

**fast**



ITALIA



FOUNDATION FOR  
ANGELMAN SYNDROME  
THERAPEUTICS

# Angelman Syndrome: Research and Therapeutics Scientific Symposium

14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> February 2025  
Hotel de la Ville, Monza



**Il Presidente e l'intero Consiglio Direttivo di FAST Italia vi danno il benvenuto**  
al primo simposio scientifico dal titolo: **Angelman Syndrome - Research and Therapeutics.**

Nella giornata mondiale dedicata alla Sindrome di Angelman, vogliamo celebrare i nostri "ragazzi" attraverso il messaggio di speranza che arriva dalla ricerca scientifica e dai promettenti risultati raggiunti negli ultimi anni.

Il nostro desiderio è far conoscere alle famiglie ogni aspetto della sindrome e condividere con loro lo stato di avanzamento della ricerca e degli approcci terapeutici oggi in corso perché la conoscenza è potere, la conoscenza è fondamentale per prendere decisioni libere e consapevoli per i nostri cari.

Un grande ringraziamento ai nostri relatori per il prezioso contributo che daranno in questi due giorni, ma soprattutto per la loro dedizione, per il loro lavoro e per la speranza che infondono nella nostra meravigliosa famiglia Angelman.

**The President and the entire Board of Directors of FAST Italia would like to extend a warm welcome** to the first scientific symposium entitled: **Angelman Syndrome: Research and Therapeutics.**

On International Angelman Day, we would like to celebrate our children through the message of hope that comes from scientific research and the promising results achieved in recent years.

Our mission is to make families aware of every aspect of the syndrome and to share with them the progress of research and therapeutic approaches currently underway because knowledge is power, knowledge is fundamental for making free and informed decisions for our loved ones.

A big thank you to our speakers for their precious contribution over these two days, especially for their dedication, for their work and for the hope they imbue in our wonderful Angelman family.



**Benedetta Sirtori**  
FAST ITALIA, Tesoriere



**Augusto Maggi**  
FAST ITALIA, Presidente



**Maria del Corno**  
FAST ITALIA, Vicepresidente



**Roberto Cattalano**  
FAST ITALIA, Consigliere



**Barbara Magno**  
FAST ITALIA, Consigliere



**Emanuela Tellaroli**  
FAST ITALIA, Consigliere

14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> February 2025  
Hotel de la Ville, Monza

# Angelman Syndrome: Research and Therapeutics Scientific Symposium

L'evento, rivolto alla comunità scientifica e alle famiglie, mira a sensibilizzare sulla Sindrome di Angelman, promuovere lo sviluppo di terapie e incentivare la ricerca in Italia.

Interverranno ricercatori internazionali, con l'obiettivo di accelerare i progressi tramite una collaborazione globale.

Negli ultimi 15 anni sono stati fatti grandi progressi nella conoscenza e nel trattamento della Sindrome di Angelman, grazie anche al supporto di **FAST GLOBAL**, l'ente non governativo che maggiormente ha finanziato la ricerca.

Sono iniziati trial clinici, anche in Italia.

Dal 2018, **FAST Italia** finanzia progetti di ricerca e supporto, aumentando la consapevolezza sulla sindrome.



HOTEL DE LA VILLE (Rete/Network)  
Inserire nome, cognome, indirizzo mail

Enter first name, last name, email address

CON IL PATROCINIO DI:



