



4^e CONFÉRENCE MONDIALE SUR LE SYNDROME DE SANFILIPPO

13 & 14 NOVEMBRE 2025, GENÈVE

01 BIENVENUE

PAGE 3

02 PLANNING DE LA CONFÉRENCE ET PROGRAMME SCIENTIFIQUE

PAGES 4 - 7

03 CONFÉRENCIERS INVITÉS

PAGES 8 - 22

04 SPONSORS ET PARTENAIRES

PAGE 23

05 LOGISTIQUE

PAGE 24

06 CONTACT & ORGANISATION

PAGE 25

FONDATION SANFILIPPO SUISSE A LE PLAISIR D'ORGANISER LA 4^e CONFÉRENCE MONDIALE SUR LE SYNDROME DE SANFILIPPO ET LES MALADIES APPARENTÉES, LES 13 ET 14 NOVEMBRE 2025 À GENÈVE (SUISSE), À L'INTERCITYHOTEL GENEVA.

Cette année, 50 participants issus de 9 pays — chercheurs, cliniciens, partenaires biotechnologiques, familles, soignants et associations — sont réunis, unis par l'engagement commun de mieux comprendre le syndrome de Sanfilippo et de construire un avenir meilleur pour ceux qui en sont atteints.

Au cours des deux prochains jours, les discussions porteront sur :

- Les nouvelles approches thérapeutiques — thérapie génique et enzymatique, repositionnement des médicaments, intelligence artificielle, biomarqueurs et essais cliniques innovants.
- La collaboration internationale et le partage des connaissances, à travers des tables rondes et des sessions de réseautage.

En parallèle du programme scientifique, un programme dédié aux enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Sanfilippo ou de pathologies apparentées est proposé, sous la supervision d'éducateurs qualifiés. Cela permet aux parents de participer pleinement aux sessions pendant que leurs enfants profitent d'activités enrichissantes, sûres et stimulantes qui favorisent leur bien-être et leurs interactions sociales.

Cette conférence existe car les avancées dans le domaine des maladies rares impliquent à la fois la science et les individus : les découvertes en laboratoire et les familles qui continuent de garder espoir.

Nous remercions chaleureusement tous ceux qui ont rendu cette rencontre possible : nos intervenants, nos partenaires et sponsors, et chacun d'entre vous qui avez fait le déplacement pour être ici.

Ensemble, nous faisons avancer la recherche, renforçons nos liens et allons de l'avant, pour chaque enfant et chaque famille touchés par le syndrome de Sanfilippo.

JOUR 1 – JEUDI 13 NOVEMBRE 2025**09:15**

Introduction et mot d'accueil

Alexandra Spaethe, Directrice Fondation Sanfilippo Suisse (CH)**Prof Stylios Antonarakis, Centre Médical Universitaire (CH)****Thérapie génique et traitement enzymatique substitutif (ERT)**

09:30 – 10:00

OTL-201 – Étude clinique de la thérapie génique expérimentale par cellules souches hématopoïétiques dans la MPSIIIA.

Prof Brian Bigger, Université d'Edimbourg (UK)**10:00 – 10:30**

Combinaison de la transplantation de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) et d'inhibiteurs de la cathepsine B pour le traitement du syndrome de Sanfilippo.

Prof Alexey Pshezhetsky, CHU Sainte-Justine (CAN)

–

10:30 – 11:00 PAUSE

–

11:00 – 11:30

Validation préclinique d'une thérapie génique intraveineuse par virus adéno-associé (AAV) pour la mucopolysaccharidose IIIB.

Prof Jérôme Ausseil, CHU Toulouse (FR)**11:30 – 12:00**

JR-441: une thérapie enzymatique substitutive intraveineuse visant à délivrer la sulfamidase au cerveau dans le traitement du syndrome de Sanfilippo de type A.

Dre Nicole Muschol, UKE Hambourg (DE)**12:00 – 12:30**

JLK-247: thérapie génique de remplacement de la MPS IIIC utilisant le vecteur scAAV9/HGSNAT.

Jill Wood, Phoenix Nest Inc (USA) au nom du Dr Xin Chen

–

12:30 PAUSE DÉJEUNER

–



Thérapie génique et traitement enzymatique substitutif (ERT) – suite

14:00 – 14:30

Thérapies expérimentales pour le syndrome de Sanfilippo et les MPS associées : plateforme *Enzyme Transport Vehicle* (ETV) de Denali Therapeutics et mises à jour cliniques.

Dr Michael Ostland, Denali Therapeutics (USA)

14:30 – 15:00

Traitement intracérébroventriculaire à long terme avec Tralesinidase Alfa (AX 250) pour le syndrome de Sanfilippo de type B.

Dre Nicole Muschol, UKE Hambourg (DE)

—

15:00 – 15:30 PAUSE

—

Symptômes et histoire naturelle du syndrome de Sanfilippo

15:30 – 16:00

Rôle de l'inflammasome et de l'inflammation systémique dans la progression neurologique du syndrome de Sanfilippo.

