



Desarrollo de nuevas terapias para las Lipofuscinoses Ceroideas Neuronales (LCN) comúnmente conocida como enfermedad de Batten

Resumen del Proyecto BATCure



Logros del Proyecto

Para conseguir las mayores tasas de éxito, en cualquier enfermedad rara, y la Enfermedad de Batten no es una excepción, la base de cualquier tratamiento futuro debe basarse en una investigación científica de la mayor calidad. BATCure se diseñó para trabajar de esta manera, reuniendo un grupo de heterogéneo de personas con las habilidades y la experiencia necesarias para ofrecer una visión estratégica e integrada de un conjunto de enfermedades complejas.

“Realmente disfruto trabajando con los mejores investigadores de toda Europa que se dedican al desarrollo de tratamientos para la enfermedad de Batten. Mi función dentro del proyecto es proporcionar apoyo financiero, contractual y administrativo y garantizar la entrega oportuna de todos los resultados. Se han logrado avances significativos.”

Evgenia Scripnic, Gerente de Proyectos Europeos, UCL

Jóvenes científicos han participado contribuyendo con su continua implicación en la investigación de enfermedades raras. Uno de los aspectos más destacados fue la celebración del evento NCL2018, el congreso bienal internacional.

“La cooperación, las discusiones y el intercambio de ideas, durante las reuniones periódicas y en las conferencias internacionales entre socios fueron muy estimulantes.”

Dr. Stephan Storch, UKE, Hamburgo

“Mi laboratorio era nuevo en la investigación de la enfermedad de Batten. Unirse a BATCure fue desafiante y al mismo tiempo alentador, ya que el metabolismo nunca se había asociado con la enfermedad de Batten. La oportunidad de colaborar con expertos de gran reputación en el Reino Unido y el resto de Europa trajo a nuestro grupo una nueva dimensión de la investigación traslacional. Gracias a esta experiencia, ahora hemos obtenido más fondos para investigar otros aspectos metabólicos de la enfermedad de Batten. De este modo se ha convertido en una nueva línea de investigación dentro de mi laboratorio”.

Dr. Juan Bolaños, USAL, Salamanca

Se han realizado avances en la caracterización de nuevos fármacos y el desarrollo de terapias génicas para las LCN tipo CLN3, CLN6 y CLN7. El consorcio ha utilizado nuevas tecnologías en ciencia y diagnóstico con grandes resultados. Estos resultados ya se están plasmando en publicaciones científicas y continuarán haciéndolo en los próximos años.

“Como organización benéfica, ser parte de BATCure nos ha permitido llevar la voz de las familias a un importante proyecto de investigación. Ha proporcionado recursos vitales para fortalecer nuestros vínculos con otras organizaciones de pacientes en Europa y en todo el mundo, así a como a los pacientes, sus familias y los profesionales que los cuidan.”

Heather Band, Responsable Científico, BDF

“En BATCure creemos que hemos realizado una investigación científica para el beneficio de todos los afectados por la enfermedad de Batten. Nuestro trabajo sobre las LCN tipo CLN3, CLN6 y CLN7 ha mejorado nuestra comprensión en todos los aspectos de la enfermedad, desde la investigación básica al diagnóstico y los resultados clínicos. Hemos trabajado juntos de manera eficiente y tenemos ambiciones a largo plazo para continuar la investigación de las lipofuscinoses cereoideas neuronales”.

Profesora Sara Mole, Coordinadora del Proyecto BATCure, UCL

Por favor, visite www.batcure.eu para obtener una copia del informe completo del proyecto de investigación



Para cualquier consulta acerca de BATCure, por favor, contacte con la Prof. Sara Mole, Coordinadora del Proyecto, s.mole@ucl.ac.uk, +44(0)207679 7257

www.batcure.eu **BATCure** **BAT_Cure**



BATCure ha recibido fondos de la Unión Europea a través del programa de investigación e innovación Horizon 2020 según el acuerdo de subvención No. 686918.

Enfermedad de Batten

Las Lipofuscinoses Ceroideas Neuronales (LCN), comúnmente conocidas como enfermedad de Batten, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas devastadoras que limitan la esperanza de vida y que afectan a niños y jóvenes para los cuales, en la actualidad, no existe una cura.

Esta enfermedad abarca una pérdida progresiva de las capacidades físicas y mentales que incluye discapacidad visual y ceguera, graves crisis epilépticas difíciles de controlar, espasmos musculares involuntarios, pérdida del habla y el deterioro de las habilidades motoras.