Friday, February 14<sup>th</sup>

8:00 AM – 6:00 PM

## Day 1 Agenda

8.00 AM	Registration	
8.45 AM	Opening Remarks	<b>Dr. Benedetta Sirtori</b> Fast Italia
	<b>Current state on treatment developments for Angelman syndrome</b>	<b>Chair: Cristina Alberini</b>
9.00/9.40 AM	Update on Angelman syndrome ASO trials Entering phase 3	<b>Lynne M. Bird</b> MD Clinical Genetics/Dysmorphology, Professor of Clinical Pediatrics, University of California, San Diego Rady Children's Hospital San Diego
9.40/10.20 AM	FAST's roadmap to a cure	<b>Allyson Berent</b> DVM, DACVIM, Chief Science Officer Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics, Chief Development Officer, AS2 Bio, Co-Director Angelman Syndrome Biomarker and Outcome Measure Consortium, Director Interventional Endoscopy, Animal Medical Center, NYC
10.20/10.50 AM	Coffee Break	
10.50/11.30 AM	Angelman syndrome biorepository: a chance to collect samples for researchers, from cellular studies to future treatments	<b>Stefano D'Arrigo</b> SSD Sindromi Genetiche con disabilità intellettiva e disturbi dello spettro autistico Centro Fondazione Mariani per lo studio disordini del neurosviluppo Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C.Besta
11.30/12.10 PM	Update on gene therapy programs: AAV and ex-vivo gene therapy	<b>Jennifer Panagoulas</b> RAC, Chief Operating Officer, AS2 Bio, Inc.
12.10/1.50 PM	Lunch	
	<b>Advancement on basic and translational research on Angelman syndrome</b>	<b>Chair: Monica Miozzo</b>
1.50/2.30 PM	From bench to bedside: targeting IGF2/CIM6P receptor to develop novel treatments for Angelman syndrome and other neurodevelopmental disorders	<b>Cristina Alberini</b> PhD, LP Julius Silver, Roslyn S. Silver & Enid Silver Winslow Professor Center for Neural Science
2.30/3.10 PM	Multi-target AAV-genome editor vectors for Angelman syndrome efficiently disrupt Ube3a-ATS	<b>Mark J. Zylka</b> Ph.D. W.R. Kenan, Jr. Distinguished Professor Director, UNC Neuroscience Center Dept. of Cell Biology & Physiology
3.10/3.50 PM	Discovery and Targeting of UBE3A Substrates	<b>Seth S. Margolis</b> Associate Professor, Department of Biological Chemistry Department of Neuroscience School of Medicine Johns Hopkins University
3.50/4.30 PM	Coffee Break	
4.30 /5.10 PM	Non-viral gene Editing for AS: update and progress	<b>Allyson Berent (in person)</b> <b>Jiang Yong Hui Jiang (virtual)</b> MD, PhD. Professor of Genetics, Neuroscience, Pediatrics, and OB/Gyn & Reproductive Sciences Vice Chair, Department of Genetics, Chief of Medical Genetics Yale University School of Medicine
5.10 /6.00 PM	In vitro models for Angelman Syndrome: differentiation and characterization of cortical neurons from patients' iPSCells	<b>Barbara Monti</b> PhD, Full professor of Physiology, Head of Department of Pharmacy and Biotechnology (FaBIT), Alma Mater Studiorum - University of Bologna

Saturday, February 15<sup>th</sup>  
8:30 AM – 12:30 PM

## Day 2 Agenda

8.30 AM Registration

8.45 AM Opening Remarks

**Dr. Carlo Maria Teruzzi**

### Towards phase 3 trials

**Chair: Stefano D'Arrigo**

9.00/9.45 AM

Overview of clinical trials in Angelman syndrome, describe the clinicals trials experience over the past three years, and recommendations for families considering participating in clinical trials.

**Elizabeth Berry Kravis**  
MD PhD, Professor, Departments of Pediatrics,  
Neurological Sciences, Anatomy and Cell Biology  
Director, RUSH Pediatric Neurosciences F.A.S.T. Center for  
Translational Research

9.45/10.30 AM

Halos: ION582 Angelman Syndrome Program Update  
Design of the Pivotal Phase 3 REVEAL Study of ION582

**Lynne M. Bird / Dr. Roberta Battini**

**Rob Komorowski** (virtual)  
PhD Ionis Pharmaceuticals

10.30/11.00 AM

Coffee Break

11.00/11.45 AM

A GTX-102 Clinical Development Update: Results from the Phase 1/2 Open-label Study and an Overview of the Pivotal Phase 3 Study

**Vamshi Rao**  
MD Sr. Director, Medical Affairs Neurology, Ultragenyx

11.45 AM

**Q&A Session**

12.30 PM

Lunch with families (Registered guests only)

## A

### Abilitazione all'uso di nuovi farmaci (IND)

Esperimenti di ricerca condotti su animali e cellule per studiare la sicurezza, la tossicologia, la farmacologia e il metabolismo dei farmaci di una potenziale terapia. Questi studi sono richiesti dalle organizzazioni regolatorie, come la FDA, per aiutare a definire le proprietà, la dose e ridurre i rischi di potenziali terapie prima che queste vengano somministrate agli esseri umani in una sperimentazione clinica.

### Acido Gamma-Aminobutirrico (GABA)

Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio del cervello, fondamentale per regolare l'attività neuronale. La sua funzione principale è ridurre l'eccessiva attivazione dei neuroni, prevenendo la sovrastimolazione che può causare condizioni come ansia, stress o crisi convulsive.

