12
- Novel dual-acting iminosugars for the treatment of Sanfilippo disease (Luigi Pavone, University of Naples Federico II) 14
- Impairments in purine metabolic pathways in MPS III - new therapeutic targets (K. Hemsley, Flinders University) 16

ONLINE

SESSION III: Small molecules therapies for MPS III ✚

- Pharmacological stimulation of brain autophagy in Sanfilippo syndrome (Elvira De Leonibus, TIGEM/CNR-IBBC) 18
- Combining high-content imaging and drug repurposing to tackle MPS type IIIA (Diego Medina, TIGEM) 20
- A Combined Therapy for Sanfilippo disease (Alessandro Fraldi, CEINGE & University of Naples Federico II) 22

SESSION IV: Clinical Trials for Sanfilippo syndrome 🇬🇧

<i>Overview of JCR's preclinical and clinical programs for the treatment of MPS IIIA and MPS IIIB (Mathias Schmidt, JCR pharmaceuticals)</i>	26
<i>Development of Novel Enzyme Therapies for MPS III and other MPS disease (Paul Harnatz, UCSF Benioff Children's Hospital)</i>	28
ONLINE <i>Blood-based biomarkers for Sanfilippo syndrome (Gal Bitan, University of California)</i>	30

SESSION I: Autophagy-lysosomal pathways in MPS III 🇬🇧

<i>Sanfilippo disease type C: novel advances in pathophysiology and treatment (Alexey Pchejetski, University of Montreal)</i>	--
ONLINE	

SESSION V: Global Clinical Management Guidelines 🇬🇧

<i>Sanfilippo syndrome: psychological impact on the child and the family (Dr. Benedetta Greco, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma)</i>	32
<i>Management of patients affected by mucopolysaccharidosis (Simona Fecarotta, Department of Pediatrics "Federico II")</i>	34
<i>Strategies to face the disease together and learn how to know it better (Serena Gasperini, Fondazione IRCCS-San Gerardo dei Tintori Monza)</i>	36
<i>The challenges of anesthetic management for MPS patients and possible solutions (Simon Moser, Benioff Children's Hospital)</i>	38
<i>Melatonin: role in sleep physiology and therapeutic use (Rodolfo Costa, University of Padova and Sara Montagnese, University of Padova & University of Surrey)</i>	40
ONLINE	

SESSION VI: Family support 🇬🇧

<i>Sibling life: Knowing and understanding who lives with a rare sibling (Laura Gentile, Psicologa e psicoterapeuta, Responsabile Scientifico del Progetto Rare Sibling di OMAR and Stefania Collet, Responsabile del Progetto Rare Sibling di OMAR)</i>	40
<i>The assistance network for people with rare diseases and their rights (Monica Mazzucato, Centro di coordinamento malattie rare Regione Veneto)</i>	42
<i>MetabERN: the most comprehensive network of specialised centres on inherited metabolic rare diseases (Maurizio Scarpa, Centro di coordinamento regionale per le malattie rare azienda universitaria udine & MetabERN)</i>	--
<i>MetabERN: A closer look at MetabERN's patient board community (Simon Bond, MetabERN)</i>	44

CONFERENCE ABSTRACTS



Drosophila melanogaster models to study mitochondrial and autophagic defects in Mucopolysaccharidoses

Drosophila melanogaster is a model organism that has historically been used to understand basic molecular and developmental processes and to study genetic diseases. It is highly manageable and widely used since many biological and physiological properties are conserved as in mammals. Furthermore, about 75% of the genes that cause human diseases have functional homologues in the fruit fly. On the basis of these advantages, over the past twenty years, various *Drosophila* models for lysosomal storage disorders have been developed, among them for Mucopolysaccharidoses (MPSs). In recent years, several studies have shown that a block of autophagy contributes to the neurological phenotype in MPSs. In addition, it is known that a primary function of autophagy is to mediate mitochondrial turnover by a selective form of autophagy known as mitophagy. Perturbations in mitochondrial function have been recognised in several LSDs, including MPSs. Therefore, a deeper characterisation of cellular processes such as autophagy and the mitochondrial pathway has an important implication for these disorders. Due to the large selection of available tools, the rapid life cycle, and the reduced ethical implications, the fruit fly allows easier and faster investigation of the contribution of lysosomes, autophagy, and mitochondria pathways and of their interactions in the pathogenesis of MPSs.



Modelli di *Drosophila melanogaster* per studiare i difetti mitocondriali e autofagici nelle mucopolisaccaridosi

La *Drosophila melanogaster* è un organismo modello che è stato storicamente utilizzato per comprendere i processi molecolari e di sviluppo di base e per studiare le malattie genetiche. È altamente gestibile e ampiamente utilizzato poiché molte proprietà biologiche e fisiologiche sono conservate come nei mammiferi. Inoltre, circa il 75% dei geni che causano malattie umane hanno omologhi funzionali nel moscerino della frutta. Sulla base di questi vantaggi, negli ultimi vent'anni, sono stati sviluppati vari modelli di *Drosophila* per le malattie da accumulo lisosomiale, tra cui le Mucopolisaccaridosi (MPS). Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che il blocco dell'autofagia contribuisce al fenotipo neurologico nelle MPS. Inoltre, è noto che una funzione primaria dell'autofagia è quella di mediare il turnover mitocondriale mediante una forma selettiva di autofagia nota come mitofagia. Le perturbazioni nella funzione mitocondriale sono state riconosciute in diverse LSD, incluse le MPS. Pertanto, una caratterizzazione più profonda dei processi cellulari come l'autofagia e la via mitocondriale ha un'importante implicazione per questi disturbi. A causa dell'ampia selezione di strumenti disponibili, del rapido ciclo di vita e delle ridotte implicazioni etiche, il moscerino della frutta consente un'indagine più semplice e rapida del contributo dei lisosomi, dell'autofagia e dei mitocondri e delle loro interazioni nella patogenesi delle MPS.



Interplay between amyloid and autophagy in MPSIII neurodegeneration

Sanfilippo syndrome is an inherited lysosomal disease associated to defective autophagy-lysosomal pathway (ALP). Neuropathy is a predominant feature of Sanfilippo patients, however, to date, it is still incurable. Recently, we found that Sanfilippo disease is characterized by a progressive aggregation of amyloid proteins (mostly α -synuclein), which affect ALP, thus generating a neurotoxic vicious cycle. Nevertheless, the mechanisms by which amyloid aggregation causes ALP dysfunction remain partially elucidated. By using Sanfilippo mouse brain samples and primary neuronal cultures, we have demonstrated that amyloid proteins accumulate in the proximity of lysosomes, where they cause massive lysosomal enlargement and perinuclear clustering. This, in turns, impairs the lysosomal capability to encounter and clear autophagosomes to complete autophagy. Nuclear magnetic resonance data and experiments in a cell-free system, showed that such effect is mediated by the direct binding of α -synuclein to the lysosomal membrane that induce the assembly and fusion of lysosomes in large structures through the ability of α -synuclein to form a “double-anchor” between lysosomes and to self-aggregate. It is known that lysosomal size and dynamics is functionally associated to the Endoplasmic Reticulum (ER) membrane organization and, specifically, to the ER-lysosome contact sites. Therefore, we hypothesize that the amyloid-mediated increase in the lysosomal size may alter ER-lysosome contact sites, thus reducing lysosomal dynamics and availability for proper neuronal function, including autophagy. Our results uncover a new mode of action by which amyloid deposition affect lysosomal function, thus identifying alternative druggable mechanisms, which may be relevant not only for the treatment of Sanfilippo disease but also for other neurodegenerative conditions associated to amyloid aggregation and ALP dysfunction.



