



Spinale MuskelAtrophie

[www.sma-deutschland.de](http://www.sma-deutschland.de)

Brüssel, 17.-19.November 2009

**Übersetzungen der Artikel mit SMA-Bezug aus dem „Book of abstracts“ der TREAT-NMD-Konferenz in Brüssel**

Liebe Leserinnen und Leser,

im nachfolgenden Dokument haben wir für Sie Texte des Konferenzbuches übersetzt, die einen Bezug zu der Spinalen MuskelAtrophie haben. Bei allen Texten kommt zunächst das Original und dann schließt sich die deutsche Übersetzung an.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Herzliche Grüße

Michael Kolodzig

Quelle der nachfolgenden 21 Artikel: „Book of abstracts“ der International Conference „Bringing down the barriers“ von TREAT-NMD vom 17. Bis zum 19. November 2009

### **PSM-M&C-06: Modelling of SMA in mice - novelties and limits**

Bassem F. El-Khodor, Meg Winberg and Sylvie Ramboz.

Mimicking SMA in mice to evaluate potential therapeutics is a great challenge. Several models have been developed introducing the human SMN2 transgene onto the null *Smn*<sup>-/-</sup> background showing that disease severity in mice depends on a fine tuning of SMN protein expression. We addressed this challenge by generating new SMN2;*Smn*<sup>-/-</sup> lines on a pure C57BL/6N background with transgene copy number ranging from 1 to 4. While 1-2 copies of SMN2 were insufficient and 4 copies fully rescued *Smn*<sup>-/-</sup> mice, we report here the establishment of *Smn*<sup>-/-</sup> mice carrying three copies of SMN2. Though indistinguishable from normal littermates until four days of age (P4), SMA mice rapidly developed muscle weakness and motor defects. At P15 (median survival), motor neuron and axonal loss were evident, correlated with a reduction in compound muscle action potential amplitude, and in nerve conduction. Although similar to wild type pups at P1, marked differences in breathing patterns were evident in SMA pups at P7 with smaller ventilation volume, longer breath duration and greater apnea frequency and duration. Defects in neuromuscular junction maturation were observed as early as P8 in the diaphragm. Whether these defects account for respiratory insufficiency and premature death of SMA mice remains to be explored. Though still severely afflicted, this new SMA mouse is the longest surviving SMN2;*Smn*<sup>-/-</sup> model on pure C57BL/6N background described to date. As one additional copy of SMN2 fully rescued the phenotype, it appears unlikely that a milder phenotype can be produced by manipulating SMN2 copy number alone.

### **PSM-M&C-06: SMA-Modellbildung bei Mäusen – Neue Erkenntnisse und Begrenzungen**

Die Imitation einer SMA bei Mäusen mit dem Ziel, potentielle Therapeutika ausprobieren zu können, ist eine große Herausforderung. Es wurden mehrere Mausmodelle entwickelt, bei denen dem Null-*Smn*<sup>-/-</sup> Hintergrund das humane SMN2-Transgen hinzugefügt wurde. Dabei zeigte sich, dass der Schweregrad der Erkrankung bei Mäusen von einer Feineinstellung der Expression des SMN-Proteins abhängt. Wir versuchten dieses Problem zu lösen, indem wir neue SMN2;*Smn*<sup>-/-</sup>-Linien auf einem reinem C57BL/6N-Hintergrund züchteten, wobei die Transgen-Kopienzahl (des humanen SMN2-Gens) von 1 bis 4 reichten. Während 1-2 SMN2-Kopien nicht ausreichten und 4 Kopien die *Smn*<sup>-/-</sup>-Mäuse vollständig vor der Erkrankung bewahrten, berichten wir hier über die Entwicklung von *Smn*<sup>-/-</sup>-Mäusen mit drei SMN2-Kopien. Die SMA-Mäuse waren bis zum vierten Lebenstag (P4) nicht von normalen Wurfgeschwistern zu unterscheiden, entwickelten dann aber schnell eine Muskelschwäche und motorische Defekte. An Tag P15 (medianes Überleben) war ein Verlust von Motoneuronen und Axonen zu erkennen, der mit einer Reduktion der Amplitude des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials und der Nervenleitung verbunden war. Während an Tag P1 eine Vergleichbarkeit mit Wildtyp-Welpen bestand, wurden bei SMA-Welpen an Tag P7 deutliche Unterschiede in Bezug auf das Atemmuster erkennbar. Diese Mäuse zeigten ein kleineres Atemvolumen, eine längere Atemzugdauer und eine vermehrte Häufigkeit und längere Dauer von Apnoen. Bereits an Tag P8 wurden im Bereich des Zwerchfells Defekte bei der Reifung des neuromuskulären Übergangs beobachtet. Ob diese Defekte für die respiratorische Insuffizienz und das frühzeitige Verenden der SMA-Mäuse verantwortlich waren, muss noch untersucht werden. Auch wenn es sich immer noch um ein Modell mit schwerer Ausprägung der Erkrankung handelt, ist diese neue SMA-Maus das SMN2;*Smn*<sup>-/-</sup>-Modell auf reinem C57BL/6N-Hintergrund mit der längsten bislang beschriebenen Überlebensdauer. Da eine zusätzliche Kopie von SMN2 ein vollständiges Verschwinden des Phänotyps bewirkte, erscheint es unwahrscheinlich, dass sich durch alleinige Manipulation der Anzahl der SMN2-Kopien ein leichterer Phänotyp entwickeln lässt.

