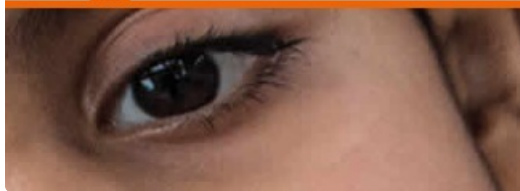


# NCL2018 LONDON



## NCL 2018, Londres (détails des interventions)

Une fois tous les deux ans, la conférence internationale NCL regroupe les chercheurs de tous les pays pour partager les avancées de leurs activités sur la maladie de Batten. L'édition 2018 s'est déroulée à Londres du 12 au 16 septembre 2018.



Un compte-rendu plus synthétique de cette conférence est également disponible, en suivant le lien [NCL 2018](#), où les avancées scientifiques sont regroupées par variante de la maladie. On y trouve également des **informations hors aspects scientifiques**, collectées pendant la conférence, et susceptibles d'intéresser tous les proches de jeunes atteints de CLN.

Les différentes communications scientifiques restituées sur cette page prennent place dans une démarche de recherche médicale, dont les grandes étapes sont décrites [sur la page dédiée à la recherche sur la maladie de Batten](#). En particulier, les études pré-cliniques se placent très en amont de la mise à disposition des traitements, et si certains résultats présentés ici semblent prometteurs, il faut garder en tête les délais assez longs de ces processus.

NCL 2018 est une conférence par les chercheurs, et pour les chercheurs. Pendant ces présentations, ils ne prennent pas le temps de revenir sur les notions de biologie et de génétique qu'ils considèrent nécessaires à la compréhension de leurs travaux. Vous pouvez consulter la page [consacrée aux mécanismes de la maladie](#) pour retrouver en quelques grandes lignes les mécanismes sous-jacent aux maladies de Batten.

Vous pouvez également consulter la page [consacrée aux traitements existants](#), conséquences de recherches antérieures.

L'association [VML](#) était représentée à cette conférence par Jean-Marie Favreau et Émeline Favreau. Dans la suite de ce document, ils proposent un résumé des interventions scientifiques de la conférence. Chacun des ces exposés fait l'objet d'un résumé en langue anglaise dans le [livre des programmes](#), consultable sur le site de la conférence (si vous rencontrez une difficulté à la consulter, n'hésitez pas à me contacter pour plus d'information). Dans la mesure du possible, chaque titre est ci-dessous accompagné d'une courte présentation en français, proposée par Émeline et Jean-Marie. Cette présentation est un résumé simplifié, dont nous ne garantissons pas l'exactitude. Si vous souhaitez avoir plus d'information sur une intervention en particulier, n'hésitez pas à nous contacter. Nous pourrions vous donner les éventuelles précisions déjà en notre possession, ou vous aider à contacter l'auteur de l'intervention pour plus de précision.

## Session 1 : génétique et biologie des CLN

### 01 – Behind the Seizure<sup>TM</sup>: a no-cost, epilepsy panel for pediatric seizure onset between 2 and 4 years

*Nicole Miller (BioMarin Pharmaceutical Inc)*

Ce travail porte sur l'étude d'un test génétique proposé pour des jeunes patients (entre 2 et 4 ans) sujets à des crises d'épilepsie, afin de permettre le diagnostic de maladies rares.

Un panel de 125 gènes a été sélectionné, il contient notamment le gène **CLN2**. L'étude présentée dans cet exposé porte sur une période s'étalant de décembre 2016 à janvier 2018. Pendant cette période, 176 tests génétiques ont été proposés pour des patients éligibles. La durée du test est en moyenne de 11 semaines, pour un patient âgé en moyenne de 40 mois. On a pu ainsi détecter 4 porteurs de CLN2 (alors qu'un seul cas avait été supposé par l'équipe médicale).

L'étude présentée dans cet exposé montre qu'un des critères classiquement utilisés, l'historique médical familial du patient, est un critère moins efficace que la prise en compte des retards de langage ou les désordres moteurs.

Pendant la session de question, une personne du public interpelle l'oratrice pour lui faire remarquer que les assurances ne prennent pas toujours en charge ce test, ce qui entraîne souvent un délai dans son utilisation.