Interazione tra amiloide e autofagia nella neurodegenerazione MPSIII

La sindrome di Sanfilippo è una malattia lisosomiale ereditaria associata ad un difettoso percorso autofagico-lisosomiale (ALP). La neuropatia è una caratteristica predominante dei pazienti Sanfilippo, tuttavia, ad oggi, è ancora incurabile. Recentemente, abbiamo scoperto che la malattia di Sanfilippo è caratterizzata da una progressiva aggregazione di proteine amiloidi (principalmente α -sinucleina), che influenzano l'ALP, generando così un circolo vizioso neurotossico. Tuttavia, i meccanismi con cui l'aggregazione amiloide causa la disfunzione dell'ALP rimangono solo parzialmente chiariti. Utilizzando campioni di cervello di topo modello di Sanfilippo e colture neuronali primarie, abbiamo dimostrato che le proteine amiloidi si accumulano in prossimità dei lisosomi, dove causano un massiccio allargamento lisosomiale e clustering perinucleare. Questo, a sua volta, compromette la capacità lisosomiale di incontrare e eliminare gli autofagosomi per completare il processo autofagico. I dati di risonanza magnetica nucleare e gli esperimenti in un sistema cell-free, hanno mostrato che tale effetto è mediato dal legame diretto dell' α -sinucleina alla membrana lisosomiale che induce l'assemblaggio e la fusione dei lisosomi in grandi strutture attraverso la capacità dell' α -sinucleina di formare una “doppia ancora” tra i lisosomi e di autoaggregarsi. È noto che la dimensione e la dinamica dei lisosomi è funzionalmente associata all'organizzazione della membrana del reticolo endoplasmatico (ER) e, in particolare, ai siti di contatto ER-lisosoma. Pertanto, ipotizziamo che l'aumento mediato dall'amiloide delle dimensioni lisosomiali possa alterare i siti di contatto ER-lisosomiale, riducendo così la dinamica lisosomiale e la disponibilità per una corretta funzione neuronale, inclusa l'autofagia. I nostri risultati rivelano una nuova modalità di azione mediante la quale la deposizione di amiloide influenza la funzione lisosomiale, identificando così meccanismi farmacologici alternativi, che potrebbero essere rilevanti non solo per il trattamento della malattia di Sanfilippo ma anche per altre condizioni neurodegenerative associate all'aggregazione amiloide e alla disfunzione dell'ALP.



Detecting the earliest proinflammatory changes and neuroinflammatory programs in Mucopolysaccharidoses: common traits may underlie shared defects between Sanfilippo and Hunter syndrome

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome; OMIM # 309900) and IIIA (Sanfilippo A syndrome; OMIM # 252900) are inherited lysosomal diseases characterized by progressive heparan sulfate storage and common early neurological abnormalities, including neurodegeneration and dementia. According to our longstanding hypothesis some of the well-known lysosomal enzymes, including iduronate-2-sulfatase (IDS) and N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH), may play key roles in tissue morphogenesis and cell differentiation. Our previous work provided evidence that aberrant cell signaling pathways transduction underlies the onset of specific tissue defects in MPS II. More recently, a newly generated MPS IIIA zebrafish model showed neuroinflammatory changes occurring during early developmental stages. To trace back the onset of neuroinflammation in MPS II, we have started to perform a detailed temporal reconstruction of astrogliosis in MPS II fish. We documented the time frame when Gfap protein levels significantly increase in a target brain region of Ids mutant fish. We have also preliminarily documented the onset of primary differentiation defects in a novel IDS mutant human neuronal cell line, which exhibited an impaired lysosomal acidification and significantly decreased RAB7 and LAMP1 protein levels at an early differentiation stage. Our data support the hypothesis that during initial pathological stages of MPS II key cellular functions are rapidly and simultaneously affected, likely making neurons more susceptible to astroglial sensing and pro-inflammatory changes.



Rilevare i primi cambiamenti proinfiammatori e i programmi neuroinfiammatori nelle mucopolisaccaridosi: tratti comuni possono essere alla base dei difetti condivisi tra la sindrome di Sanfilippo e quella di Hunter

La mucopolisaccaridosi di tipo II (sindrome di Hunter; OMIM # 309900) e IIIA (sindrome di Sanfilippo A; OMIM # 252900) sono malattie lisosomiali ereditarie caratterizzate da accumulo progressivo di eparan solfato e comuni anomalie neurologiche precoci, tra cui neurodegenerazione e demenza. Secondo la nostra ipotesi di lunga data, alcuni dei ben noti enzimi lisosomiali, tra cui l'iduronato-2-solfatasi (IDS) e la N-sulfoglucosamina sulfoidrolasi (SGSH), potrebbero svolgere un ruolo chiave nella morfogenesi tissutale e nella differenziazione cellulare. Il nostro lavoro precedente ha fornito la prova che la trasduzione di percorsi di segnalazione cellulare aberranti è alla base dell'insorgenza di specifici difetti tissutali nella MPS II. Più recentemente, un modello di zebrafish di MPS IIIA appena generato ha mostrato cambiamenti neuroinfiammatori che si verificano durante le prime fasi dello sviluppo. Per risalire all'insorgenza della neuroinfiammazione nella MPS II, abbiamo iniziato a eseguire una dettagliata ricostruzione temporale dell'astrogliosi nei pesci MPS II. Abbiamo documentato il lasso di tempo in cui i livelli di proteina Gfap aumentano significativamente in una regione cerebrale bersaglio di pesci mutanti Ids. Abbiamo anche documentato preliminarmente l'insorgenza di difetti di differenziazione primari in una nuova linea cellulare neuronale umana mutante IDS, che mostrava un'acidificazione lisosomiale compromessa e livelli significativamente ridotti di proteine RAB7 e LAMP1 in una fase iniziale di differenziazione. I nostri dati supportano l'ipotesi che durante le fasi patologiche iniziali di MPS II le funzioni cellulari chiave siano rapidamente e simultaneamente influenzate, probabilmente rendendo i neuroni più suscettibili al rilevamento astrogliale e ai cambiamenti pro-infiammatori.



Novel dual-acting iminosugars for the treatment of Sanfilippo disease

Over the last decades, iminosugars emerged as attractive therapeutic agents for lysosomal storage disease (LSDs) due to their capability to penetrate the blood-brain barrier, be orally bioavailable, and have a broad tissue distribution. In particular, they appear to act as pharmaceutical chaperones as it has been demonstrated for the two iminosugars Migalastat (DGJ) and Miglustat (D-NBDNJ) in Fabry disease, and Gaucher and Niemann–Pick disease type C, respectively. More recently, the L-enantiomer of Miglustat, L-NBDNJ, showed an interesting potential as a candidate for the treatment of Pompe disease. These findings prompted us to evaluate the pharmacological potential of seven unnatural L-gluco-configured iminosugars for the treatment of Sanfilippo disease. We discovered that a group of four N-substituted L-iminosugars significantly reduce substrate storage and lysosomal dysfunctions in Sanfilippo fibroblasts and in a neuronal cellular model of Sanfilippo B subtype. Particularly, we found that they increase the levels of the MPS IIIB defective α -N-acetylglucosaminidase enzyme and correct its proper sorting toward the lysosomal compartment. Furthermore, L-iminosugars reduce HS accumulation by downregulating protein levels of exostosin glycosyltransferases. These results highlight an interesting pharmacological potential of these glycomimetics in Sanfilippo syndrome, paving the way for the development of novel therapeutic approaches based on these dual-acting iminosugars. These compounds could be used alone or in combination with other therapeutic approaches, and it would likely be applied to all the Sanfilippo subtypes.