C57BL/6N = Mausstamm, der infolge Inzucht über Generationen aus Mäusen besteht, die sich in ihrer genetischen Ausstattung [“genetischer Hintergrund“] sehr ähnlich sind. Die genauen genetischen Unterschiede zu anderen Inzucht-Mausstämmen sind gar nicht immer bekannt.

### **PSM-M&C-13: Phenotyping Neonatal models of neuromuscular degeneration as a prelude for drug candidate evaluation.**

Magali Michaud, Thomas Arnoux, Serena Bielli, Estèle Durand, Yann Rotrou, Sibylle Jablonka, Fabrice Robert, Marc Giraudon-Paoli, Markus Rießland, Marie-Geneviève Mattei, Emile Andriambelason, Brunhilde Wirth, Michael Sendtner, Jorge Gallego, Rebecca M. Pruss, Thierry Bordet

The present study addresses methodological approaches and common interpretational challenges relevant to neonatal models of neuromuscular diseases using Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMN $\Delta$ 7) and Duchene's Muscular Dystrophy (DMD) (mdx) as examples. While indices of neonatal well-being are important endpoint for any drug screening, we sought in vivo non-invasive measures of muscle function to evaluate therapeutics that could potentially improve motor function. We will present the latest validation data for the hind limb suspension test (a.k.a. the tube test), a novel non-intrusive behavioral test for the evaluation of neonatal neuromuscular function (El-Khodori et al. 2008). The neonatal tube test has been used successfully in ongoing drug screening efforts in the SMN $\Delta$ 7 and mdx models. We show that this test can be used as a diagnostic test in the SMA mice. Although the first detectable muscle pathology appears at 3 weeks of age in the mdx animals, the tube test detected a significant motor deficit in the mdx animals as early as postnatal day 8. The present study will also detail PsychoGenics battery of straightforward, easy-to-perform, rapid and moderate-throughput tests of survival, motor function and indices of neonatal well-being in the SMN $\Delta$ 7 and mdx mice.

### **PSM-M&C-13: Phänotypisierung neonataler Modelle der neuromuskulären Degeneration als Vorbereitung für die Beurteilung möglicher Arzneimittel**

Die vorliegende Studie untersucht methodologische Ansätze und häufige Herausforderungen hinsichtlich der Auswertung bei neonatalen Modellen neuromuskulärer Erkrankungen, wobei die spinale Muskelatrophie (SMA) (SMN $\Delta$ 7) und die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) (mdx) als Beispiele dienen. Während Indizes des neonatalen Befindens ein wichtiger Endpunkt für das Screening aller Arzneimittel sind, suchten wir nach einem nicht-invasiven, in vivo einsetzbaren Messinstrument für die Muskelfunktion zur Beurteilung therapeutischer Substanzen, die potentiell die motorische Funktion verbessern können. Wir stellen die neuesten Validierungsdaten für den Hinterlauf-Suspensions-Test (engl. „hind limb suspension test“ oder „tube test“) vor, einen neuen, berührungsfreien Verhaltenstest zur Beurteilung der neonatalen neuromuskulären Funktion (El-Khodori et al. 2008). Der neonatale „Tube-Test“ wurde im Rahmen von laufenden Drug-Screening-Untersuchungen erfolgreich bei den SMN $\Delta$ 7- und mdx-Modellen eingesetzt. Wir zeigen, dass sich dieser Test bei SMA-Mäusen als diagnostischer Test verwenden lässt. Auch wenn die erste nachweisbare Muskelpathologie bei mdx-Tieren im Alter von 3 Wochen auftritt, deckte der „Tube-Test“ bei den mdx-Tieren bereits am postnatalen Tag 8 ein signifikantes motorisches Defizit auf. Die vorliegende Studie beschreibt darüber hinaus die PsychoGenics-Batterie aus unkomplizierten, einfach und rasch durchführbaren Tests mit moderatem Durchsatz zu Überleben, motorischer Funktion sowie Indizes des neonatalen Befindens bei SMN $\Delta$ 7- und mdx-Mäusen.

### **PSM-AA-09: Antisense Correction of SMN2 Splicing in the CNS of Mouse Models of Spinal Muscular Atrophy**

Yimin Hua, Kentaro Sahashi, Gene Hung, Frank Rigo, C. Frank Bennett, and Adrian R. Krainer

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is characterized by progressive degeneration of spinal-cord motor neurons. It is caused by mutations in the Survival-of-motor-neuron (SMN1) gene. The paralogous SMN2 gene, present in all SMA patients, attenuates disease severity, but expresses little full-length SMN protein, due to alternative splicing that results in inefficient inclusion of exon 7. Increasing the extent of SMN2 exon 7 inclusion to express more full-length, functional SMN protein in motor neurons is a promising approach to treat SMA. Previously, we identified a 2'-O-(2-methoxyethyl) (MOE) 18mer antisense oligonucleotide (ASO) that targets an hnRNP A1 bipartite motif in an intron-7 splicing silencer (ISS-N1) and efficiently promotes SMN2 exon 7 inclusion in the liver and kidney of transgenic mice after systemic administration. Because ASOs do not cross the blood-brain barrier, we explored direct delivery to the mouse central nervous system. Using a surgically implanted micro-osmotic pump, the ASO was delivered into cerebrospinal fluid through the right lateral ventricle in adult type-III Smn+/- or Smn-/- SMA mice carrying a human SMN2 transgene. Dose-response studies revealed that intracerebroventricular (ICV) infusion of the ASO increased SMN2 exon 7 inclusion in spinal cord to ~90%, compared to ~10% in control mice. Western blotting and immunohistochemical analysis demonstrated a robust increase of the human transgenic SMN protein levels in spinal-cord motor neurons. We are using this and other ICV delivery methods, in combination with available SMA mouse models, to optimize the efficacy of the ASO, determine phenotypic improvement, and establish a time window for effective treatment.