### 02 – CLN3 is a K<sup>+</sup>channel that regulates lysosomal membrane potential

*Emyr Lloyd-Evans (Cardiff University, UK)*

Pendant cette présentation, on en apprend un peu plus sur la forme de la protéine membranaire **CLN3**. Elle a notamment un capteur de voltage d'un côté, et un capteur Ca<sup>2+</sup> de l'autre côté de la membrane. Dans ce travail, ils se sont demandé si cette protéine servait à assurer la régulation des ions dans le lysosome. Pour cela, ils ont réussi à extraire une protéine CLN3 pure, et ils ont étudié son comportement à la frontière de deux régions au potentiel

différent. Ils ont remarqué que l'état fermé ou ouvert de la protéine, permettant ou non le passage des ions, dépendait notamment de la différence de potentiel. Leur étude a finalement montré que la protéine CLN3 n'était pas un canal de  $\text{Ca}^{2+}$ , mais un canal permettant le transport de  $\text{K}^+$ . Ils ont aussi montré que la protéine CLN3 était régulée suivant le pH.

### O3 – CLN8 is a receptor for ER-to-Golgi trafficking of lysosomal enzymes

*Alberto di Ronza (Baylor College of Medicine, USA)*

Les enzymes utilisées dans les lysosomes sont produites à l'intérieur du noyau de la cellule (grâce au décodage de l'ARN), puis convoyées jusqu'aux lysosomes grâce à une voie que l'on a évoqué dans [la section concernant les CLN](#) de la page parlant de biologie.

Pendant ce parcours, plusieurs barrières sont franchies, notamment la barrière entre le [réticulum endoplasmique](#) (ER en anglais) et l'[appareil de Golgi](#). Le travail présenté ici montre comment la protéine CLN8 est un récepteur utile à la circulation des enzymes lysosomales au niveau de cette interface. En modifiant de différentes manières la protéine CLN8, ils ont réussi à construire des versions altérées (CLN8dK et CLN8WdK) qui empêchent le transit soit dans un sens, soit dans l'autre.

### O4 – Functional proteomics characterization of affected mitochondrial pathways in CLN5 disease

*Stefano Doccini (IRCCS Stella Maris)*

Dans ce travail, les auteurs s'intéressent au rôle spécifique de la protéine CLN5 (pCLN5) dans les [mitochondries](#), en utilisant une [approche omique](#).

### O5 – Lysosome metabolomics: a novel approach to elucidate the molecular function of Batten disease genes

*Monther Abu-Remaileh (Whitehead Institute for Biomedical Research and Massachusetts Institute of Technology, USA)*

Dans cette approche, les auteurs cherchent à comprendre comment fonctionne le lysosome. Par exemple, ils remarquent que le lysosome n'est pas qu'une centrale de recyclage, mais qu'il produit également des éléments suivants les besoins de la cellule.

Afin de mener à bien cette analyse, ils ont mis en place une technique qui permet d'extraire efficacement (en 10 minutes) les lysosomes intacts de cellules. Ils utilisent comme modèle une souris, et comparent la quantité de [métabolites](#) présente dans la cellule en général, et dans le lysosome en particulier. En effet, les protéines membranaires (comme CLN3 et CLN7) servent de transporteurs entre l'intérieur du lysosome et la cellule. Cela leur permet de constater des accumulations. Ils ont des résultats préliminaires sur six types de CLN, mais n'ont pas encore identifié le type exact des métabolites qu'ils ont réussi à identifier. C'est un travail en cours, qui a notamment reçu le soutien de [beat Batten](#) !.

### O6 – Urine proteomics analysis of CLN5 and CLN6 affected sheep reveal protease dysregulation and increased lysosomal proteins

*Wendy Heywood (UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, UK)*

Les urines sont en général de bons moyens d'identifier les maladies, car même s'il est rare que l'on y retrouve des protéines, le foie ne fait pas son travail à 100%, et laisse passer des molécules, que l'on peut analyser. Il y a d'ailleurs beaucoup de lysosomes dans le foie. Ils ont deux projets en cours sur les maladies de Batten : le profiling de patients CLN2 par l'urine, et un travail sur CLN5 et CLN6 qui utilise un modèle animal ovin. Ils ont ainsi identifié plusieurs protéines dans les urines des moutons qui sont spécifiques à chacune de ces CLN, et en particulier 3 qui sont en commun pour les deux variantes. L'étape suivante serait de passer au modèle humain.

## 07 – Identifying molecular overlaps between NCLs and motor neuron diseases

*Rachel Kline (University of Edinburgh, UK)*

Dans ce travail, l'autrice s'intéresse à identifier des protéines qui s'expriment dans les cellules, d'une part dans le cas des CLN, et d'autre part dans le cas des maladies neurologiques à expression motrice. Elle essaie d'identifier des protéines communes, avec l'idée que ces corrélations pourraient aider à comprendre les maladies.

## 08 – Altered secretomes in CLN6-/-models show disease-propagating activity associated with increased cathepsin abundance

*Hannah Best (University of Otago, New Zealand)*

Ce travail utilise comme modèle une souris porteuse d'une CLN6. On étudie la variation de certaines protéines (dont les cathepsines) suivant que le gène CLN6 est présent ou non. On montre que la thérapie génique corrige quelques expressions anormales de [secretome](#) (protéines sécrétées par les cellules). Dans ce travail, on constate que l'expression du gène CLN5 est réduite pour les modèles animaux moutons sans CLN6, et que la thérapie génique CLN6 ne suffit pas à retrouver l'expression du gène CLN5.

