



## 开发神经元蜡样脂褐质沉着症 (NCL) (通常称为Batten病) 新疗法

### BATCure执行摘要



### 项目成果

在研究罕见疾病的治疗方案的过程中，任何潜在的治疗方法必须由最高质量的科学来驱动，Batten病也不例外。BATCure以这种方式工作 - 将具有专业知识和技能的人才组合在一起，为一系列复杂疾病提供新颖的综合战略方法。

“我真的很喜欢与来自欧洲各地的、致力于开发Batten疾病治疗方法的各地顶尖研究人员合作。我在项目中的职责是提供财务、合同和行政方面的支持，并确保所有科研成果及时交付与汇报。我觉得这个项目的进展无疑是显著的”。

Evghenia Scripnic, 欧洲项目经理

不断的有年轻的科学家加入并参与了稀有疾病的研究。其中一个亮点是举办两年一度的国际科学会议NCL2018。

“在常规会议期间和国际会议上，研究人员体现出来的合作精神、辩证的讨论和思想之间的碰撞非常的震撼以及鼓舞人心”

英国汉堡的Stephan Storch博士

我的实验室是Batten疾病研究的新成员。加入BATCure这个项目非常具有挑战性，也令人鼓舞和振奋，因为新陈代谢的研究在这之前从未与Batten疾病有任何相关。能与英国和欧洲以及世界各地广受尊敬的疾病研究专家合作，这样的机会为我的小组带来了研究的新方向。感谢这次经验，我们现在不仅获得了用于研究Batten疾病的代谢相关方面的资金同时Batten疾病也成为我实验室新的一个研究方向。

USAL的Juan Bolanos博士

我们的团队已经在CLN3, CLN6和CLN7疾病的药物和基因治疗方法的开发方面取得了进展。同时在利用新技术来诊断疾病方面取得了很好的效果和进展。这些结果心在已经在科学期刊出版，我们并将在未来几年继续这方面的研究。

“作为一家慈善机构和 BATCure的一部分，我们可以将家庭的声音带入到的疾病研究项目中。BATcure为我们提供了重要的科学资源以加强我们与欧洲乃至全球其他地区患者组织、患者、他们的家人以及专业看护之间的联系”。

Heather Band, BDFFA科学官员

“在BATCure我们采取了科学驱动的研究，来使所有受到Batten疾病影响的人受益。我们对CLN3, CLN6和CLN7疾病的研究提高了我们对疾病各方面的理解，从基础研究到改善诊断以及临床结果等相关方面。我们是一个高效的，有团队精神的，对NCL研究具有有着长期的抱负的组织”。

UCL项目协调员Sara Mole教授

请访问www.batcure.eu获取完整项目报告的副本。



如有任何BATcure咨询，  
请联系项目负责人Sara Mole，  
s.mole@ucl.ac.uk，  
+ 44 (0) 207679 7257

www.batcure.eu  BATCure  BAT\_Cure



BATCure has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 666918

### Batten疾病

神经元蜡样脂褐质沉着症 (NCL) 通常被称为Batten病，是一组严重影响儿童和年轻人生命的神经退行性疾病，目前尚无法治愈。

这种疾病会引发身体和精神能力的逐渐退化和丧失，包括视力障碍，失明以及一些难以控制的严重癫痫，不自主的肌肉痉挛，语言能力的丧失以及运动技能的退化。

### 改善Batten疾病患者的症状

Batten病是一种罕见的神经疾病，每年全世界仅诊断出1-2千个新病例。在寻找治疗方法以及最终解药之路上，疾病研究人员们面临着的一系列不同的挑战。与许多罕见疾病一样，这种疾病并不被一般临床与公众所熟知。Batten病是一种复杂的疾病，需要采用多学科方法来开展治疗，来最大限度地提高成功治愈的几率。

BATCure组织专注于开发三种Batten疾病别类 (CLN3, CLN6和CLN7疾病) 的治疗。BATCure项目在UCL的Sara Mole教授领导下，与其他研究人员齐心协力，致力于用多学科的综合技术来为疾病提供治疗解决方案。

“我把BATCure项目整合在一起，并担任总协调员。在这个过程中，我确保所有项目按计划进行，以实现其目标。我们所获得的成果已经超出了预期，并有了许多令人兴奋的新科学发现。我们所有合作伙伴会定期会面来分享和讨论项目进展。在过去的3年里我们建立了良好的工作关系，我相信在这次项目结束后我们将继续合作研究人类疾病。一路走来所有研究人员的心血和研究成果将受益并运用于未来的研究中，虽然此路多艰，但未来仍可期。”