Nuovi iminozuccheri a doppia azione per il trattamento della malattia di Sanfilippo

Negli ultimi decenni, gli iminozuccheri sono emersi come agenti terapeutici attraenti per le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) grazie alla loro capacità di penetrare la barriera emato-encefalica, essere biodisponibili per via orale e avere un'ampia distribuzione tissutale. In particolare, sembrano agire come chaperoni farmaceutici come è stato dimostrato per i due iminozuccheri Migalastat (DGJ) e Miglustat (D-NBDNJ) rispettivamente nella malattia di Fabry e nella malattia di Gaucher e di Niemann-Pick di tipo C. Più recentemente, l'enantiomero L di Miglustat, L-NBDNJ, ha mostrato un potenziale interessante come candidato per il trattamento della malattia di Pompe. Questi risultati ci hanno spinto a valutare il potenziale farmacologico di sette iminozuccheri innaturali configurati con L-gluco per il trattamento della malattia di Sanfilippo. Abbiamo scoperto che un gruppo di quattro L-iminozuccheri N-sostituiti riduce significativamente l'immagazzinamento del substrato e le disfunzioni lisosomiali nei fibroblasti di Sanfilippo e in un modello cellulare neuronale del sottotipo B di Sanfilippo. In particolare, abbiamo scoperto che aumentano i livelli dell'enzima α -N-acetilglucosaminidasi difettoso di MPS IIIB e favoriscono il suo corretto smistamento verso il compartimento lisosomiale. Inoltre, gli L-iminozuccheri riducono l'accumulo di HS regolando i livelli proteici di exostosina glicosiltransferasi. Questi risultati evidenziano un interessante potenziale farmacologico di questi glicomimetici nella sindrome di Sanfilippo, aprendo la strada allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati su questi iminozuccheri a doppia azione. Questi composti potrebbero essere usati da soli o in combinazione con altri approcci terapeutici e potrebbero probabilmente essere applicati a tutti i sottotipi di Sanfilippo.



Impairments in purine metabolic pathways in MPS III - new therapeutic targets

Purines are the building blocks of nucleic acids (e.g., DNA) and they have a variety of important roles in cell function. Our recent metabolomic studies have identified a disruption to purine metabolic pathways in MPS IIIA and MPS IIIC flies, and in brain tissue from a dog model of MPS IIIA. Significant reductions in the concentration of purine metabolites have also been observed in the serum of patients with MPS III,^{1,2} and collectively these findings indicate that altered purine metabolism is associated with Sanfilippo and may represent a therapeutic target. A purine-derivative drug was recently reported to reduce glial activation, normalise synaptic markers and improve maze learning in aged mice,³ therefore we examined its effect on brain disease in mice with MPS IIIA. Post-mortem evaluation revealed that treatment of young/pre-symptomatic (but not older/symptomatic) MPS IIIA mice reduced some of the neuroinflammatory changes in brain and reduced the level of a marker of autophagy. Analysis of other disease-related pathology is on-going.

1. Fu H, et al (2017a) Mol Ther. 25(3):792-802.

2. Fu H, et al (2017b) Metab Brain Dis. 32(5):1403-1415.

3. Guyot AC, et al (2020) Sci Rep. 10(1):1143.



Difetti del metabolismo delle purine nella MPS III - nuovi target terapeutici

Le purine sono i mattoncini che formano gli acidi nucleici (ad es. il DNA) e hanno una varietà di ruoli importanti nella funzione cellulare. I nostri recenti studi metabolomici hanno identificato un'interruzione delle vie metaboliche delle purine nei modelli di mosca di MPS IIIA e MPS IIIC e nel tessuto cerebrale di un modello di cane di MPS IIIA. Riduzioni significative della concentrazione dei metaboliti delle purine sono state osservate anche nel siero di pazienti con MPS III^{1,2}. Collettivamente questi risultati indicano che l'alterato metabolismo delle purine è associato alla sindrome di Sanfilippo e può rappresentare un bersaglio terapeutico. È stato recentemente riportato che un farmaco derivato dalle purine riduce l'attivazione gliale, normalizza i marcatori sinaptici e migliora l'apprendimento nei labirinti nei topi anziani,³ pertanto abbiamo esaminato il suo effetto sulla malattia cerebrale nei topi con MPS IIIA. La valutazione post mortem ha rivelato che il trattamento di topi MPS IIIA giovani/pre-sintomatici (ma non anziani/sintomatici) ha ridotto alcuni dei processi neuroinfiammatori nel cervello e ha ridotto il livello di un marker di autofagia. L'analisi di altre patologie correlate alla malattia è in corso.

1. Fu H, et al (2017a) Mol Ther. 25(3):792-802.

2. Fu H, et al (2017b) Metab Brain Dis. 32(5):1403-1415.

3. Guyot AC, et al (2020) Sci Rep. 10(1):1143.



Pharmacological stimulation of brain autophagy in Sanfilippo syndrome

No treatment is available to slow down neurodegeneration and the progression toward dementia in MPS-III A. We will present preclinical and in vitro proof-of-concept evidence on the efficacy of Spermidine (SPD), a polyamine naturally present in our bodies, to slow down the neuropathological progression of MPS-III A. Our data show that SPD, by stimulating autophagy/lysosomal degradative capacity, favours the clearance of misfolded proteins in animal and cellular models of MPS-III A. Additionally, we will present preliminary evidence on polyamines as potential biomarkers of the disease progression in MPS-III A. Since SPD has been already shown to be safe and to improve cognition in the elderly, the findings of this study might have direct translational relevance for children with MPS-III A and for all the other lysosomal storage disorders characterized by neurodegeneration.



Stimolazione farmacologica dell'autofagia cerebrale nella sindrome di Sanfilippo

Non sono disponibili attualmente trattamenti per rallentare la neurodegenerazione e la progressione verso la demenza nella MPS-III A. Presenteremo prove precliniche e "proof-of-concept" in vitro sull'efficacia della spermidina (SPD), una poliammina naturalmente presente nel nostro organismo, nel rallentare la progressione neuropatologica della MPS-III A. I nostri dati mostrano che la SPD, stimolando la capacità di degradazione autofagica/lysosomiale, favorisce l'eliminazione delle proteine mal ripiegate nei modelli animali e cellulari di MPS-III A. Inoltre, presenteremo prove preliminari sulle poliammine come potenziali biomarcatori della progressione della malattia nella MPS-III A. Poiché la SPD ha già dimostrato di essere sicura e di migliorare le facoltà cognitive negli anziani, i risultati di questo studio potrebbero avere rilevanza traslazionale diretta per i bambini con MPS-III A e per tutti gli altri disturbi da accumulo lisosomiale caratterizzati da neurodegenerazione.