## 09 – Quantitative proteomic and lipidomic analyses reveal depletion of soluble lysosomal proteins and altered sphingolipid metabolism in a mouse model for CLN7 disease

*Stephan Storch (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany)*

Description d'un modèle animal (souris) de la CLN7, qui reproduit certains phénotypes, comme la surcharge lysosomale, la neuro-inflammation, et la neurodégénérescence. Sur ce modèle, on observe une baisse de l'expression du gène CLN5.

La piste explorée dans ce travail propose que la CLN7 soit un transporteur de métabolite.

## 010 – Endogenous metabolic profiling as a fundament in personalized medicine

*Torbjörn Lundstedt (Acureomics AB)*

Dans cette présentation, l'orateur présente le travail de son équipe autour de la [métabolomique](#).

## Session 2 : modèles de maladies et mécanismes

### 011 – Neuronal network dysfunction in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis

*Rebecca Ahrens-Nicklas (The Children's Hospital of Philadelphia, USA)*

Cette présentation commence par un constat : le fonctionnement de la protéine CLN3 est encore inconnu. Il s'agit ici d'étudier l'expression de ce gène à l'échelle du [réseau électrophysiologique](#), c'est-à-dire en étudiant le réseau connectant les neurones. En particulier, le travail s'est focalisé sur l'hippocampe, sur le modèle de la souris, en utilisant [une technique de type EEG](#). On observe ainsi une réduction de l'activité dans une région qui grandit au fil de la progression de la maladie, à partir du [girus denté](#). Quand le stade de la maladie est avancée, on observe aussi une augmentation de l'activité dans la partie opposée de l'hippocampe.

L'oratrice avance l'idée que l'étude à l'échelle du réseau pourrait aider à discriminer des thérapies réparatrices...

## O12 – CLN3 and CLN5 are linked to autophagy in dictyostelium discoideum

*Meagan McLaren (Trent University, Canada)*

L'autophagie est un phénomène lié à la neurodégénérescence, l'autophagosome digérant les lysosomes. Le modèle utilisé ici est un [dictyostelium discoideum](#), qui a un cycle de vie de 24 heures, et qui passe par 5 formes différentes. Dans ce travail, on constate que la sécrétion de protéines CLN5 est liée à l'autophagie du dictyostelium, et que ce phénomène augmente dans le cas de cellules déficientes en CLN3.

## O13 – Compromised astrocyte function and survival negatively impact neurons in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis

*Jonathan Cooper (Washington University School of Medicine, USA)*

Comme nous l'avons présenté au début de la page [consacrée aux mécanismes des CLN](#), toutes les cellules du cerveau ne sont pas des neurones. On y retrouve par exemple les microglies, dont l'activation est un bon indicateur d'une CLN. Elle arrive en général avant la dégénérescence des neurones. Dans ce travail, l'orateur propose une étude comparée du cas CLN3 et CLN1, en utilisant une approche cellulaire, avec monoculture de chaque type de cellule (neurone, microglie et astrocytes). L'objectif est notamment d'étudier les interdépendances de ces cellules face à la présence d'une mutation type CLN. L'orateur présente aussi des résultats préliminaires sur la CLN2.

## O14 – Development of miglustat as a clinical small molecule therapy for CLN3 and CLN5 diseases

*Katie Shipley (Cardiff University, UK)*

Les oratrices soulignent que CLN3 et CLN5 ont beaucoup de points communs. Elles montrent dans ce travail basé sur l'étude de cellules extraites de modèles animaux et de [fibroblastes](#) de patients que la molécule [miglustat](#), autorisée depuis longtemps comme traitement pour d'autres maladies en Europe apporte des conséquences positives pour les CLN3 et CLN5 : réduction du stress du réticulum endoplasmique pour la CLN3, amélioration du [potentiel postsynaptique excitateur](#) pour la CLN3, réduction du [stress oxydant](#) pour CLN3 et CLN5, réduit le stockage des [gangliosides](#).

## O15 – Understanding the heat shock response in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses

*Raffaella Magnoni (Orphazyme A/S)*

Orphazyme est une entreprise qui développe des médicaments pour les maladies rares. Dans cette présentation, l'oratrice présente une analyse de l'activité des enzymes lysosomales dans différentes variantes de CLN (CLN3, CLN6 et CLN7). En particulier, elle montre que la présence de [Hsp70](#) permet de réduire les accumulations dues à ces CLN.

