



# SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

CONVEGNO NAZIONALE 2022 DI FAMIGLIE SMA  
**ROMA, 3-4 SETTEMBRE 2022**

DOMENICA 4 SETTEMBRE – SALA GIOVE

**12.10 Biomarcatori**

Enrico Bertini (Ospedale Bambino Gesù, Roma)



# Biomarcatori

- Biomarcatore”, o “marcatore biologico”: ampia sottocategoria di segni clinici (non sintomi clinici che generalmente percepiti dai pazienti), e possono essere indicazioni oggettive dello stato di salute, possono essere misurati in modo accurato e affidabile.
- I biomarcatori sono generalmente considerati come endpoint o misure surrogate, e sono sempre più considerati come endpoint primari in taluni studi clinici
- I biomarcatori sono strumenti diagnostici e possono anche essere considerati prognostici quando una misura è correlata a un esito clinico o predittivi quando è correlato all'esito del trattamento

# Biomarcatori

I **biomarcatori prognostici** identificano la **probabilità di un evento clinico**, di una recidiva o di una progressione della malattia nei pazienti che hanno la malattia o la condizione medica di interesse. I biomarcatori prognostici sono spesso identificati **dai dati osservazionali** e vengono regolarmente utilizzati per identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di avere un esito particolare.

Il **biomarcatore predittivo** invece, viene utilizzato per identificare quei individui che hanno maggiori probabilità rispetto ad altri individui che non manifestano quel biomarcatore, di sperimentare un effetto favorevole o sfavorevole dall'esposizione a un prodotto medico o ad un agente ambientale.

Infine, il **biomarcatore farmacodinamico/di risposta** è un biomarcatore utilizzato per mostrare che si è verificata una risposta biologica in un individuo che è stato esposto a un prodotto medico o ad un agente ambientale (definito anche come coinvolgimento del bersaglio).

# Biomarcatori nella SMA

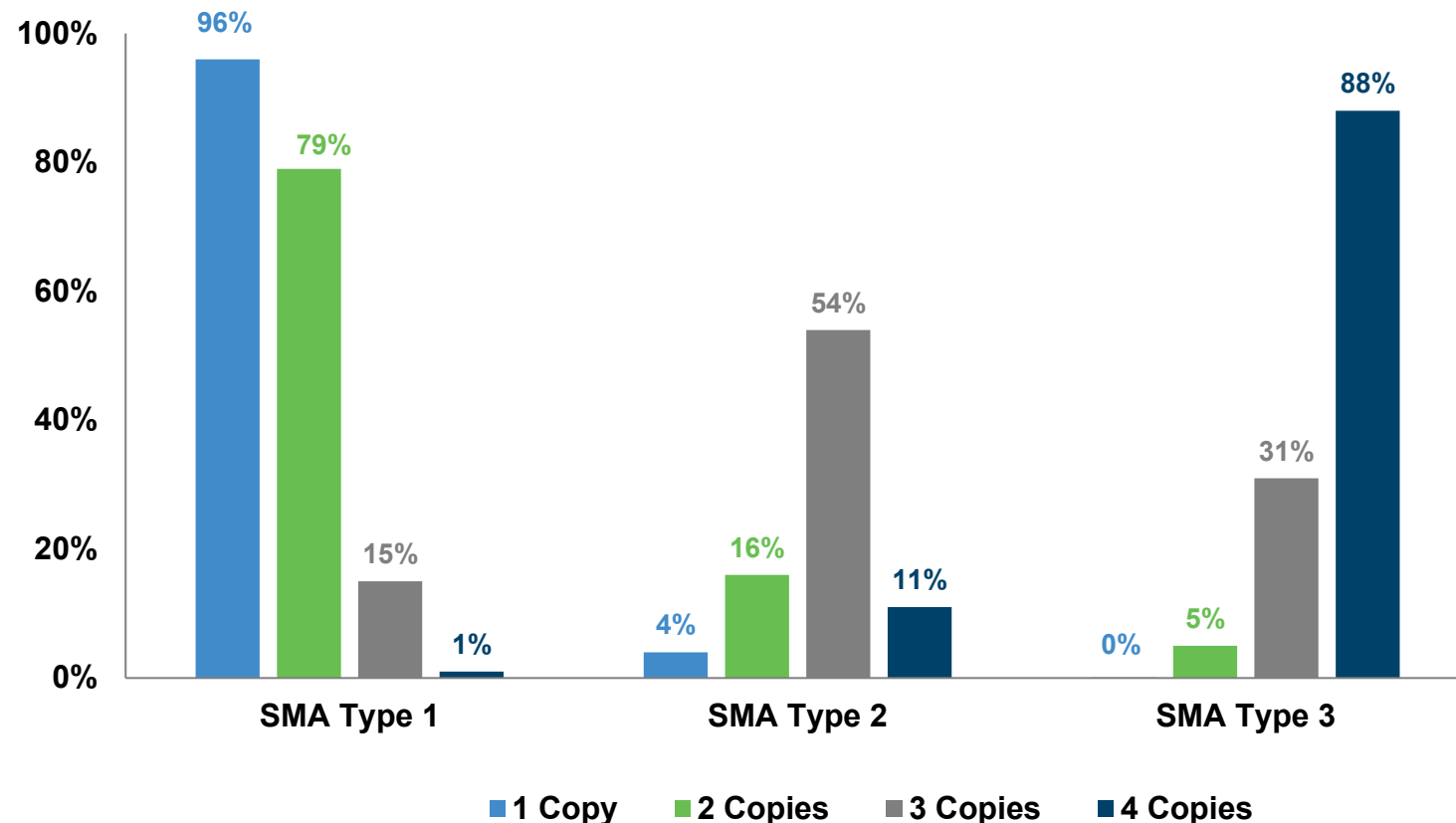
I biomarcatori nella SMA possono essere suddivisi in:

- **Biomarcatori diagnostici** (numero di copie SMN1, SMN2)
- **Biomarcatori elettrofisiologici** - entita' di innervazione muscolare (CMAP, MUNE, stimolazione ripetitiva)
- **Biomarcatori di neuroimaging** (MRI muscolare e Densitometria ossea)
- **Biomarcatori molecolari della SMA** (mRNA SMN, proteina SMN, miRNA, miostatina, pNF-H, NF-L)

# Biomarcatori diagnostici nella SMA (Genetica)

## Il numero di copie SMN2 resta il miglior biomarcatore prognostico ma ha dei limiti

Probabilità di sviluppare un tipo SMA in base al numero di copie SMN2, storia naturale (n=3459)<sup>1</sup>



A patto che non emergano biomarcatori migliori, quelli disponibili sono predittori, utili per decisioni terapeutiche per nei pazienti SMA presintomatici, in particolare quello che si basano principalmente sul numero di copie di SMN2. (Consenso europeo ad hoc)

<sup>1</sup> - Calucho M. et al. Neuromuscular Disorders 2018;

<sup>2</sup> - Wirth B, et al. Annu Rev Genom Hum Genet 2020;

<sup>3</sup> - (3) Swoboda KJ, et al. Ann Neurol 2005;

<sup>4</sup> - (4) Kirschner J, et al Eur J Paediatr Neurol. 2020;28:38-43. doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.001

# Fenotipi discordanti in SMA

- Pazienti gravi (tipo I) con 3 copie di SMN2
- Moderato - pazienti lievi (tipo II - III) con 2 copie di SMN2
- Fratelli aploidentici ma con diversa evoluzione

# Fattori modificanti che modulano la gravità del fenotipo nella SMA

- **Numero di copie SMN2**
- **Sono state trovate rare varianti in SMN2; la meglio caratterizzata è una missenso abbastanza rara nell'esone 7 (c.859C>G, MAF:0.003), che riduce lo skipping dell'esone**
- **Tre varianti nell'introne 6 sono significativamente associate a fenotipi più lievi**
- **PLS3 è un modificatore positivo correlato al genere femminile**
- **La sovra espressione di CORO1C ha un effetto protettivo in un modello preclinico di riduzione di SMN.**
- **Al di fuori del locus SMN, 2 SNP in NCLD (rs147264092 e rs150254064) modulano la gravità del fenotipo.**
- **miRNA sono per ora considerati biomarcatori esplorativi e potenziali bersagli terapeutici**

Add references here:

<sup>1</sup> - (Prior TW et al. Am J Hum Genet. (2009) 85:408-13).