### Acido Ribonucleico (RNA)

L'RNA è una molecola che copia e traduce le informazioni genetiche contenute nel DNA in proteine. A differenza del DNA, è solitamente a singolo filamento e svolge un ruolo fondamentale nel trasporto delle istruzioni genetiche dai geni ai ribosomi, i "macchinari" cellulari che producono le proteine. È composto da quattro basi chimiche: adenina (A), guanina (G), uracile (U) e citosina (C).

### Allele

Versione di un gene che ereditiamo da ciascun genitore. Ogni individuo ha due alleli per ogni gene.

### Amministrazione degli Alimenti e dei Farmaci (FDA)

Agenzia governativa degli Stati Uniti responsabile della tutela della salute pubblica. Garantisce la sicurezza, l'efficacia e il controllo di farmaci per uso umano e veterinario, terapie biologiche (come quelle cellulari e geniche), dispositivi medici, alimenti, cosmetici e altri prodotti regolamentati.

## B

### Barriera Emato-Encefalica (BBB)

La barriera emato-encefalica è una struttura composta da cellule strettamente unite che separano il sangue dal tessuto cerebrale, agendo come un filtro altamente selettivo. Questo strato protegge il cervello da sostanze nocive, come tossine, virus, batteri e altre molecole potenzialmente pericolose, limitandone l'accesso al sistema nervoso centrale. Allo stesso tempo, la BBB permette il passaggio di sostanze essenziali per il funzionamento del cervello, come ossigeno, glucosio e alcuni ormoni. La barriera svolge un ruolo cruciale nel mantenere l'equilibrio chimico del cervello (omeostasi), necessario per il suo corretto funzionamento. Tuttavia, questa protezione rappresenta anche una sfida per le terapie farmacologiche, poiché molte molecole terapeutiche, in particolare quelle di grandi dimensioni, non riescono ad attraversarla facilmente. Per superare questo ostacolo, alcune terapie avanzate utilizzano tecniche speciali, come vettori virali o modifiche chimiche, per trasportare farmaci o geni direttamente al cervello.

### Biomarcatore

Un biomarcatore (marcatore biologico) è un indicatore misurabile nel corpo che aiuta a rilevare una malattia o a verificare l'efficacia di una terapia. Nella AS, esempi di biomarcatori possono includere variazioni nell'attività cerebrale (come cambiamenti nell'EEG) o nei livelli di alcune proteine nel liquido cerebrospinale (CSF), come l'UBE3A. Per essere utilizzato negli studi clinici, un biomarcatore deve essere affidabile, legato a specifici sintomi o alla risposta a una terapia, e funzionare in diverse persone con la stessa condizione. I biomarcatori validati possono fornire dati oggettivi sull'efficacia di un trattamento.

## C

### Cellule Staminali Pluripotenti Indotte (iPSC)

Le iPSC sono cellule derivate da cellule mature del corpo, come quelle della pelle o del sangue, che vengono riprogrammate per tornare a uno stato giovane e pluripotente. Questo consente loro di svilupparsi in diverse linee cellulari, come i neuroni, rendendole strumenti preziosi per testare terapie e condurre ricerche sulle malattie.

### Comitato Consultivo Scientifico (SAB)

Un gruppo di esperti volontari, composto da scienziati e medici, che supporta la FAST. Il SAB valuta sovvenzioni, fornisce consulenza su nuove idee scientifiche e promuove programmi di ricerca nel mondo accademico e industriale per accelerare i progressi nella sindrome di Angelman.

### Consegna

Il processo con cui una terapia viene trasportata al sistema nervoso centrale. La somministrazione include sia la via di accesso (ad esempio, cervello, midollo spinale, vasi sanguigni o midollo osseo) sia il metodo utilizzato per raggiungere la destinazione, come vettori virali, cellule staminali del midollo osseo o complessi proteina-RNA (RNP).

### Consiglio Internazionale di Ricerca sulla Sindrome di Angelman (INSYNC)

Un consiglio composto da esperti internazionali, sia interni che esterni all'ecosistema della sindrome di Angelman, con l'obiettivo di accelerare lo sviluppo di farmaci per questa condizione. INSYNC promuove l'identificazione di nuove strade di ricerca, riduce i rischi legati alle piattaforme terapeutiche emergenti e incoraggia collaborazioni nel campo dei disturbi neurogenetici.

