



THE UNIVERSITY of EDINBURGH



*Prof. Quentin Anstee*

Edimburgo, 9 gennaio 2024 - L'Università di Newcastle, l'Università di Edimburgo e l'azienda biofarmaceutica leader nella ricerca globale Boehringer Ingelheim hanno annunciato il più ampio studio clinico sulla cirrosi epatica mai condotto a livello mondiale.

Lo studio ADVANCE (Accelerating Discovery: Actionable NASH Cirrhosis Endpoints) sarà lo studio osservazionale più dettagliato nel suo genere, che arruolerà il maggior numero di pazienti e fornirà un'analisi dettagliata della salute del fegato.

Questo non solo migliorerà la comprensione della cirrosi NASH, ma aiuterà anche a identificare biomarcatori traslazionali che accelereranno lo sviluppo di terapie future.

Si stima che circa 444 milioni di persone in tutto il mondo convivano con una condizione definita steatoepatite non alcolica o associata a disfunzione metabolica (NASH/MASH), una malattia infiammatoria del fegato causata dall'accumulo di grasso nel fegato. Con il tempo, la NASH causa la formazione di tessuto cicatriziale che in molti casi porta alla cirrosi epatica.

Ciò può comportare gravi complicazioni, tra cui l'insufficienza epatica o il cancro al fegato, e può rendere necessario un trapianto di fegato per il paziente. Attualmente non esistono farmaci approvati per la cirrosi, per cui è urgente la necessità di una diagnosi più precoce e di nuovi farmaci per prevenire la progressione della cirrosi MASH verso l'insufficienza epatica o per invertire la cicatrizzazione del fegato una volta instaurata la cirrosi.

Questo studio da 30 milioni di sterline è finanziato da Boehringer Ingelheim e riflette l'impegno dell'azienda a migliorare la vita delle persone affette da malattie cardiovascolari, renali e metaboliche (CRM). Lo studio sarà condotto da ricercatori dell'Università di Newcastle e dell'Università di Edimburgo, insieme a collaboratori di tutta Europa.

Il prof. Quentin Anstee, docente di epatologia sperimentale presso l'Università di Newcastle e consulente epatologo presso il Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, che coordina lo studio globale, ha dichiarato: “Basandosi sull'esperienza di Newcastle, riconosciuta a livello internazionale, nella ricerca traslazionale sul fegato, questo studio rivelerà i processi patologici fondamentali alla base della cirrosi. Il nostro obiettivo è quello di capire perché, anche negli stadi più avanzati della malattia epatica, vi è una sostanziale variazione nel modo in cui la malattia progredisce, con alcune persone che rimangono bene per molti anni mentre altre vanno rapidamente incontro a insufficienza epatica o sviluppano un tumore al fegato. Lavorando a livello internazionale con i nostri collaboratori, utilizzeremo queste conoscenze per migliorare le modalità di diagnosi dei pazienti e per contribuire allo sviluppo di nuovi farmaci”.

Lykke Hinsch Gylvin, M.D., Chief Medical Officer di Boehringer Ingelheim, ha dichiarato: “Le malattie cardiovascolari, renali e metaboliche sono la principale causa di morte in tutto il mondo, con 20 milioni di decessi all'anno. In Boehringer Ingelheim ci stiamo concentrando sulla comprensione del paziente nella sua interezza e su come indirizzare meccanismi patologici specifici per affrontare le malattie CRM interconnesse. Siamo entusiasti di collaborare con i nostri partner nello studio ADVANCE per comprendere meglio i processi patologici sottostanti e portare nuovi trattamenti, di cui c'è grande bisogno, ai pazienti affetti da cirrosi epatica”.

Il prof. Neil Henderson, docente di riparazione e rigenerazione dei tessuti presso l'Università di Edimburgo e co-capo dello studio, ha dichiarato: “Le malattie del fegato hanno raggiunto proporzioni epidemiche in tutto il mondo. Pertanto, vi è un'enorme necessità di sviluppare nuovi e potenti trattamenti per le cicatrici epatiche. Per contribuire a questo obiettivo, negli ultimi anni a Edimburgo abbiamo sfruttato una nuova tecnologia chiamata sequenziamento dell'RNA di una singola cellula. L'utilizzo di questa nuova tecnologia ci ha permesso di studiare per la prima volta le cicatrici epatiche umane in alta definizione e ci auguriamo che questo approccio all'avanguardia ci permetta di accelerare la scoperta di nuovi trattamenti, di cui i pazienti affetti da malattie epatiche hanno grande bisogno”.

Il suo team è sostenuto da Edinburgh Innovations, il servizio di commercializzazione dell'Università.

Lo studio includerà 200 pazienti con cirrosi. I pazienti partecipanti saranno reclutati presso le cliniche epatiche specializzate degli ospedali di tutto il Regno Unito e dell'Europa o attraverso l'invio da parte del medico curante. Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti a cui è stata diagnosticata o che si ritiene siano a rischio di fibrosi avanzata o di cirrosi a causa di una malattia del fegato grassa (malattia del fegato steatotica associata a disfunzione metabolica (MASLD), precedentemente definita malattia del fegato grasso non alcolica (NAFLD)).