<sup>2</sup> - (Ruhno C et al. Hum Genet. (2019)

<sup>3</sup> - (Oprea GE et al. Science. (2008) 320:524-7).

<sup>4</sup>- (Hosseinibarkooie S et al. Am J Hum Genet. (2016) 99:647-665).

<sup>5</sup>- (Riessland M et al. Am J Hum Genet. (2017) 100:297-315).

# miRNA come biomarcatori esplorativi nella SMA

Citation: *Molecular Therapy—Nucleic Acids* (2016) 5, e331; doi:10.1038/mtna.2016.47  
Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy  
www.nature.com/mtna



RESEARCH ARTICLE



## Altered Levels of MicroRNA-9, -206, and -132 in Spinal Muscular Atrophy and Their Response to Antisense Oligonucleotide Therapy

Francesco Catapano<sup>1</sup>, Irina Zaharieva<sup>1</sup>, Mariacristina Scoto<sup>1</sup>, Elena Marrosu<sup>1</sup>, Jennifer Morgan<sup>1</sup>, Francesco Muntoni<sup>1</sup> and Haiyan Zhou<sup>1</sup>



RESEARCH ARTICLE

## Response of plasma microRNAs to nusinersen treatment in patients with SMA

Irina T. Zaharieva<sup>1</sup> , Mariacristina Scoto<sup>1,2</sup>, Karolina Aragon-Gawinska<sup>3,4</sup> , Deborah Ridout<sup>5,6</sup>, Bruno Doreste<sup>1</sup>, Laurent Servais<sup>3,7,8</sup> , Francesco Muntoni<sup>1,2,6</sup> & Haiyan Zhou<sup>5,9</sup>

Secondo una nuova ricerca, i livelli ematici di microRNA specifici potrebbero essere utilizzati come marcatori delle risposte al trattamento a nusinersen nell'atrofia muscolare spinale (SMA). Il sequenziamento del microRNA nei campioni di sangue di persone con SMA e individui sani ha mostrato che 69 microRNA sono disregolati nella SMA. L'analisi dei campioni di individui che avevano ricevuto nusinersen, ha dimostrato che i livelli ematici di sette microRNA al basale e sei dopo 2 mesi di trattamento, erano associati a risposte al trattamento fino a 6 mesi. Questi microRNA potrebbero, quindi, essere utilizzati per monitorare le risposte al trattamento (**biomarcatore farmacodinamico?**).

## SMA-miRs (miR-181a-5p, -324-5p, and -451a) are overexpressed in spinal muscular atrophy skeletal muscle and serum samples

Emanuela Abiusi<sup>1†</sup>, Paola Infante<sup>2†</sup>, Cinzia Cagnoli<sup>3</sup>, Ludovica Lospinoso Severini<sup>4</sup>, Marika Pane<sup>5,6</sup>, Giorgia Coratti<sup>6</sup>, Maria Carmela Pera<sup>6</sup>, Adele D'Amico<sup>7</sup>, Federica Diano<sup>1</sup>, Agnese Novelli<sup>1</sup>, Serena Spartano<sup>1</sup>, Stefania Fiori<sup>1</sup>, Giovanni Baranello<sup>8</sup>, Isabella Moroni<sup>9</sup>, Marina Mora<sup>9</sup>, Maria Barbara Pisanisi<sup>9</sup>, Krizia Pocino<sup>10</sup>, Loredana Le Pera<sup>11,12</sup>, Davide D'Amico<sup>13</sup>, Lorena Travaglini<sup>7</sup>, Francesco Ria<sup>14,15</sup>, Claudio Bruno<sup>16</sup>, Denise Locatelli<sup>3</sup>, Enrico Silvio Bertini<sup>7</sup>, Lucia Ovidia Morandi<sup>9</sup>, Eugenio Mercuri<sup>5,6</sup>, Lucia Di Marcotullio<sup>4,17‡</sup>, Francesco Danilo Tiziano<sup>1,18\*‡</sup>

<sup>1</sup> - Abiusi et al., *Elife*. 2021 Sep 20;10:e68054..

<sup>2</sup> - Catapano et al., *Mol Ther Nucleic Acids*. 2016 Jul 5;5(7):e331.

<sup>3</sup> - Zaharieva et al., *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 May 18.. Epub ahead of print. PMID: 35584175.



# Proteina SMN e trascrizione nel sangue rispetto ai fibroblasti

- I livelli di proteina SMN nei PBMC e nei fibroblasti sono più elevati nei controlli che nei pazienti con SMA.
- La stratificazione per il tipo SMA non mostra differenze significative nei livelli di proteina SMN o mRNA in nessuno dei due tipi cellulari.
- Numero di copie SMN2 associato ai livelli di proteina SMN nei fibroblasti ma non nei PBMC
- I livelli proteici nelle PBMC diminuiscono con l'età nei pazienti e nei controlli.
- I rapporti di SMN2- $\Delta$ 7/SMN2-FL mostrano un'ampia gamma, dovuta principalmente alla variazione dei livelli di SMN2- $\Delta$ 7, anche in pazienti con un numero di copie SMN2 comparabile.
- I livelli di mRNA di SMN2 non sono correlati al numero di copie di SMN2, al tipo di SMA o all'età nel sangue o nei fibroblasti.
- Nessuna correlazione tra sangue e fibroblasti della proteina SMN o livelli di mRNA.

# Proteina SMN in PBMC

## RESEARCH ARTICLE

A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: Identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein

Noriko Otsuki<sup>1</sup>, Reiko Arakawa<sup>1</sup>, Kaori Kaneko<sup>2</sup>, Ryoko Aoki<sup>1</sup>, Masayuki Arakawa<sup>3</sup>, Kayoko Saito<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University, 10-22 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0054, Japan, <sup>2</sup> Affiliated Field of Medical Genetics, Division of Biomedical Engineering and Science, Graduate Course of Medicine, Graduate School of Tokyo Women's Medical University, 10-22 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0054, Japan, <sup>3</sup> Laboratory of Virology, Institute of Microbial Chemistry, 5-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku Tokyo 141-0021, Japan



## RESEARCH ARTICLE

## Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study

Stephen J. Kolb<sup>1,2</sup>, Christopher S. Coffey<sup>3</sup>, Jon W. Yankey<sup>3</sup>, Kristin Krosschell<sup>4</sup>, W. David Arnold<sup>1,5</sup>, Seward B. Rutkove<sup>6</sup>, Kathryn J. Swoboda<sup>7,8</sup>, Sandra P. Reyna<sup>7,8</sup>, Ai Sakonju<sup>9</sup>, Basil T. Darras<sup>9</sup>, Richard Shell<sup>10</sup>, Nancy Kuntz<sup>11</sup>, Diana Castro<sup>12</sup>, Susan T. Iannaccone<sup>12</sup>, Julie Parsons<sup>13</sup>, Anne M. Connolly<sup>14</sup>, Claudia A. Chiriboga<sup>15</sup>, Craig McDonald<sup>16</sup>, W. Bryan Burnette<sup>17</sup>, Klaus Werner<sup>18</sup>, Mathula Thangarajh<sup>19</sup>, Perry B. Shiels<sup>20</sup>, Erika Finanger<sup>21</sup>, Merit E. Cudkovic<sup>22</sup>, Michelle M. McGovern<sup>23</sup>, D. Elizabeth McNeill<sup>22</sup>, Richard Finkel<sup>24</sup>, Edward Kaye<sup>25</sup>, Allison Kingsley<sup>1</sup>, Samantha R. Rensch<sup>2</sup>, Vicki L. McGovern<sup>2</sup>, Xueqian Wang<sup>2</sup>, Phillip G. Zaworski<sup>25</sup>, Thomas W. Prior<sup>26</sup>, Arthur H.M. Burghes<sup>2</sup>, Amy Bartlett<sup>1</sup> & John T. Kissel<sup>1</sup> the NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators

- Un metodo per misurare la proteina SMN con < 1,5 ml di sangue periferico utilizzando la citometria a flusso di imaging in cellule CD3+, CD19+ e CD33++ ottenute da pazienti con SMA
- La proteina SMN è stata significativamente ridotta rispetto a quella delle cellule dei soggetti di controllo
- Il metodo non ha rilevato differenze evidenti sulla base del numero di copie di SMN2
- Il livello medio di base della proteina SMN per i neonati SMA con due copie di SMN2 era inferiore al controllo coorte.
- Nessuna correlazione nella coorte di controllo tra età e livello di proteina SMN.
- Correlazione negativa tra età e livelli di proteina SMN nella coorte SMA.
- Nella coorte di controllo, nessuna correlazione tra il punteggio TIMPSI/CHOPINTEND e i livelli di proteina SMN
- Nella coorte SMA, nessuna correlazione tra i livelli di proteina TIMPSI o CHOP-INTEND e SMN

Add references here:

<sup>1</sup> - Otsuki et al., PLoS One. 2018 Aug 13;13(8):e0201764.