## O16 – Defining disease modifier pathways in NCL: genetic evidence for interaction between CLN3 and MCOLN1

*Madeleine Klein (Massachusetts General Hospital, USA)*

L'hypothèse explorée dans ce travail est que les gènes CLN3 et CLN6 fonctionnent avec les mêmes *pathways* (ou chemin d'expression). En croisant les mutations CLN3 et CLN6, on n'observe pas d'accumulation supplémentaires, alors qu'en croisant des mutations CLN3 et MCOLN1, on observe une accumulation plus importante...

## O17 – Lysosomal lipid and sugar storage causes Ca<sup>2+</sup> signalling, ER and mitochondrial abnormalities in CLN7 disease

Étude des conséquences de mutations de la protéine MFSD8 rencontré dans la CLN7, en utilisant des fibroblastes de patients, et de souris.

## **O18 – Using yeast models of juvenile CLN3 disease to identify novel genetic interactors of CLN3**

*Christopher Minnis (MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, UK)*

Utilisation de modèles de levures pour étudier la CLN3, et en particulier différents phénotypes : division cellulaire, taille des vacuoles, ... L'objectif est ici d'en apprendre plus sur la protéine CLN3, et sur les conséquences de différentes mutations (1kb, D416G, btn1). Dans ces travaux, ils observent des points communs et des différences entre ces différentes mutations.

## **O19 – Developmental Synapse maturation is impaired in infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis**

*Kevin P Koster (University of Illinois, USA)*

Étude du comportement des synapses dans le cas de CLN1. Dans la vie des neurones, les récepteurs [GluN2A](#) sont présents au début, puis progressivement remplacés par les GluN2B. L'hypothèse explorée est que les mutations sur CLN1 entraîne un dysfonctionnement de ce passage.

## **O20 – Metabolic reprogramming in CLN7 knockout neurons**

*Juan P Bolanos (Universidad de Salamanca, Spain)*

Ils ont des travaux similaires en cours sur CLN3 et CLN6. Ils cherchent à montrer que la neurodégénérescence est une conséquence d'un stress oxydant dans le cas de la CLN7.

## **Keynote speakers**

### **Gene therapy for rare childhood neurodegenerative diseases**

*Ahad Rahim (University College London, UK)*

Pendant cette keynote, Ahad Rahim a présenté quelques-uns des défis associés à la thérapie génique en illustrant son discours par des maladies hors CLN : maladie de Niemann-Pick Type C, et maladie de Gaucher type 2. Il a évoqué le fait que la thérapie génique ne soigne pas complètement la maladie (autres organes que le cerveau, problèmes de dosage), parlé de l'intérêt de croiser cette approche avec des approches alternatives (enzymothérapie par exemple), il a évoqué la question de la thérapie génique chez le fœtus, et des questions éthiques qui viennent avec.

## **Session 3 : Translational research: Preclinical**

### **O22 – Macrophage-derived extracellular vesicles facilitate brain transport of therapeutic enzymes for lysosomal storage disease therapy**

*Elena Batrakova (University of North Carolina, USA)*

La difficulté actuelle est de délivrer le gène TPP1 au cerveau : en effet la barrière sang-cerveau est techniquement difficile à traverser par les molécules. En utilisant des vésicules extracellulaires (VE), qui en soit sont des véhicules naturels de médicaments entre le sang et le cerveau, cette équipe a pu délivrer le gène TPP1, dans une première expérience, dans les cellules souches humaines de cerveaux type CLN2, et dans la deuxième expérience, dans les cellules de souris (modèle de type CLN2).

## O23 – Dose-response and stability study of aav4CaghtPP1 in a CLN2-/- rodent model of late infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis

*Luis Tecedor (The Children's Hospital of Philadelphia, USA)*

La thérapie génique CLN2 est basée sur l'administration de la bonne dose de gène. Pour tester cette quantité de gène adéquate, ils ont fait varier les doses administrées aux souris CLN2. Ils ont aussi mesuré le niveau de la protéine TPP1 recombinante (signe que le gène CLN2 s'exprime).

## O24 – Gene therapy can halt disease progression in clinically affected CLN5 sheep

*Nadia L Mitchell (University of Otago, New Zealand)*

Sur un modèle animal du mouton, dont les symptômes sont assez semblables à ceux observés chez l'humain atteint de CLN5, on étudie la thérapie génique à différents stades : avant l'apparition des symptômes (3 mois), à l'apparition des symptômes (6-7 mois), quand la maladie est plus avancée (9 mois). Dans les trois cas, on observe un arrêt dans la progression de la maladie.