Prof Brian Bigger, Université d'Edimbourg (UK)

16:00 – 16:30

Exploitation de la capture vidéo à distance dans les études sur l'histoire naturelle de la MPS IIIC et IIID : présentation de C-RARE pour la collecte de preuves empiriques en soutien à l'efficacité des traitements en essai clinique.

Jill Wood, Phoenix Nest Inc (USA)

16:30 – 17:30

Combiner les approches thérapeutiques pour le traitement du syndrome de Sanfilippo (participants selon présences).

Table ronde scientifique

—

19:00 COCKTAIL

19:30 DÎNER DE GALA

Dress Code: Tenue de ville

—

JOUR 2 – VENDREDI 14 NOVEMBRE 2025

Nouvelles thérapies et approches

08:30 – 09:00

Exploiter la puissance du deep learning pour repositionner des médicaments pour le traitement du syndrome de Sanfilippo.

Dre Anna Fournier, Swiss Data Science Center avec la Fondation Sanfilippo Suisse (CH)

09:00 – 09:30

Cibler les protéines amyloïdes et la voie autophagie-lysosomale cérébrale dans le syndrome de Sanfilippo et d'autres MPS neuronopathiques.

Prof Alessandro Fraldi, Université de Naples « Federico II » & CEINGE (IT)

09:30 – 10:00

VR0073, une molécule innovante pour le traitement potentiel des gangliosidoses GM1 et GM2 et de la maladie de Gaucher de type 3.

Dr Vincent Mutel, Dorphan SA (CH)

–

10:00 – 10:30 PAUSE

–

Dépistage, biomarqueurs et modèles animaux

10:30 – 11:00

Biomarqueurs, tests diagnostiques et développement de médicaments pour le syndrome de Sanfilippo et autres MPS.

Prof Peter Bauer, Centogene (DE)

11:00 – 11:30

Évaluation de la démyélinisation du système nerveux central dans la maladie de Sanfilippo par imagerie par tenseur de diffusion : une méthode non invasive pour évaluer la progression de la maladie et la réponse thérapeutique.

Prof Alexey Pshezhetsky, CHU Sainte-Justine (CAN)



11:30 – 12:00

Effet du traitement avec un polysaccharide inhibiteur d'héparanase sur le modèle murin MPS III A.

Prof Stéphane Sizonenko, Université de Genève et HUG (CH)

12:00 – 12:45

Questions & Réponses pour les familles

12:45

Remarques de conclusion et synthèse de la conférence

**Frédéric Morel, Fondateur & Président,
Fondation Sanfilippo Suisse**

—

**13:00 PAUSE DÉJEUNER
& FIN DE LA CONFÉRENCE**

—



Prof Jérôme Ausseil

Il est professeur titulaire en biochimie médicale à la Faculté de médecine de l'Université de Toulouse et chef du service de biochimie clinique au CHU de Toulouse. Expert de la physiopathologie des mucopolysaccharidoses de type III, il dirige une équipe qui développe de nouvelles biothérapies, notamment la thérapie génique, et qui travaille à leur mise en œuvre aux étapes précliniques et cliniques.

Validation préclinique d'une thérapie génique intraveineuse par vecteur AAV pour la mucopolysaccharidose de type IIIB.

Prof Jérôme Ausseil^{1,2}, N. Ballout^{1,2}, M. Rouah^{1,2}, E.G. Banchi³, R. Alonso³, F. Roux⁴, M-A Colle⁵, K. Deiva⁶, F. Piguet³.

¹Infinity, INSERM UMR¹²⁹¹, CNRS UMR²⁰⁵¹, University of Toulouse III, Toulouse, France ; ²Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France ; ³TIDU GENOV Paris Brain Inst, Paris, France ; ⁴ONIRIS Vet Sch Nantes, Nantes, France ; ⁵Ecole Natl Vet Agroalimentaire & Alimentat Nante, PAnTher INRAE, UMR⁷⁰³, Oniris, Nantes, France ; ⁶Service de Neuropédiatrie, APHP, Paris, France

La MPS IIIB est une maladie lysosomale autosomique récessive causée par un déficit enzymatique en NAGLU. Une étude précédente a démontré des résultats prometteurs chez quatre patients atteints de MPS IIIB après une thérapie génique intracérébrale par AAV5, les meilleurs résultats ayant été obtenus chez le patient le plus jeune.

Sur cette base, une approche améliorée utilisant le sérotype AAVMacPNS1 de nouvelle génération, capable de traverser efficacement la barrière hémato-encéphalique après administration intraveineuse, notamment chez les grands animaux, a montré une large transduction du SNC et une expression supraphysiologique de NAGLU chez les souris et les primates non humains, avec une excellente tolérance dans les tissus. L'évaluation chez le chien à un stade symptomatique de la maladie est en cours avec 3 animaux et des données d'imagerie 7T.

Le suivi *in vivo* montre une amélioration significative à l'IRM avec régression de toutes les anomalies cérébrales, prévention de la perte cérébrale, amélioration neurocomportementale et réduction de l'accumulation de GAG. Les études d'efficacité et de sécurité seront présentées à la fois sur des modèles murins et canins de la pathologie MPS IIIB.



Prof Peter Bauer, M.D.