<sup>2</sup> - Kolb et al., Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jan 21;3(2):132-45.

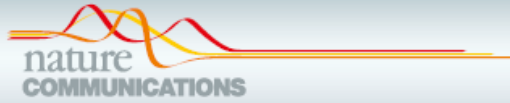
**Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study**

Stephen J. Kolb<sup>1,2</sup>, Christopher S. Coffey<sup>3</sup>, Jon W. Yankey<sup>3</sup>, Kristin Krosschel<sup>4</sup>, W. David Arnold<sup>1,5</sup>, Seward B. Rutkove<sup>6</sup>, Kathryn J. Swoboda<sup>7,8</sup>, Sandra P. Reyna<sup>7,8</sup>, Ai Sakonju<sup>7</sup>, Basil T. Darras<sup>9</sup>, Richard Shell<sup>10</sup>, Nancy Kuntz<sup>11</sup>, Diana Castro<sup>12</sup>, Susan T. Iannaccone<sup>12</sup>, Julie Parsons<sup>13</sup>, Anne M. Connolly<sup>14</sup>, Claudia A. Chiriboga<sup>15</sup>, Craig McDonald<sup>16</sup>, W. Bryan Burnette<sup>17</sup>, Klaus Werner<sup>18</sup>, Mathula Thangarajah<sup>19</sup>, Perry B. Shieh<sup>20</sup>, Erika Finanger<sup>21</sup>, Merit E. Cudkovic<sup>8</sup>, Michelle M. McGovern<sup>8</sup>, D. Elizabeth McNeil<sup>22</sup>, Richard Finkel<sup>23</sup>, Edward Kaye<sup>24</sup>, Allison Kingsley<sup>1</sup>, Samantha R. Rensch<sup>2</sup>, Vicki L. McGovern<sup>2</sup>, Xueqian Wang<sup>2</sup>, Phillip G. Zaworski<sup>25</sup>, Thomas W. Prior<sup>26</sup>, Arthur H.M. Burghes<sup>2</sup>, Amy Bartlett<sup>1</sup> & John T. Kissel<sup>1</sup> the NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators

# Trascrizione SMN in PBMC

- Il rapporto SMN/HPRT medio al basale nella coorte SMA era significativamente inferiore al rapporto SMN/HPRT dei controlli
- Rapporto medio SMN/HPRT per neonati SMA con due copie di SMN2 significativamente inferiore rispetto alla coorte di controllo.
- Nessuna correlazione in nessuna delle coorti tra età e livello di mRNA SMN.
- Nella coorte di controllo, nessuna correlazione tra i livelli di mRNA TIMPSI e SMN e una correlazione positiva tra il punteggio CHOP-INTEND e il livello di mRNA SMN.
- Nella coorte SMA, non c'erano correlazioni tra TIMPSI o CHOP-INTEND con i livelli di mRNA di SMN.

# Miostatina, creatinina e marker di interessamento muscolare



ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-01486-4

OPEN

## Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches

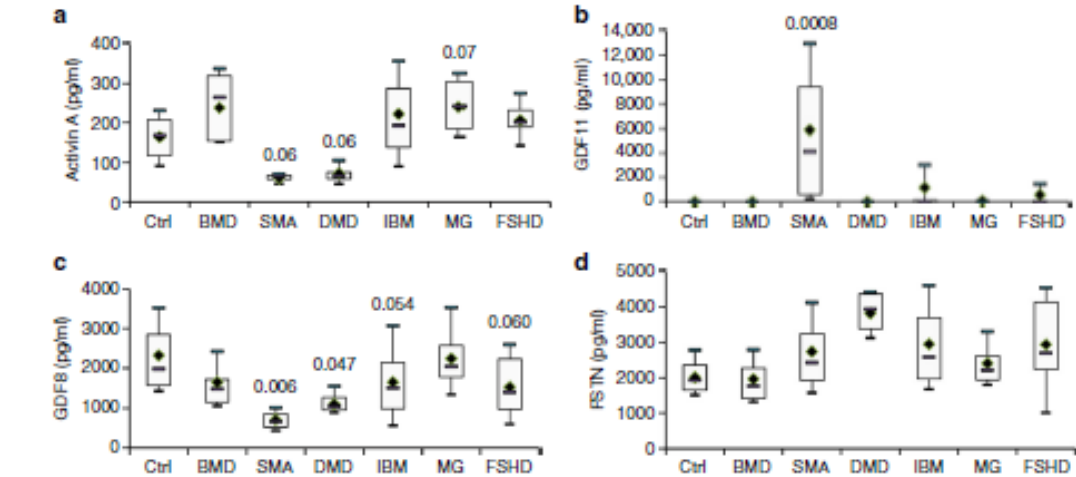
Virginie Mariot<sup>1</sup>, Romain Joubert<sup>2,13</sup>, Christophe Hourdé<sup>3</sup>, Léonard Féasson<sup>4</sup>, Michael Hanna<sup>5</sup>, Francesco Muntoni<sup>1,6</sup>, Thierry Maisonobe<sup>7</sup>, Laurent Servais<sup>8,9</sup>, Caroline Bogni<sup>2</sup>, Rozen Le Panse<sup>10</sup>, Olivier Benveniste<sup>10</sup>, Tanya Stojkovic<sup>11</sup>, Pedro M. Machado<sup>5,12</sup>, Thomas Voit<sup>1</sup>, Ana Buj-Bello<sup>2</sup> & Julie Dumonceaux<sup>1</sup>

ARTICLE

## Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy

Christiano R.R. Alves, PhD, Ren Zhang, BS, Alec J. Johnstone, BS, Reid Garner, BS, Pann H. Nwe, BS, Jennifer J. Siranosian, BA, and Kathryn J. Swoboda, MD

*Neurology*® 2020;94:1-11. doi:10.1212/WNL.00000000000008762




Correspondence

Dr. Swoboda  
kswoboda@  
mgh.harvard.edu

<sup>1</sup> - Mariot et al., Nat Commun. 2017 Nov 30;8(1):1859.

<sup>2</sup> - Alves et al., Neurology. 2020 Mar 3;94(9):e921-e931. <sup>3</sup> -

# Ricerca Finalizzata Ministero della Salute

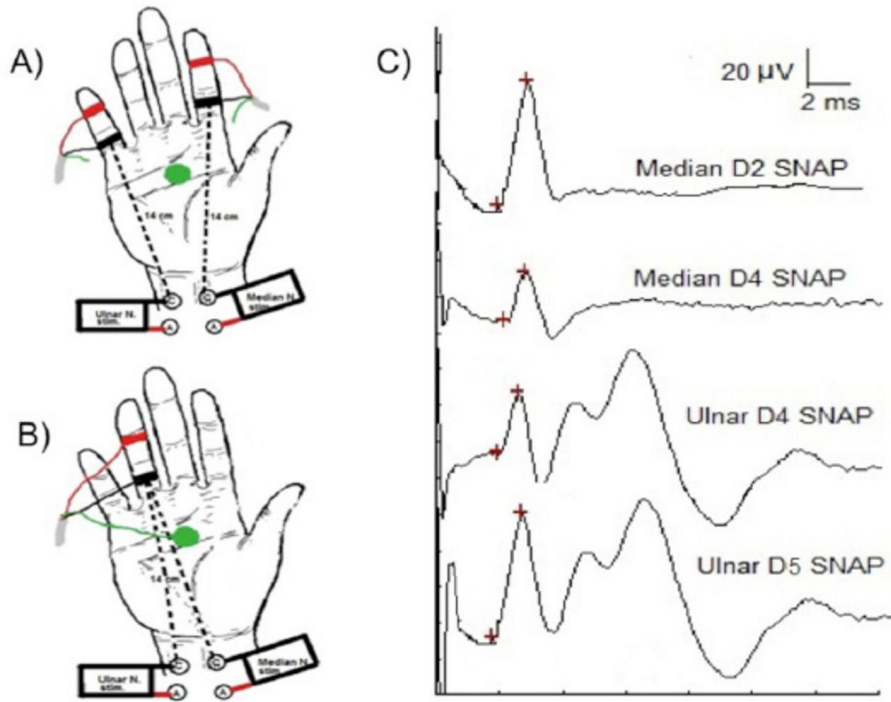
 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b> esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b> Personalized medicine for spinal muscular atrophy: a translational project to achieve patient specific therapeutic guidance.</p>
<p><b>Project Code:</b> RF-2019-12370334</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Mercuri Eugenio maria</p>
<p><b>Research Type:</b> b) Change-promoting: valutare la sicurezza, efficacia, costo-efficacia, di trattamenti/tecnologie/interventi sanitari per cui sussistano significativi margini di incertezza relativamente agli aspetti menzionati, anche con studi clinici di fase 3 e 4</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>
<p><b>Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata</b></p>	