### **PSM-AA-09: Antisense-Korrektur des SMN2-Spleißens im ZNS von Mausmodellen der spinalen Muskelatrophie**

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist durch eine progressive Degeneration von Motoneuronen im Rückenmark gekennzeichnet. Sie wird durch Mutationen im Survival-Motoneuron-(SMN1)-Gen hervorgerufen. Das paraloge SMN2-Gen, das bei allen SMA-Patienten vorhanden ist, schwächt den Schweregrad der Erkrankung ab, exprimiert jedoch wegen eines alternativen Spleißens, das zu einem unwirksamen Einschluss von Exon 7 führt, wenig SMN-Protein voller Länge. Eine Steigerung des SMN2-Exon-7-Einschlusses, mit dem Ziel, mehr funktionelles SMN-Protein voller Länge in Motoneuronen zu exprimieren, ist ein viel versprechender Behandlungsansatz für die SMA. In einer früheren Untersuchung identifizierten wir ein 2'-O-(2-Methoxyethyl)-(MOE)-18mer-Antisense-Oligonukleotid (ASO), das auf ein bipartites hnRNP-A1-Motiv in einem Intron-7-Splicing-Silencer (ISS-N1) abzielt und nach systemischer Verabreichung in Leber und Nieren transgener Mäuse wirksam den Einschluss von Exon 7 in SMN2 fördert. Da ASO die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, untersuchten wir eine direkte Zufuhr in das Zentralnervensystem der Mäuse. Mit Hilfe einer operativ implantierten mikroosmotischen Pumpe wurde das ASO ausgewachsenen Typ-III-Smn+/- oder Smn-/-SMA-Mäusen, die ein humanes SMN2-Transgen trugen, über den rechten Seitenventrikel direkt in die Zerebrospinalflüssigkeit verabreicht. Dosis-Wirkungs-Untersuchungen zeigten, dass die intrazerebroventrikuläre (i.c.v.) Infusion des ASO den Exon-7-Einschluss in SMN2 im Rückenmark auf ~ 90 % an hob, gegenüber ~ 10 % bei Kontrollmäusen. Western-Blotting und eine immunhistochemische Analyse zeigten einen robusten Anstieg der Spiegel an humanem transgenem SMN-Protein in Motoneuronen des Rückenmarks. Mit Hilfe dieser und anderer i.c.v. Zufuhrmethoden in Kombination mit bestehenden SMA-Mausmodellen arbeiten wir daran, die Wirkung des ASO zu optimieren, die Verbesserung des Phänotyps zu beurteilen und ein Zeitfenster für eine wirksame Therapie zu bestimmen.

### **PSM-CGTA-06: Gene Therapy or Antisense Oligonucleotide-mediated Augmentation of SMN Levels for Spinal Muscular Atrophy.**

Marco A. Passini, and Seng H. Cheng. Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA,

Spinal muscular atrophy (SMA) is caused by a deficiency of functional SMN due to mutations in the survival motor neuron (SMN1) gene. Loss of SMN activity results in motor neuron cell death in the spinal cord. An approach to treating SMA is adeno-associated virus (AAV)-mediated delivery of SMN (AAV2/8-CBA-hSMN1) to the CNS. Administration of the virus into neonatal SMA mice resulted in SMN expression throughout the spinal cord and an increase in the number of motor numbers compared to untreated controls. Treated SMA mice exhibited increased myofiber size, improved motor function and reduced pathology at the pre-synaptic nuclei. Importantly, AAV2/8-CBA-hSMN1 significantly increased the median lifespan of SMA mice to 50 days compared to 15 days for SMA controls. Remarkably, mice treated with a self-complementary AAV vector showed enhanced improvement in median survival to 157 days. Another therapeutic approach is antisense oligonucleotide (ASO)-mediated re-direction of SMN2 splicing to enhance production of functional SMN. Administration of a 2'-O-methoxyethyl (MOE) ASO with a phosphorothioate backbone at birth into the lateral ventricles of SMA mice resulted in an increase in SMN levels in the spinal cord. Concomitant with this increase were improvements in ambulation, motor function and longevity (31.5 days). These data demonstrate that CNS-directed, AAV- or ASO-mediated SMN augmentation is highly efficacious in addressing both the neuronal and muscular pathologies of a mouse model of SMA Type I.