### CRISPRa o attivazione CRISPR

Una tecnologia di modulazione genica che utilizza una variante della proteina Cas9, modificata per non tagliare il DNA. Questa proteina si lega alla regione genomica bersaglio con precisione, esercitando un controllo trascrizionale diretto guidato dall'RNA. L'obiettivo è regolare l'espressione di un gene specifico, ad esempio attivandolo senza modificarne la sequenza.

## D Difetto del Centro di Imprinting (ICD)

Un genotipo (vedi) della SA causato da un'anomalia nel processo di imprinting (vedi), dovuta a un errore casuale o a una delezione nel centro di imprinting. Questo difetto porta al silenziamento di entrambe le copie del gene UBE3A, materna e paterna, impedendo la produzione della proteina UBE3A nei neuroni.

### Distonia

Disturbo neurologico del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari involontarie che provocano movimenti ripetitivi, torsioni o l'assunzione di posture anomale, spesso causando disagio o limitazioni funzionali.

### Disturbi del Neurosviluppo (NDD)

Un insieme di condizioni che derivano da differenze o anomalie nello sviluppo del cervello. Questi disturbi possono influire su linguaggio, emozioni, comportamento, apprendimento, memoria, funzione motoria e altre capacità cognitive o fisiche.

### DNA (acido desossiribonucleico)

La molecola che contiene le informazioni genetiche necessarie per la crescita, lo sviluppo e il funzionamento di un organismo. È composto da quattro basi chimiche: adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G). Queste basi formano il "codice" genetico, con sequenze specifiche che costituiscono i geni, che a loro volta forniscono istruzioni per produrre proteine. Il DNA è organizzato in due filamenti che si intrecciano a formare una doppia elica. Il DNA si trova nel nucleo delle cellule e nei mitocondri.

## E Endpoint

Misure quantitative o qualitative utilizzate negli studi clinici per valutare i sintomi di una condizione. Possono includere aspetti come la comunicazione, il sonno, i comportamenti o la funzione motoria, fornendo indicatori chiave sull'efficacia di una terapia.

### Eredità Materna

Tratti genetici, varianti o cromosomi ereditati dalla madre. UBE3A è espresso solo dalla copia materna del cromosoma 15 nei neuroni e la copia paterna è silenziata tramite il processo dell'imprinting che utilizza l'UBE3A-ATS.

### Eredità Paterna

Tratti genetici, varianti o cromosomi ereditati dal padre. L'UBE3A è espresso solo dalla copia materna nei neuroni e la copia paterna è silenziata a causa dell'UBE3A-ATS.

## F Fattore di Trascrizione Artificiale

Approccio terapeutico che utilizza proteine progettate per regolare in modo mirato l'espressione genica. Queste proteine si legano a sequenze specifiche del DNA e possono attivare o bloccare l'espressione di geni bersaglio. Un esempio sono le ATF-Zinc fingers, piccole proteine stabilizzate da ioni di zinco caratterizzate da strutture simili a dita-Finger-) in grado di legarsi all'UBE3A-ATS e impedire il silenziamento dell'allele UBE3A paterno, fisiologicamente silenziato dall'imprinting (vedi).

### Fattore Neurotrofico Derivato dal Cervello (BDNF)

È una proteina essenziale per il corretto funzionamento delle sinapsi, le connessioni tra i neuroni che permettono la comunicazione all'interno del cervello. Svolge un ruolo cruciale nei processi di apprendimento e memoria, poiché contribuisce a rafforzare le connessioni sinaptiche e a favorire la plasticità cerebrale, cioè la capacità del cervello di adattarsi e rispondere agli stimoli. Nella SA, i livelli di BDNF sono ridotti, influenzando negativamente queste funzioni fondamentali. Il BDNF esercita i suoi effetti legandosi a specifici recettori presenti sulla superficie dei neuroni, in particolare il recettore TrkB (Tropomyosin receptor kinase B). Questo legame attiva una serie di segnali intracellulari che promuovono la sopravvivenza, la crescita e la funzione delle cellule nervose. Il sistema BDNF-TrkB è considerato un importante bersaglio terapeutico nella SA, in quanto il suo potenziamento potrebbe aiutare a compensare i deficit sinaptici causati dalla ridotta espressione del gene UBE3A.

### Fenotipo

Le caratteristiche osservabili di un individuo derivanti dal suo genotipo. Nella SA il fenotipo comprende la capacità di camminare, parlare, dormire, avere crisi epilettiche, e le caratteristiche fisiche.

