



Sviluppo di nuove terapie per il trattamento della Ceroidolipofusinosi Neuronale (NCL), nota come malattia di Batten.

Sommario del progetto BATCure



Risultati del progetto

Per massimizzare le possibilità di successo nella ricerca di terapie per le malattie rare tra cui la malattia di Batten, l'identificazione di future terapie deve essere basata su ricerca scientifica di altissimo livello.

BATCure è stato disegnato su questo concetto: unire talenti e gruppi di ricerca con diverse specializzazioni per offrire una nuova strategia e un approccio collaborativo ad un gruppo di malattie molto difficile da trattare.

"Sono stata molto felice di lavorare con i migliori ricercatori europei dediti a identificare nuove terapie per la malattia di Batten. Il mio ruolo nel progetto era di fornire supporto per gli aspetti finanziari, contrattuali e amministrativi e di controllare che le scadenze venissero rispettate."

Evgenia Scripnic, Project Manager Europeo, UCL

Giovani ricercatori hanno partecipato al progetto contribuendo con il loro continuo coinvolgimento nella ricerca sulle malattie rare. Uno dei momenti più importanti è stato organizzare NCL2018, conferenza internazionale che si tiene ogni due anni. "La cooperazione, discussione e lo scambio di idee tra i vari partner del progetto durante i meeting e le conferenze internazionali è stato fonte di grande ispirazione."

Dr. Stephan Storch, UKE, Hamburg

"Il mio laboratorio è nuovo alla ricerca sulla malattia di Batten. Fare parte di BATCure è stato impegnativo e stimolante allo stesso tempo. Alterazioni del metabolismo cellulare non erano mai state associate alla malattia di Batten. L'opportunità di collaborare con un ampio gruppo di esperti nella malattia di Batten nel Regno Unito e nel resto di Europa ha permesso al nostro gruppo di avere un nuovo approccio alla ricerca traslazionale. Grazie a questa esperienza, siamo riusciti ad ottenere nuovi fondi per studiare ulteriori alterazioni di metabolismo cellulare in relazione alla malattia di Batten. Questo è diventata ora una nuova linea di ricerca del mio laboratorio."

Dr. Juan Bolanos, USAL

Sono stati fatti grossi passi avanti nell'identificazione di nuovi potenziali trattamenti e nello sviluppo di terapie geniche per le malattie associate coi geni CLN3, CLN6 e CLN7. Il consorzio ha utilizzato in maniera efficace nuove tecnologie di ricerca e diagnosi. Alcuni risultati sono già disponibili in pubblicazioni scientifiche, altri verranno pubblicati nei prossimi anni.

"BATCure ci ha permesso di fare sentire la voce delle famiglie dei pazienti in un importante progetto di ricerca. Ci ha fornito importanti risorse per rafforzare il nostro legame con le organizzazioni di pazienti in Europa e nel mondo, con i pazienti, con le famiglie e con il personale che se ne occupa"

Heather Band, Responsabile Scientifico, BDF

"Crediamo che il consorzio BATCure abbia portato a grossi avanzamenti scientifici nel campo della malattia di Batten. Il nostro lavoro su CLN3, CLN6 e CLN7 ha aumentato la nostra comprensione dei vari aspetti della malattia, dalla ricerca di base al migliorare la diagnosi e la valutazione clinica. Abbiamo lavorato bene insieme e abbiamo un piano a lungo termine per la ricerca su NCL"

Professoressa Sara Mole, Coordinatrice del Progetto, UCL

Per favore visitate il sito www.batcure.eu per una copia completa del report del progetto.



Per qualsiasi domanda circa BATCure, per favore contattare Sara Mole, Project Leader
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

Malattia di Batten

La Ceroidolipofusinosi Neuronale (NCL), nota come malattia di Batten, è un gruppo di malattie neurodegenerative invalidanti che colpiscono bambini e ragazzi e per cui al momento non vi è cura.

La malattia è caratterizzata da una alterazione progressiva delle capacità psicofisiche, tra cui una diminuzione e perdita della vista, crisi epilettiche di difficile controllo, spasmi dei muscoli involontari, perdita della parola e deterioramento delle capacità motorie.

Cambiare lo stato dei pazienti affetti dalla malattia di Batten

La malattia di Batten è una malattia neurologica rara e ogni anno vengono diagnosticati solo 1000/2000 nuovi casi al mondo. L'identificazione di possibili trattamenti terapeutici e di una cura definitiva per la malattia è particolarmente difficile. Come accade anche per molte altre malattie rare, la malattia di Batten non è molto conosciuta né da specialisti né dalla gente comune. E' una malattia complessa e lo sviluppo di trattamenti specifici richiede un approccio multidisciplinare al fine di aumentare le possibilità di successo.