### **PSM-CGTA-06: Gentherapeutische oder Antisense-Oligonukleotid-vermittelte Augmentation der SMN-Konzentrationen bei der spinalen Muskelatrophie**

Die spinale Muskelatrophie (SMA) wird durch einen Mangel an funktionellem SMN verursacht, der auf Mutationen im Survival-Motoneuron-(SMN1)-Gen beruht. Der Verlust an SMN-Aktivität führt zum Absterben von Motoneuronen im Rückenmark. Ein Behandlungsansatz für die SMA ist die über Adeno-assoziierte Viren (AAV) vermittelte Zufuhr von SMN (AAV2/8-CBA-hSMN1) in das ZNS. Die Verabreichung des Virus an neugeborene SMA-Mäuse führte zu einer SMN-Expression im gesamten Rückenmark und zu einer Zunahme der Anzahl an Motoneuronen gegenüber unbehandelten Kontrollen. Die behandelten SMA-Mäuse wiesen größere Myofasern, eine verbesserte motorische Funktion und weniger pathologische Erscheinungen an präsynaptischen Nuklei auf. Ein wichtiger Aspekt ist, dass AAV2/8-CBA-hSMN1 die mediane Lebenszeit von SMA-Mäusen signifikant auf 50 Tage erhöhte gegenüber 15 Tagen bei SMA-Kontrollen. Bemerkenswert ist, dass mit einem selbstkomplementären AAV-Vektor behandelte Mäuse eine noch längere mediane Überlebenszeit von 157 Tagen zeigten. Ein weiterer Behandlungsansatz ist die Antisense-Oligonukleotid-(ASO)-vermittelte Neuausrichtung des SMN2-Spleißens, die die Bildung von funktionellen SMN steigern soll. Die Verabreichung von 2'-O-Methoxyethyl-(MOE)-ASO mit einem Phosphorothioat-Rückgrat zum Zeitpunkt der Geburt in die Seitenventrikel von SMA-Mäusen bewirkte einen Anstieg der SMN-Konzentrationen im Rückenmark. Parallel zu diesem Anstieg kam es zu Verbesserungen bei Fortbewegung, motorischer Funktion und Lebensdauer (31,5 Tage). Diese Daten zeigen, dass eine auf das ZNS gerichtete AAV- oder ASO-vermittelte SMN-Augmentation sowohl die neuronalen als auch die muskulären Pathologien eines Mausmodells mit SMA Typ I hoch wirksam behandelt.

### **PSM-BIO-01: SMN transcript quantification as a surrogate outcome measure in Spinal Muscular Atrophy (SMA) clinical trials: towards a validated international Standard Operating Procedure (SOP)**

F. Danilo Tiziano<sup>1</sup>, Louise R. Simard<sup>2</sup>, Rosa Lomastro<sup>1</sup>, Elzbieta Slominski<sup>2</sup>, Giovanni Neri<sup>1</sup> and Christina Brahe<sup>1</sup>

SMA is caused by SMN1 gene mutations. All patients retain at least one copy of a highly homologous gene, SMN2, and higher copy number is generally associated with milder phenotypes. A number of compounds have been shown to increase the amount of full-length SMN mRNA and protein in vitro and in vivo and some have also been tested in clinical studies. The demonstration that SMN mRNA levels in blood leukocytes correlate with clinical outcomes of pharmacological treatments would indicate that SMN transcript analysis could be adopted as a surrogate outcome measure in SMA clinical trials. At present, the recently developed absolute real time PCR assay (Tiziano et al., in press) is the International Coordination Committee (ICC) gold standard to evaluate whether SMN mRNA represents a valid biomarker for SMA clinical trials. In view of up-coming International double blind placebo-controlled studies, SMN dosage must be reproducible in different laboratories worldwide. To this end, we are validating SMN transcript quantification in two laboratories and developing an International SOP. Preliminary data indicate that RNA quantification of samples extracted in two different laboratories and sent to the collaborating unit was highly reproducible ( $p < 10^{-5}$ ), albeit using different instruments. Also, the data on transcript quantification of a housekeeping gene (GAPDH) in the two labs, used as PCR control, showed relatively modest variability ( $< 20\%$ ). A more detailed analysis of SMN transcripts will be presented. The development of this SOP will permit reproducible and comparable SMN transcript analyses in molecular laboratories involved in SMA clinical trials.

### **PSM-BIO-01: Quantitative Bestimmung von SMN-Transkript als Surrogat-Parameter in klinischen Studien zur spinalen Muskelatrophie (SMA): hin zu einer validierten internationalen Standardarbeitsanweisung (SOP)**

Die SMA wird durch Mutationen des SMN1-Gens verursacht. Alle Patienten behalten mindestens eine Kopie eines hoch homogenen Gens, SMN2, und eine höhere Anzahl von Kopien geht in der Regel mit einem leichteren Phänotyp einher. Für eine Reihe von Verbindungen wurde gezeigt, dass sie in vitro und in vivo die Menge an SMN-mRNA und Protein voller Länge erhöhen und einige wurden auch in klinischen Studien untersucht. Der Nachweis, dass die SMN-mRNA-Konzentrationen in Leukozyten des Blutes mit der klinischen Wirkung medikamentöser Behandlungen korrelieren, würde darauf hinweisen, dass eine SMN-Transkript-Analyse als Surrogat-Parameter in klinischen Studien zur SMA in Frage käme. Aktuell ist das vor kurzem entwickelte absolute Real-Time-PCR-Verfahren (Tiziano et al., im Druck) der Goldstandard des International Coordination Committee (ICC) bei der Beurteilung, ob die SMN-mRNA ein valider Biomarker für klinische Studien zur SMA ist. Angesichts der anstehenden internationalen doppelblinden, placebokontrollierten Studien muss die SMN-Bestimmung in unterschiedlichen Laboren weltweit reproduzierbar sein. Zu diesem Zweck validieren wir zur Zeit in zwei Laboren die quantitative Bestimmung des SMN-Transkripts und entwickeln eine internationale SOP. Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass die quantitative RNA-Bestimmung in Proben, die in zwei unterschiedlichen Laboren extrahiert und zum teilnehmenden Institut geschickt wurden, hoch reproduzierbar war ( $p < 10^{-5}$ ), obwohl unterschiedliche Instrumente verwendet wurden. Darüber hinaus zeigten auch die Daten der quantitativen Bestimmung des Transkripts eines Housekeeping-Gens (GADPH) in den beiden Laboren, die als PCR-Kontrolle verwendet wurden, eine relativ moderate Variabilität ( $< 20\%$ ). Eine detailliertere Analyse von SMN-Transkripten wird geliefert. Die Entwicklung dieser SOP wird reproduzierbare und vergleichbare SMN-Transkript-Analysen in molekularen Laboren ermöglichen, die an klinischen Studien zur SMA teilnehmen.