Cambiando las expectativas para los afectados por la enfermedad de Batten

La enfermedad de Batten es una enfermedad neurológica rara, con solo 1-2 mil casos nuevos diagnosticados en todo el mundo cada año. Esto supone un conjunto particular de desafíos cuando se trabaja para encontrar tratamientos efectivos y, en última instancia, una cura. Al igual que con muchas enfermedades raras, la enfermedad no se conoce bien desde una perspectiva clínica o pública general. Es una enfermedad compleja y para desarrollar un tratamiento se requiere un enfoque multidisciplinar para maximizar las posibilidades de éxito.

BATCure se centró en desarrollar opciones terapéuticas para tres variantes de la enfermedad, los tipos CLN3, CLN6 y CLN7. El consorcio BATCure

dirigido por la Prof. Sara Mole, UCL, siguió un camino claro con un enfoque multidisciplinar e integrado del problema.

“Reuní el consorcio BATCure y actué como Coordinadora general. En este cargo, me aseguré de que el proyecto procediera según lo planeado para lograr sus objetivos. Hemos superado las expectativas con emocionantes resultados científicos obtenidos durante la duración del proyecto. Todos los socios se reunieron regularmente para compartir y discutir el progreso. Durante los 3 años hemos desarrollado excelentes relaciones de trabajo y sé que las colaboraciones continuarán más allá del final de este galardón. Ha sido mucho trabajo duro, pero es algo que aprovecharemos en nuestra investigación durante los próximos años.”

Prof. Sara E. Mole, Coordinadora del Proyecto BATCure y Profesora de Biología Celular y Molecular, UCL

Participación del paciente

Un valor añadido en este proyecto fue incluir la voz del paciente como elemento central de todo el trabajo del consorcio, y se invitó a la Asociación de Familias afectadas por la Enfermedad de Batten del Reino Unido (BDF) a participar para representar a los afectados por esta devastadora enfermedad.

El proyecto BATCure reunió a diez grupos de investigación de prestigio, tres empresas y una organización de pacientes procedentes de toda Europa, con la mitad de los investigadores utilizando su experiencia y habilidades en la enfermedad de Batten por primera vez.

El objetivo del Proyecto BATCure era investigar la historia natural de la enfermedad de Batten, proporcionar nuevos modelos de investigación, dilucidar la función de las proteínas clave y determinar los mecanismos de la enfermedad, así como desarrollar nuevas terapias.



Prof. Sara E. Mole

El Laboratorio de la Prof. Sara Mole en la UCL desarrolló nuevas cepas de levadura que portan mutaciones en su gen 'CLN3' (llamado btn1) que codifica una proteína con una función similar a CLN3 en humanos. Utilizaron un enfoque genético, buscando si al eliminar cualquiera de los otros 5000 genes que contiene las células de la levadura crecen mejor o peor. El estudio de estas interacciones génicas nos permitió averiguar lo que está sucediendo en las células y las rutas bioquímicas implicadas. El laboratorio en la University College London (UCL) llevó a cabo un cribado farmacológico con los compuestos más prometedores, junto con otros muchos nuevos que están siendo promovidos por otros colaboradores para realizar más pruebas.

En el Reino Unido, el grupo del Profesor Tris McKay en la Universidad Metropolitana de Manchester (MMU) fue el encargado de generar células madre a partir de células de pacientes con LCN, para "reprogramarlas" en células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Las líneas celulares crecieron en el laboratorio para convertirse en neuronas, células gliales o incluso células cardíacas. Estas líneas celulares proporcionaron un recurso vital para el trabajo de BATCure. Ahora son el mayor depósito de líneas iPSC de la enfermedad en el mundo y están disponibles para los investigadores que trabajan para encontrar una cura para todas las formas de LCN. El grupo se centró en las neuronas con la enfermedad tipo CLN7 que produjeron para encontrar formas de evitar los daños que ellas mismas se producen cuando crecen en condiciones de estrés inducido por la enfermedad.

El Dr. Emyr Lloyd-Evans de la School of Biosciences, Universidad de Cardiff proporcionó su experiencia en la comunicación entre células con la enfermedad de Batten en comparación con células sanas. Usando los modelos de las líneas celulares producidas dentro de BATCure, descubrieron un hallazgo clave, que CLN3 juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio iónico en las células para mantenerlas sanas.

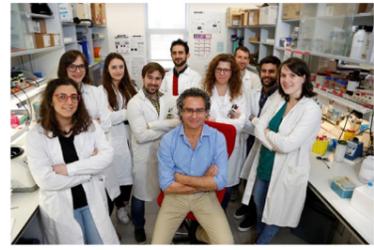
La Dra. Claire Russell del Royal Veterinary College (RVC) en Londres produjo nuevos modelos de pez cebra para las enfermedades tipo CLN3, CLN6 y CLN7, ya que son modelos ideales para probar los compuestos más prometedores. Trabajaron estrechamente con la UCL, el TIGEM y la Universidad de Cardiff. De los tres compuestos analizados, dos son potencialmente útiles para el tratamiento de la LCN, y esperan poder probar más compuestos, continuando la colaboración más allá de BATCure.