Il est membre du conseil exécutif de CENTOGENE GmbH, où il a dirigé des projets de dépistage à grande échelle et mis en place le séquençage du génome complet à des fins diagnostiques, faisant de CENTOGENE le premier fournisseur européen de diagnostics pour les maladies rares. Depuis 2017, en tant que Chief Scientific Officer, il se concentre sur l'intégration de la bioinformatique dans les domaines de la génomique, de la transcriptomique et de la peptidomique pour les maladies rares et les cancers somatiques.

Tests diagnostiques et développement de médicaments pour le syndrome de Sanfilippo et d'autres MPS.

Steffen Fischer, Peter Bauer. Centogene GmbH, Rostock, Germany

La plateforme Centogene diagnostique les patients atteints de MPS grâce à des tests génétiques et au dépistage de l'activité enzymatique à partir de gouttes de sang séché (DBS).

Le « CentoMetabolic » multiomique intégré et le séquençage complet de l'exome/génome sont utilisés dans les demandes de diagnostic de routine.

Dans les cas où les variants génétiques sont incertains, souvent nouveaux, les tests d'activité enzymatique fournissent des preuves fonctionnelles et permettent de reclasser les variants de signification incertaine en variants (probablement) pathogènes et (probablement) bénins.

En outre, le développement clinique et le suivi des patients nécessitent des marqueurs plus quantitatifs qui reflètent la sévérité de la maladie et, idéalement, répondent également au traitement. Centogene a développé un panel basé sur les DBS pour quantifier les gangliosides – élevés dans le sérum des patients atteints de MPS II, particulièrement dans le sous-type neuronopathique sévère – y compris la forme lyso des GM1 et GM2. Ce test peut être utilisé en complément de l'actuel pipeline diagnostique et potentiellement comme test à faible effort dans les études d'efficacité thérapeutique. Un autre test complémentaire, le séquençage de l'ARN à partir de DBS, identifie les variants d'épissage non détectés par le séquençage conventionnel de l'ADN. Cela illustre le potentiel des approches multiomiques pour combler les lacunes existantes en matière de biomarqueurs dans le développement clinique.



Prof Brian Bigger

Il est Professeur titulaire en Thérapies Avancées à l'Université d'Édimbourg et professeur honoraire à l'Université de Manchester. Son laboratoire développe des thérapies géniques *ex vivo* lentivirales, des thérapies par cellules souches neurales iPSC et des thérapies géniques AAV pour les démences infantiles, comme le syndrome de Sanfilippo, avec deux essais cliniques en cours à Manchester. Son équipe a également été la première à démontrer le rôle de l'inflammasome dans la neurodégénérescence des maladies lysosomales..

Correction biochimique durable et amélioration des résultats neurologiques 36 mois post thérapie génique par cellules souches hématopoïétiques pour la maladie de Sanfilippo.

Brian Bigger^{1,2}, Jane Kinsella, Jane Potter, Karen Buckland, Stuart Ellison, Helena Lee, Heather Church, Rachel Searle, Yuko Ishikawa-Learmonth, Rebecca Holley, Claire Booth, Adrian Thrasher, Stewart Rust, Simon Jones, and Rob Wynn²

¹University of Edinburgh, Edinburgh, UK ; ²University of Manchester, Manchester, UK

La HSC-GT est une thérapie génique lentivirale *ex vivo* autologue visant à délivrer un N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH) fonctionnel chez les enfants atteints de la forme sévère de MPS IIIA.

Dans cet essai clinique de phase I/II, cinq patients âgés de moins de 2 ans ont subi un conditionnement myéloablatif puis ont reçu des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) autologues transduites *ex vivo* avec un vecteur lentiviral exprimant SGSH sous le promoteur myéloïde CD11b. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi de 36 mois après le traitement. Tous les patients ont présenté une prise de greffe dans les 52 jours suivant la transplantation, avec un total de 6 événements indésirables graves rapportés chez 3 des 5 patients.

Le traitement par HSC-GT des patients atteints de MPS IIIA a entraîné une prise de greffe rapide et durable, avec une activité SGSH supraphysiologique, une réduction de l'HS et une amélioration des résultats neurologiques chez les patients.

Le rôle de l'inflammasome et de l'inflammation systémique dans la progression neurologique de la maladie de Sanfilippo.

Brian Bigger, Helen Parker, Oriana Mandolfo, Rachel Searle University of Edinburgh, Edinburgh, UK ; University of Manchester, Manchester, UK

Les patients atteints de mucopolysaccharidose IIIA développent des troubles du comportement et un déclin cognitif, qui pourraient être la conséquence d'une neuroinflammation et d'une accumulation anormale de substrats.

Des rapports anecdotiques ont indiqué un déclin cognitif plus grave chez les patients atteints de MPS IIIA après leur guérison d'une infection, ce qui suggère que l'inflammation pourrait être un facteur potentiel de progression de la neuropathologie. Afin de vérifier si l'infection exacerbe la maladie, une étude *in vivo* a été menée dans laquelle des souris wild-type et des souris atteintes de MPS IIIA ont été exposées au mimétique viral poly(I:C). L'étude démontre que l'héparane sulfate anormal et d'autres composants de stockage secondaires stimulent la sécrétion d'interleukine-1 β , qui à son tour stimule la neuroinflammation et le déclin cognitif dans la mucopolysaccharidose IIIA.