Combining high-content imaging and drug repurposing to tackle Mucopolysaccharidosis type IIIA

Mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-III A) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in SGSH, involved in the degradation of heparan sulfate; its accumulation within the lysosomes triggers the pathological cascades, leading to progressive neurodegeneration. Using a cell-based high content imaging to characterize the overall functional capacity of the lysosomes (based on the DQ-BSA probe), we survey a collection of FDA-approved drugs in MPS-III A cells and identified fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, as the best drug candidate. Fluoxetine increases lysosomal and autophagic functions via TFEB activation through a RagC-dependent mechanism. Mechanistically, fluoxetine increases lysosomal exocytosis, suggesting that this process may be responsible for heparan sulfate clearance. In vivo, fluoxetine ameliorates somatic and brain pathology slowing down the cognitive deterioration in an MPS-III A mouse model. Therefore, we repurposed fluoxetine for potential therapeutics to treat human MPS-III A disease (Capuozzo et al, Mol. Ther, 2022)



Combinazione di high-content imaging e riutilizzo di farmaci per affrontare la mucopolisaccaridosi di tipo IIIA

La mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (MPS-III A) è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nell' SGSH, coinvolta nella degradazione dell'eparan solfato; il suo accumulo all'interno dei lisosomi innesca la cascata patologica che porta alla progressiva neurodegenerazione. Utilizzando un imaging ad alto contenuto basato su cellule per caratterizzare la capacità funzionale complessiva dei lisosomi (basata sulla sonda DQ-BSA), abbiamo esaminato una raccolta di farmaci approvati dalla FDA nelle cellule MPS-III A e identificato la fluoxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, come miglior farmaco candidato. La fluoxetina aumenta le funzioni lisosomiali e autofagiche tramite l'attivazione del TFEB attraverso un meccanismo RagC-dipendente. Meccanicamente, la fluoxetina aumenta l'esocitosi lisosomiale, suggerendo che questo processo potrebbe essere responsabile della clearance dell'eparan solfato. In vivo, la fluoxetina migliora la patologia sia somatica che cerebrale rallentando il deterioramento cognitivo in un modello murino MPS-III A. Pertanto, abbiamo riproposto la fluoxetina come potenziale terapia per il trattamento della malattia umana MPS-III A (Capuozzo et al, Mol. Ther, 2022)

A combined therapy for Sanfilippo syndrome 1/2

Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) is one of the most common and severe forms of neuronopathic MPS. To date, the majority of therapies tested or being tested pre-clinically or clinically for neuronopathic MPS have been enzyme-replacement therapy (ERT), hematopoietic stem-cell therapy (HSCT), gene therapy, or chaperone therapy, which are all aimed at correcting the enzyme deficiency and the primary storage. However, the clinical application of these approaches has been shown to be very challenging due to the difficulty in achieving and maintaining therapeutic threshold levels of the corrective functional enzyme in targeted tissues, particularly in the brain, before irreversible neurodegenerative processes take place.

Targeting the secondary toxic storage, which underly major deleterious mechanisms downstream primary defects, yet has not been explored in the treatment of neuronopathic MPS. Accumulation of amyloid in neuronopathic MPS has been known for over two decades, yet it only recently has been recognized as a major player of the underlying pathogenic process. Indeed, we have demonstrated that inhibiting amyloid deposition provide prolonged relief and considerable delay of disease onset and progression, thus protecting against neurodegeneration in a mouse model of MPS-IIIa (Monaco et al 2020). To efficiently inhibit amyloid deposition we have used CLR01, the lead compound of “molecular tweezers” (MT), a class of molecules that act as potent and safe broad-spectrum inhibitors of the aberrant amyloid protein self-assembly. We posit that amyloid inhibition by CLR01 is an attractive option for combination therapy with treatments addressing the primary genetic defect.

Una terapia combinata per la sindrome di Sanfilippo 1/2

La mucopolisaccaridosi di tipo III (sindrome di Sanfilippo) è una delle forme più comuni e gravi di MPS neuronopatica. Ad oggi, la maggior parte delle terapie testate o in corso di sperimentazione preclinica o clinica per la MPS neuronopatica sono state la terapia di sostituzione enzimatica (ERT), la terapia con cellule staminali ematopoietiche (HSCT), la terapia genica o la terapia chaperone, che sono tutte finalizzate a correggendo il deficit enzimatico e lo stoccaggio primario. Tuttavia, l'applicazione clinica di questi approcci si è dimostrata molto impegnativa a causa della difficoltà di raggiungere e mantenere livelli di soglia terapeutici dell'enzima funzionale correttivo nei tessuti bersaglio, in particolare nel cervello, prima che si verificano processi neurodegenerativi irreversibili.

Il targeting degli accumuli tossici secondari, che è alla base dei principali meccanismi deleteri a valle dei difetti primari, non è stato ancora esplorato nel trattamento della MPS neuronopatica. L'accumulo di amiloide nella MPS neuronopatica è noto da oltre due decenni, ma solo di recente è stato riconosciuto come uno dei principali attori del processo patogeno sottostante. In effetti, abbiamo dimostrato che l'inibizione della deposizione di amiloide fornisce un sollievo prolungato e un considerevole ritardo dell'insorgenza e della progressione della malattia, proteggendo così dalla neurodegenerazione in un modello murino di MPS-IIIa (Monaco et al 2020). Per inibire efficacemente la deposizione di amiloide abbiamo utilizzato CLR01, il composto principale delle “pinzette molecolari” (molecular tweezers - MT), una classe di molecole che agiscono come potenti e sicuri inibitori ad ampio spettro dell'aberrante autoassemblaggio della proteina amiloide. Riteniamo che l'inibizione dell'amiloide da parte di CLR01 sia un'opzione interessante per la terapia di combinazione con trattamenti che affrontano il difetto genetico primario.



A combined therapy for Sanfilippo syndrome 2/2

We have tested this possibility in MPS-IIIA mice by combining CLR01 treatment with an adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy that has been shown great promise in pre-clinical and clinical experiments to date. We have treated MPS-IIIA mice with both subcutaneous injection of CLR01 and intra-cerebrospinal fluid (CSF) administration of AAV2/9 bearing SGSH gene (which is defective in MPS-IIIA). Our preliminary data showed that CNS inflammation was reduced more efficiently in MPS-IIIA mice treated with combined approach compared to MPS-IIIA mice subjected to single treatments (either AAV gene therapy or CLR01). These data suggest that combining CLR01 together with AAV9 carrying SGSH to target both the primary and secondary pathological storage in the brain of MPS-IIIA mice may result in a significant synergy, thus improving the therapeutic effect compared to each monotherapy. Interestingly, we have also showed that CLR01 is effective in MPS-IIIC mice, thus indicating that the combined approach likely can be expanded to other MPS-III forms and neuronopathic MPS.

Overall, our data suggest that combined therapy may enhance the clinical translation of AAV gene delivery protocols for Sanfilippo patients, hopefully becoming the first line of therapy in the future when patients are screened for this disease.



Una terapia combinata per la sindrome di Sanfilippo 2/2

Abbiamo testato questa possibilità nei topi MPS-IIIA combinando il trattamento CLR01 con una terapia genica basata su virus adeno-associato (AAV) che si è dimostrata molto promettente negli esperimenti preclinici e clinici fino ad oggi. Abbiamo trattato topi MPS-IIIA sia con l'iniezione sottocutanea di CLR01 che con la somministrazione intra-cerebrospinale (CSF) di AAV2/9 recante il gene SGSH (che è difettoso in MPS-IIIA). I nostri dati preliminari hanno mostrato che l'infiammazione del SNC è stata ridotta in modo più efficiente nei topi MPS-IIIA trattati con approccio combinato rispetto ai topi MPS-IIIA sottoposti a singoli trattamenti (terapia genica AAV o CLR01). Questi dati suggeriscono che la combinazione di CLR01 insieme ad AAV9 che trasporta SGSH per indirizzare sia l'accumulo patologico primario che secondario nel cervello dei topi MPS-IIIA può determinare una significativa sinergia, migliorando così l'effetto terapeutico rispetto a ciascuna monoterapia. È interessante notare che abbiamo anche dimostrato che CLR01 è efficace nei topi MPS-IIIC, indicando così che l'approccio combinato probabilmente può essere esteso ad altre forme di MPS-III e alla MPS neuronopatica.