### Fluido Cerebrospinale (CSF)

Noto anche come liquor, è un liquido incolore che circonda il cervello e il midollo spinale, fornendo protezione, nutrimento e rimozione dei rifiuti metabolici. Questo fluido è prodotto principalmente da cellule specializzate, chiamate cellule ependimali, che rivestono i vasi sanguigni del plesso corioideo all'interno dei ventricoli del cervello. Il CSF svolge diverse funzioni essenziali: protezione meccanica, nutrizione delle cellule nervose; rimozione di scarti. Il CSF viene continuamente prodotto, circola nell'organismo e viene riassorbito. Nella SA e di altre malattie neurologiche, il liquor viene spesso analizzato per individuare biomarcatori (come livelli di specifiche proteine, ad esempio UBE3A) utili nella diagnosi e nel monitoraggio della risposta terapeutica.

### Gene

Un segmento di DNA che contiene le istruzioni per produrre una specifica proteina. Alterazioni nei geni, come la loro mancanza o errori nella sequenza, possono causare la produzione di proteine non funzionanti o assenti, con possibili conseguenze per la salute. L'uomo ha circa 22.000 geni.

### Gene Ubiquitina Protein-Ligasi E3 (UBE3A)

Il gene UBE3A codifica per la proteina UBE3A nell'uomo. Si trova sul cromosoma 15 (regione 15q11.2-13.1) ed è solitamente espresso da entrambe le copie, materna e paterna, in tutto l'organismo. Nei neuroni, però, viene espressa solo la copia materna a causa del fenomeno dell'imprinting, dove l'UBE3A-ATS silenzia la copia paterna.

### Gene Ubiquitina Protein-Ligasi E3 (Ube3a) nei roditori

Il gene Ube3a codifica per la proteina Ube3a nei roditori. È espresso da entrambe le copie, materna e paterna, in tutto il corpo, ma nei neuroni solo la copia materna è attiva. Anche qui l'imprinting, mediato dall'Ube3a-ATS, silenzia la copia paterna.

### Genoma

L'insieme completo del materiale genetico di un organismo, che include tutti i geni e le sequenze non codificanti. Funziona come un progetto genetico che guida la crescita, lo sviluppo, il funzionamento e la riproduzione dell'organismo. Il genoma è codificato nel DNA, contenuto nel nucleo delle cellule.

### Genotipo

Il genotipo rappresenta la combinazione specifica di geni o varianti genetiche che un organismo possiede. Nella sindrome di Angelman (SA), sono stati identificati cinque genotipi principali: delezione, mutazione, disomia uniparentale (UPD), difetto del centro di imprinting (ICD) e mosaico.

### Impressione clinica globale (CGI)

Una scala, in genere compilata da un operatore sanitario esperto, che fornisce una valutazione della gravità complessiva della malattia, del miglioramento e della risposta al trattamento.

### Imprinting

Processo attraverso il quale è attiva solo una copia di un gene in un individuo, a seconda che il gene sia stato ereditato dalla madre o dal padre. La copia dell'altro genitore, detta imprinted, viene spenta o "silenzata".

### Interferenza dell'RNA (RNAi)

Un processo naturale delle cellule che regola l'espressione genica. L'RNAi avviene quando piccole molecole di RNA, chiamate RNA interferenti, si legano a specifici RNA messaggeri (mRNA), impedendo la traduzione in proteine e riducendo così l'espressione di un determinato gene.

### Metilazione

La metilazione è una modifica chimica del DNA che può influenzare l'espressione genica. Il test di metilazione è un test diagnostico nella SA usato per determinare se UBE3A è anormalmente metilato. I test di metilazione possono rilevare i genotipi di delezione, UPD (disomia uniparentale: due copie del cromosoma 15 paterne) e ICD (difetti del centro di regolazione dell'imprinting). Il genotipo della mutazione non viene identificato dai test di metilazione.

## MiRNA

Un approccio terapeutico che utilizza piccoli frammenti di RNA, chiamati micro-RNA, progettati per legarsi all'UBE3A-ATS. Questi MiRNA vengono somministrati al cervello tramite un virus adeno-associato (AAV), con l'obiettivo di attivare la copia paterna silenziata del gene UBE3A nei neuroni, ripristinando la funzione genica.

## Misura dell'Abilità Comunicativa Riferita dall'Osservatore (ORCA)

Una misura di esito riportata dai caregiver che valuta la comunicazione in tre aree principali: espressiva, ricettiva e pragmatica. Sviluppata dalla FAST in collaborazione con la Duke University per la SA, è attualmente in fase di estensione per altre 14 malattie del neurosviluppo rare. L'ORCA è utilizzata in tutti gli studi clinici attivi sulla SA ed è il primo endpoint convalidato creato specificamente per questa popolazione.