Ce processus peut également être exacerbé par l'infection, mais il peut être limité par une intervention ciblée de l'IL1RA. Cela a donné lieu à plusieurs essais cliniques ultérieurs chez des patients atteints de la maladie de Sanfilippo, utilisant le médicament IL1RA anakinra hors AMM, et qui ont rencontré un certain succès.



Dre Anna Fournier

Elle est Principal Data Scientist au Swiss Data Science Center. Elle a dirigé un projet de repositionnement de médicaments basé sur le deep-learning, financé par la Fondation Sanfilippo Suisse. Son équipe a intégré des jeux de données biomédicales, qui ont servi de base à de nouvelles prédictions de médicaments-candidats pour le syndrome de Sanfilippo. Les candidats, ainsi qu'une interface ergonomique, ont été remis à la Fondation pour poursuivre les analyses.

Exploiter la puissance du deep learning pour repositionner des médicaments pour le traitement du syndrome de Sanfilippo.

Le syndrome de Sanfilippo est une maladie génétique rare et dévastatrice pour laquelle il n'existe aucun traitement approuvé. Afin de répondre à ce besoin urgent et non satisfait, cette étude présente une nouvelle stratégie axée sur le repositionnement des médicaments, qui consiste à identifier de nouvelles utilisations thérapeutiques pour des molécules existantes approuvées par la FDA. Elle introduit un cadre computationnel qui exploite les réseaux neuronaux graphiques (GNN) pour analyser des données biologiques complexes.

En modélisant les relations complexes entre les médicaments, les protéines et les maladies sous forme de graphe, notre modèle basé sur les GNN peut efficacement apprendre les représentations des caractéristiques et prédire de nouvelles interactions entre les médicaments et leurs cibles.

Cette méthode permet d'identifier les médicaments existants qui pourraient être repositionnés pour le syndrome de Sanfilippo, offrant ainsi une voie prometteuse, rentable et accélérée vers la découverte d'un traitement.



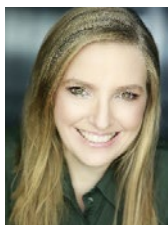
Prof Alessandro Fraldi

Il est professeur associé d'histologie au département de médecine clinique de l'Université de Naples « Federico II » et Principal Investigator au CEINGE-Advanced Biotechnology Franco Salvatore. Il s'intéresse de longue date aux mucopolysaccharidoses neuronopathiques, en particulier au syndrome de Sanfilippo. Ses recherches portent à la fois sur l'étude des mécanismes de la neurodégénérescence et sur le développement de stratégies thérapeutiques.

Cibler les protéines amyloïdes et la voie autophagique-lysosomale cérébrale dans le syndrome de Sanfilippo et d'autres MPS neuronopathiques.

Le dépôt cérébral de multiples protéines amyloïdes est un contributeur clé aux processus neurodégénératifs dans les MPS neuronopathiques. Le CLR01 est le composé principal des « pinces moléculaires », une classe de molécules qui agissent comme des inhibiteurs puissants et sûrs à large spectre de l'auto-assemblage anormal des protéines amyloïdes. L'étude a démontré que l'inhibition du dépôt amyloïde procure un soulagement prolongé et retarde considérablement l'apparition et la progression de la maladie, protégeant ainsi contre la neurodégénérescence dans un modèle murin de MPS-IIIA.

De plus, à l'aide d'échantillons cérébraux et de cultures neuronales provenant de souris MPS-IIIA, l'étude a démontré des données mécanistiques soutenant le concept selon lequel l'agrégation amyloïde affecte la voie autophagique-lysosomale, déclenchant ainsi un cercle vicieux qui amplifie les cascades neurodégénératives. Les résultats montrent que le ciblage des amyloïdes pourrait représenter une voie thérapeutique innovante pour la maladie de Sanfilippo et d'autres MPS, et révéler des mécanismes reliant l'agrégation amyloïde à l'homéostasie cérébrale médiée par l'ALP et à la neuroinflammation dans ces maladies.



Dre Nicole Maria Muschol, PD

Elle est pédiatre et spécialiste des maladies métaboliques au University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE). Elle est responsable de l'unité des maladies lysosomales et porte-parole de l'International Center for Lysosomal Disorders. Elle représente l'UKE en tant que professionnelle de santé au sein du Metab-ERN et participe activement à de nombreux essais cliniques nationaux et internationaux sur les maladies lysosomales (phases I-IV).

JR-441: une thérapie enzymatique substitutive intraveineuse pour administrer l'enzyme heparan-N-sulfatase au cerveau dans le traitement du syndrome de Sanfilippo de type A.

Le JR-441 est un médicament expérimental conçu pour traiter le déficit enzymatique sous-jacent du syndrome de Sanfilippo de type A afin d'atténuer la pathologie du système nerveux central (SNC) grâce à une pénétration dans le SNC par transcytose médiée par le récepteur de la transferrine.