### **PSM-BIO-02: Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy Study (BforSMA): design and implementation considerations for an unbiased search for biomarkers of disease severity**

Thomas Crawford, MD 1; Petra Kaufmann, MD 2; Richard Finkel, MD 3; Kathryn Swoboda 4, Rebecca Li, PhD 5, Yu Guo 6, Felicia Trachtenberg 5, Suzanne Forrest 7, Karen Chen, PhD 7, Cynthia Joyce 7 and the BforSMA study group Institutions: 1 Johns Hopkins University, Baltimore, MD 2 Columbia University, New York, NY 3 The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 4 University of Utah 5 New England Research Institutes, Inc., Watertown, MA 6 BG Medicine, Waltham, MA 7 SMA Foundation, New York, NY

SMA is a common pediatric neuromuscular disorder manifesting across a broad range of severity. Identification of a valid biomarker of disease severity could prove useful to clinical trial design or generate new hypotheses about pathophysiology. Best practices in biomarker discovery were incorporated into the study design: comprehensive clinical data collection, control for major variability factors and rigorous sample collection practices were implemented. In this study, a version of the Hammersmith Functional Motor Scale was chosen as the primary measure of disease severity. Power estimates were based on an average of 100 simulated datasets using data collected in an ongoing natural history study. A sample size of 100 SMA subjects should achieve 83% power for the primary outcome of the Hammersmith scale, assuming a 0.75 correlation between the observed and theoretical outcomes. Analysis of 20 age and gender-matched controls will provide 92% power to detect a univariate biomarker with a mean fold change of 1.5 between SMA and control cases (t-test) when the false discovery rate is controlled at level 0.05. The sample size was biased toward most achievable enrollment numbers: 15 Type I, 45 Type II, and 40 Type III SMA patients and 20 controls. 18 clinical sites were recruited across North America; enrollment and sample collection were completed in 4 months. Sample analysis is in process. This is the first study to identify and evaluate potential biomarkers that may have sufficient sensitivity and specificity to be useful as a pharmacodynamic marker or surrogate endpoint in SMA clinical trials.

### **PSM-BIO-02: Die Studie „Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy“ (BforSMA – dt.: Biomarker für die spinale Muskelatrophie): Überlegungen zu Design und Umsetzung einer Bias-freien Forschung nach Biomarkern für den Erkrankungsschweregrad**

Die SMA ist eine häufige neuromuskuläre Erkrankung von Kindern, die ein breites Spektrum an Schweregraden annehmen kann. Ein valider Biomarker für den Erkrankungsschweregrad könnte für das Design klinischer Studien und die Aufstellung neuer Hypothesen zur Pathophysiologie von Nutzen sein. Das Studiendesign umfasste die beste Praxis für die Biomarker-Forschung: umfassende Erhebung klinischer Daten, Kontrolle für größere Variabilitätsfaktoren und sorgfältige Probengewinnung. Für diese Studie wurde als primäres Messinstrument des Erkrankungsschweregrads eine Version der Hammersmith Functional Motor Scale gewählt. Die Power-Schätzungen basierten auf durchschnittlich 100 simulierten Datensätzen, wobei Daten aus einer laufenden Studie zum natürlichen Verlauf verwendet wurden. Eine Stichprobengröße von 100 SMA-Patienten sollte eine Power von 83 % für den primären Endpunkt der Hammersmith-Skala ergeben, unter Annahme einer Korrelation von 0,75 zwischen dem beobachteten und dem theoretischen Ergebnis. Eine Analyse von 20 in Alter und Geschlecht entsprechenden Kontrollen wird eine Power von 92 % für den Nachweis eines univariaten Biomarkers mit einer mittleren Änderung um den Faktor 1,5 zwischen SMA- und Kontrollfällen (t-Test) ergeben, wenn die Rate von falschen Nachweisen auf 0,05 kontrolliert ist. Die Stichprobengröße war in Richtung der am besten erzielbaren Rekrutierungszahlen beeinflusst: 15 Patienten mit SMA Typ I, 45 mit Typ II und 40 mit Typ III sowie 20 Kontrollen. Die Untersuchung wurde in 18 Studienzentren in ganz Nordamerika durchgeführt. Einschluss und Probengewinnung waren innerhalb von 4 Monaten abgeschlossen. Die Probenanalyse läuft. Dies ist die erste Studie, die potentielle Biomarker mit ausreichender Sensitivität und Spezifität identifiziert und beurteilt, die einen nützlichen pharmakodynamischen Marker oder Surrogat-Endpunkt in klinischen Studien zur SMA bieten könnten.