Lo scopo del progetto BATCure era quello di sviluppare opzioni terapeutiche per tre forme della malattia: CLN3, CLN6 e CLN7. Il consorzio di BATCure guidato dalla Professoressa Sara Mole, UCL, ha seguito un chiaro percorso approcciando il problema da molteplici angoli.

"Ho messo insieme il consorzio del progetto BATCure e ho agito al suo interno come coordinatrice generale. In questo ruolo ho fatto sì che il progetto procedesse come stabilito per ottenere i risultati finali. Abbiamo superato le aspettative iniziali con nuove importanti scoperte scientifiche. Tutti i partner si sono incontrati regolarmente per discutere dei risultati e condividere i progressi del progetto. Durante questi tre anni siamo riusciti a stabilire collaborazioni eccezionali che sono certa proseguiranno in futuro. Abbiamo lavorato molto duramente ed abbiamo ottenuto risultati essenziali per la ricerca futura."

Professoressa Sara E. Mole, Coordinatrice del progetto BATCure e Professore in Biologia Molecolare e Cellulare allo UCL

Coinvolgimento dei pazienti

Una decisione pionieristica è stata includere la voce dei pazienti come parte integrante del progetto. La associazione delle famiglie della malattia di Batten del Regno Unito è stata invitata a far parte al consorzio in rappresentanza di tutti coloro che sono colpiti da questa malattia devastante.

BATCure ha permesso a gruppi sparsi in tutta Europa tra cui dieci gruppi di ricerca scientifica, tre compagnie farmaceutiche e una organizzazione di pazienti di lavorare insieme. La metà dei ricercatori era nuova alla malattia di Batten e ha pertanto portato nuove conoscenze e competenze al campo di ricerca.

Il progetto BATCure presentava molteplici scopi: analizzare la progressione di tre forme della malattia di Batten, fornire nuovi modelli per la ricerca scientifica, analizzare la funzione delle proteine coinvolte nella malattia, capire i meccanismi molecolari della malattia e sviluppare nuove terapie. Il progetto nella sua globalità è stato coordinato dalla Professoressa Sara Mole allo UCL.



Professor Sara E. Mole

Il laboratorio della Prof. Sara Mole allo UCL ha generato nuovi modelli di lievito che esprimono delle forme mutate del gene CLN3. In lievito questo gene si chiama *btn1* e ha le medesime funzioni di CLN3 in uomo. Hanno utilizzato un approccio genetico per verificare se in assenza di uno qualsiasi dei suoi 5000 geni, i lieviti crescessero meglio o peggio. Questi risultati hanno fornito importanti informazioni per capire cosa succede nelle cellule e quali vie di segnalazione sono importanti. Inoltre, il laboratorio allo UCL ha effettuato uno screening farmacologico per identificare composti di potenziale interesse terapeutico, composti che sono stati forniti ed analizzati anche da altri membri del consorzio.

Nel Regno Unito, il gruppo del Prof. Tris McKay alla Manchester Metropolitan University (MMU) doveva generare delle cellule staminali pluripotenti (iPSC) a partire dalle cellule dei pazienti di NCL, riprogrammandole. In laboratorio, le iPSC possono essere differenziate e dar luogo a neuroni del cervello, a cellule che proteggono i neuroni nel cervello (cellule gliali) o addirittura a cellule cardiache. Queste linee cellulari sono state importantissime per il lavoro del consorzio. Rappresentano ad ora la più grande raccolta al mondo di iPSC cell per NCL e sono disponibili per tutti i ricercatori accademici che vogliono studiare o contribuire a trovare una cura per tutte le forme di NCL. I gruppi di ricerca del consorzio hanno lavorato principalmente con i neuroni derivati dalle iPSC della linea CLN7 per trovare un modo per evitare che si auto-danneggiassero nelle condizioni di stress della malattia.