- RMN muscolare
- Miostatina (siero)
- Copie SMN2
- NFL (liquor)
- NF-H (liquor)
- pNF-H (liquor)

Operative Units / WP			
	INSTITUTION	Department/Division/Laboratory	Role in the project
1	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	UOC Neuropsichiatria Infantile/Centro Nemo Pediatrico	PI/co PI
2	IRCCS Ospedale Bambino Gesù	Dep.t Neurosciences Unit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders Laboratory of Molecular Medicine	responsabile unita 02
3	IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Dino Ferrari Centre, Neuroscience Section, Department of Pathophysiology and Transplantation; University of Milan, Neurology Unit,	responsabile unita 03

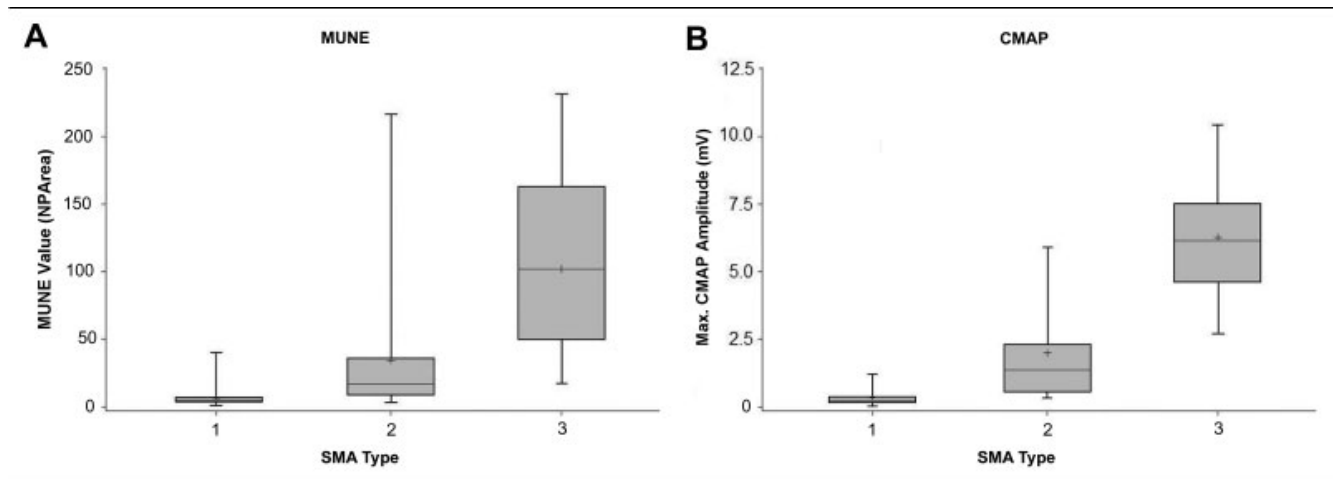
Investigators, Institution and Role in the Project				
	Key Personnel	Institution/Org./Pos.	Role in the project	Birth Date
1	Bertini Enrico Silvio	2 - IRCCS Ospedale Bambino Gesù	CLINICAL DATA AND LAB MANAGEMENT	08/06/1950
2	Comi Giacomo Pietro	3 - IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	CLINICAL DATA AND LAB MANAGEMENT	07/11/1958
3	Pane Marika	1 - IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	CLINICAL DATA MANAGEMENT	11/01/1974
4	Abiusi Emanuela	1 - IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	GENETIC DATA MANAGEMENT	18/10/1985

# Elettrofisiologia



MUNE				CMAP			
SMN2 Copy	Estimate	SE	<i>p</i>	SMN2 Copy	Estimate	SE	<i>p</i>
1 vs 2	-1.89	0.35	<0.0001	1 vs 2	-1.03	0.15	<0.0001
2 vs 3	-1.05	0.27	0.0001	2 vs 3	-0.78	0.11	<0.0001
3 vs 4	0.17	0.48	0.727	3 vs 4	-0.05	0.14	0.739
4 vs 5	-0.36	0.48	0.45	4 vs 5	-0.07	0.27	0.80

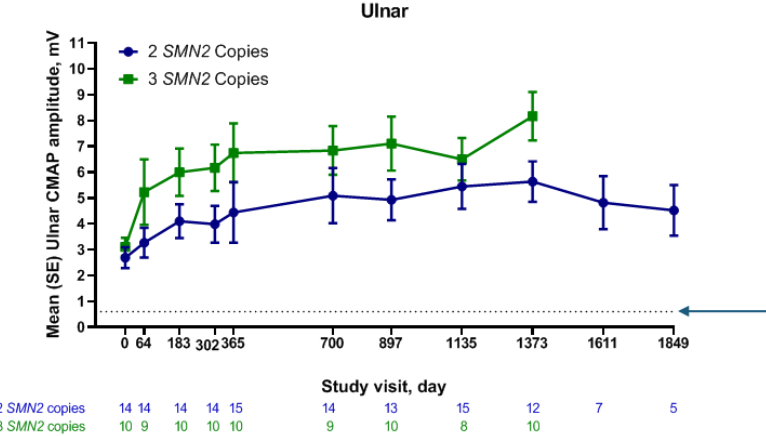
MUNE = motor unit number estimation; CMAP = compound motor action potential amplitude; SMN = survival motor neuron 1; SE = standard error.



# Elettrofisiologia

## Mean Ulnar CMAP Amplitude Was Stable Over Time in NURTURE Infants With 2 or 3 SMN2 Copies

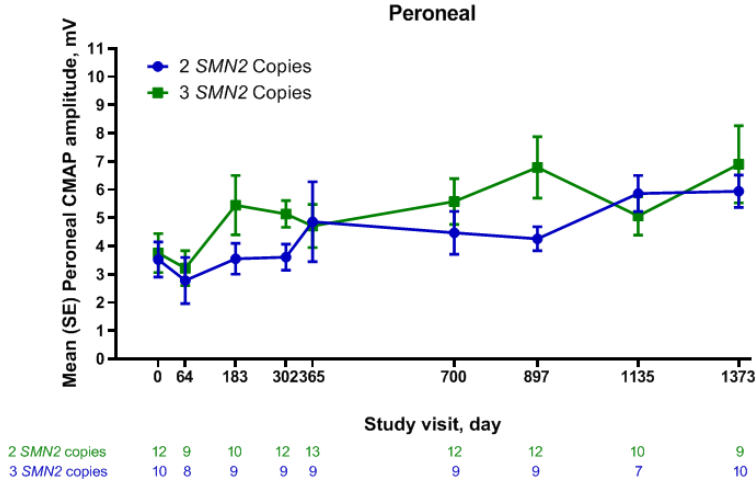
• Similar results were observed for peroneal CMAP amplitude



Range of normal values in healthy infants <sup>1</sup>	
Age	Ulnar nerve CMAP amplitude, mV
Neonate	1.6–7.0
1–6 mo	2.5–7.4
7–12 mo	3.2–10.0

- In an SMA natural history cohort with 2 SMN2 copies observed over 24 months<sup>b,2</sup>:
  - Maximum ulnar amplitude in infants aged ≥ 6 mo was 0.6 mV
  - Ulnar CMAP amplitude rapidly decreased and was often not detectable