Nel complesso, i nostri dati suggeriscono che la terapia combinata può migliorare la traduzione clinica dei protocolli di consegna del gene AAV per i pazienti con Sanfilippo, sperando di diventare la prima linea di terapia in futuro quando i pazienti saranno sottoposti a screening per questa malattia.



Overview of JCR's preclinical and clinical programs for the treatment of MPS IIIA and MPS IIIB

Over the last decade, JCR has established a platform technology to transport large molecules like biotherapeutics across the blood-brain-barrier (BBB). JCR has successfully applied this technology to transport lysosomal enzymes which are missing or malfunctioning in lysosomal storage diseases across the BBB: The first asset based on this technology has been approved in 2021 in Japan for the treatment of MPS II (Hunter Syndrome).

Using the J-Brain Cargo technology, JCR has also developed JR-441 and JR-446, two antibody-enzyme fusion proteins for the treatment of MPS IIIA and MPS IIIB, respectively. After successful preclinical development, JR-441 is now entering clinical development as a weekly infusion therapy. JR-446 is expected to enter clinical development in 2024. JCR will be presenting an overview of the technology, preclinical data in disease models of MPS IIIA and MPS IIIB, respectively, and an overview of the planned clinical study with JR-441 in subjects with MPS IIIA.



Modelli di *Drosophila melanogaster* per studiare i difetti mitocondriali e autofagici nelle mucopolisaccaridosi

Nell'ultimo decennio, la JCR ha creato una piattaforma per il trasporto di grandi molecole, come i bioterapici, attraverso la barriera emato-encefalica (BBB). JCR ha applicato con successo questa tecnologia per trasportare gli enzimi lisosomiali che mancano o non funzionano correttamente nelle malattie da accumulo lisosomiale attraverso la BBB: il primo asset basato su questa tecnologia è stato approvato nel 2021 in Giappone per il trattamento della MPS II (sindrome di Hunter).

Utilizzando la tecnologia J-Brain Cargo, JCR ha anche sviluppato JR-441 e JR-446, due proteine di fusione anticorpo-enzima per il trattamento rispettivamente di MPS IIIA e MPS IIIB. Dopo il successo dello sviluppo preclinico, JR-441 sta ora entrando nello sviluppo clinico come terapia di infusione settimanale. JR-446 dovrebbe entrare nello sviluppo clinico nel 2024. JCR presenterà una panoramica della tecnologia, dati preclinici nei modelli di malattia di MPS IIIA e MPS IIIB, rispettivamente, e una panoramica dello studio clinico pianificato con JR-441 nei soggetti con MPS IIIA.



Development of Novel Enzyme Therapies for MPS III and other MPS disease

The mucopolysaccharidoses are a group of 11 rare genetic disorders each caused by the absence or reduced function of lysosomal enzymes resulting in progressive cellular damage and organ system dysfunction. Historically, care has depended primarily on supportive care and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Since 2003, remarkable progress has been made with regulatory approval of intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for MPS I, II, IVa, VI, and VII. Although effective in treating many somatic symptoms, IV administered enzyme does not treat CNS disease. We will discuss new strategies and the promise of new therapies which give hope for families in the coming decade. Progress forward depends on partnership between investigator, sponsor, families/patients, advocacy groups and regulatory agencies.



Sviluppo di terapie enzimatiche innovative per l'MPSIII e altre Mucopolisaccaridosi

Le mucopolisaccaridosi sono un gruppo di 11 malattie genetiche rare ciascuna causata dall'assenza o dalla ridotta funzione degli enzimi lisosomiali con conseguente danno cellulare progressivo e disfunzione degli organi. Storicamente, l'assistenza è dipesa principalmente dalle cure di supporto e dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Dal 2003 sono stati compiuti notevoli progressi con l'approvazione della terapia enzimatica sostitutiva per via endovenosa (ERT) per MPS I, II, IVa, VI e VII. Sebbene efficace nel trattamento di molti sintomi somatici, l'enzima somministrato per via endovenosa non tratta la malattia del sistema nervoso centrale. Discuteremo di nuove strategie e della promessa di nuove terapie che diano speranza alle famiglie nel prossimo decennio. I progressi in avanti dipendono dalla collaborazione tra ricercatori, sponsor, famiglie/pazienti, gruppi di difesa e agenzie di regolamentazione.



Blood-based biomarkers for Sanfilippo syndrome

There have been significant challenges in measuring central nervous system (CNS) disease burden in Sanfilippo syndrome. Existing evaluations require invasive procedures or testing under anesthesia. There is a need to establish minimally invasive biomarkers that can sensitively measure disease activity. To address this need, with support from the Cure Sanfilippo Foundation, we are testing novel biomarkers of disease in Sanfilippo syndrome. Our project examined concentrations of proteins that accumulate in the brain of Sanfilippo patients using a new methodology leveraging extracellular vesicles (EVs) that escape from the central nervous system and can be measured in the blood. We have tested the EVs for a panel of potential biomarkers including amyloidogenic proteins that accumulate as secondary storage in the lysosomes of individuals with Sanfilippo. Additionally, we measured biomarkers of non-specific neuronal injury, neurofilament light chain, and inflammatory cytokines directly in the serum. Our new methodology holds promise for the measurement of CNS specific biomarkers via a simple peripheral blood draw. This methodology has never previously been applied to Sanfilippo syndrome.

Biomarcatori ematologici per la sindrome di Sanfilippo

Sfide significative sono state affrontate per riuscire a ottenere una metodica di valutazione della malattia a carico del sistema nervoso centrale nella sindrome di Sanfilippo. Le metodiche di valutazione esistenti richiedono procedure invasive o test effettuati in anestesia. È necessario individuare biomarcatori che permettano di misurare l'attività della malattia in maniera sensibile e con procedure minimamente invasive. Per rispondere a questa esigenza, con il supporto della Cure Sanfilippo Foundation, stiamo testando nuovi biomarcatori di malattia per la sindrome di Sanfilippo. Il nostro progetto ha esaminato le concentrazioni delle proteine che si accumulano nel cervello dei pazienti affetti da Sanfilippo utilizzando una nuova metodologia che sfrutta le vescicole extracellulari (EV) che fuoriescono dal sistema nervoso centrale e possono essere misurate nel sangue. Abbiamo testato gli EV per un pannello di potenziali biomarcatori tra cui proteine amiloidogeniche che si accumulano come deposito secondario nei lisosomi di individui con Sanfilippo. Inoltre, abbiamo misurato biomarcatori di danno neuronale non-specifico, la catena leggera del neurofilamento e citochine infiammatorie direttamente nel siero. La nostra nuova metodologia è promettente per la misurazione di biomarcatori specifici del sistema nervoso centrale tramite un semplice prelievo di sangue periferico. Questa metodologia non è mai stata applicata in precedenza alla sindrome di Sanfilippo.



Sanfilippo syndrome: psychological impact on the child and the family

Sanfilippo syndrome is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline that results not only in worsening intelligence quotient (IQ) and ability regression, but also in severe behavioral manifestations. This profoundly affects the life of the patient and his family. The neuropsychological evaluation of these children can be significantly complex (Anikiej-Wiczenbach P, et al., 2020), due to the specific behavioral difficulties manifested (restlessness and hyperactivity, outbursts of anger, aggression, screaming, crying, laughter, hyperorality attention deficit). However, early assessment of cognitive, emotional and behavioral aspects together with regular follow-up reassessments appear essential in order to formulate and direct appropriate, individually dedicated and interdisciplinary support interventions for both the child and his family, with the aim of improving the quality of life. The consequences of neurocognitive impairment such as severe communication problems, behavioral difficulties that can compromise the physical safety of the patient and other people, pain, difficulty making changes, sleep disturbances, have a significant impact on the daily functioning of the whole family (Porter KA, et al., 2021). Almost always, in fact, parents are emotionally unprepared to face and manage such a process and live with a sense of helplessness, caused by the inability to cure their child's illness. Research indicates that parents of children with MPS III often struggle to make long-term plans, as thinking about the future generates enormous fears. But that's not all: anxiety, depression and high levels of stress are also frequent, which can in turn compromise the quality of life (Grant S, et al., 2013). Therefore, it appears essential not to leave families alone but to provide all possible support - individual psychological assistance and/or support group - in order to promote a gradual adaptation to the pathology, promote a better quality of life, guide and strengthen strategies of coping, guaranteeing a space for listening and sharing one's emotional experiences and supporting the emotional bond with the child, from the communication of the diagnosis for the rest of life.