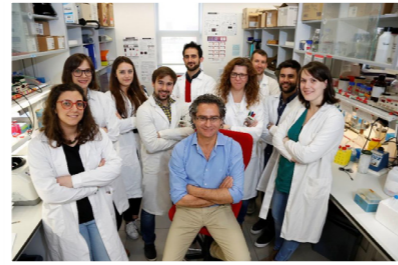
Il Dottor Emyr Lloyd-Evans alla School of Biosciences (Università di Cardiff) ha analizzato come le cellule con malattia di Batten comunicano tra loro paragonandole a quelle non malate. Usando modelli cellulari generati come parte del progetto BATCure, il gruppo di ricerca ha contribuito con una scoperta di estrema importanza. Hanno associato a CLN3 un ruolo fondamentale nel mantenimento del bilancio ionico nelle cellule.

La Dotteressa Claire Russel al Royal Veterinary College (RVC) a Londra ha lavorato per generare modelli di Zebrafish per i geni CLN3, CLN6, CLN7. Zebrafish è molto utile per testare i composti più promettenti identificati in studi su modelli cellulari. Hanno lavorato in stretta collaborazione con UCL, TIGEM e Università di Cardiff per identificare il candidato migliore da testare su modelli di Zebrafish per NCL. Dei tre composti utilizzati, due sono molto promettenti e i ricercatori sono intenzionati a continuare le analisi e la collaborazione anche dopo la fine ufficiale del BATCure.

Il Dottor Diego L. Medina è capo del dipartimento di High Content Screening all'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM) in Italia. Insieme con altri partner, il suo laboratorio ha messo a punto dei saggi in diversi modelli cellulari di NCL per poter eseguire lo screening di migliaia di farmaci già esistenti e individuarne alcuni che potessero essere efficaci per trattare la malattia di Batten. Hanno identificato diversi composti in grado di migliorare alcuni marcatori della malattia.

Il Dottor Marc Masa al LEITAT Technological Centre in Spagna ha contribuito principalmente sotto due aspetti. Hanno sviluppato dei nuovi strumenti di ricerca, tra cui anticorpi, cosicché altri membri del consorzio potessero usarli nella loro ricerca per approfondire la comprensione dei cambiamenti funzionali nelle cellule dei pazienti (pato-fisiologia). Inoltre, hanno cercato di individuare nuovi marcatori della malattia analizzando campioni di urina dei pazienti. Queste analisi hanno portato alcuni interessanti risultati che necessitano però di ulteriori analisi.

Il laboratorio Professor Juan Bolanos all'Univerità di Salamanca in Spagna era nuovo al mondo della malattia di Batten e ha portato con sé la sua eccezionale esperienza nel campo del



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

metabolismo energetico della cellula. Il metabolismo è composto da variazioni chimiche ben controllate all'interno della cellula. L'energia è utilizzata dalle cellule per generare nuovi tessuti e per far funzionare propriamente gli organi. I neuroni sono cellule del cervello che necessitano di un grande e continuo supporto energetico per sostenere il loro lavoro e tenere il cervello vivo. Pertanto, quello che hanno dimostrato è che neuroni colpiti da malattia di Batten subiscono dei profondi cambiamenti metabolici che alterano la disponibilità energetica. In particolare, hanno identificato nei topi CLN7, un possibile target che spiegherebbe molti dei problemi metabolici descritti nei neuroni danneggiati dalla malattia. Stanno ora guardando come poter correggere questa alterazione.

Il Dottor Stephan Stroch e i suoi colleghi alla Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) hanno generato un modello animale della malattia CLN7 che potesse essere utilizzato dai vari gruppi di ricerca. In particolare il gruppo di ricerca si è concentrato sull'analizzare perché la perdita della proteina CLN7 causasse una alterazione della funzionalità lisosomiale e un conseguente danno dei neuroni, in particolare nel cervello e nell'occhio. Il loro lavoro ha dimostrato che in assenza di CLN7 molte altre proteine vengono a mancare e alcuni gruppi specifici di lipidi si accumulano nel cervello.

L'Istituto lettone di sintesi organica (OSI) ha numerosi anni di esperienza alle spalle nel generare composti disegnati specificamente per trattare diverse malattie. Sotto la guida della **Professoressa Maija Dambrova**, sono partiti dai composti più promettenti

identificati dagli studi al TIGEM e UCL e li hanno modificati utilizzando un approccio di chimica farmaceutica per migliorarne le proprietà. Hanno generato 1221 nuovi composti che sono stati testati dagli altri partner di BATCure. Dato che per la malattia di Batten è importante capire se i composti possano arrivare al cervello (biodisponibilità) e se possano risultare tossici, i ricercatori hanno testato i composti su topi controllo. In questo modo si è potuto procedere alla selezione dei composti migliori che verranno poi testati su modelli murini di malattia di Batten.