## Mean Peroneal CMAP Amplitude Was Stable Over Time in NURTURE Infants With 2 or 3 SMN2 Copies




# Biomarcatori di neuroimaging (MRI muscolare)

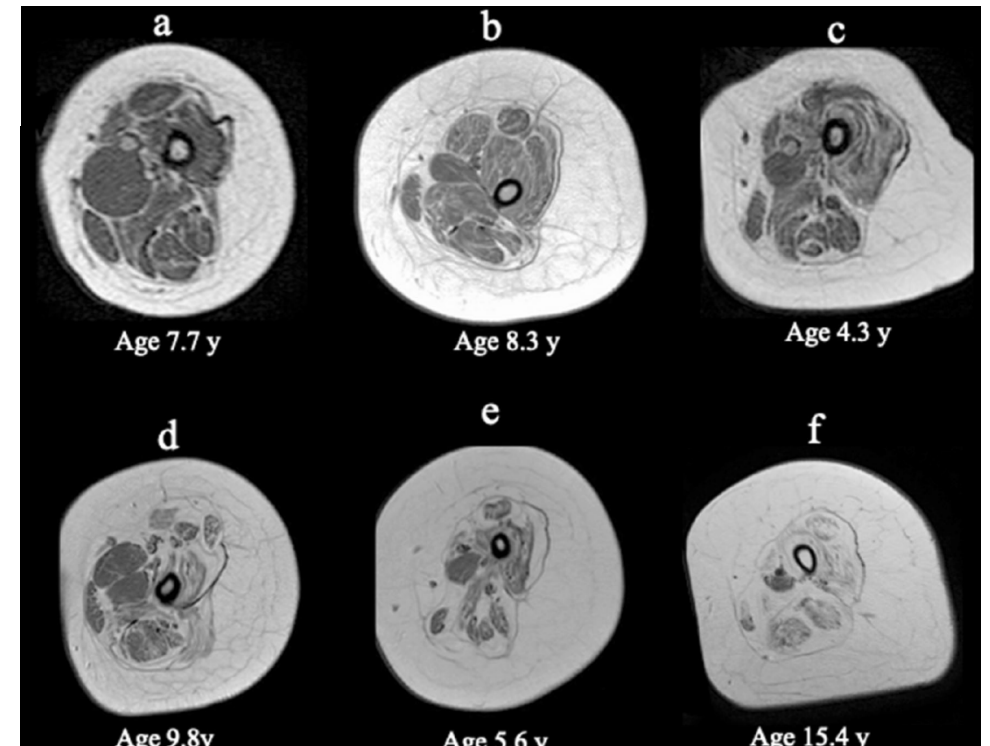
Journal of Neurology  
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09646-w>

ORIGINAL COMMUNICATION



## MRI patterns of muscle involvement in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients

Claudia Brogna<sup>1</sup> · Lara Cristiano<sup>1,2</sup> · Tommaso Verdolotti<sup>3</sup> · Anna Pichiecchio<sup>4,5</sup> · Claudia Cinnante<sup>6</sup> · Valeria Sansone<sup>7</sup> · Luca Maria Sconfienza<sup>8,9</sup> · Angela Berardinelli<sup>10</sup> · Matteo Garibaldi<sup>11</sup> · Giovanni Antonini<sup>11</sup> · Marika Pane<sup>12</sup> · Maria Carmela Pera<sup>1</sup> · Laura Antonaci<sup>1</sup> · Luana Ficociello<sup>3</sup> · Emilio Albamonte<sup>7</sup> · Giorgio Tasca<sup>13</sup> · Chiara Begliuomini<sup>14</sup> · Tommaso Tartaglione<sup>2,15</sup> · Lorenzo Maggi<sup>16</sup> · Alessandra Govoni<sup>17</sup> · Giacomo Comi<sup>17</sup> · Cesare Colosimo<sup>3,15</sup> · Eugenio Mercuri<sup>1,12</sup> 





# Biomarcatori di neuroimaging (Densitometria ossea)

Published in final edited form as:

*Neuromuscul Disord.* 2009 June ; 19(6): 391–396. doi:10.1016/j.nmd.2009.03.009.

## **Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with Spinal Muscular Atrophy**

Douglas M. Sproule<sup>a</sup>, Jacqueline Montes<sup>a</sup>, Megan Montgomery<sup>a</sup>, Vanessa Battista<sup>a</sup>, Dorcas Koenigsberger<sup>a</sup>, Wei Shen<sup>b,c</sup>, Mark Punyanitya<sup>b</sup>, Darryl C. De Vivo<sup>a</sup>, and Petra Kaufmann<sup>a</sup>

Published in final edited form as:

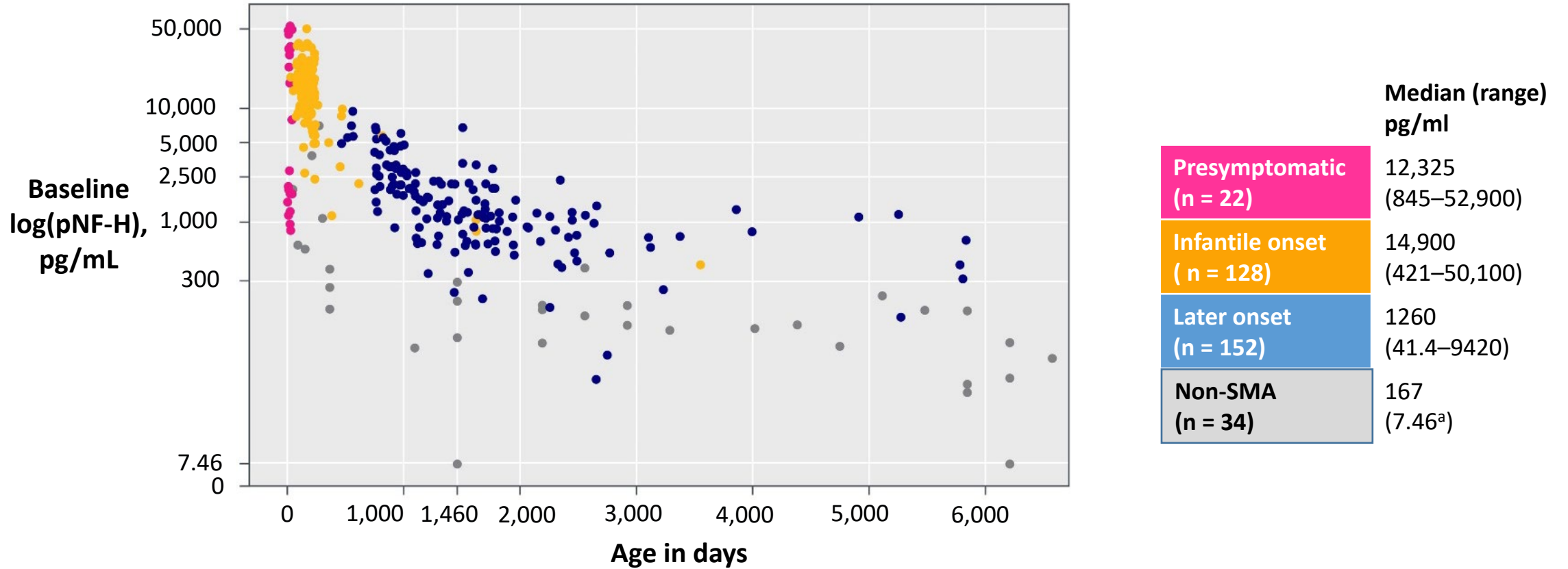
*Neuromuscul Disord.* 2017 April ; 27(4): 331–337. doi:10.1016/j.nmd.2017.01.019.