Cette étude ouverte multicentrique de phase I/II, actuellement en cours, évalue la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité préliminaire du JR-441 chez des patients pédiatriques atteints de MPS IIIA confirmée. Les participants reçoivent des perfusions intraveineuses hebdomadaires de JR-441 et font l'objet d'évaluations complètes, notamment des biomarqueurs, de la fonction neurocognitive, du comportement adaptatif et de critères d'évaluation en neuroimagerie. La sécurité est évaluée par la surveillance des événements indésirables, les paramètres de laboratoire et les tests d'immunogénicité.

La configuration et l'état d'avancement de l'essai clinique seront présentés.

Traitement intracérébroventriculaire à long terme par Tralesinidase Alfa (TA) pour le syndrome de Sanfilippo de type B.

La tralesinidase alfa (TA) est une protéine de fusion recombinante composée d' α -N-acétylglucosaminidase humaine (NAGLU) liée à un peptide de l'insulin-like growth factor II (IGF-II) afin de faciliter l'absorption cellulaire médiée par les récepteurs.

Administrée par perfusion intracérébroventriculaire (ICV), la thérapie de remplacement enzymatique (ERT) par TA est conçue pour contourner la barrière hémato-encéphalique et acheminer l'enzyme directement vers le système nerveux central.

Dans le cadre d'un essai clinique ouvert de phase I/II, 22 patients pédiatriques âgés de 1 à <11 ans ont reçu des perfusions ICV hebdomadaires de 300 mg de TA-ERT pendant 48 semaines. Le traitement a entraîné une réduction rapide et durable des taux d'héparane sulfate (HS) et d'extrémité non réductrice (HS-NRE) dans le liquide céphalo-rachidien.

L'imagerie cérébrale a montré une stabilisation de la matière grise corticale et les évaluations cognitives à l'aide du test Bayley-III ont également montré une stabilisation chez les patients traités par rapport aux cohortes de l'histoire naturelle de la maladie. L'administration ICV de TA-ERT a conduit à une normalisation des biomarqueurs HS-NRE et à une stabilisation à long terme de la structure cérébrale et des fonctions cognitives.

Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique du TA-ERT administré par voie ICV chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo de type B.

Un essai clinique de phase III devrait débuter en 2026.



DORPHAN 

Dr Vincent Mutel

Il est expert en pharmacologie du système nerveux central et en développement de médicaments. Il est président exécutif de Dorphan SA, impliquée dans les traitements de la GM1-gangliosidose et de la Maladie de Morquio B, et CEO de GAOMA Therapeutics, qui développe de nouvelles petites molécules anti-inflammatoires pour les maladies neurodégénératives comme Alzheimer et Parkinson.

VRO073, une nouvelle molécule pour le traitement potentiel de la gangliosidose à GM1, à GM2 et de la maladie de Gaucher de type 3.

L'aloxistatine est un inhibiteur de la protéase à cystéine qui a démontré sa capacité à restaurer l'activité de certaines β -galactosidases mutées dans les fibroblastes de patients atteints de gangliosidose à GM1 et de la maladie de Morquio de type B (MPS IV) *in vitro*. En utilisant l'aloxistatine comme base, Dorphan a développé et breveté une nouvelle molécule appelée VRO073, beaucoup plus active que l'aloxistatine *in vitro*.

La VRO073 a considérablement restauré l'activité de la bêta-galactosidase déficiente et augmenté l'activité de la β -hexosaminidase A déficiente dans des fibroblastes isolés de patients atteints respectivement de gangliosidose à GM1 et de gangliosidose à GM2, traités pendant 6 jours *in vitro*.

Enfin, le VRO073 a permis d'augmenter de manière significative l'activité déficiente de la glucocérébrosidase dans une culture cellulaire de fibroblastes provenant de deux individus atteints de la maladie de Gaucher de type 3 (forme neurologique) et a montré une tendance d'activité dans une culture de fibroblastes provenant d'un patient atteint de la maladie de Gaucher de type 2.

Il semble que cette nouvelle molécule ait un effet pléiotropique, soit capable de restaurer les activités enzymatiques déficientes dans au moins trois maladies lysosomales indépendantes et puisse jouer un rôle important dans leur traitement chez l'homme.



DENALI
THERAPEUTICS

Dr Michael Ostland

Il est responsable du développement pour l'Europe chez Denali Therapeutics. Il travaille dans l'industrie biotechnologique depuis 26 ans. Il rejoint Denali Therapeutics en 2022 pour ouvrir un bureau à Zurich, axé sur le développement clinique du portefeuille MPS de Denali. Michael a été chef de projet pour le tividénofusp alfa de Denali, actuellement en examen par la FDA pour le traitement de la MPS II. Il dirige actuellement le projet DNL126 pour le syndrome de Sanfilippo type A.

Thérapies expérimentales pour le syndrome de Sanfilippo et les MPS apparentées: la plateforme Enzyme Transport Vehicle (ETV) de Denali Therapeutics et mises à jour cliniques.

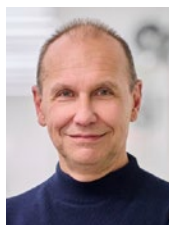
Denali Therapeutics s'engage à développer des traitements qui traitent à la fois les manifestations neurologiques et systémiques des maladies lysosomales en tirant parti de sa technologie exclusive Enzyme Transport Vehicle (ETV).

