



Mise au point de nouveaux traitements contre la céréoïde-lipofuscinose neuronale (CLN), aussi appelée maladie de Batten.

Résumé d'activité BATCure



Réalisations du projet

Pour avoir les meilleures chances de succès, dans n'importe quelle maladie rare, et la maladie de Batten ne fait pas exception, la base de tout traitement futur doit s'appuyer sur une recherche scientifique de la plus haute qualité. BATCure a été conçu exactement pour cela - pour réunir un groupe talentueux et diversifié possédant les compétences et l'expertise nécessaires pour offrir une nouvelle approche stratégique et intégrée à un ensemble de maladies très complexes.

"Je suis vraiment ravie de travailler avec les meilleurs chercheurs de toute l'Europe qui se consacrent au développement de traitements pour la maladie de Batten. Mon rôle au sein du projet est de fournir un soutien financier, contractuel et administratif et d'assurer la livraison en temps opportun de tous les résultats. Des progrès significatifs ont été réalisés."

Evghenia Scripnic, chef de projet européen

De jeunes scientifiques ont participé en contribuant à leur participation continue à la recherche sur les maladies rares. L'un des temps forts a été l'accueil du NCL2018, la réunion scientifique internationale biennale.

"La coopération, les discussions et les échanges d'idées, lors des réunions régulières et des conférences internationales entre partenaires ont été une source d'inspiration."

Docteur Stephan Storch, UKE, Hambourg

"Mon laboratoire était nouveau dans la recherche sur la maladie de Batten. L'adhésion à BATCure a été à la fois un défi et un encouragement, car le métabolisme n'a jamais été associé auparavant à la maladie de Batten. L'opportunité de collaborer avec des experts réputés de la maladie de Batten au Royaume-Uni et dans le reste de l'Europe a apporté à notre groupe une nouvelle dimension dans la recherche translationnelle. Grâce à cette expérience, nous avons maintenant obtenu des fonds supplémentaires pour étudier d'autres aspects métaboliques de la maladie de Batten. C'est maintenant devenu une nouvelle ligne de recherche au sein de mon laboratoire."

Dr. Juan Bolanos, USAL

Des progrès ont été réalisés dans les domaines de la découverte de médicaments et du développement d'approches de thérapie génique pour les maladies CLN3, CLN6 et CLN7. Le groupe a utilisé les nouvelles technologies dans le domaine de la science et du diagnostic avec beaucoup d'efficacité. Ces résultats sont déjà publiés dans des articles scientifiques et continueront de l'être au cours des prochaines années.

"En tant qu'organisme de bienfaisance, faire partie de BATCure nous a permis de faire entendre la voix des familles dans le cadre d'un important projet de recherche. Il nous a fourni des ressources vitales pour renforcer nos liens avec d'autres organisations de patients en Europe et dans le monde, avec les patients, leurs familles et les professionnels qui les soignent."

Heather Band, agente scientifique, BDFFA

"Au sein de BATCure, nous sommes convaincus d'avoir fait progresser la recherche scientifique au profit de tous ceux qui sont touchés par la maladie de Batten. Nos travaux sur les maladies CLN3, CLN6 et CLN7 ont amélioré notre compréhension de tous les aspects de la maladie, de la recherche fondamentale à l'amélioration du diagnostic et des résultats cliniques. Nous avons travaillé efficacement ensemble et avons des ambitions à long terme pour la recherche sur la CLN."

Professeur Sara Mole, Coordinatrice de projet, UCL

Veuillez consulter le site www.bacure.eu pour obtenir un exemplaire du rapport complet du projet.



Pour toute question concernant BATCure, veuillez contacter **Sara Mole, Chef de projet**, s.mole@ucl.ac.uk, +44(0)207679 7257

www.bacure.eu **BATCure** **BAT_Cure**



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

Maladie de Batten

Les céréoïde-lipofuscinoses neuronales (CLN), communément appelées maladie de Batten, sont un groupe de maladies neurodégénératives dévastatrices qui affectent des enfants et adolescents, réduisant leur espérance de vie, et pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement.

Cette maladie se caractérise par une perte progressive des capacités physiques et mentales, y compris la déficience visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité, des crises d'épilepsie graves et difficiles à contrôler, des spasmes musculaires involontaires, la perte de la parole et la détérioration des fonctions motrices.