Sara E. Mole教授，BATCure项目主管兼UCL分子细胞生物学教授

### 患者参与和贡献

该项目的额外的一个突破是将患者的意见和反馈纳入到项目中，并作为所有工作的核心，因此我们邀请了英国Batten病家庭协会加入，代表所有受这种疾病影响的患者参与到我们的项目中。

BATCure项目汇集了来自欧洲各地的十个顶尖科研团队，三家公司和一个患者组织。近一半的研究人员来自不同领域，第一次将他们的专业知识和技能应用到研发Batten疾病的新疗法上。



BATCure项目的目的是研究Batten疾病的三种类型的自然史来提供新的研究思路和模型，同时阐明疾病关键蛋白的功能和确定疾病机制，并开发新的疗法。整个项目由伦敦大学学院的Sara Mole教授组织协调。



Professor Sara E. Mole

**UCL的Sara Mole实验室**教授开发并运用新的酵母菌来表达“CLN3”基因（称为btn1）来研究疾病中的基因突变，因为Btn1的作用方式与CLN3在人类中的作用相同。他们使用遗传学的方法来研究5000个酵母基因，观察移除特定基因之后是否对酵母生长造成正面或者负面的影响。通过这样他们可以发现并深入了解细胞中那些重要的信息传递途径。与此同时，他们位于伦敦大学学院的实验室进行了药物筛选来确定有效的化合物，包括来自其他合作伙伴研发出来的新化合物。

**曼彻斯特城市大学（MMU）Tris McKay教授小组**的任务是运用NCL患者细胞来制造干细胞，将其“重编程”成为诱导多能干细胞（iPSC）。在实验室中，这些细胞系可以被刺激成为大脑神经元，保护大脑神经元（神经胶质细胞）甚至心脏细胞的细胞。这些细胞系为BATCure项目提供了重要资源。

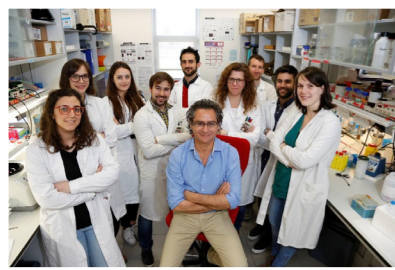
Tris McKay教授的小组现在是世界上最大的NCL疾病iPSC系列的存储库，可供全世界所有致力于NCL研究的学术研究人员使用。该小组目前的研究方向是用他们培养的CLN7神经元来寻找在疾病压力下防止细胞自身受损的方法。

**卡迪夫大学生物科学学院的Emyr Lloyd-Evans博士**主要研究是将Batten疾病细胞与健康细胞相比，观察疾病细胞之间是如何相互沟通的。他们用BATCure提供的模型细胞系，发现了CLN3在维持细胞中的离子平衡以保持细胞稳态有着至关重要的作用。

**伦敦皇家兽医学院（RVC）的Claire Russell博士**致力于为CLN3、CLN6和CLN7制作新的斑马鱼模型，因为这些斑马鱼是测试疾病候选化合物的理想模型。他们与UCL、TIGEM和卡迪夫大学之间有密切的合作。他们通过在NCL斑马鱼中测试化合物，找到了三种有效化合物，其中两种看起来很有可能成为潜在治疗疾病的方法。他们的团队希望在以后继续测试更多用于治疗NCL的化合物，也希望继续和各大实验室有BATCure之外的合作。

**Diego L. Medina博士是意大利Telethon遗传医学研究所（TIGEM）高内容筛选设施的负责人。**与其他合作伙伴一起，他们的实验室致力于在NCL的各种细胞模型中开发检测方法，使他们能够筛选数千种现有的药物来寻找有效候选化合物。与此同时他们开发并确定了几种可以减少疾病生物标志物。

**西班牙Leitat技术中心的Marc Masa博士**通过两项主要活动为该项目的目标做出了贡献。他们开发了新的研究工具，如特殊抗体，供其他成员研究，来获得更多关于疾病个体（病理生理学）功能变化的信息知识。同时他们还通过分析患者的尿液样本来寻找新的疾病生物标志物。在这些结果中他们已观察到患者尿液代谢物于健康个体的差异并准备进行下一步研究。



Professor Juan Bolaños (seated) and his team. Dr. Irene Lopez-Fabuel (first on the right) is the BATCure postdoc.