## O25 – Intrathecal and intravenous combination gene therapy in the mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis extends lifespan and improves behavioral outcomes in moderately affected mice

*Alejandra Rozenberg (University of North Carolina, USA)*

Sur un modèle animal de souris pour la maladie CLN1, on étudie les conséquences de l'injection d'une thérapie génique dans le liquide cérébro-spinal, et en intraveineux. On constate que plus l'injection se fait tôt, meilleurs sont les résultats. Les auteurs de ces travaux suggèrent une thérapie combinée, avec double injection (dans le liquide cérébro-spinal d'une part, et en injection intraveineuse d'autre part), notamment parce que l'injection dans le liquide cérébro-spinal est limité en quantité. Ils observent de bons résultats avec cette approche.

## O26 – Enzyme replacement therapy with recombinant Cathepsin-D corrects defective proteolysis in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis

*André R. A. Marques (University of Kiel, Germany)*

La maladie CLN10 entraîne une déficience en Cathepsine-D, une des enzymes lysosomales indispensables à la dégradation cellulaire. Dans ce travail, ils étudient une approche consistant à injecter l'enzyme manquante. Ils ont d'abord travaillé sur un modèle cellulaire, puis sur un modèle animal (celui de la souris). Ils ont constaté que l'injection intra-veineuse ne permettait pas une pénétration efficace jusqu'aux cellules du cerveau.

## O27 – Testing the safety and efficacy of CLN8 gene therapy in the CLN8MND mouse model

*Tyler B. Johnson (Pediatrics and Rare Diseases Group, Sanford Research, USA)*

Cette équipe explore l'efficacité et la non dangerosité de la thérapie génique pour la maladie CLN8, sur un modèle de souris. Pendant cette étude, ils ont constaté une baisse de la surcharge lysosomale, une baisse de l'astrocytose (dysfonctionnement des cellules), une baisse du déficit moteur, un report de la perte de mémoire et d'apprentissage. Ces tests montrent aussi que le traitement génétique améliore le taux de survie des souris.

## O28 – From bench to bedside: gene therapy for Batten (CLN6) disease

*Shibi Likhite (Nationwide Children's Hospital, USA)*

Cette équipe explore l'efficacité et la non dangerosité de la thérapie génique pour la maladie **CLN6**, sur un modèle de souris et de singe macaque crabier. Cette étude a permis de développer un vecteur spécifique de thérapie génique et de le tester sur les deux modèles animaux. Cette équipe ont trouvé que les comportements des animaux se sont améliorés ainsi que leur survie. Ils ont aussi vérifié que le gène s'exprime dans le cerveau et la moelle épinière (pour vérifier que leur méthode ciblée marche bien dans les endroits prévus). Ils concluent que leur technique est efficace et non dangereuse dans leurs modèles animaux.

## 029 – intrathecal scaav9-CLN3 administration: potential gene therapy for CLN3-Batten disease

*Kathrin Meyer (Nationwide Children's Hospital, USA)*

Dans cette étude, les chercheurs s'intéressent à une approche de thérapie génique pour la maladie **CLN3**. ils travaillent sur un modèle animal de souris, et utilisent une approche avec injection à l'intérieur du système nerveux plutôt qu'une approche intra-veineuse, ce qui permet de réduire grandement les doses. Ils ont pratiqué une unique injection chez des souris âgées de 1 jour, 30 jours et 90 jours, puis étudié les conséquences sur la stabilisation de la maladie. Ils ont également détecté des effets sur d'autres organes (notamment le foie).

## 030 – Brain-directed hematopoietic stem cell (hSC) gene therapy provides unique therapeutic benefit to the mouse model of infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN1)

*Marco Peviani (Gene Therapy Program, Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, USA)*

Dans ce travail, les chercheurs se sont intéressés à une approche de thérapie pour **CLN1** utilisant une [thérapie génique sur des cellules souche hématopoïétiques](#) (à l'origine des cellules sanguines) pour introduire le gène manquant, puis en introduisant ces cellules ainsi traitées dans le cerveau. Cette expérimentation a été réalisée sur un modèle animal souris, et au moment de l'injection, on utilise du [Busulfan](#), un médicament classiquement utilisé en cas de greffe pour éviter le rejet. Ils étudient la progression de la maladie en mesurant notamment l'épaisseur corticale (la substance grise du cerveau). Les résultats sont prometteurs, et ils sont en train de travailler à traduire l'approche en recherche clinique.

## 031 – Cross-correction in CLN6 Batten disease gene therapy

*Stephanie Hughes (University of Otago, New Zealand)*

La thérapie génique est en train d'améliorer de façon considérable les maladies génétiques dont le gène en question n'a pas besoin d'être ciblé individuellement pour que la méthode marche. **CLN6** est lié à un gène qui doit d'être ciblé individuellement. Cette équipe propose donc une combinaison de thérapie génique et d'[utilisation d'exosome](#) (une sorte de transport de molécules de ARN qui ciblerait le gène partout dans la cellule). Leur technique, qui consiste à modifier le gène en ajoutant 25 nucléotides qui cible l'exosome, est très innovative et en principe devrait marcher, mais les résultats ne sont pas concluants pour l'instant.