Améliorer les perspectives d'avenir des personnes atteintes de la maladie de Batten

La maladie de Batten est une maladie neurologique rare, avec seulement 1 à 2 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde. Cela présente un certain nombre de défis particuliers lorsqu'il s'agit de trouver des traitements efficaces voire curatifs. Comme c'est le cas pour de nombreuses maladies rares, la maladie n'est pas bien connue ni d'un point de vue médical ni du public. Il s'agit d'une maladie complexe pour laquelle il faut développer un traitement et qui nécessite une approche multidisciplinaire pour maximiser les chances de succès.

BATCure s'est concentré sur le développement d'approches thérapeutiques pour trois types de maladies: CLN3, CLN6 et CLN7. Le consortium BATCure dirigé par la professeur Sara Mole, de l'University College London

(UCL), a suivi une voie bien définie en adoptant une approche intégrée à multiples facettes pour résoudre ce problème.

"J'ai constitué le consortium du projet BATCure et en ai assuré la coordination générale. Dans ce rôle, j'ai veillé à ce que le projet se déroule comme prévu pour atteindre les objectifs. Nous avons dépassé nos attentes grâce à des avancées scientifiques passionnantes faites pendant ce projet. Tous les partenaires se sont rencontrés régulièrement pour partager et discuter des progrès réalisés. Au cours des trois dernières années, nous avons développé d'excellentes relations de travail et je sais que les collaborations se poursuivront après la fin de ce projet. Cela a été beaucoup de travail acharné, mais nous nous appuyerons sur les résultats de nos recherches pendant de nombreuses années à venir."

Professeur Sara E. Mole, coordinatrice BATCure et professeur de biologie cellulaire moléculaire à l'UCL

Participation des patients

Un élément marquant de ce projet a été d'inclure la voix des patients au centre de tous les travaux du consortium, et la Batten Disease Family Association du Royaume-Uni a été invitée à participer pour représenter toutes les personnes touchées par cette maladie dévastatrice.

BATCure a réuni dix groupes de recherche scientifique de premier plan, trois entreprises et une organisation de patients provenant de toute l'Europe, la moitié des chercheurs ayant appliqué leur expertise et leurs compétences à la maladie de Batten pour la première fois.

Le but de BATCure était d'étudier l'histoire naturelle de trois types de maladie de Batten, de fournir de nouveaux modèles de recherche, d'élucider la fonction des protéines clés, de déterminer les mécanismes de la maladie, et de développer de nouveaux traitements. L'ensemble du projet a été coordonné par le professeur Sara Mole de l'UCL.



Professor Sara E. Mole

Le laboratoire du professeur Sara Mole de l'UCL a mis au point de nouvelles souches de levures porteuses de mutations dans le gène 'CLN3' (appelé btn1) qui fonctionne de la même manière que le CLN3 chez les humains. Les chercheurs ont utilisé une approche génétique pour déterminer si l'élimination de l'un

des 5 000 autres gènes de la levure permettait à celle-ci de croître mieux ou moins bien. Cela a donné un aperçu de ce qui se passe dans les cellules et des voies de signalisation les plus importantes. Le laboratoire de l'UCL a effectué des tests de criblage de médicaments afin d'identifier des composés prometteurs, en complément d'autres nouveaux composés mis au point par d'autres partenaires pour d'autres tests.

Au Royaume-Uni, le groupe du professeur Tris McKay de la Manchester Metropolitan University (MMU) a été chargé de générer des cellules souches à partir de cellules de patients CLN, pour les "reprogrammer" en cellules souches pluripotentes induites. En laboratoire, ces lignées cellulaires peuvent être stimulées pour devenir des neurones du cerveau, des cellules qui protègent les neurones du cerveau (cellules gliales) ou même des cellules cardiaques. Ces lignées cellulaires ont constitué une ressource essentielle pour le travail de BATCure. Elles constituent aujourd'hui le plus grand dépôt de lignées CSPI de la maladie de Batten dans le monde, et sont accessibles à tous les chercheurs universitaires du monde entier qui travaillent à comprendre ou à trouver un traitement pour toutes les formes de CLN. Le groupe s'est ensuite concentré sur les neurones CLN7 qu'il a produit afin de trouver des moyens pour empêcher les cellules de s'infliger des dommages en cas de stress induit par la maladie.

Le Docteur Emyr Lloyd-Evans de la School of Biosciences de l'Université de Cardiff a apporté son expertise sur la façon dont les cellules atteintes de la maladie de Batten communiquent entre elles par rapport aux cellules saines. À l'aide de lignées cellulaires modèles produites au sein de BATCure, ils ont découvert un élément clé : le CLN3 joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre ionique des cellules pour les garder saines.