## Misure di Esito

Strumenti o test utilizzati per valutare l'efficacia di un trattamento o intervento. Questi parametri vengono misurati prima dell'inizio della terapia per stabilire un punto di riferimento, e nuovamente dopo il trattamento per determinare i cambiamenti ottenuti. Le misure di esito aiutano a comprendere se un intervento ha avuto un impatto significativo sui sintomi o sullo stato generale del paziente.

## Modello di Topo (Topo SA)

Il topo è il modello mammifero più utilizzato per studiare le malattie umane, inclusa la SA. Diversi modelli murini di AS replicano sintomi chiave della condizione, come disturbi dell'equilibrio, ansia, difficoltà di apprendimento e memoria, disfunzioni motorie, maggiore vulnerabilità alle crisi epilettiche e anomalie dell'EEG. Questi modelli sono fondamentali per testare terapie e comprendere i meccanismi della malattia.

## Modifica Genica

Tecnologia che permette di alterare parti del genoma, intervenendo sia sul DNA che sull'RNA. Può essere utilizzata per simulare disturbi genetici, correggerne alcuni o introdurre modifiche specifiche. Gli interventi includono la rimozione, l'inserimento o la sostituzione di sequenze genetiche, con l'obiettivo di studiare o trattare malattie genetiche.

## Novità

Un'innovazione o scoperta unica nel campo della ricerca, come un nuovo metodo di somministrazione, un approccio terapeutico o una tecnologia avanzata.

## Obiettivi a valle

Un approccio terapeutico nella sindrome di Angelman che mira a correggere i meccanismi alterati causati dalla mancanza o dal malfunzionamento della proteina UBE3A. Si concentra su vie molecolari e proteine effettori che possono ripristinare le funzioni cellulari compromesse.

## Oligonucleotidi Antisenso (ASO)

Molecole di DNA o RNA che sbloccano il silenziamento del gene UBE3A paterno, attivandone l'espressione. L'approccio terapeutico mediante ASO utilizza molecole modificate che si legano all'RNA dell'UBE3A-ATS (trascritto antisense dell'UBE3A) dell'allele di UBE3A paterno che è silenziato (non attivo) tramite meccanismo dell'imprinting (vedi).

## Organoidi

Culture tridimensionali auto-organizzate derivate da cellule staminali, progettate per replicare gran parte della struttura e della funzione di un organo. Gli organoidi sono strumenti fondamentali per studiare malattie e testare terapie. Nel caso della SA, sono stati sviluppati organoidi corticali cerebrali specifici per ciascun genotipo, permettendo una ricerca mirata e personalizzata.

## Piccola Molecola

Un composto con un basso peso molecolare, abbastanza piccolo da attraversare facilmente le membrane cellulari, penetrare nei tessuti e interagire con bersagli biologici specifici. Nella SA, piccole molecole potrebbero essere sviluppate come farmaci per modulare vie biochimiche alterate, attivare o inibire proteine specifiche, o influenzare processi cellulari nei neuroni. Questi bersagli possono includere proteine, DNA, RNA o trascritti antisense (ATS).

## Pilastro 1

Pilastro della roadmap strategica di FAST che si concentra sulla sostituzione della copia materna mancante o non funzionale del gene o della proteina UBE3A nei neuroni del cervello. Questo include piattaforme terapeutiche come AAV-GT, HSC-GT, ERT, ecc.

## Pilastro 2

Pilastro della roadmap strategica di FAST che si concentra sull'attivazione della copia silenziosa del gene paterno UBE3A nel cervello. Questo include approcci terapeutici come ASO, CRISPR, ATF-ZF, miRNA, ecc.

### Pilastro 3

Pilastro della roadmap strategica di FAST che si concentra su diverse vie molecolari e proteine impattate dalla proteina UBE3A mancante. Questi farmaci mirano generalmente a migliorare la comunicazione dei neuroni alla sinapsi (giunzione tra due neuroni) e sono spesso indicati come bersagli a valle.

### Pilastro 4

Pilastro della roadmap strategica di FAST che si concentra sul lavoro di supporto agli strumenti di ricerca necessari, agli sviluppi clinici e agli sforzi della comunità per prepararsi agli studi clinici AS e alle approvazioni dei farmaci. Ciò include lo sviluppo di centri di formazione per la sperimentazione clinica, le attività di screening dei neonati, l'avanzamento degli endpoint e dei biomarcatori (A-BOM) e la promozione di politiche e visibilità a livello globale.