## **Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity**

Halley M. Wasserman<sup>a,\*</sup>, Lindsey N. Hornung<sup>b</sup>, Peggy J. Stenger<sup>a</sup>, Meilan M. Rutter<sup>a</sup>, Brenda L. Wong<sup>c</sup>, Irina Rybalsky<sup>c</sup>, Jane C. Khoury<sup>a,b</sup>, and Heidi J. Kalkwarf<sup>d</sup>

# Neurofilamenti pNF-H e NF-L

## Baseline plasma pNF-H per eta' in SMA



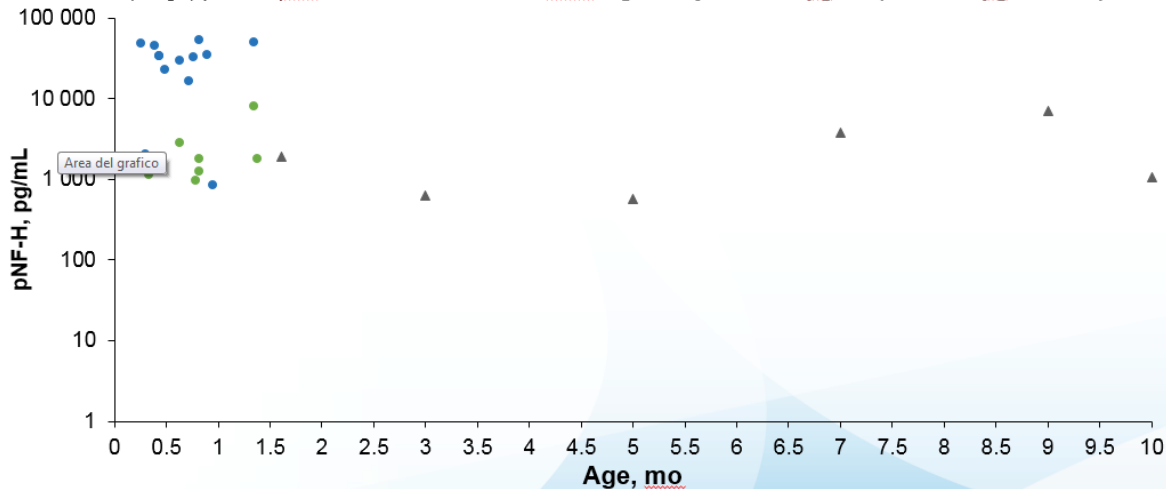
<sup>a</sup> 7.46 pg/mL was used as the imputed value for samples below the limit of quantitation.

pNF-H, phosphorylated neurofilament heavy chain; SMA, spinal muscular atrophy.

# Neurofilamenti – Trial Nurture

## Baseline plasma pNF-H values<sup>a</sup> are highest in NURTURE infants with 2 SMN2 copies

- Median (range) plasma pNF-H at baseline<sup>b</sup>: 3 SMN2 copies, 1,770.0 pg/mL; 2 SMN2 copies, 33,300.0 pg/mL
- Median (range) plasma pNF-H in children without SMA<sup>c</sup> aged <1 year: 1510 pg/mL (579-7030 pg/mL; n=6)



NURTURE study interim analysis data cutoff date: May 15, 2018. <sup>a</sup>Blood plasma pNF-H levels were evaluated using a pNF-H enzyme-linked lectin assay (ELLA) from ProteinSimple, 7.46 pg/mL used as the imputed value if the pNF-H concentration is below the limit of quantitation. <sup>b</sup>Baseline pNF-H values in NURTURE infants were obtained on Study Visit Day 1, either prior to nusinersen administration or 4 hours post-dose. <sup>c</sup>With thanks to Boston Children's Hospital and Analytical Biological Services Inc. for providing these samples.

## Plasma pNF-H Levels Decline Rapidly and Then Remain Relatively Stable



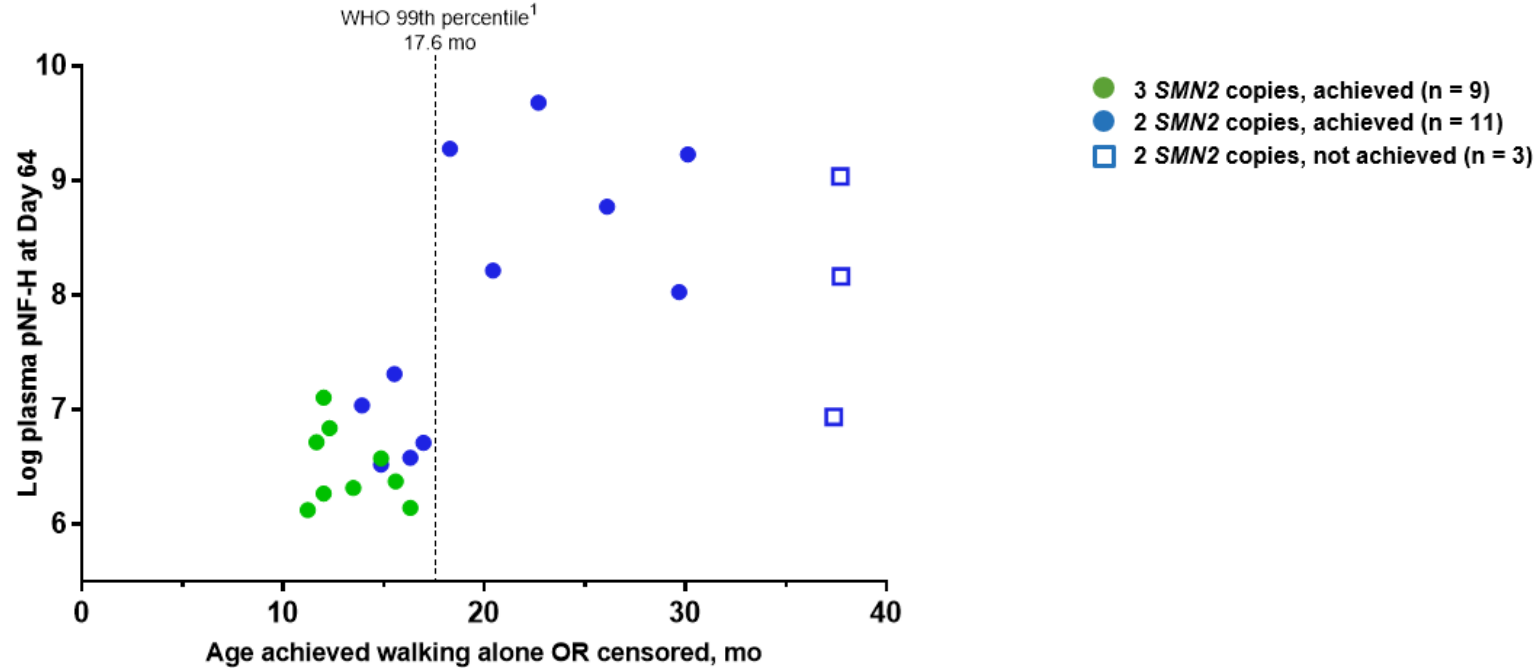
NURTURE study interim analysis data cutoff date: May 15, 2018. Time points with n≥5 included. Blood plasma pNF-H levels were evaluated using a pNF-H enzyme-linked lectin assay (ELLA) from ProteinSimple.

Add references here:  
<sup>1</sup> - De Vivo et al., Neuromuscul Disord. 2019 Nov;29(11):842-856. <sup>2</sup> -  
<sup>3</sup> -