## 032 – CLN2 gene therapy: turning a lack of visual phenotype into a therapeutic opportunity

*Mikel Aristorena (University College London, UK)*

Dans ce travail, les chercheurs utilisent un modèle animal souris, sur la maladie **CLN2**. Partant du constat que le traitement enzymatique de BioMarin pour cette maladie focalisent leur travail sur les cellules du cerveau, ces chercheurs ont décidé de focaliser leur travail sur le traitement de la vision. Ils ont choisi une approche par thérapie génique, injectée directement dans la rétine. Dans leur étude, ils ont aussi injecté ce traitement dans le cerveau. Dans leurs premiers résultats, ils arrivent à prolonger la durée de vie des souris, et à réduire de nombreux symptômes, mais n'obtiennent pas de claire amélioration de la vision. D'autres études sont en cours pour prolonger cette première approche.



## O33 – Gene therapy for the treatment of CLN7 disease

*Saul Herranz-Martin (University College London, UK)*

Dans cette étude, les chercheurs s'intéressent au développement d'une thérapie génique pour la maladie CLN7, ils ont utilisé un modèle animal souris. L'injection du traitement a été réalisée directement dans le cerveau. Ils ont exploré différents dosages, et ont constaté que si la dose était trop élevée, cela pouvait entraîner la mort des sujets, après activation du système immunitaire. Ils doivent donc travailler à cette question de dosage. Quand la dose est plus petite, ils constatent une amélioration des fonctions motrices, un taux de survie meilleur. Ils utilisent également une analyse des tissus pour constater au niveau cellulaire les conséquences positives du traitement.

## O34 – AAV-mediated gene therapy to treat ocular failure in NCLs caused by transmembrane protein deficiencies

*Sophia-Martha kleine Holthaus (University College London, UK)*

La recherche autour des maladies CLN se porte en ce moment sur la thérapie génique qui cible les cellules du cerveau. Cette équipe propose une manière innovante de traiter la maladie en se focalisant sur la perte de la vision. Il y a en effet des avancements en thérapie génique pour rétablir l'expression des protéines dans la rétine. Ici leur thérapie génique cible les photorecepteurs des yeux des modèles de souris CLN3 et CLN7. Le modèle CLN7 répond de façon positive (la rétine devient plus épaisse), le modèle CLN3 est toujours en étude.

## Session 4 : Translational research: Clinical A

### O36 – The arc of time: changes in cognitive function over 15 years in CLN3 disease

*Heather R. Adams (University of Rochester, USA)*

Dans cette étude, on étudie les capacités cognitives d'enfants porteurs de CLN3, à l'aide d'un [test de QI \(Wechsler Intelligence Scale for Children\)](#). L'étude a porté sur 77 enfants atteints de CLN3 (diagnostic confirmé, avec mutations très différentes), et s'est étalée sur une durée de 15 ans. Pendant cette période, 180 tests ont été pratiqués. Dans ce travail, les chercheurs ont montré que les jeunes atteints de CLN3 avaient des scores plutôt stables, avec une dégradation après 20 ans. Ils ont aussi remarqué que la mémoire de travail déclinait avant la capacité d'attention. Sur le volet vocabulaire, ils ont constaté que les enfants continuent d'apprendre pendant toute leur adolescence jusqu'à approcher de 20 ans. Un constat semblable a été fait sur la capacité à identifier des éléments semblables. Cependant, la capacité à intégrer les informations est moins facile. Ils ont aussi remarqué que la capacité de mémoire à court terme était meilleure que la mémoire de travail chez ces enfants.

Les auteurs de cette étude font le constat qu'il est donc essentiel de profiter de la période où ces jeunes sont capables d'apprendre (en général jusqu'à 10 et 20 ans) pour leur transmettre des outils et concepts qui leur seront utiles plus tard, quand ils perdront cette capacité à apprendre, mais où ils bénéficieront de leurs connaissances acquises.

Pendant cette présentation, une question du public a mené l'oratrice à indiquer que 10% de ces jeunes sont sujets à la dépression.