### Proteina E3 Ubiquitina-Ligasi (UBE3A)

UBE3A è la proteina codificata dal gene UBE3A, fondamentale per il normale funzionamento cellulare. La sua assenza o perdita di funzione è la causa principale della SA. UBE3A svolge diverse funzioni, tra cui il ruolo di enzima che identifica e indirizza proteine danneggiate o non necessarie verso il processo di degradazione cellulare.

### Proteina E3 Ubiquitina-Ligasi (Ube3a) nei roditori

È la proteina codificata dal gene Ube3a nei roditori, con funzioni molto simili alla proteina UBE3A umana. Questa conservazione funzionale tra uomo e roditore permette ai ricercatori di utilizzare modelli animali della AS per studiare la malattia e testare l'efficacia di potenziali terapie.

### Registro Globale della Sindrome di Angelman (GASR)

Una piattaforma che raccoglie dati forniti dai caregiver per aiutare a comprendere meglio l'impatto della SA. Questi dati supportano le aziende farmaceutiche e i ricercatori nello sviluppo di terapie mirate, fornendo una visione chiara delle esigenze dei pazienti. I dati sono forniti da coloro che conoscono meglio i pazienti: i caregiver.

### Ricerca Traslazionale

Un processo che trasforma le scoperte fatte in laboratorio, clinica e comunità in interventi pratici, come terapie, tecnologie o politiche, per migliorare la salute e il benessere degli individui.

### Ripetizioni brevi palindromiche intercalate regolarmente (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR)

Tecnologia di editing genico che utilizza un RNA guida (gRNA) per identificare una sequenza specifica di DNA o RNA, guidando un enzima (nucleasi) per tagliarla e modificarla. Per la SA, CRISPR potrebbe attivare il gene UBE3A paterno o correggere mutazioni genetiche, un processo noto come editing delle basi.

### Salvataggio

Tecnica o approccio sperimentale utilizzato per ripristinare o migliorare una funzione biologica o un fenotipo alterato in un modello genetico o di malattia. Il salvataggio è spesso impiegato per testare strategie terapeutiche volte a correggere difetti specifici.

### Sinapsi

La sinapsi è la giunzione tra due neuroni o tra un neurone e una cellula muscolare, dove avviene la trasmissione degli impulsi nervosi. Nella SA, il funzionamento delle sinapsi è alterato, influenzando la comunicazione neuronale e contribuendo ai sintomi della malattia.

### Sindrome di Angelman (AS)

Malattia genetica rara del neurosviluppo che colpisce circa 1 persona su 15.000, ovvero circa 500.000 individui in tutto il mondo. È causata dalla perdita di funzione del gene UBE3A sull'allele materno, situato nella regione 15q11.2-13.1 del cromosoma 15.

### Sistema nervoso centrale (SNC)

Il SNC comprende il cervello e il midollo spinale.

### Studio clinico

Uno studio clinico è una ricerca prospettica condotta su partecipanti umani per rispondere a specifiche domande mediche. Include studi interventistici, che valutano sicurezza, efficacia ed effetti collaterali di farmaci o trattamenti, e studi osservazionali, che analizzano l'evoluzione di una condizione nel tempo (come negli studi di storia naturale [NHS]).

### Studio Clinico Osservazionale

Un tipo di studio clinico in cui i partecipanti sono monitorati e valutati senza interventi terapeutici attivi, come farmaci o trattamenti. Questi studi raccolgono dati biomedici o sanitari attraverso l'osservazione, ad esempio nello studio di storia naturale.

### Studio Pre-clinico

Ricerca condotta per valutare l'efficacia, la sicurezza e il funzionamento di un potenziale approccio terapeutico prima della sua sperimentazione clinica sugli esseri umani. Questi studi si svolgono su modelli cellulari o animali per raccogliere dati preliminari.

### Studio di Storia Naturale (NHS)

Uno studio clinico osservazionale progettato per valutare in modo prospettico e longitudinale bambini e adulti affetti dalla sindrome di Angelman. Vengono utilizzate misure di esito, osservate dai ricercatori e riferite dai genitori, per raccogliere dati utili a futuri studi clinici. Comprendere come la malattia progredisce naturalmente, senza interventi terapeutici, aiuta a stabilire un riferimento per valutare l'efficacia delle terapie e identificare potenziali cambiamenti nello sviluppo.