### **PSM-BIO-03: Utility of SMN transcript levels as a surrogate measure to track drug response in the SMA CARNI-VAL Clinical Trial.**

Louise R. Simard PhD, Charles Scott PhD, Desirée Nickel BSc, John T. Kissel MD, Thomas O. Crawford MD, Mary K. Schroth MD, Gyula Acsadi MD, Guy D'Anjou MD, Bakri Elsheikh MD, Kristin J. Krossschell MA, PT, PCS, Bernie LaSalle BS, Sandra P. Reyna MD, Kathryn J. Swoboda MD for Project Cure SMA

Background: Spinal muscular atrophy (SMA) results from mutations in the Survival Motor Neuron 1 (SMN1) gene. Valproic acid, thought to target the SMN2 gene, was tested in a SMA CARNI-VAL Phase II multicenter double-blind trial. SMN transcripts were quantified in blood samples to assess their utility as surrogate markers of drug response. Methods: SMA "sitters" ages 2-8 years were randomized to placebo or VPA plus L-carnitine groups. Relative amounts of SMN transcripts for 2 baseline and 3, 6 and 12 month treatment visits were quantified as previously published. The CARNI-VAL group received treatment for 12 months and the placebo group only after the 6 month visit. Drug effects were assessed by linear regression. Results: Mean normalized threshold cycle (Ct) for SMN transcripts was determined for 22 placebo and 18 CARNI-VAL patients. We did not detect any significant change from baseline full-length (fl) or exon7-deleted (del7) SMN values between the 2 treatment groups at 6 ( $p=0.620$  (fISMN) and  $p=0.620$  (SMNdel7)) or 12 ( $p=0.992$  (fISMN) and  $p=0.998$  (SMNdel7)) months. Indeed, a mixed effect model analysis indicated that baseline values for both transcripts were highly predictive of one year values ( $p<0.0001$ ). A trend towards decreased SMNdel7 at 6 ( $p=0.136$ ) and 12 ( $p=0.166$ ) months was observed in patients under 3 years; however, this sample was small ( $n=14$ ). Conclusion: SMN mRNA levels in blood were not affected by the VPA doses used in this study. A more effective treatment is needed before we can adequately assess the value of SMN expression as an appropriate surrogate.

### **PSM-BIO-03: Nutzen der SMN-Transkript-Konzentrationen als Surrogat-Endpunkt zur Verlaufsbeobachtung des Ansprechens auf das Arzneimittel in der klinischen Studie „SMA CARNI-VAL“**

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) beruht auf Mutationen im Survival-Motoneuron-1-(SMN1)-Gen. Eine multizentrische, doppelblinde Studie der Phase II (SMA CARNI-VAL) untersuchte Valproinsäure, von der angenommen wird, dass sie am SMN-2-Gen angreift. Es erfolgte eine quantitative Bestimmung von SMN-Transkripten in Blutproben, um den Nutzen dieses Parameters als Surrogat-Marker des Ansprechens auf das Arzneimittel zu untersuchen: Methode: Sitzfähige Kinder mit SMA im Alter von 2-8 Jahren wurden randomisiert Placebo oder VPA plus L-Carnitin zugeteilt. Bei 2 Baseline-Besuchen und Therapiebesuchen nach 3, 6 und 12 Monaten wurden wie an anderer Stelle beschrieben die relativen Mengen an SMN-Transkript quantitativ bestimmt. Die CARNI-VAL-Gruppe wurde über 12 Monate und die Placebogruppe nur nach der Visite nach 6 Monaten behandelt. Die Wirkung des Arzneimittels wurde mittels linearer Regression bestimmt. Ergebnisse: Bei 22 Placebo- und 18 CARNI-VAL-Patienten wurde der mittlere normalisierte Schwellenzyklus (ct-Wert) für SMN-Transkripte bestimmt. Wir fanden in beiden Behandlungsgruppen nach 6 Monaten und 12 Monaten keine signifikante Änderung der Werte für SMN voller Länge (fl) oder SMN mit Deletion von Exon 7 (del7) gegenüber den Ausgangswerten [6 Monate:  $p = 0,620$  (fISMN) und  $p = 0,620$  (SMNdel7); 12 Monate:  $p = 0,992$  (fISMN) und  $p = 0,998$  (SMNdel7)]. Tatsächlich wies die Analyse mittels eines gemischten Modells darauf hin, dass die Ausgangswerte für beide Transkripte einen hohen prädiktiven Wert für die Werte nach einem Jahr hatten ( $p < 0,0001$ ). Bei Patienten unter 3 Jahren wurde ein Trend hin zu einer Abnahme von SMNdel7 nach 6 ( $p = 0,136$ ) und 12 ( $p = 0,166$ ) Monaten beobachtet. Allerdings war diese Stichprobe klein ( $n = 14$ ). Schlussfolgerung: Die SMN-mRNA-Konzentrationen im Blut wurden durch die in dieser Studie verwendeten VPA-Dosen nicht beeinflusst. Um den Wert der SMN-Expression im Sinne eines geeigneten Surrogat-Parameters adäquat zu beurteilen, wird eine wirksamere Behandlung benötigt.