Le Docteur Claire Russell du Royal Veterinary College (RVC) de London a travaillé à la production de nouveaux modèles de poissons zèbres pour CLN3, CLN6 et CLN7, car ce sont des modèles idéaux pour tester les composés les plus prometteurs, identifiés à partir de travaux sur des modèles cellulaires de la maladie. Son équipe a travaillé en étroite collaboration avec l'UCL, TIGEM et l'Université de Cardiff pour identifier les meilleurs composés candidats en les testant sur des poissons zèbres avec CLN. Sur les trois composés testés, deux semblent prometteurs comme traitements potentiels, et ils prévoient de tester de nouveaux composés, poursuivant la collaboration au-delà de BATCure.

Le Docteur Diego L. Medina dirige le centre de dépistage à haut contenu du Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM) en Italie. En

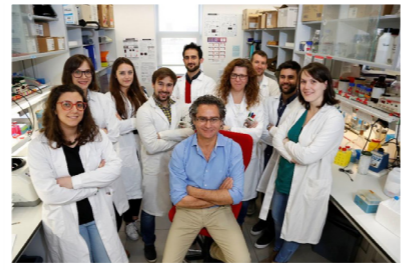
collaboration avec d'autres partenaires, son laboratoire a mis au point des essais sur divers modèles cellulaires des CLN pour leur permettre de passer au crible des milliers de médicaments existants afin de trouver des composés ayant le potentiel de traiter la maladie de Batten. Les chercheurs ont identifié plusieurs qui peuvent réduire un marqueur clé de la maladie.

L'équipe du Docteur Marc Masa du Centre technologique Leitat en Espagne a contribué à la réalisation des objectifs du projet à travers deux activités principales. Les chercheurs ont mis au point de nouveaux outils de recherche, comme des anticorps spéciaux, que d'autres membres du consortium peuvent utiliser dans leur recherche afin d'acquérir plus de connaissances sur les changements fonctionnels qui se produisent chez un individu en raison d'une maladie (physiopathologie). Ils ont également essayé de trouver de nouveaux biomarqueurs de la maladie en analysant des échantillons d'urine de patients. Parmi les résultats, ils ont observé des différences dans les métabolites de l'urine qui nécessitent une étude plus approfondie.

Le laboratoire du professeur Juan Bolaños de l'Université de Salamanque en Espagne était nouveau dans le monde de la recherche sur la maladie de Batten et a apporté une expertise

précieuse dans le domaine du métabolisme cellulaire. Le métabolisme comprend tous les changements chimiques se produisant à l'intérieur des cellules d'une manière équilibrée et coordonnée. Les cellules ont besoin d'un apport d'énergie pour que les tissus et les organes fonctionnent correctement. Les neurones sont des cellules du cerveau qui ont besoin d'une quantité importante et continue d'énergie pour subvenir au travail nécessaire pour garder le cerveau en vie. Le laboratoire a découvert que les neurones affectés par la maladie de Batten subissent des changements profonds du métabolisme qui influencent fortement l'approvisionnement énergétique. Ils ont mis en évidence une cible spécifique, chez les souris atteintes de la maladie de Batten CLN7, qui peut expliquer un grand nombre de problèmes métaboliques qui se produisent dans les neurones endommagés. Ils sont actuellement à la recherche de moyens pour tenter de remédier à ces effets.

Le Dr Stephan Storch et ses collègues de l'Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ont produit un modèle de souris pour la maladie CLN7 à l'usage de tous les partenaires, une ressource essentielle pour plusieurs études. Le groupe s'est concentré sur les raisons pour lesquelles la perte de la protéine CLN7 entraîne un dysfonctionnement lysosomal et des dommages neuronaux, particulièrement dans le cerveau et dans les yeux. Leurs



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



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

travaux ont révélé que de nombreuses autres protéines étaient également réduites en nombre en l'absence de CLN7 fonctionnel et que des lipides spécifiques s'accumulent dans le cerveau.

L'Institut letton de synthèse organique (OSI) possède de nombreuses années d'expérience et d'expertise dans la fabrication de nouveaux composés spécialement conçus pour traiter diverses maladies. Sous la direction du **Professeur Maija Dambrova**, ils ont pris les composés les plus prometteurs détectés par TIGEM et l'UCL et les ont redessinés, en utilisant une approche pharmacologique, afin d'améliorer leurs propriétés. En conséquence, 121 nouveaux composés ont été synthétisés et testés par les partenaires de BATCure. Dans la maladie de Batten, il est important de savoir dans quelle mesure ces nouveaux composés peuvent pénétrer dans le cerveau (biodisponibilité) et s'ils peuvent être toxiques, aussi ont-ils mis les meilleurs modèles de souris de la maladie de Batten à l'épreuve. De cette façon, les meilleurs médicaments candidats sont choisis.