Le tividénofusp alfa (DNL310) et le DNL126 sont des protéines de fusion expérimentales conçues pour acheminer des enzymes thérapeutiques vers le cerveau et l'organisme.

Le DNL310, actuellement soumis à l'examen prioritaire de la FDA pour le traitement du syndrome de Hunter, consiste en une idursulfase fusionnée à la technologie ETV afin d'augmenter le passage des enzymes à travers la barrière hémato-encéphalique.

Le DNL126, actuellement à l'étude dans le syndrome de Sanfilippo de type A, fusionne deux enzymes N-sulfoglucosamine sulfohydrolase à la même plateforme, dans le but de traiter la pathologie de la maladie à la fois dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques.

En combinant une science innovante et un engagement significatif, Denali Therapeutics a pour objectif de faire progresser les traitements susceptibles d'améliorer les outcomes des personnes atteintes du syndrome de Sanfilippo et de troubles MPS associés.



Prof Alexey Pshezhetsky

Il est directeur scientifique du laboratoire de diagnostic en génétique médicale du CHU Sainte-Justine, directeur du laboratoire Elisa Linton de biologie lysosomale au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, et professeur adjoint au Département d'anatomie et de biologie cellulaire de l'Université McGill. Ses recherches portent sur la base moléculaire des maladies lysosomales et autres troubles métaboliques héréditaires, ainsi que sur la glycobiologie, la protéomique et la génomique fonctionnelle cellulaire.

Combinaison de la transplantation de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) et d'inhibiteurs de la cathepsine B pour le traitement de la maladie de Sanfilippo.

Shuxian Fan, Xuefang Pan, Charlotte Betus, Longguo Zhang, Jean-Sebastien Joyal and Alexey V. Pshezhetsky

CHU Ste-Justine Research Centre, University of Montreal, Canada

Le dysfonctionnement neuronal et la neurodégénérescence dans le SNC des patients atteints de la maladie de Sanfilippo (MPS III) et des modèles murins sont associés à l'accumulation d'agrégats protéiques mal repliés neurotoxiques, dont ceux de la β -amyloïde, et coïncident avec la surexpression de la cathepsine B (CTSB), une endopeptidase cystéine lysosomale impliquée dans le traitement amyloïdogène de la protéine précurseur amyloïde.

Cette étude a cherché à déterminer si l'association de l'inhibiteur irréversible de la CTSB perméable au cerveau E64 (Aloxistatin) et de la greffe de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) – une thérapie réduisant la réponse neuro-immune – pouvait prévenir le développement de la neuropathologie chez les souris MPS IIIC. Les souris ayant reçu une greffe de HSPC wild-type et un traitement chronique à l'E64 présentent une récupération complète des déficits comportementaux et mnésiques et une survie prolongée.

Ces résultats démontrent l'efficacité préclinique du traitement combiné et suggèrent que la CTSB pourrait devenir une nouvelle cible pharmacologique pour la MPS III.

Il est important de noter que l'E64 et ses analogues présentent une biodisponibilité orale et ont été approuvés pour des essais cliniques, ce qui pourrait simplifier leur translation.

Évaluation de la démyélinisation du système nerveux central dans la maladie de Sanfilippo par imagerie par tenseur de diffusion: une méthode non invasive pour évaluer la progression de la maladie et la réponse thérapeutique.

Erjun Zhang¹, Travis Moore¹, Patricia Dubot¹, Jill Wood², Gregory A. Lodygensky¹ and Alexey V. Pshezhetsky¹

¹CHU Ste-Justine Research Centre, University of Montreal, Canada ; ²Phoenix Nest Inc., Brooklyn NY, USA.

La démyélinisation sévère progressive est une caractéristique de la pathologie du SNC chez les patients humains atteints de MPS IIIC et chez les modèles murins de la maladie. Cette étude a cherché à déterminer si l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) pouvait être utilisée comme méthode non invasive pour révéler des biomarqueurs de démyélinisation et de lésions cérébrales prédictifs de la progression de la maladie et de la réponse à un traitement.

Les biomarqueurs DTI ont été évalués dans le cerveau de souris wild-type, MPS IIIC (HgsnatP304L) et MPS IIIA (Sgshmps3a), non traitées ou traitées avec un peptide anti-inflammatoire et neuroprotecteur, l'AVP6, afin d'étudier les effets du médicament sur les lésions de la matière grise et de la matière blanche.

Les résultats de la DTI ont été validés par l'analyse par immunofluorescence des niveaux de la Myelin Basic Protein dans des coupes coronales des mêmes cerveaux de souris après la réalisation de la DTI.

Dans l'ensemble, les résultats démontrent le rôle important des lésions de la substance blanche dans la physiopathologie de la MPS III.

Cette étude définit également des paramètres spécifiques et des régions cérébrales pour l'analyse DTI et suggère qu'elle pourrait devenir une méthode non invasive cruciale pour évaluer la progression de la maladie et la réponse thérapeutique.