### O35 – Evaluating adaptive function measures in NCL disorders

*Heather R. Adams (University of Rochester, USA)*

Évaluer l'ensemble des symptômes d'un patient de CLN n'est pas facile, surtout quand la maladie évolue et présente des variations de symptômes particuliers à chaque patient. Souvent l'équipe médicale et les proches veulent pouvoir mesurer les changements de la maladie en les comparant avec d'autres patients du même âge. Ceci n'est pas possible avec les outils (questionnaires, rapports, etc) actuels. Cette équipe a donc compilé les outils à la disposition des parents ([Vineland Adaptive Behavior Scale](#) et [PEDI-CAT](#)) et des équipes médicales (Unified Batten

Disease Rating Scale), et les a comparé. 11 patients porteurs de CLN3 ou CLN1 (entre 7 et 21 ans) ont été évalué avec ces trois outils. Certains critères des trois outils se recoupent et sont associés (par exemple, ceux liés aux responsabilités honorées par les patients). Chacun de ces outils semblent pouvoir être utilisé et comparé entre eux (par exemple, une famille qui a reçu les résultats de Vineland peut les comparer avec les résultats de PEDI-CAT qu'une autre famille aurait reçu.

## 037 – High-density electrophysiological measures of auditory sensory processing as potential biomarkers of CLN3 disease

*Tufikameni Brima (University of Rochester, USA)*

L'un des domaines où la recherche avance concerne la mise en place d'outils pour mesurer l'évolution de la maladie. Ces outils sont notamment nécessaires quand il s'agit d'évaluer une thérapie. Dans ce travail, les scientifiques utilisent des **électroencéphalogrammes** (EEG) pour mesurer l'activité électrique globale du cerveau. Le protocole qu'ils ont conçu consiste à diffuser régulièrement une courte note, d'une durée de 100 ms (à une fréquence de 100 Hz), suivie d'une note plus longue, d'une durée de 180 ms. Dans ce protocole, le patient n'est pas sollicité explicitement pour réagir au signal audio. L'étude des courbes captées par l'EEG a été faite pour des patients atteints de CLN3, à différents stades de la maladie, et sur des personnes non atteintes de la maladie, considérées comme *contrôles*. On observe ainsi chez les jeunes atteints de CLN3 une modification du potentiel électrique mesuré, qui permet notamment de distinguer très explicitement les jeunes en phase 2 (sujets à des crises d'épilepsie régulières) et phase 3 (nécessitant une assistance pour la marche)..

## Session 5 : Translational research: Clinical B

### 038 – Long-term safety and efficacy of intracerebroventricular enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in children with CLN2 disease: two year results from an ongoing multicentre extension study

*Angela Schulz (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany)*

Présentation de l'efficacité et la non dangerosité de l'approche thérapeutique de BioMarin pour la maladie CLN2, par remplacement enzymatique, qui s'est déroulée sur 96 semaines.

Dans cette étude, 23 patients ont été suivis en essais cliniques. L'oratrice présente les bénéfices en terme de maintien des moyens moteurs et du langage. On rapporte aussi une baisse importante des crises d'épilepsie. Un petit nombre d'incidents ont été rapportés (fièvres, infections, présence d'anticorps, etc.), mais à chaque fois, la cause a été identifiée.

### 039 – Quality of life impact of CLN2 disease (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2) beyond loss of motor and language function

*Charlotte Camp (BioMarin Europe Ltd)*

La qualité de vie est une notion difficile à mesurer. Dans cette présentation, l'oratrice présente outil (le *Extended CLN2 Clinical Rating Scale*) qui couvre quatre grands domaines : la motricité, le langage, la vision et l'épilepsie, et qui se matérialise par un questionnaire à destination des accompagnants des patients.

L'oratrice présente quelques résultats après utilisation de cet outil : la corrélation croisée de chacun des domaines avec les trois autres est faible, ce qui assure que chaque domaine contribue de manière significative à l'outil. On observe aussi une corrélation entre ce nouvel outil et d'autres outils proposés précédemment, dony le *Pediatric Quality of Life*.

## O40 – Development of best practice guidelines for ICV enzyme replacement therapy – longterm experience from more than 30 CLN2 patients in Hamburg

*Christoph Schwering (University Medical Center Hamburg Eppendorf, Germany)*

34 patients sont aujourd'hui suivis à Hambourg avec le protocole commercialisé par BioMarin. Certains font partie de l'étude clinique initiale, d'autres sont des patients arrivés après la commercialisation. Dans cette présentation, l'auteur décrit la manière dont le protocole clinique doit être mis en place, l'attention donnée à l'hygiène pour chasser toute possibilité d'infection. Cependant, malgré ces précautions, ils remarquent tout de même des problèmes. Il décrit dans cette présentation les mesures à prendre pour pouvoir traiter ces incidents (fièvres, maux de tête, nausées, etc.). Ainsi, il y a eu quelques cas d'infections, notamment dues au fait qu'après 100 injections, il arrive que la membrane du dispositif d'administration se casse. Avec le recul qu'ils ont, ils préconisent maintenant de changer une partie du dispositif toutes les 100 injections, pour prévenir ce genre d'incident, et ainsi assurer une non interruption dans les injections.