# Neurofilamenti – Trial Nurture

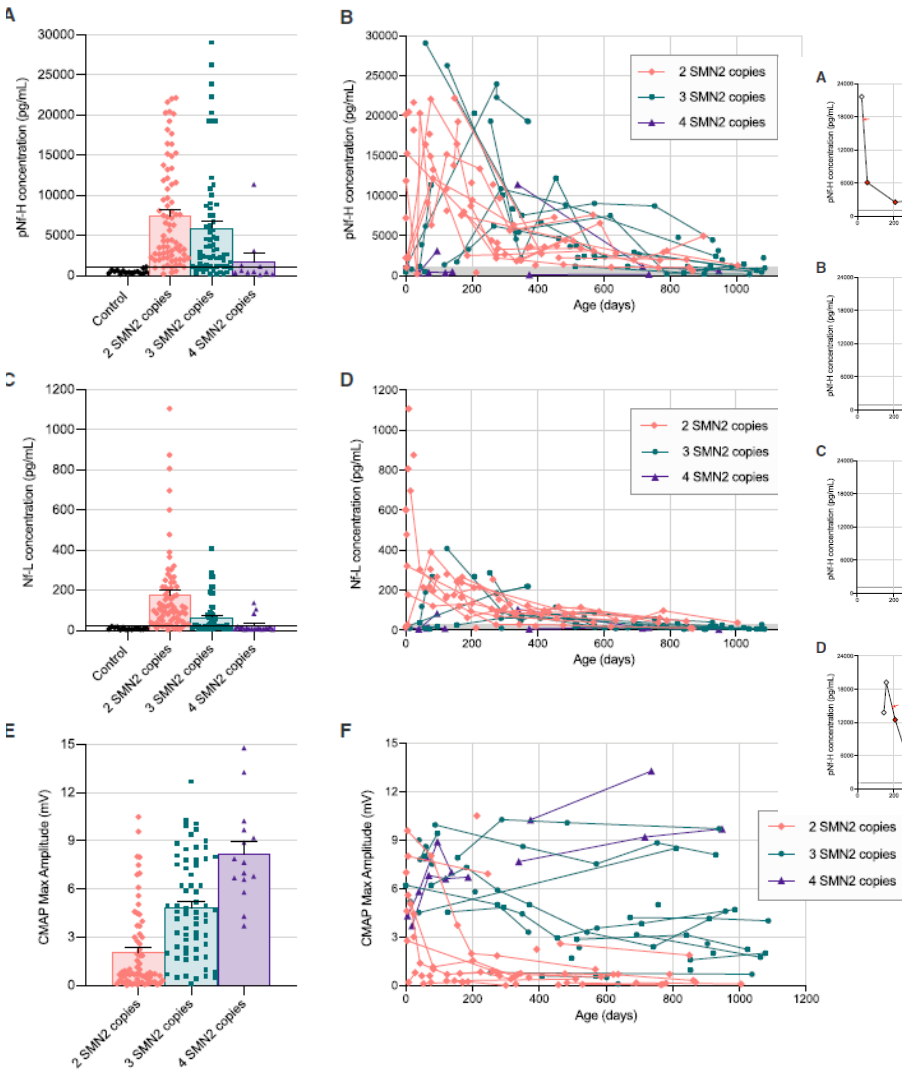
## Plasma pNF-H Biomarker

Lower plasma pNF-H at day 64 appears to be associated with an earlier achievement of walking alone

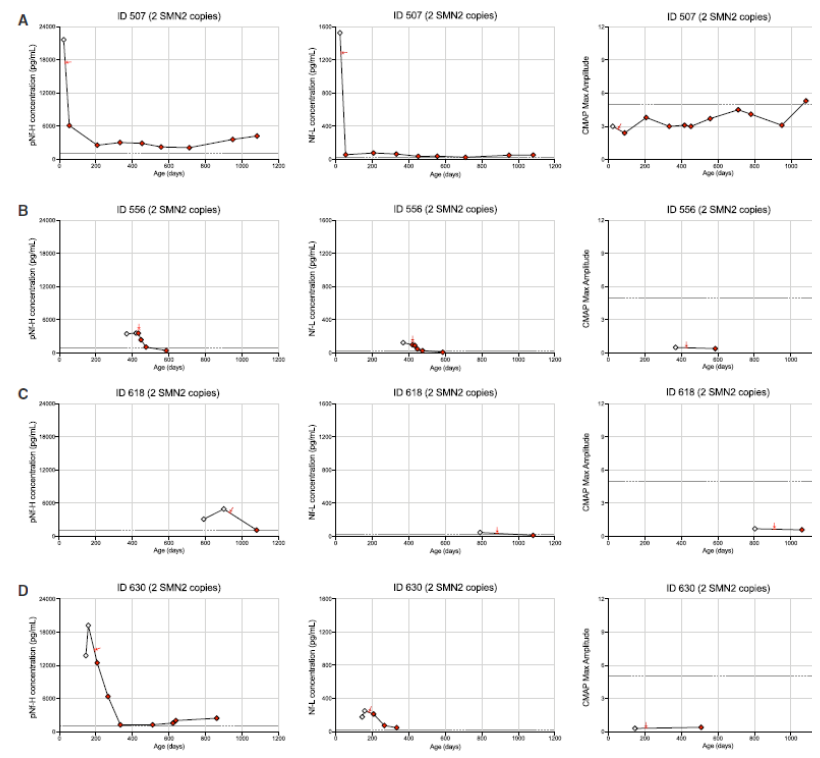


Add references here:  
<sup>1</sup> - De Vivo et al., Neuromuscul Disord. 2019  
Nov;29(11):842-856. <sup>2</sup> -  
<sup>3</sup> -

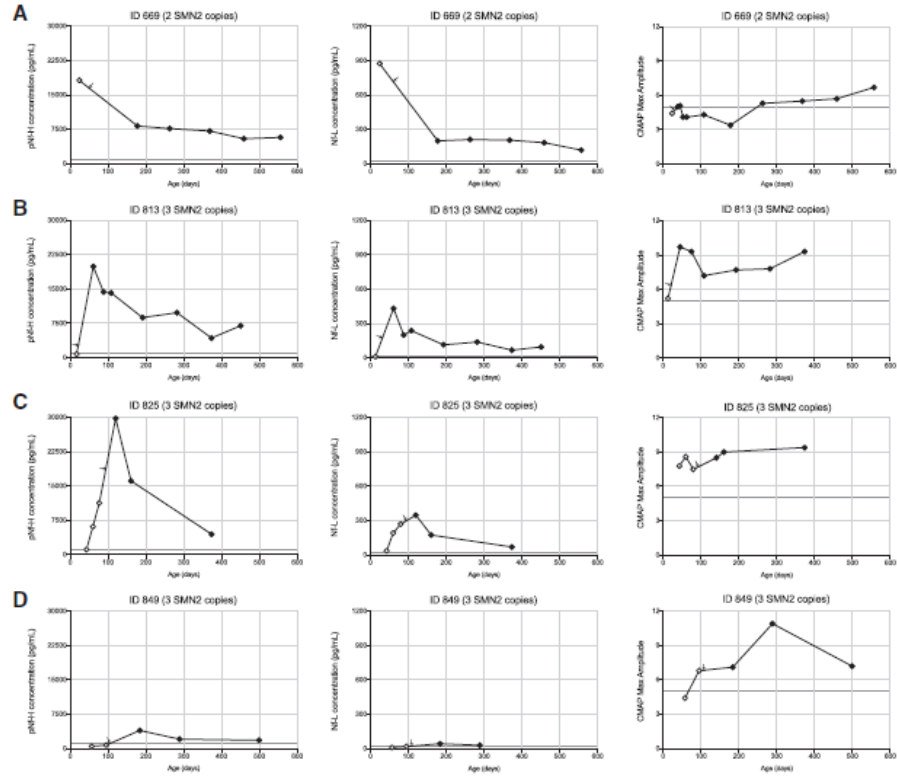
# Livelli comparativi di neurofilamenti di pNF-H e NF-L