Sindrome di Sanfilippo: l'impatto psicologico sul bambino e sulla famiglia

La malattia di Sanfilippo è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da un progressivo declino cognitivo che si traduce non solo nel peggioramento del quoziente intellettivo (QI) e nella regressione delle abilità, ma anche in severe manifestazioni comportamentali. Ciò influisce profondamente sulla vita del paziente e della sua famiglia. La valutazione neuropsicologica di questi bambini può risultare significativamente complessa (Anikiej-Wiczenbach P, et al., 2020), a causa delle specifiche difficoltà comportamentali manifestate (irrequietezza e iperattività, scoppi d'ira, aggressività, urla, pianto, risate, iperoralità, deficit di attenzione). Tuttavia, la valutazione precoce degli aspetti cognitivi, emotivi e comportamentali unitamente a regolari rivalutazioni di follow-up appaiono essenziali per poter formulare ed orientare interventi di supporto appropriati, individualmente dedicati e interdisciplinari sia per il bambino che per la sua famiglia, allo scopo di migliorarne la qualità della vita percepita. Le conseguenze del deterioramento neurocognitivo quali gravi problemi di comunicazione, difficoltà comportamentali che possono compromettere l'incolumità fisica del paziente e di altre persone, dolore, difficoltà ad adattarsi ai cambiamenti, disturbo del sonno, hanno un significativo impatto sul funzionamento quotidiano dell'intera famiglia (Porter KA, et al., 2021). Quasi sempre, infatti, i genitori sono emotivamente impreparati ad affrontare e gestire un tale processo e convivere con un senso di impotenza, causata dall'incapacità di curare la malattia del loro bambino. La ricerca indica che i genitori dei bambini con MPS III spesso faticano a fare progetti a lungo termine, poiché pensare al futuro genera enormi paure. Ma non solo: frequente è anche la presenza di ansia, depressione ed elevati livelli di stress, che possono a loro volta compromettere la qualità della vita (Grant S, et al., 2013). Appare, quindi, essenziale non lasciare da sole le famiglie ma fornire tutto il supporto possibile - assistenza psicologica individuale e/o gruppo di sostegno - al fine di promuovere un graduale adattamento alla patologia, favorire una migliore qualità di vita, guidare e rafforzare le strategie di coping, garantire uno spazio di ascolto e condivisione dei propri vissuti emotivi e sostenere il legame affettivo con il proprio bambino, dalla comunicazione della diagnosi per il resto della vita.



Anesthesia recommendations for patients with mucopolysaccharidosis – Analysis of over 600 cases and its learnings in comparison with published data

Mucopolysaccharidosis is a lysosomal storage disease with multiorgan involvement. The affected patients frequently require general anesthesia and have a high risk of perioperative complications. Evidence based recommendations and prospective comparative studies are missing so far. In this study, we present a sophisticated anesthesia protocol, developed by the team at BCHO and used in over 600 cases with low complication rates. Furthermore, we describe the outcome of these procedures and its learnings in comparison with previously published work. This retrospective chart review included all mucopolysaccharidosis patients that underwent general anesthesia in our center from 2010 - 2022. We analyzed the demographics, MPS types, anesthesia methods, procedure types and complication rates and types. We compared our data with a published cohort. In this study, we included 83 patients who underwent 660 anesthetic procedures and 840 interventions. The most frequently used airway type was the supraglottic airway (77%), followed by intubation (15%) and mask airway (8%). The only complication we had was multiple intubations attempts in 7 cases (1,06%). We found to have much lower complication rates than other centers with a higher use of fiberoptic bronchoscopes when intubating and a smaller number of anesthetists who handle most of the procedures. Our anesthesia protocol is associated with few complications and a high success rate. Special attention must be given to the specific airway device and inducing agent used. Experienced anesthetists that specialize on this disease and additional safety measures are recommended for the safe management of these patients.



Raccomandazioni sull'anestesia per i pazienti con mucopolisaccaridosi – Analisi di oltre 600 casi a confronto con i dati pubblicati

La mucopolisaccaridosi è una malattia da accumulo lisosomiale con coinvolgimento multiorgano. I pazienti affetti richiedono spesso anestesia generale e presentano un alto rischio di complicanze perioperatorie. Finora mancano raccomandazioni basate sull'evidenza e studi comparativi prospettici. In questo studio, presentiamo un sofisticato protocollo di anestesia, sviluppato dal team di BCHO e utilizzato in oltre 600 casi con bassi tassi di complicanze. Inoltre, descriviamo l'esito di queste procedure e i suoi apprendimenti derivati rispetto al lavoro precedentemente pubblicato. Questa revisione retrospettiva ha incluso tutti i pazienti con mucopolisaccaridosi sottoposti ad anestesia generale nel nostro centro dal 2010 al 2022. Abbiamo analizzato i dati demografici, i tipi di MPS, i metodi di anestesia, i tipi di procedura e i tassi e i tipi di complicanze. Abbiamo confrontato i nostri dati con una coorte pubblicata. In questo studio, abbiamo incluso 83 pazienti sottoposti a 660 procedure anestetiche e 840 interventi. Il tipo di via aerea più utilizzato è stato quello sopraglottico (77%), seguito dall'intubazione (15%) e dalla maschera (8%). L'unica complicazione che abbiamo avuto sono stati molteplici tentativi di intubazione in 7 casi (1,06%). Abbiamo riscontrato tassi di complicanze molto più bassi rispetto ad altri centri con un maggiore utilizzo di broncoscopi a fibre ottiche durante l'intubazione e un numero inferiore di anestesisti che gestiscono la maggior parte delle procedure. Il nostro protocollo di anestesia è associato a poche complicazioni e ad un alto tasso di successo. Particolare attenzione deve essere prestata allo specifico dispositivo per le vie aeree e all'agente di induzione utilizzato. Si raccomandano anestesisti esperti specializzati in questa malattia e ulteriori misure di sicurezza per la gestione sicura di questi pazienti.



Strategies to face the disease together and learn how to know it better

The path of knowledge of Sanfilippo disease starts from the natural history of the disease but changes over time. Each child is different in his own way, his story is peculiar and “special” in the same way. Furthermore, we must always be clear that we are dealing with children and not with diseases. Knowledge therefore passes from the hand of the doctor to that of the parents who increasingly suggest to the doctor what to do (e.g. toothache, pain, unable to swallow, etc.). The diagnostic delay, the lack of decisive treatments and the difficult acceptance of the disease, a process that can even take years, can lead to a distrust in both the doctor and medicine in general. There are several critical moments that have to be faced in a disease that progressively involves many organs, especially when the neurological worsening is inexorable. The daily challenges are many, both social and bureaucratic, but above all the not feeling understood and not feeling “cared for”. But looking into the eyes of our special children, our “little warriors”, gives us the strength to carry on and not give up. The health policy of recent years has unfortunately contributed to distort the doctor-patient vision: scarce health resources available, very few doctors available both in the hospital and in the area, little investment in rare and ultra-rare diseases, fear of facing diseases that are not understood. From here often arise communication difficulties, misunderstandings, frustrations which are often feelings that belong to the families but also to the doctors. A possible solution is to try to find strategies together to share critical moments, find the courage to raise your hand to ask each other for help, putting yourself in the shoes of others and understanding that what scares us most can make us stronger. Fighting the disease all together (association, parents, patients, investigators, researchers, doctors, sponsors, etc.) I am sure will lead us to find other solutions towards a safe and definitive cure and will make us all feel less alone.