### Trascrizione antisense della proteina ligasi E3 Ubiquitina (UBE3A-ATS)

Un lungo RNA non codificante che, negli esseri umani, silenzia l'espressione della copia paterna del gene UBE3A nei neuroni, impedendone la funzione.

### Trascritto antisense della proteina ligasi E3 Ubiquitina (Ube3a-ATS) del topo

Un lungo RNA non codificante che, nei modelli murini, blocca l'espressione della copia paterna del gene Ube3a nei neuroni.

### Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT)

Un approccio terapeutico che prevede la somministrazione di una versione funzionante della proteina UBE3A per compensare la sua assenza o il suo malfunzionamento nel cervello, con l'obiettivo di ripristinare le normali funzioni cellulari.

### Terapia Genica (GT)

Un approccio terapeutico che consiste nell'introdurre, modificare o sostituire geni specifici all'interno delle cellule bersaglio per correggere o compensare condizioni genetiche causate dall'assenza o dalla perdita di funzione di un gene.

### Terapia Genica con Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC-GT)

Un approccio terapeutico che prevede il prelievo delle cellule staminali del midollo osseo di un individuo, la loro modifica ex vivo (fuori dal corpo) per inserire una copia funzionale del gene UBE3A, e il reinserimento nel corpo. Una volta reintrodotte, queste cellule ripopolano il midollo osseo e rilasciano costantemente la proteina UBE3A. Attraversando la barriera emato-encefalica (BBB), si trasformano in microglia nel cervello e distribuiscono la proteina UBE3A ai neuroni, permettendone l'assorbimento e l'utilizzo.

### Upregolare

Un processo biologico in cui viene aumentata l'espressione o l'attività di un gene o di una proteina, spesso in risposta a stimoli o condizioni specifiche.

### Vettore

Un sistema utilizzato per trasportare agenti terapeutici, come geni, vaccini o farmaci, fino alla loro destinazione all'interno del corpo. Tra i vettori più comuni vi sono i virus adeno-associati (AAV) e i vettori lentivirali, usati nelle terapie geniche per trasferire materiale genetico nelle cellule bersaglio.

### Virus Adeno-Associato - Terapia Genica (AAV-GT)

Approccio terapeutico che utilizza il virus innocuo Adeno-Associated Virus (AAV) per portare una copia sana del gene UBE3A nel cervello, somministrandola nel liquido cerebrospinale (CSF) che circonda il cervello e il midollo spinale. Questo permette al gene di raggiungere i neuroni, cellule fondamentali del sistema nervoso, e sostituire la copia mancante o non funzionante del gene.

### Wildtype (WT)

In modelli animali, il termine "wildtype" si riferisce a un organismo con un genotipo privo di mutazioni genetiche. Il fenotipo di un animale WT rappresenta il funzionamento "normale" ed è utilizzato come riferimento per confronti con modelli che presentano mutazioni genetiche, come quelli della sindrome di Angelman (SA).

Con il contributo di:

ultragenyx

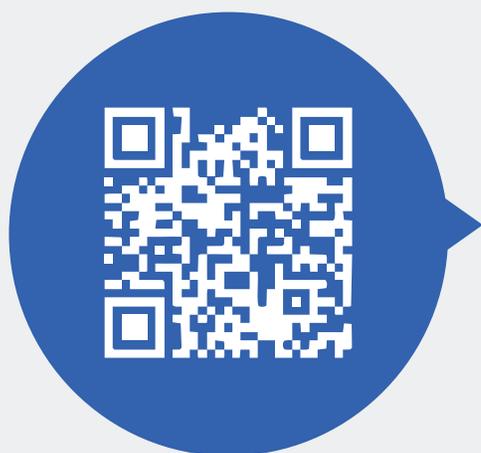
IONIS<sup>®</sup>

 **OLIMPIA**  

---

**SPLENDID**  
HOME OF COMFORT

**Per creare  
nuove opportunità,  
informazione e comprensione**



**Scan me**

## **Iscriviti al registro internazionale della **Sindrome di Angelman****

**Il Global Angelman Syndrome Registry** è un progetto ideato per le persone a cui è stata diagnosticata la sindrome di Angelman e per coloro che lavorano alla ricerca e alle cure.

Il nostro obiettivo è quello di centralizzare le informazioni e rispondere all'esigenza di un insieme significativo di dati globali sugli individui a cui è stata diagnosticata la sindrome.

# Notes:

# Notes:

[www.cureangelman.it](http://www.cureangelman.it)