**Nursinersen in SMN2 copy number pts**

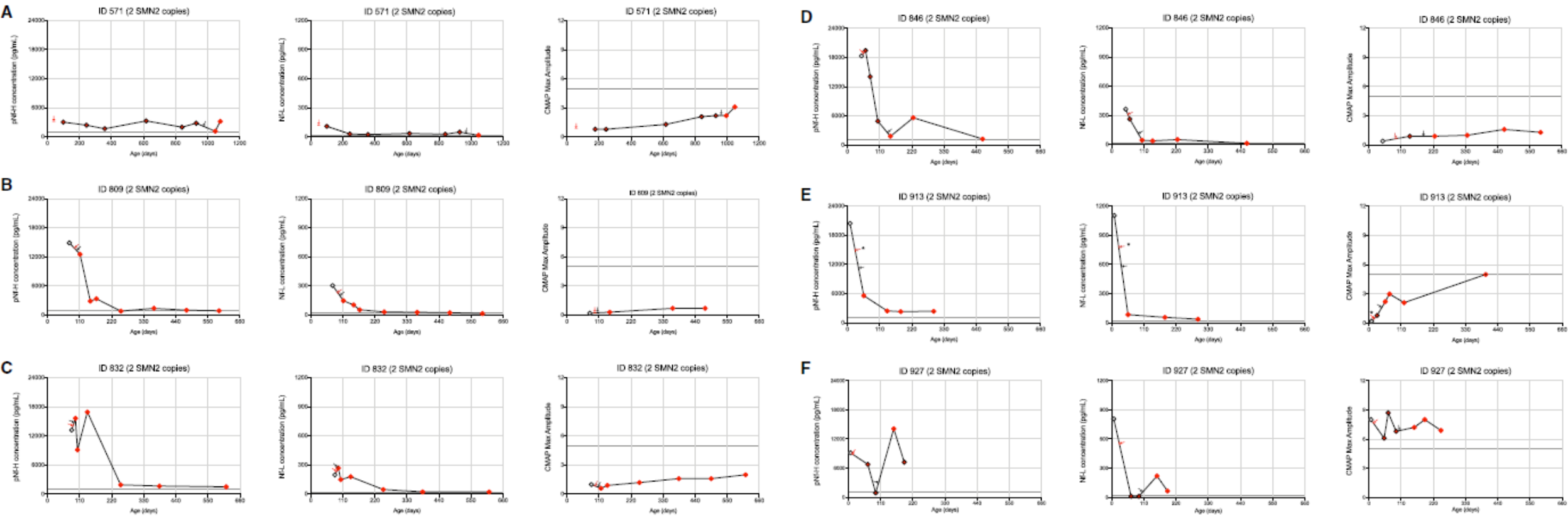


**Omnasemnogene in SMN2 copy number pts**



Add references here:  
 1 - Alves et al., Molecular Therapy 23: 537, 2021

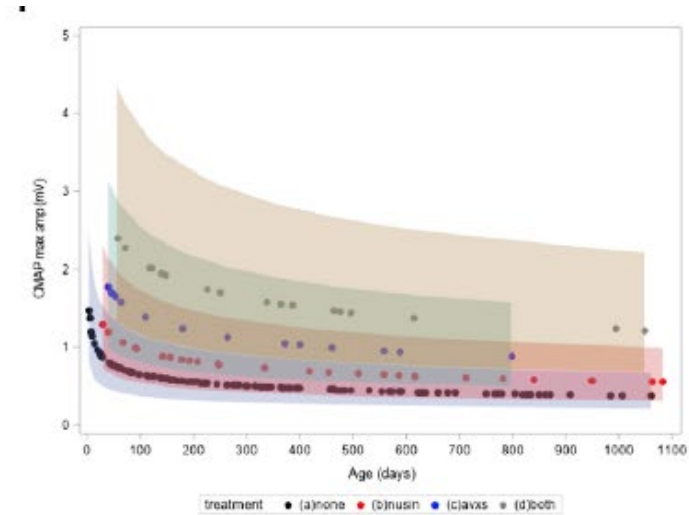
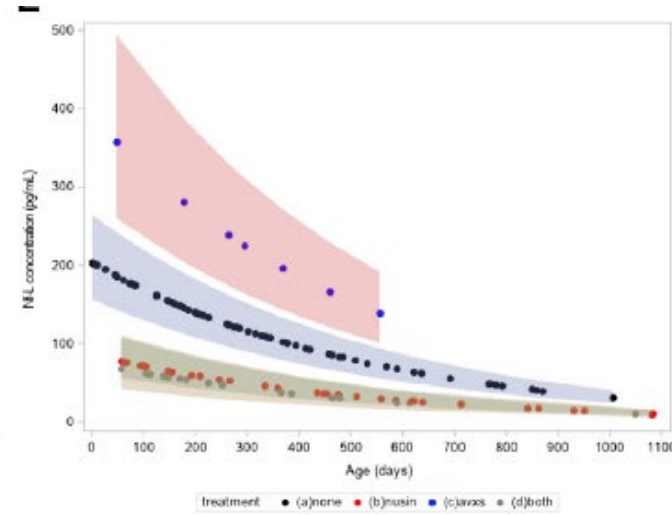
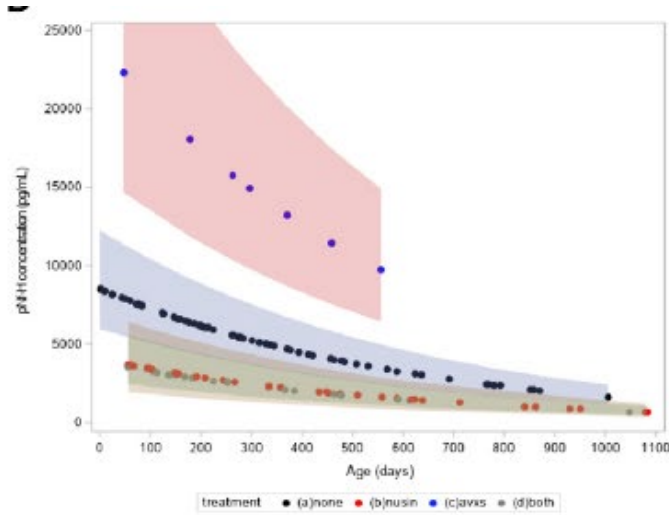
# Livelli comparativi di neurofilamenti di pNF-H e NF-L



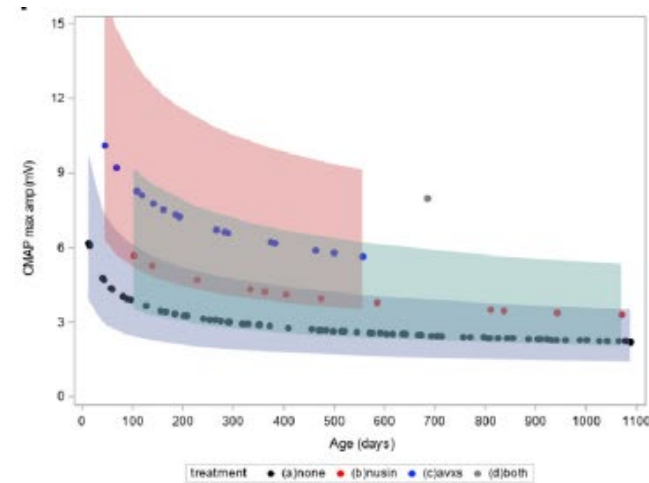
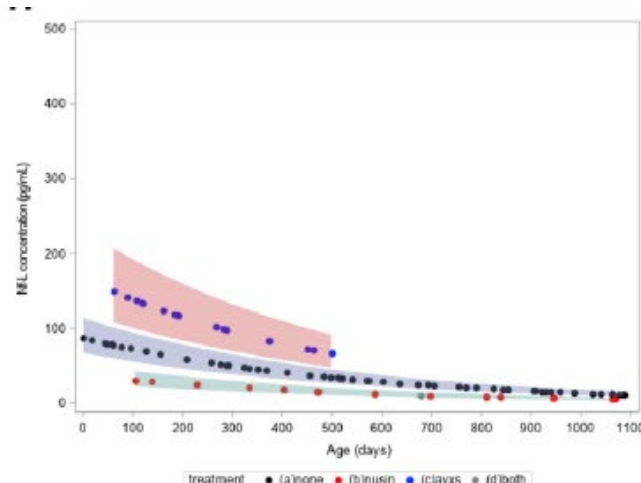
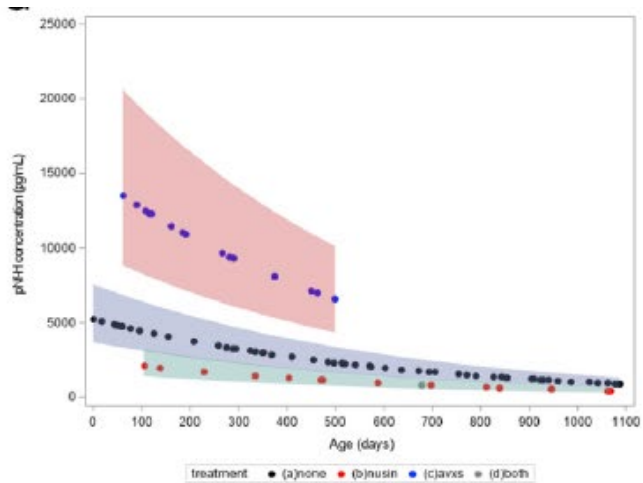
**Nursinersen + Omnasemnogene in SMN2 copy number pts**

Add references here:  
<sup>1</sup> - Alves et al., Molecular Therapy 23: 537, 2021

# Neurofilaments - Pharmacodynamic/Response Biomarker



2 SMN2 copies



3 SMN2 copies

Add references here:  
<sup>1</sup> - De Vivo et al., Neuromuscul Disord. 2019  
 Nov;29(11):842-856. <sup>2</sup> -  
 3 -

# Ringraziamento



## **Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders (Team)**

Daria Diodato MD, PhD  
Adele D'Amico, MD, PhD  
Michela Catteruccia, MD  
Francesco Nicita, MD, PhD  
Adelina Carlesi  
Giacomo De Luca  
Irene Mizzoni

## **Nutrition**

Antonella Diamanti

## **Intensive Care**

Roberto Bianchi  
Marcella Aversa

## **Pneumology**

Renato Cutrera  
Giovanna Paglietti  
Beatrice Chiarini  
Claudio Cherchi

## **Ortopedics**

Oswaldo Mazza  
Carlo Iorio