El Dr. Diego L. Medina es el jefe de las instalaciones de detección de alto rendimiento del Instituto Telethon de Genética y Medicina (TIGEM) en Italia. Junto a otros colaboradores su laboratorio desarrolló una variedad de modelos celulares de las LCN para

encontrar compuestos con potencial para tratar la enfermedad de Batten. Identificando varios compuestos aprobados por la FDA que pueden reducir un marcador clave de la enfermedad.

Marc Masa en el Centro Tecnológico Leitat en España ha contribuido significativamente a los objetivos del proyecto a través de dos actividades principales. Han proporcionado nuevas herramientas de investigación, como anticuerpos usados por otros miembros del consorcio con la idea de obtener un mayor conocimiento de los cambios funcionales que están ocurriendo dentro de un individuo debido a la enfermedad (fisiopatología). Además, se han centrado en el descubrimiento de nuevos biomarcadores a través del análisis de muestras de orina de los pacientes. Entre los resultados obtenidos hay que destacar las diferencias observadas en metabolitos de la orina que requieren de un estudio más profundo.

El Laboratorio del Prof. Juan Pedro Bolaños, en la Universidad de Salamanca en España ha sido una novedosa incorporación en la investigación de la enfermedad de Batten que aporta su experiencia en el campo del metabolismo celular. El metabolismo comprende todos los cambios químicos que ocurren dentro de las células de una manera equilibrada y coordinada. Entre sus funciones, el metabolismo asegura el suministro de energía que las células demandan para que los tejidos y órganos funcionen correctamente. Las neuronas son las células del cerebro que requieren de una enorme y continua cantidad de energía para mantener su actividad y la función cerebral. En esencia, identificaron que neuronas afectadas por la enfermedad de Batten sufren cambios en su metabolismo que afectan profundamente al suministro de energía. Es importante destacar el hallazgo de una diana específica, en ratones con LCN tipo CLN7, que puede explicar muchos de los problemas metabólicos que se producen en las neuronas dañadas. Actualmente están buscando estrategias para tratar de rescatar este defecto.



Prof. Juan Pedro Bolaños (sentado) y su equipo. Dr Irene López-Fabuel (primera por la derecha) postdoc del proyecto BATCure.

EL Dr. Stephan Storch y sus colegas en el Centro Médico Universitario Hamburgo-Eppendorf (UKE) crearon un modelo de ratón de la enfermedad tipo CLN7 que resulta de gran utilidad para muchos colaboradores del proyecto. El grupo se centró en averiguar por qué la pérdida de la proteína CLN7 conduce a una pérdida de función de los lisosomas y posterior daño de las neuronas, especialmente en el cerebro y en el ojo. Su trabajo demostró que la cantidad de proteínas disminuyen en ausencia del gen CLN7 funcional y algunos lípidos específicos se acumulan en el cerebro.

El Instituto Letón de Síntesis Orgánica, (LIOS) tiene muchos años de experiencia y capacidad para generar nuevos compuestos diseñados específicamente para tratar multitud de enfermedades. El grupo de la Prof. Maija Dambrova utilizó los compuestos más prometedores obtenidos por el TIGEM y la UCL y los rediseñó siguiendo las aproximaciones de la química medicinal, con el objetivo de mejorar sus propiedades.

El Instituto Letón de Síntesis Orgánica, (LIOS) tiene muchos años de experiencia y capacidad para generar nuevos compuestos diseñados específicamente para tratar multitud de enfermedades. El grupo de la Prof. Maija Dambrova utilizó los compuestos más prometedores obtenidos por el TIGEM y la UCL y los rediseñó siguiendo las aproximaciones de la química medicinal, con el objetivo de mejorar sus propiedades.

Como resultado, 121 nuevos compuestos fueron sintetizados y probados por los socios del consorcio BATCure. En la enfermedad de Batten resulta clave averiguar si estos nuevos compuestos pueden entrar en el cerebro (biodisponibilidad) y si pueden resultar tóxicos, por ello son primeramente ensayados en ratones sanos. De este modo las drogas que presenten mejores resultados serán seleccionadas.



Prof. Maija Dambrova, Directora del Laboratorio de Farmacología y de los investigadores del LIOS.