## O41 – SD-OCT imaging of retinal degeneration in juvenile CLN3 disease - a potential adjunctive tool for global neurodegenerative assessment

*Simon Dulz (University Medical Center Hamburg Eppendorf, Germany)*

Dans ce travail, les auteurs se sont intéressés à une imagerie médicale [non invasive](#), l'[OCT de la rétine](#). Ce type d'imagerie permet de cartographier le fond de l'œil, à la manière d'un radar. En particulier, on peut mesurer sur ces représentations l'épaisseur des différentes couches de la rétine.

L'idée de ce travail est de proposer un outil de mesure de l'avancée de la maladie **CLN3**, en mesurant l'évolution de l'épaisseur de certaines couches. Ils ont donc travaillé sur 15 patients CLN3, et mesuré l'épaisseur de la [parafovea](#). Une comparaison avec la même mesure sur une population contrôle a permis de confirmer la pertinence de cette mesure, et une corrélation de l'évolution de cette épaisseur avec avec l'évolution du volume de matière grise mesuré chez les patients par IRM a été confirmée.

Cette mesure non invasive pourrait donc être utilisée à l'avenir pour mesurer la progression de la maladie.

## O42 – Natural history studies in Batten disease: a picture of CLN3 disease (JNCL)

*Jonathan Mink (University of Rochester, USA)*

Dans cette présentation, l'auteur a expliqué que la progression de la maladie CLN3 est plus lente que celle de CLN2. On a donc besoin d'un outil de mesure de la progression qui soit plus précis.

Ils ont donc développé un questionnaire intitulé *unified batten disease rating scale* (UBDRS), décomposé en plusieurs parties : physique, épilepsie, comportement, capacités, séquence des symptômes, et impression globale clinique. Ils ont pu évaluer depuis 2001 grâce à cet outil 127 individus, avec en tout 374 évaluations. UBDRS a également été validé par une autre équipe scientifique (à Hambourg). Dans les diagrammes qu'ils présentent, on constate que le score total UBDRS est assez bien corrélé avec l'âge.

Cette progression a permis aux auteurs de concevoir un système simplifié de niveaux de progression de la maladie (en quatre niveaux), dont les passages sont facilement identifiables grâce à des questions simples. Cette stratification des symptômes pourrait être utile, par exemple pour adapter les essais cliniques, pour développer des traitements spécifiques à chaque niveau, ou encore pour assurer une prise en charge spécifique.

## O43 – Motor or language regression at early school age-consider atypical CLN2 disease

Dans cette présentation, l'oratrice présente le cas de quatre enfants atteints d'une variante atypique de la CLN2, avec une apparition plus tardive des symptômes : ils ont entre 9 et 11 ans, pas de crise d'épilepsie, une marche difficile mais possible, et parlent par petits mots.

Ils ont bénéficié du traitement enzymatique proposé par BioMarin, et chez eux aussi (comme chez les patients avec une forme plus classique), la progression de la maladie a été ralentie.

## **O44 – Intrathecal gene therapy for CLN6 Batten's disease: safety results**

*Emily de los Reyes (Nationwide Children's Hospital, USA)*

Dans cette présentation, l'oratrice présente une étude de non dangerosité d'un traitement par thérapie génique pour la CLN6, actuellement en test clinique en phase 1/2. Ce traitement est délivré sous forme d'une injection unique **intrathécale**. Il y a actuellement 10 enfants engagés dans ce test, avec des mutations génétiques différentes.

Pendant ces tests, plusieurs événements indésirables ont été observés (94 en tout), mais pour la plupart pas liés à la thérapie. L'oratrice décrit chacun des types d'événements, pour illustrer la non dangerosité du traitement. La conclusion est que ce traitement semble bien toléré par les patients.

## **O45 – Initial experience with DUOC-01, a novel cell product designed to speed delivery of donor cells to the brain in patients with inherited neurologic diseases undergoing unrelated donor umbilical cord blood transplantation**

*Kristin Page (Duke University, USA)*

Dans ce travail, les scientifiques s'intéressent à une approche permettant d'accélérer le don de cellules entre patients, et permettant d'introduire des **cellules microgliales**. En cas de succès dans le traitement, on observe une remyélinisation et une réduction de neuroinflammation.

L'utilisation de cet outil a été explorée dans le cas de plusieurs maladies (34 patients), dont les CLN (3 patients) et plusieurs autres maladies de surcharge lysosomale.

D'après les auteurs, l'approche nécessite encore d'être améliorée avant commercialisation, mais l'administration semble sûre. L'efficacité sera étudiée dans une future étude clinique.