Strategie per affrontare la malattia insieme ed imparare a conoscerla meglio

Il percorso di conoscenza della Malattia di Sanfilippo parte dalla storia naturale della malattia ma si trasforma col tempo. Ogni bambino è diverso a suo modo, la sua storia è peculiare e allo stesso modo “speciale”. Inoltre dobbiamo avere sempre chiaro che siamo di fronte a bambini e non a malattie. La conoscenza quindi passa dalla mano del medico a quella dei genitori che sempre più spesso suggeriscono al medico il da farsi (es. ha mal di denti, ha dolore, non riesce a deglutire, ecc.). Il ritardo diagnostico, la mancanza di cure risolutive e la difficile accettazione di malattia, percorso che può richiedere anche anni, possono portare ad una sfiducia sia nel medico che nella medicina in genere. Ci sono vari momenti critici che dobbiamo affrontare in una malattia che coinvolge progressivamente molti organi soprattutto quando il peggioramento neurologico avanza inesorabile.

Le sfide quotidiane sono molteplici sia sociali che burocratiche ma soprattutto il non sentirsi capiti ed il non sentirsi “curati”. Ma guardare negli occhi i nostri bambini speciali, i nostri “piccoli guerrieri”, ci fornisce la forza di andare avanti e non arrendersi. La politica sanitaria degli ultimi anni ha purtroppo contribuito a distorcere la visione medico-paziente: scarse risorse sanitarie a disposizione, pochissimi medici disponibili (per numero chiuso all'ingresso a Medicina) sia in Ospedale che sul territorio, scarso investimento sulle malattie rare e ultrarare, paura ad affrontare malattie che non si comprendono. Da qui spesso nascono difficoltà di comunicazione, incomprensioni, frustrazioni che sono spesso sentimenti che appartengono alle famiglie ma anche al medico. Una possibile soluzione è cercare di trovare insieme delle strategie per condividere momenti critici, trovare il coraggio di alzare la mano per chiedere aiuto reciprocamente, mettendosi nei panni degli altri e capendo che ciò che più ci spaventa ci può rendere più forti. Combattere tutti insieme la malattia (associazione, genitori, pazienti, sperimentatori, ricercatori, medici, sponsor, ecc.) sono certa ci porterà a trovare altre soluzioni verso una cura sicura e definitiva e ci farà sentire tutti meno soli.



Melatonin: role in sleep physiology and therapeutic use

The circadian clock has evolved as an adaptation to environmental changes due to the light-dark cycle, and it regulates metabolism, physiology and rhythmic behaviours such as sleep and wake. Modern life, which is dominated by the so-called social clock (i.e. the set of temporal restrictions imposed by our society), represents a challenge to circadian rhythmicity and often results in sleep curtailment and poor sleep quality. In terms of its neuroanatomy, the circadian clock is located in the hypothalamus, a part of the brain which is connected to the retina on one hand (which responds to and transmits light/dark cues) and to the pineal gland on the other, which produces the hormone melatonin. Melatonin synthesis is triggered by darkness and inhibited by light, and its plasma levels contribute to informing the organism of the temporal signals coming from the clock. The melatonin which is produced by the pineal under clock control is called 'endogenous', as opposed to the one used as medication, which is called 'exogenous'. Plasma melatonin levels are a good marker of the synchronising effect of light on the clock, and they are very low when the environment is well lit, while they increase with darkness, as long as the retinal-hypothalamic-pineal tract is intact. Thus melatonin, which is often referred to as the hormone of sleep is indeed the hormone of darkness. The combined administration, at well-defined and different times, of light and/or exogenous melatonin is called 'chronotherapy', and it is effectively utilised to treat circadian sleep disturbances, such as sleep timing abnormalities, sleep abnormalities due to eyesight impairment, jet-lag, social jet-lag and shift-work. We will explore the potential value and the limitations of chronotherapy to treat the sleep-wake disturbances exhibited by patients with Sanfilippo syndrome.



Melatonin: role in sleep physiology and therapeutic use

L'orologio circadiano si è evoluto come un adattamento alle variazioni cicliche ambientali dovute all'alternarsi del giorno e della notte, e modula il metabolismo, la fisiologia e comportamenti ritmici come il sonno e la veglia. La vita moderna, dominata dall'orologio sociale (ovvero l'insieme dei vincoli temporali imposti dalla società in cui viviamo), mette a dura prova il funzionamento dell'orologio circadiano, spesso determinando una riduzione delle ore di sonno e una compromissione della qualità dello stesso. Dal punto di vista neuroanatomico, l'orologio circadiano si trova in una parte del cervello, l'ipotalamo, che è collegata da un lato alla retina (la porta d'ingresso del segnale luce-buio ambientale) e dall'altro alla ghiandola pineale, che produce l'ormone melatonina. La sintesi della melatonina è agevolata dal buio e inibita dalla luce e i livelli di melatonina nel sangue concorrono a trasmettere all'organismo i segnali temporali provenienti dall'orologio circadiano. La melatonina sintetizzata dalla ghiandola pineale, sotto il controllo dell'orologio circadiano, è detta 'endogena', per distinguerla da quella 'esogena', che viene prodotta e utilizzata come farmaco. I livelli plasmatici di melatonina endogena rappresentano un ottimo marcatore bioumorale dell'attività di sincronizzazione della luce sull'orologio circadiano; essi sono bassi o addirittura indosabili quando l'ambiente che ci circonda è molto bene illuminato ed elevati quando è buio, a patto che la via nervosa retina-ipotalamo-pineale sia intatta. Quindi la melatonina, a cui spesso ci si riferisce come all'ormone del sonno, è, più propriamente, l'ormone del buio. La somministrazione combinata, in tempi diversi e ben definiti, di luce e melatonina esogena va sotto il nome di 'cronoterapia', e trova nei disturbi del ritmo circadiano (ad esempio i disturbi degli orari del sonno, i disturbi del sonno legati a difetti di vista e anche il jet-lag, il jet-lag sociale e il lavoro a turno) una delle sue applicazioni più consolidate. Verranno esaminate le potenzialità e i limiti di un approccio cronoterapico per il trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti con sindrome di Sanfilippo.



Sibling life: Knowing and understanding who lives with a rare sibling

The experience of brothers and sisters of people with disabilities is characterized by the difficulty of codifying and managing feelings of anger, sadness and suffering which often lead to a sense of isolation. Isolation can be either «social», due to the limitations imposed by being with a sick brother/sister, “internal” due to being excluded from parental attention or due to the decision to “step aside” in order not to add further worries .

The “rare siblings” have more difficulties compared to others relating with non-rare diseases due to less knowledge, less possibility of exchange and comparison with other families that generate more isolation. Furthermore, since these are genetic diseases, there is also a sense of shame and guilt due to the sensation of carrying a “defect”. It is also important to underline that, while families with the most known and widespread diseases often receive support from specific groups and organizations even within treatment centres, this is very rare for rare diseases, where the major effort is to provide a therapeutic solution.