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

AcureOmics è una compagnia basata in Svezia e specializzata nell'uso della metabolomica per identificare le alterazioni biochimiche delle vie di segnalazione cellulari. I dati raccolti per CLN3, CLN6 e CLN7 possono essere utilizzati per validare e disegnare nuovi trattamenti e contribuiranno a migliorare il monitoraggio di nuove terapie.



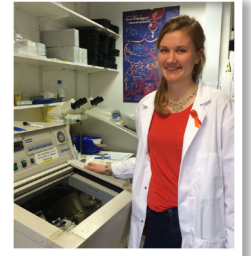
The team at AcureOmics.

Orphazyme d a Copenhagen, Danimarca è specializzata nell'identificazione di nuove terapie per malattie degenerative rare. Hanno esaminato la risposta cellulare allo stress in linee cellulari fornite da altri membri del consorzio. I risultati generati indicano una risposta simile a quella osservata precedentemente in altri forme di malattie rare da accumulo lisosomiale. Benché sia troppo presto per stabilire se queste evidenze suggeriscano nuovi target terapeutici per i pazienti NCL, il lavoro ha fornito importanti dati scientifici e contribuito alla ricerca futura.

Pronexus è una contract research organization preclinica (CRO) che offre servizi avanzati e collaborazione su progetti che analizzano il sistema nervoso centrale (CNS). Il loro ruolo è stato quello di verificare se i potenziali composti terapeutici selezionati sviluppati dal consorzio potessero alterare dei marcatori importanti per la progressione della malattia. Il **Dottor Jan Kehr** e il suo team hanno testato i candidati più promettenti nel cervello di topi CLN7 e hanno paragonato gli effetti osservati sui marcatori della malattia in questi topi con quelli osservati in topi sani. Futuri esperimenti permetteranno di capire il dosaggio e la tempistica di somministrazione ottimali.

UKE è un centro di ricerca clinica con una lunga esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Batten. Il centro fornisce una valutazione regolare e olistica dei pazienti con esami quali risonanza magnetica e valutazione psichiatrica. La **Dottoressa Angela Schulz** è la pediatra a capo della clinica per NCL allo UKE Children's Hospital da più di 10 anni e per il progetto ha coordinato il reclutamento dei pazienti e la raccolta dei dati dei pazienti per analizzare il decorso naturale della malattia. Inoltre, coordina il database internazionale DEM-CHILD NCL.

Il Dottor Sander Smith e la Dottoressa Sophia Kleine Holthaus, dell'Istituto di Oftalmologia di Londra hanno diretto i lavori di terapia genica insieme al **Dottor Ahad Rahim alla School of Pharmacy (UCL)** allo scopo di sviluppare nuovi trattamenti per il cervello e gli occhi per le tre forme di malattia di Batten studiate nel progetto BATCure. Basandosi su risultati precedenti per la terapia genica su CLN6, hanno sviluppato un modo efficace per ripristinare i livelli di CLN6 nel cervello e nell'occhio di topi che non esprimono CLN6, normalizzando la loro aspettativa di vita, la loro capacità motoria e visiva.



Dr. Sophia-Martha Kleine Holthaus at UCL

Dato che il modello murino per CLN3 sviluppa un problema al cervello molto lentamente, hanno focalizzato sulla terapia genica nell'occhio. Trattando la retina (lo strato di neuroni situato sul fondo dell'occhio e che è responsabile della percezione della luce e della segnalazione al cervello), hanno potuto prevenire la morte neuronale. Con la consapevolezza che la terapia genica per CLN3 previene la morte neuronale nell'occhio e che l'espressione di CLN6 può essere indotta nel cervello, il gruppo di ricerca è fiducioso che sviluppare la terapia genica per CLN3 nel cervello sia possibile.

Lavorando sul modello animale di CLN7, hanno mostrato che la terapia genica può aiutare a preservare la vista e le capacità motorie e a prolungare l'aspettativa di vita degli animali. Vi sono tuttavia indicazioni che potrebbe esserci un rischio di tossicità associato con la terapia genica per CLN7. È importante identificare la causa di questa tossicità e il gruppo sta continuando a lavorare con gli altri membri del consorzio per caratterizzare meglio questo modello animale.

All'interno del consorzio, la conoscenza scientifica e gli strumenti di ricerca sono stati condivisi liberamente, costruendo nuove collaborazioni che continueranno finché le domande aperte durante il progetto non riceveranno risposta e risulteranno in nuovi progetti.