#### **PSM-BIO-04: Development and Validation of an Immunoassay for the Measurement of Survival Motor Neuron Protein**

Karen S. Chen, Dione T. Kobayshi, Rory J. Olson, Suzanne J. Forrest and Mike Mullenix

Genetic defects leading to the reduction of the survival motor neuron protein (SMN) is the causal factor for Spinal Muscular Atrophy (SMA). While there are a number of compounds under evaluation as potential treatments for SMA, there is a critical lack of a biomarker for assessing therapeutic interventions, particularly those targeting upregulation of SMN protein levels. Towards this end we have engaged in developing an immunoassay capable of accurately measuring SMN protein levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) as a tool for validating SMN protein as a biomarker in SMA. A sandwich ELISA was developed and validated for the measurement of SMN protein in PBMC and HeLa cell lysates. The assay provides a limit of detection (sensitivity) of 0.17ng/mL for human SMN antigen and 0.74ng/mL for mouse SMN antigen. Native and recombinant SMN proteins demonstrate parallel dose response curves, allowing accurate determination of the analyte. Initial analysis with the ELISA reveals that PBMCs yield 65ng of SMN protein per 109 cells in control adult samples. Further work to assess the yield of SMN protein in PBMCs from SMA patient samples and in mouse model tissues is planned.

#### **PSM-BIO-04: Entwicklung und Validierung eines Immunassays für die Bestimmung von Survival-Motoneuron-Protein**

Der ursächliche Faktor für die spinale Muskelatrophie (SMA) sind genetische Defekte, die zu einer Reduktion des Survival-Motoneuron-Proteins (SMN) führen. Während derzeit zahlreiche Verbindungen als potentielle Behandlungen der SMA untersucht werden, besteht ein kritischer Mangel an Biomarkern zur Beurteilung therapeutischer Interventionen. Dies gilt insbesondere für Behandlungen, die auf eine Heraufregulierung der SMN-Protein-Konzentrationen abzielen. Aus diesem Grund haben wir mit der Entwicklung eines Immunassays begonnen, das in der Lage ist, die SMN-Protein-Konzentrationen in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (peripheral blood mononuclear cells - PBMC) akkurat zu messen und als Instrument für die Validierung des SMN-Proteins als Biomarker bei der SMA dienen soll. Es wurde ein Sandwich-ELISA-Verfahren zur Bestimmung von SMN-Protein in PBMC- und HeLa-Zelllysaten entwickelt und validiert. Das Verfahren hat eine Nachweisgrenze (Sensitivität) von 0,17 ng/ml für humanes SMN-Antigen und von 0,74 ng/ml für SMN-Antigen der Maus. Native und rekombinante SMN-Proteine zeigen parallele Dosis-Wirkungs-Kurven, was eine akkurate Bestimmung des Analyts ermöglicht. Die initiale Analyse mittels ELISA zeigt, dass PBMC in Proben von erwachsenen Kontrollen 65 ng an SMN-Protein je 109 Zellen liefern. Es sind weitere Arbeiten geplant, die die Ausbeute an SMN-Protein aus PBMC aus Proben von SMA-Patienten sowie aus Geweben von Mausmodellen untersuchen sollen.

### **OMR-F&S-03: Standardization of the Six Minute Walk Test (6MWT) in Ambulant Individuals with Spinal Muscular Atrophy**

Julaine M. Florence, Suzanne Forrest, Jacqueline Montes, Marion Mann, John T. Kissel

**Objective:** The purpose of this project was to develop standardized methodology for performance of the 6MWT in patients with SMA. **Background:** The 6MWT has been used to assess function and endurance in a number of diseases and recently been chosen as primary outcome in therapeutic trials in several neuromuscular diseases (NMD). As the 6MWT has been accepted by regulatory and funding agencies and has been used in other NMD it has been recommended as a potential primary outcome measure for clinical trials in SMA. American Thoracic Society guidelines for the test have traditionally been used but various modifications have been made to customize the test for NMD. To allow comparison of results of the 6MWT between various protocols we believe a standardized procedure for test performance should be developed and promoted. **Methods:** A committee was established through the International Coordinating Committee (ICC) to standardize the procedures for performance of the 6MWT in SMA. Committee members reviewed the literature, collected 6MWT procedures from multiple protocols, e-mailed, conference called and met in person to come to consensus and recommend a protocol to address the specific needs and features of SMA patients. **Results:** Procedures will be presented to the ICC for review and acceptance as a standardized 6MWT for potential implementation in clinical trials in SMA. **Conclusions:** Implementation of standardized 6MWT procedures across multiple trials will allow comparison of data and results between trials. This has relevance for the harmonization of information in the clinical study of ambulant SMA.

### **OMR-F&S-03: Standardisierung des Sechs-Minuten-Gehtests (6MWT) bei gehfähigen Personen mit spinaler Muskelatrophie**

**Ziel:** Das Ziel dieses Projekts war die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens für die Durchführung des 6MWT bei Patienten mit SMA. **Hintergrund:** Der 6MWT wird bei unterschiedlichen Erkrankungen zur Beurteilung von Funktion und Ausdauer angewendet und wurde vor kurzem in Therapiestudien zu mehreren neuromuskulären Erkrankungen als primärer Endpunkt gewählt. Da der 6MWT von den Aufsichtsbehörden und finanzierenden Stellen anerkannt ist und bei anderen neuromuskulären Erkrankungen Anwendung findet, wurde er als potentieller primärer Endpunkt für klinische Studien zur SMA empfohlen. Traditionell werden die Leitlinien der American Thoracic Society für den Test verwendet, allerdings erfolgten unterschiedliche Modifikationen, um den Test für neuromuskuläre Erkrankungen anzupassen. Wir sind der Ansicht, dass ein standardisiertes Verfahren für die Durchführung des Tests entwickelt und beworben werden sollte, um einen Vergleich der Ergebnisse im 6MWT zwischen verschiedenen Prüfplänen zu ermöglichen. **Methode:** Das International Coordinating Committee (ICC) bildete ein Gremium, das die Durchführung des 6MWT bei der SMA standardisieren sollte. Die Mitglieder des Gremiums unternahmen eine Durchsicht der Literatur, dokumentierten die Durchführung des 6MWT in unterschiedlichen Protokollen und erarbeiteten über E-Mail-Verkehr, Telefonkonferenzen und persönliche Treffen einen Konsensus zur Empfehlung eines Protokolls, das die besonderen Bedürfnisse und Merkmale von SMA-Patienten berücksichtigt. **Ergebnisse:** Das Verfahren wird dem ICC zur Durchsicht und Anerkennung als standardisierter 6MWT für die potentielle Nutzung in klinischen Studien zur SMA vorgelegt. **Schlussfolgerungen:** Die standardisierte Durchführung des 6MWT in zahlreichen Studien wird es ermöglichen, Daten und Ergebnisse der unterschiedlichen Studien zu vergleichen. Dies ist für die Harmonisierung der Daten aus klinischen Studien zu gehfähigen Patienten mit SMA wichtig.