AcureOmics est une société basée en Suède spécialisée dans l'utilisation de la métabolomique pour identifier les perturbations des voies biochimiques. Les connaissances acquises sur les maladies CLN3, CLN6 et CLN7 servent à la fois à évaluer et à concevoir de nouveaux traitements et contribueront à améliorer la surveillance des effets des traitements en cours.



The team at AcureOmics.

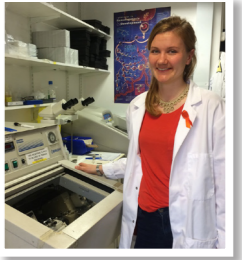
Orphazyme d à Copenhague, au Danemark, est spécialisée dans les nouvelles thérapies pour les maladies dégénératives rares. L'équipe a examiné les réponses au stress dans les lignées cellulaires fournies par les partenaires de BATCure. Les résultats ont généré des données indiquant une réactivité similaire aux travaux antérieurs sur d'autres maladies rares de surcharge lysosomales. Bien qu'il soit trop tôt pour dire si ces nouvelles connaissances ont un potentiel dans le traitement des patients atteints de CLN, les travaux ont généré de nouvelles connaissances scientifiques qui aideront la recherche future.

Pronexus est un organisme de recherche préclinique sous contrat (CRO) offrant des services avancés et des projets collaboratifs dans le cadre d'études sur le système nerveux central (SNC). Leur rôle était d'évaluer si le composé thérapeutique potentiel sélectionné, développé par BATCure, serait capable de modifier les molécules biomarqueurs identifiées comme importantes dans la progression de la maladie. Le **Docteur Jan Kehr** et son équipe ont testé la meilleure molécule candidate dans le cerveau du modèle de souris CLN7 et comparé son effet sur les concentrations des biomarqueurs chez les souris de type sauvage. Par la suite, d'autres travaux pourront

porter sur la dose et le moment de l'administration du médicament.

L'UKE est un centre clinique qui de longue date possède une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Batten

et qui participe à l'évaluation régulière et holistique des patients, notamment par IRM et évaluations psychiatriques. Le **Docteur Angela Schulz**, pédiatre, dirige depuis plus de 10 ans la clinique CLN de l'hôpital pour enfants de l'UKE et coordonne le recrutement des patients CLN, le recueil de données sur l'histoire naturelle de la maladie pour le compte du projet. Elle coordonne également la base de données internationale DEM-CHILD CLN sur les patients.



Dr. Angela Schulz, pediatrician at UCL.

Les docteurs Sander Smith et Sophia Kleine Holthaus de l'Institut d'ophtalmologie de Londres ont dirigé le travail de thérapie génique avec le **Docteur Ahad Rahim**, de la faculté de pharmacie, UCL, afin de développer des traitements innovants dans le domaine cérébral et visuel contre les trois maladies de Batten étudiées par BATCure. S'appuyant sur des travaux antérieurs sur la thérapie génique CLN6, ils ont développé des méthodes efficaces pour restaurer le CLN6 dans le cerveau et dans l'œil des souris déficientes en CLN6, pour normaliser leur durée de vie et améliorer leur mobilité et leur vision.

Comme le modèle souris de la maladie CLN3 se développe très lentement, la thérapie génique oculaire a été privilégiée. En traitant la rétine (la couche de cellules nerveuses qui tapisse la paroi arrière de l'œil, qui détecte la lumière et envoie des signaux au cerveau), la perte de cellules nerveuses a été évitée. La preuve combinée que la thérapie génique CLN3 peut préserver les cellules nerveuses dans l'œil et que la transmission du gène CLN6 est efficace dans le cerveau des souris CLN6 donne au groupe la certitude que la thérapie génique CLN3 pour le cerveau est également une perspective réaliste.

En travaillant sur le modèle de souris CLN7, ils ont montré que la thérapie génique peut préserver la vision et la mobilité, et prolonger la survie des animaux. Il y a une possibilité de risque de toxicité associé à la thérapie génique CLN7. Il est important que la cause sous-jacente de cette toxicité soit identifiée, et ils continuent de travailler avec les autres membres du consortium pour découvrir ce qui se passe dans ce modèle.

Tous les membres du consortium ont pu partager librement leurs connaissances et leurs ressources de recherche vitales, forgeant ainsi de nouvelles collaborations qui se poursuivront au fur et à mesure que les questions en suspens seront résolues et que de nouveaux projets démarreront.