Prof Stéphane Sizonenko, MD-PhD

Il est pédiatre spécialisé en développement et néonatalogie, avec un intérêt particulier pour les lésions cérébrales développementales entraînant des déficits fonctionnels chez l'enfant. À l'aide d'un modèle murin de la maladie de Sanfilippo, il a caractérisé la neuropathologie cérébrale, incluant les changements métaboliques et structuraux *in vivo* par résonance magnétique, ainsi que les effets d'un traitement par polysaccharides sulfatés marins pour réduire les lésions cérébrales.

Polysaccharides marins sulfatés de faible poids moléculaire : des molécules prometteuses pour prévenir la neurodégénérescence dans la mucopolysaccharidose IIIA ?

A5_3 est un composé hautement sulfaté de faible poids moléculaire dérivé du diabolican marin et doté de propriétés inhibitrices de l'héparanase. A5_3 a été testé dans un modèle de lignée cellulaire MPS IIIA, entraînant une dégradation limitée du HS intracellulaire. Ensuite, les effets des injections intrapéritonéales d'A5_3 ont été observés chez des souris MPS IIIA âgées de 4 à 12 semaines.

La spectroscopie par résonance magnétique 1H a révélé des déficits dans le métabolisme énergétique, l'intégrité des tissus et la neurotransmission à 4 et 12 semaines chez les souris MPS IIIA, avec des effets protecteurs partiels de l'A5_3.

L'imagerie par tenseur de diffusion *ex vivo* a montré des lésions microstructurelles de la substance blanche dans la MPS IIIA, avec des effets protecteurs notables de l'A5_3. Les évaluations de l'expression des protéines et des gènes ont montré des profils pro-inflammatoires et pro-apoptotiques chez les souris MPS IIIA, avec des effets bénéfiques de l'A5_3 contrecarrant la neuroinflammation.

Dans l'ensemble, le dérivé A5_3 a été bien toléré et s'est révélé efficace pour prévenir les défaillances du métabolisme cérébral et l'inflammation, ce qui a permis de préserver la microstructure cérébrale dans le contexte de la MPS IIIA.



Jill Wood

Elle a fondé en 2010 la Jonah's Just Begun-Foundation to Cure Sanfilippo. Elle a ensuite créé Phoenix Nest Inc, une entreprise biotech à but lucratif qui développe la recherche préclinique, des thérapies de remplacement enzymatique, des thérapies géniques et des études sur l'histoire naturelle de la maladie pour les syndromes de Sanfilippo de types C et D. Co-auteure de six articles scientifiques et régulièrement citée dans les médias, Jill Wood continue de soutenir activement la recherche et le plaidoyer pour les maladies rares.

Exploitation de la capture vidéo à distance dans les études sur l'histoire naturelle de la MPS IIIC et IIID : présentation de C-RARE pour la collecte de preuves empiriques en soutien à l'efficacité des traitements en essai clinique.

Jill Wood¹, Bernice Kuca², Paul Williams PsyD², Srikanth Singamsetty PhD¹

¹Phoenix Nest Inc, Brooklyn, NY, USA ; ²Freelance Consultant, USA.

Deux études observationnelles menées à l'université Columbia, portant sur la MPS IIID avec six participants sur deux ans (ALL-127), et au CHU de Lyon, en France, portant sur la MPS IIIC avec huit participants (JLK-447), ont exploré des moyens innovants de mesurer les changements dans la progression de la maladie qui sont significatifs pour les patients et les soignants. De nouvelles évaluations des outcomes cliniques axées sur les patients ont été élaborées à partir des commentaires des soignants, des recommandations de la FDA et des recherches antérieures.

Un prototype d'appareil de tomographie par cohérence optique (OCT) conçu pour être utilisé avec des patients non coopératifs a permis de capturer avec succès des images rétiniennes, fournissant ainsi des biomarqueurs précieux jusqu'alors inaccessibles. L'initiative C-RARE a lancé trois nouveaux questionnaires sur les outcomes rapportés par les patients, qui traitent spécifiquement des critères d'évaluation importants pour les patients et leurs familles.

En outre, un protocole vidéo englobant neuf activités de la vie quotidienne a été bien accueilli, les familles faisant preuve d'une forte adhésion et d'un engagement important. L'introduction d'une imagerie innovante et de questionnaires personnalisés a permis une collecte de données plus significative, capturant les aspects de la progression de la maladie qui importent le plus aux patients et aux soignants.



UT Southwestern
Medical Center

Dr Xin Chen

Il est assistant professeur au département de pédiatrie au UT Southwestern Medical Center. Ses recherches portent sur le développement de thérapies géniques AAV pour les troubles neurologiques, comme l'aspartylglucosaminurie, avec des résultats précliniques chez le rongeur soutenant l'évaluation clinique pour ces maladies. Il développe également des approches de thérapie génique pour d'autres troubles neurologiques, dont la MPS IIIC, dans le but de faciliter leur transposition chez les patients humains.

Thérapie génique pour la MPS IIIC avec le vecteur scAAV9/HGSNAT, JLK-247.