I partecipanti saranno inizialmente sottoposti a una biopsia per raccogliere un piccolo campione di tessuto epatico in modo da poter valutare i cambiamenti dettagliati dell'espressione genica nel fegato con tecniche scientifiche avanzate. Saranno poi sottoposti a esami del sangue e a scansioni di risonanza magnetica all'avanguardia a intervalli regolari nei due anni successivi. I dati generati saranno combinati per consentire ai ricercatori di vedere come i cambiamenti legati alla malattia si evolvono nell'organismo con il progredire della cirrosi.

Il consorzio di ricerca internazionale è guidato da medici dell'Università di Newcastle (Regno Unito) e dell'Università di Edimburgo (Regno Unito), che lavorano a stretto contatto con gli scienziati di Boehringer-Ingelheim, e comprende medici specialisti e ricercatori di università e ospedali di tutta Europa, tra cui l'Antwerp University Hospital (Belgio), l'Assistance Publique Hopitaux de Paris (Francia), l'Edinburgh Royal Infirmary (Regno Unito), il Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust (Regno Unito), l'Università di Siviglia (Spagna), l'Università di Torino (Italia) e l'Ospedale Universitario Vall d'Hebron (Spagna).

Chiunque sia interessato a partecipare deve discuterne con il proprio medico curante.

\*\*\*\*\*

### **£30M study paves the way for new treatments for people with cirrhosis**

The most extensive clinical study into liver cirrhosis ever conducted worldwide has been announced by

Newcastle University, University of Edinburgh and leading research-driven global biopharmaceutical company, Boehringer Ingelheim.

The ADVANCE (Accelerating Discovery: Actionable NASH Cirrhosis Endpoints) study will be the most detailed observational study of its kind enrolling the largest number of patients and providing a detailed analysis of liver health.

This will not only enhance the understanding of NASH cirrhosis, but also help to identify translational biomarkers that will accelerate the development of future therapies.

Approximately 444 million people worldwide are estimated to live with a condition referred to as nonalcoholic or metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (NASH/MASH), an inflammatory liver disease that is caused by accumulation of fat in the liver. Over time, NASH causes the formation of scar tissue leading in many cases to liver cirrhosis.

This can result in serious complications, including liver failure or liver cancer and may result in the patient needing a liver transplant. Currently there are no approved medicines for cirrhosis and so there is an urgent need for earlier diagnosis and new medicines to prevent MASH cirrhosis progression to liver failure, or to reverse the scarring of the liver once cirrhosis is established.

This £30M study is funded by Boehringer Ingelheim and reflects the company's commitment to improve the lives of people living with cardiovascular, renal and metabolic diseases (CRM). The study will be led by researchers at Newcastle University and the University of Edinburgh, along with collaborators across Europe.

Professor Quentin Anstee, Professor of Experimental Hepatology at Newcastle University and Consultant Hepatologist at Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust who is coordinating the global study said:

“Building on Newcastle’s internationally recognized expertise in translational liver research, this study will reveal the fundamental disease processes driving cirrhosis. We aim to work out why, even at the most advanced stages of liver disease, there is substantial variation in how the disease progresses with some people remaining well for many years whilst others rapidly experience liver failure or develop liver

cancer. Working internationally with our collaborators, we will then use this knowledge to improve how patients are diagnosed, and to help develop new medicines”.

Lykke Hinsch Gylvin, M.D., Chief Medical Officer at Boehringer Ingelheim, said: “Cardiovascular, renal, and metabolic diseases are the leading cause of death worldwide, accounting for up to 20 million deaths annually. At Boehringer Ingelheim we are focusing on understanding the whole patient and how to target specific disease mechanisms to address interconnected CRM diseases. We are very excited to work with our partners in the ADVANCE study to better understand the underlying disease processes and to bring much needed new treatments to patients with liver cirrhosis”.

Professor Neil Henderson, Professor of Tissue Repair and Regeneration at the University of Edinburgh and co-lead on the study, said: “Liver disease has reached epidemic proportions worldwide. Therefore, there is a huge need to develop potent, new treatments for liver scarring. To help address this, over the last several years we have harnessed a new technology in Edinburgh called single cell RNA sequencing. Using this new technology has allowed us to study human liver scarring in high definition for the first time, and we hope that this state-of-the-art approach will allow us to accelerate the discovery of much-needed new treatments for patients with liver disease”.

His team is being supported by Edinburgh Innovations, the University’s commercialization service.

The study will include 200 patients with cirrhosis. Participating patients will be recruited at specialist liver clinics at hospitals across the UK and Europe or through referral by their treating physician. This study will enroll patients, who have been diagnosed with or are thought to be at risk of advanced fibrosis or cirrhosis due to fatty liver disease (Metabolic-dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), formerly termed Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)).

Participants will initially undergo a biopsy to collect a small sample of liver tissue so that detailed changes in gene expression in the liver can be assessed using advanced scientific techniques. They will then have blood tests and state-of-the-art MRI scans performed at regular time points over the next two years. The data generated will be combined to allow researchers to see how disease-related changes evolve in the body as cirrhosis progresses.

The international research consortium is led by doctors at Newcastle University (UK) and Edinburgh University (UK), working closely with scientists at Boehringer-Ingelheim, and includes specialist doctors

and researchers at universities and hospitals across Europe from Antwerp University Hospital (Belgium), Assistance Publique Hopitaux de Paris (France), Edinburgh Royal Infirmary (UK), Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust (UK), University of Seville (Spain), University of Turin (Italy), and Vall d'Hebron University Hospital (Spain).

Anyone interested in taking part should discuss it with their treating physician.