To help raise awareness of this condition, the Rare Disease Observatory decided in 2018 to carry out the Rare Sibling Project which focuses on the brothers or sisters of children and adults affected by a rare disease. The objective of the project, which is carried out in collaboration with patient associations, is to focus attention on an often underestimated component, sibling, as an indispensable element for improving the overall quality of life within families affected by rare diseases.



Sibling life: conoscere e capire chi vive con un fratello raro

Il vissuto dei fratelli e sorelle di persone con disabilità è caratterizzato dalla difficoltà di codificare e gestire sentimenti di rabbia, tristezza e sofferenza che spesso sfociano in un senso di isolamento. L'isolamento può essere sia «sociale», per le limitazioni imposte dall'andare con un fratello/sorella malato, “interno” per essere escluso dall'attenzione dei genitori o per la decisione di “mettersi da parte” per non aggiungere ulteriori preoccupazioni.

I “fratelli rari” (Rare Sibling) hanno più difficoltà che per altre malattie a causa della minore conoscenza, meno possibilità di scambio e confronto con altre famiglie che generano più isolamento. Inoltre, trattandosi di malattie genetiche, c'è anche un senso di vergogna e senso di colpa a causa della sensazione di avere un “difetto”. È anche importante sottolineare che, mentre le famiglie con le malattie più conosciute e diffuse spesso ricevono sostegno da gruppi e organizzazioni specifici anche all'interno dei centri di cura, questo è molto raro per le Malattie Rare, dove lo sforzo maggiore è quello di fornire una soluzione terapeutica.

Per contribuire a far conoscere questa condizione Osservatorio Malattie Rare, nel 2018, ha deciso di realizzare il Progetto Rare Sibling che si concentra sui fratelli o sorelle di bambini e adulti affetti da una malattia rara. L'obiettivo del lavoro, che viene svolto in collaborazione con le Associazioni di pazienti, è porre l'attenzione su un componente spesso sottovalutato, il sibling, come elemento indispensabile per migliorare la qualità di vita complessiva all'interno dei nuclei familiari toccati dalle malattie rare.



The assistance network for people with rare diseases and their rights

The complexity that characterizes rare diseases on several levels is reflected in the organization of dedicated care networks which are organized at a territorial, regional/interregional level and which also includes, for the Centers members of the ERN networks, the European dimension. The Regional Coordinating Centers have been identified by the Regions and Autonomous Provinces on the basis of their own organization with the aim of defining, monitoring and promoting the functioning of RD care networks. They support the regional RD-related health planning in many aspects such as the identification of RD reference centres, the definition of care pathways, access to available treatments, including innovative ones, management of RD registers, interaction with other care networks such as the primary care networks, the birth network, the palliative care network, the rehabilitation network, the transplant network, the urgency-emergency network, etc. The Coordinating Centers also contribute to the dissemination of information on rare diseases, including through helplines and dedicated websites, they promote the training of professionals and represent a point of reference for patients' associations and their requests. The regional Coordinating Centers interact with each other and with the national level to discuss emerging issues, propose organizational solutions and common lines of activity for the continuous improvement of the functioning of the networks and, consequently, of patients' outcomes. Indeed, the complexity of what has been developed in our country since the launch of rare disease policies (2001) requires a level of coordination that guarantees the proper functioning and sustainability of the RD system in the present and in the long term.



La rete di assistenza per le persone con malattie rare e i loro diritti

La complessità che caratterizza a più livelli le malattie rare si riflette nell'organizzazione delle reti di assistenza dedicate che si articolano a livello territoriale, regionale/interregionale e che comprendono, per i Centri parte delle reti ERN, anche la dimensione europea. I Centri di coordinamento regionali sono stati individuati dalle Regioni e Province Autonome in base alla propria organizzazione con la finalità di definire, monitorare e favorire il funzionamento delle reti di assistenza per le persone con malattia rara. I compiti sono di supporto alla programmazione regionale relativamente a molti aspetti quali l'identificazione dei Centri di riferimento, la definizione dei percorsi assistenziali, l'accesso ai trattamenti disponibili, anche innovativi, la gestione dei registri malattie rare, l'interazione con altre reti di assistenza quali le reti di cure primarie, rete materno-infantile, rete cure palliative, rete della riabilitazione, rete trapianti, rete urgenza-emergenza, etc. I Centri di coordinamento contribuiscono inoltre alla diffusione di informazioni sulle malattie rare, anche attraverso helplines e siti dedicati, favoriscono la formazione dei professionisti e rappresentano un riferimento per le associazioni dei pazienti. I Centri di coordinamento regionale si rapportano tra loro e con il livello nazionale per confrontarsi su temi emergenti, proposte di soluzioni organizzative e linee di attività comuni per il miglioramento continuo del funzionamento delle reti e conseguentemente degli outcomes dei pazienti. La complessità di quanto sviluppato nel nostro Paese dall'avvio delle politiche sulle malattie rare -ormai più di 20 anni orsono- necessita infatti di un livello di coordinamento che garantisca il buon funzionamento e la sostenibilità del sistema malattie rare nel presente e a lungo termine.



MetabERN: A closer look at MetabERN's patient board community

MetabERN is the first pan-European network for rare hereditary metabolic disorders. Established in 2017 to facilitate access to the best available care and address the needs of patients and their families, it is entirely led by patients and experts with the ultimate goal of patient-centred care developed through strong expert and patient collaboration. A patient board was created to provide patients with a platform to engage with each other and to ensure that patients are involved in the activities and discussions of the network. MetabERN currently endorses around 35 patient organisations from several European countries, and their roles range from advisory to information sharing. The patient board is open to several types of patient representatives to facilitate the achievements of the network's different facets. During the first five years, patients were essential in providing input on several of the network's projects. As we advance, patient activities will be integrated into the different Work Packages of the network, ensuring the development and achievement of closer expert and patient collaboration and guaranteeing the result of patient-centred outcomes and activities.



MetabERN: uno sguardo raffinato alla comunità del comitato dei pazienti di MetabERN

MetabERN è la prima rete pan-europea per le malattie metaboliche rare ereditarie. Istituito nel 2017 per facilitare l'accesso alle migliori cure disponibili e rispondere alle esigenze dei pazienti e delle loro famiglie, è interamente guidato da pazienti ed esperti con l'obiettivo finale di un'assistenza incentrata sul paziente e sviluppata attraverso una forte collaborazione tra esperti e pazienti. È stato creato un consiglio dei pazienti per fornire loro una piattaforma per interagire tra loro e per garantire che i essi siano coinvolti nelle attività e nelle discussioni della rete. MetabERN attualmente sostiene circa 35 organizzazioni di pazienti di diversi paesi europei e i loro ruoli vanno dalla consulenza alla condivisione di informazioni. Il comitato dei pazienti è aperto a diversi tipi di rappresentanti dei pazienti per facilitare i risultati delle diverse sfaccettature della rete. Durante i primi cinque anni, i pazienti sono stati essenziali nel fornire input su molti dei progetti della rete. Man mano che avanziamo, le attività dei pazienti saranno integrate nei diversi pacchetti di lavoro della rete, assicurando lo sviluppo e il raggiungimento di una più stretta collaborazione tra esperti e pazienti e garantendo risultati e attività paziente-centriche.

EVENT ORGANIZED BY



**SUPPORT THE ITALIAN RESEARCH
SUPPORTA LA RICERCA ITALIANA**

CLICK HERE *CLICCA QUI*

Thank you!



@2023

 www.sanfilippofighters.org

   [sanfilippofighters](https://www.instagram.com/sanfilippofighters)