Xin Chen^{1}, Thomas Dong^{1*}, Merve Emecen Sanli¹, Anjala Jiji¹, Jina Oh¹, Xuefang Pan², Alexey V Pshezhetsky², Srikanth Singamsetty³, Jill Wood³, and Steven J. Gray¹*

¹UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA ; ²University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada ; ³Phoenix Nest Inc, Brooklyn, NY, USA ; *Co-first authors

Le scAAV9/HGSNAT (JLK-247) est une thérapie de remplacement génique évaluée pour le traitement de la MPS IIIC chez un modèle murin. Le vecteur a été administré par voie intrathécale à des souris mutantes *Hgsnat* P304L entre le 7^e et le 10^e jour après la naissance (administration précoce) ou au 150^e jour (administration tardive).

L'efficacité a été évaluée à l'aide de tests comportementaux, de tests d'activité enzymatique et d'analyses histopathologiques. La sécurité a été surveillée à l'aide de panels de toxicité sérique, de mesures du poids des organes et d'analyses de survie. L'administration précoce a entraîné une expression robuste et soutenue de l'ARNm *Hgsnat*, une restauration enzymatique partielle dans les organes clés, une amélioration significative du phénotype de rétention urinaire par rapport au traitement tardif et une amélioration de la survie. La reconnaissance altérée des objets nouveaux a été sauvée quel que soit l'âge de l'administration, et aucun effet indésirable sur le poids corporel ou la toxicologie sérique n'a été observé.

Ces résultats confirment que le JLK-247 est un candidat prometteur pour la thérapie génique de la MPS IIIC.

Des études toxicologiques GLP seront menées afin d'évaluer plus en détail le profil de sécurité du JLK-247 chez le rat et de soutenir l'avancement de cette thérapie expérimentale vers une application clinique.

Sponsors et Partenaires

NOUS TENONS À REMERCIER
CHALEUREUSEMENT NOS PARTENAIRES QUI
APPORTENT LEUR SOUTIEN FINANCIER À CET
ÉVÉNEMENT ET LE RENDENT POSSIBLE.



L'ÉVÉNEMENT SE DÉROULE À L'INTERCITYHOTEL GENEVA, IDÉALEMENT SITUÉ À PROXIMITÉ DE L'AÉROPORT ET DE LA GARE DE GENÈVE.

IntercityHotel Genève

Route de Meyrin 127
1219 Châtelaine, Suisse

COMMENT ACCÉDER AU CONGRÈS ?

Transports publics

- Tram 14 ou 18, arrêt Avanchets-Etang
- Bus 28, arrêt Etang Casa-Bamba

Service de navette gratuit toutes les 20 minutes

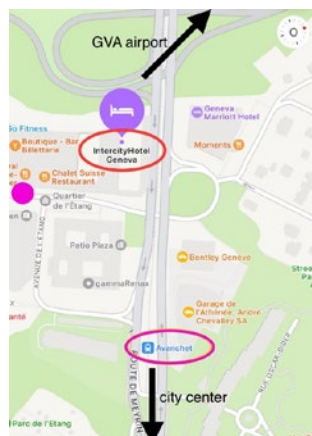
- Départ de l'aéroport vers l'hôtel, toutes les 20 minutes :
De 4h40 à 9h, puis de 10h à 18h40, et de 19h40 à 23h40.
- Départ de l'hôtel, niveau RI, vers l'aéroport, toutes les 20 minutes :
De 4h30 à 8h50, puis de 9h50 à 18h30, et de 19h30 à 23h30.

PARKING

Un parking est situé directement sous l'IntercityHotel.

Rouge: IntercityHotel Geneva

Rose: arrêts de bus et tram



Si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur la conférence, les activités de la Fondation, ou les projets de recherche que nous soutenons, n'hésitez pas à nous contacter :

Fondation Sanfilippo Suisse

1, rue de Rive – 1201 Genève

T +41 22 700 18 22

www.fondation-sanfilippo.ch

Personnes de contact :

Alexandra Spaethe, Directrice

alexandra.spaethe@fondation-sanfilippo.ch

Gaëlle Najand, Collaboratrice

gaelle.najand@fondation-sanfilippo.ch

Comité consultatif scientifique

Direction scientifique :

Dr Nicolas Lantz

nicolas.lantz@fondation-sanfilippo.ch

Membre du comité scientifique :

Dr Ron Hogg

ron.hogg@adcomplia.com

Consultants scientifiques :

Dre Andrea Dardis & Dr Alexander Alanine

Comité d'organisation

Dr Ron Hogg, consultant scientifique, responsable du programme et des speakers

Frédéric Morel, Président-Fondateur de Fondation Sanfilippo Suisse

Corinne Féry-von Arx, membre du Conseil de Fondation Sanfilippo Suisse

Dre Danielle Bertola Reymond, membre du Conseil de Fondation Sanfilippo Suisse

Anaïs di Nardo di Maio, membre du Conseil de Fondation Sanfilippo Suisse et représentante familles

Coordonnées bancaires de la Fondation Sanfilippo Suisse

Banque : UBS SA IBAN

CH56 0024 0240 6121 5300 N

Référence paiement : *Conférence Sanfilippo 2025*

Compte Postal :

CCP-10-185368-3

En scannant le code QR ci-dessous à partir de votre application bancaire suisse :