**西班牙萨拉曼卡大学的Juan Bolaños教授**实验室是Batten疾病研究领域的新成员，为细胞能量代谢领域带来了专业知识。代谢以细微平衡和协调的方式在细胞内发生所有化学变化，细胞要提供大量的能量来供应组织和器官的正常工作。神经元是脑细胞，需要持续的能量来维持大脑活力。他们发现Batten疾病的神经元在代谢方面发生了变化，因此对能量供应产生了很大的影响。同时他们在CLN7疾病小鼠中发现了一个特定的生物目标，数据表示这可能是造成受损的神经元内发生的许多代谢问题的原因。目前他们正在寻找解决方案。

**Stephan Storch博士及其在汉堡 - 埃彭多夫大学（UKE）的同事们**制作了一种CLN7疾病的小鼠模型，为所有合作伙伴的利益提供了重要的研究资源。他们的研究方向是CLN7蛋白的丢失导致的在大脑和眼睛中溶酶体功能障碍以及随后的神经元损伤。他们的研究表明，在缺乏功能性CLN7的情况下，许多蛋白质会被耗尽并且造成特定的脂质在大脑中积累。

**拉脱维亚有机合成研究所（OSI）**在制造专门用于治疗各种疾病的新化合物方面拥有多年的经验和专业知识。在Maija Dambrova教授的领导下，他们从TIGEM和UCL的药物筛选中获取了最有希望的化合物，并用药物化学方法对其进行了改进，旨在改善其性质。最终他们合成了121种新化合物，交由BATCure合作伙伴进一步测试。在Batten疾病中，了解这些新化合物进入大脑的程度（生物利用度）以及它们是否有毒性至关重要，因此它们首先在野生型小鼠中进行了测试，从中选择最佳候选药物用于在小鼠疾病模型中进行下一步测试。



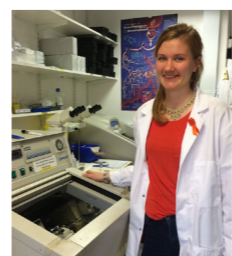
Prof. Maija Dambrova, Head of the Laboratory of Pharmaceutical Pharmacology and the OSI researchers.

**AcureOmics是一家总部位于瑞典的公司**，专门使用代谢组学来识别受干扰的生化途径疾病。他们运用在CLN3、CLN6和CLN7疾病中获得的知识来评估和设计新的治疗方法，并改善增强监测治疗的持续效果。

**丹麦哥本哈根的Orphazymed**专门研究罕见退行性疾病的新疗法。他们主要研究由BATCure合作伙伴提供的细胞系的应激反应。实验产生的数据表明这类以及其他罕见溶酶体贮积病与先前得到的数据具有相似性。虽然现在断言这个新发现有可能为治疗NCL患者提供可行方案还为时尚早，但这项实验所得的数据以及假设的科学见解，有助于未来的研究。

**Pronexus是一个临床前合同研究组织（CRO）**，为各类中枢神经系统（CNS）研究提供服务和合作。他们的职责是评估由BATCure开发的具有潜在治疗化合物是否能够改变疾病的重要的生物标志物分子。Jan Kehr博士和研究小组测试了CLN7小鼠模型大脑中最佳候选化合物，并对其对野生型小鼠生物标志物水平的影响。进一步的工作包括检查给药的剂量和时间。

**UKE是一个临床中心，在诊断和管理Batten疾病方面拥有长期专业知识**，参与患者的定期以及整体评估，包括MRI和精神病评估。儿科医生Angela Schulz博士在UKE儿童医院开设了NCL诊所超过10年，并协调NCL患者的招募，收集该项目的自然史研究患者数据。同时她还负责协调国际DEM-CHILD NCL患者数据库。



Dr Sophia-Martha kleine Holthaus at UCL

来自伦敦眼科研究所的**Sander Smith和Sophia kleine Holthaus与Ahad Rahim博士**领导了UCL的**药学院的基因治疗工作**，旨在为Batten病开发新的治疗方法，尤其是针对于大脑和眼睛为主的三种疾病特征。基于之前关于CLN6基因治疗的研究，他们开发了有效的方法恢复了CLN6缺陷小鼠大脑和眼睛的一些特征，使其寿命正常化并改善了他们的活动性和视力。

由于CLN3疾病的小鼠模型脑疾病发展非常缓慢，因此眼睛基因治疗变成了治疗的突破口。通过治疗视网膜（眼睛内部后壁上的神经细胞层，感知光线并向大脑发送信号），可以防止神经细胞的损失。数据表明，CLN3基因治疗有效的保护眼睛中的神经细胞，同时在小鼠的大脑发出了有效的信号传递，这使得小组相信运用CLN3基因治疗患者大脑具有非常现实的前景。

通过研究CLN7小鼠模型，他们发现基因治疗可以恢复动物模型的视力和活动能力，并延长他们的寿命。尽管有迹象表明CLN7基因治疗可能存在一定的毒性风险。通过继续与BATCure其他合作伙伴合作，他们将会继续研究导致这种毒性的原因，并跟踪观察小鼠模型的情况。

整个研究团队中自由分享知识和重要的研究成果，同时也将在新项目开始之际继续开展新的合作，进一步解决之前遗留的科研问题。



Heather Band and Laura Codd



The team at AcureOmics.