AcureOmics es una empresa con sede en Suecia especializada en la utilización de la metabolómica para identificar enfermedades donde las rutas bioquímicas se encuentran alteradas. El conocimiento adquirido para las enfermedades tipo CLN3, CLN6 y CLN7 se está utilizando para diseñar y mejorar la eficacia en la supervisión de los nuevos tratamientos en estudio.



El equipo en AcureOmics.

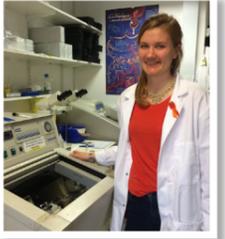
Orphazyme en Copenhague, Dinamarca se especializa en nuevas terapias para enfermedades degenerativas raras. Observaron las respuestas al estrés en las líneas celulares proporcionadas por los socios del consorcio BATCure. Los resultados obtenidos indican una capacidad de respuesta celular similar a la observada en otras enfermedades de almacenamiento lisosómico. Si bien, es demasiado pronto para saber si este nuevo hallazgo es de potencial utilidad en el tratamiento de pacientes con LCN, el trabajo ha generado nuevos conocimientos que ayudarán al futuro de la investigación.

Pronexus es una organización de investigaciones preclínicas por contrato (CRO) que ofrece servicios avanzados y proyectos colaborativos en el estudio del sistema nervioso central (SNC). Su papel era evaluar si los compuestos potenciales/potencialmente seleccionados y desarrollados por BATCure podían alterar los biomarcadores identificadas como importantes durante la progresión de la enfermedad. **El Dr. Jan Kehr** y su equipo evaluaron al mejor de los candidatos en el cerebro de ratones modelo con la enfermedad tipo CLN7 y compararon los resultados con los niveles en los ratones sanos. Es preciso proseguir con este estudio para determinar el momento adecuado y la dosis que es necesario suministrar durante el desarrollo de la enfermedad.

El UKE es un centro médico con una larga trayectoria y experiencia en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad de Batten con un tratamiento integral de

los pacientes. Mediante la realización de resonancias magnéticas y evaluaciones psiquiátricas la Dra. Angela Schulz, una pediatra que ha dirigido la clínica de LCN en el Hospital Infantil del UKE, se encarga de coordinar la incorporación y administrar los datos de pacientes para la elaboración de las historias clínicas y la base de datos internacional DEM-CHILD sobre LCN.

Los Doctores Sander Smith y Sophia-Martha kleine Holthaus, del Instituto de Oftalmología en Londres, lideraron los trabajos de terapia génica con el **Dr. Ahad Rahim en la School of Pharmacy UCL,** con el objetivo de desarrollar nuevos tratamientos para el cerebro y la vista en los tres tipos de la Enfermedad de Batten investigada por el proyecto BATCure. Sobre la base de anteriores trabajos en terapia génica con la enfermedad tipo CLN6, desarrollaron métodos efectivos para restaurar CLN6 en el cerebro y el ojo de ratones carentes del gen CLN6, normalizando su esperanza de vida, movilidad y visión.



Dr. Sophia-Martha kleine Holthaus en la UCL.

Como el modelo de ratón de la enfermedad tipo CLN3 no tiene defectos neuronales, solo la terapia génica en el ojo fue factible en esta parte del proyecto. Al tratar la retina (la capa de células nerviosas que recubren la pared posterior dentro del ojo que detecta luz y envía señales al cerebro) se puede prevenir la pérdida de células nerviosas y la ceguera asociada con la enfermedad. La evidencia combinada de que la terapia génica con CLN3 puede preservar las células nerviosas en el ojo y que la introducción del gen CLN6 es posible en el cerebro de ratones carentes del gen, permite al grupo ser optimista acerca de la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de terapia génica en el cerebro con la enfermedad tipo CLN3.

Trabajando con el modelo de ratón de la enfermedad tipo CLN7, mostraron que la terapia génica puede preservar la visión, la movilidad y prolongar la supervivencia de los animales. Sin embargo, estos resultados fueron menos significativos y consistentes que para las enfermedades tipo CLN3 y CLN6. Hay evidencias de que puede haber un riesgo de toxicidad asociada con la terapia génica en el tratamiento de la enfermedad tipo CLN7. Es importante encontrar la causa de la toxicidad antes de que el tratamiento se pruebe en condiciones clínicas, y por ello continuarán trabajando con otros miembros del consorcio para descubrir qué está sucediendo en este modelo.

En el consorcio en su conjunto, el conocimiento y recursos esenciales para la investigación se han compartido libremente, forjando nuevas colaboraciones que continuarán mientras se resuelven las cuestiones pendientes y se de comienzo a nuevos proyectos.



BATCure ha recibido fondos de la Unión Europea a través del programa de investigación e innovación Horizon 2020 según el acuerdo de subvención No. 666918.