### **OMR-F&S-07: Comparing Child and Parent-Proxy Responses Regarding Function and Assessment of Quality of Life: Report from SMA CARNI-VAL Clinical Trial.**

Charles Scott PhD, Kathryn J. Swoboda MD, John T. Kissel MD, Thomas O. Crawford MD, Mary K. Schroth MD, Gyula Acsadi MD, Guy D'Anjou MD, Bakri Elsheikh MD, Kristin J. Krosschell MA, PT, PCS, Bernie LaSalle BS, Sandra P. Reyna MD, Louise R Simard PhD for Project Cure SMA

Background: Currently no treatment for spinal muscular atrophy (SMA) is available. SMA CARNI-VAL, a Phase II multicenter double-blind trial evaluating oral valproic acid (VPA) and L-carnitine (CARNI-VAL) in children with SMA, collected quality of life (QOL) assessments utilizing the parent-proxy (PP) and child self-assessment (SA) instruments to compare parent and child perceptions of QOL and function. Methods: The study included 94 children accrued to 2 cohorts: Cohort 1 were SMA "sitters" ages 2-8 years randomized to placebo or CARNI-VAL; Cohort 2 were SMA "standers and walkers" age 3 - 17 years enrolled into open-label CARNI-VAL. Parents completed the PP PedsQL and children > 4 years completed the age-appropriate PedsQL at baseline, 6, and 12 months. Results: PP QOL was collected on 92 subjects: age 1.8-16.3 years. SA QOL was collected on 44 subjects: age 4.1-16.3 years. Age and pulmonary function were associated with improved SA emotional, school, and psychosocial functioning at baseline. At baseline, gross motor function was associated with PP and SA physical functioning QOL, and fine motor function was associated with SA psychosocial functioning. Baseline strength, as measured by lower extremity (or knee extension) myometry scores were positively associated with change in PP psychosocial over 1 year, but negatively associated change in SA psychosocial over 1 year. Conclusion: Motor function is associated with better QOL in children with SMA. Patients and parents have divergent views on psychosocial QOL. Children with SMA associate fine motor function with psychosocial QOL; whereas, parents associate physical function with psychosocial QOL.

### **OMR-F&S-07: Vergleich der Antworten von Kindern und Eltern/Stellvertretern im Hinblick auf Funktion und Beurteilung der Lebensqualität: Bericht aus der klinischen Studie SMA CARNI-VAL**

Hintergrund: Es gibt derzeit keine Behandlung für die spinale Muskelatrophie (SMA). Die SMA-CARNI-VAL-Studie, eine multizentrische, doppelblinde Studie der Phase II, untersuchte bei Kindern mit SMA orale Valproinsäure (VPA) und L-Carnithin (CARNI-VAL) und sammelte mit Hilfe eines Messinstruments für Eltern/Stellvertreter sowie eines Instruments zur Selbstbeurteilung der Kinder Daten zur Lebensqualität. Auf diese Weise sollte die Wahrnehmung von Lebensqualität und Funktion von Seiten der Eltern und Kinder verglichen werden. Methode: Die Studie schloss 94 Kinder ein, die 2 Kohorten angehörten: Kohorte 1 waren sitzfähige Kinder im Alter von 2-8 Jahren, die für Placebo oder CARNI-VAL randomisiert waren; Kohorte 2 setzte sich aus SMA-Kindern im Alter von 3-17 Jahren zusammen, die Stehen und Gehen konnten und unverblindetes CARNI-VAL erhielten. Die Eltern bearbeiteten den PP-PedsQL-Fragebogen und Kinder > 4 Jahren den altersangepassten PedsQL-Fragebogen und zwar jeweils bei Studienbeginn (Baseline) sowie nach 6 und 12 Monaten. Ergebnisse: Es liegen Daten zur durch Eltern/Stellvertreter beurteilten Lebensqualität für 92 Patienten vor: Alter 1,8-16,3 Jahre. Selbstbeurteilungen der Lebensqualität liegen von 44 Kindern vor: Alter 4,1-16,3 Jahre. Bei der Selbstbeurteilung der Kinder zeigte sich bei Studienbeginn (Baseline) ein Zusammenhang zwischen Alter und Lungenfunktion auf der einen und einer besseren emotionalen, schulischen und psychosozialen Funktion auf der anderen Seite. Ebenfalls bei Studienbeginn war sowohl in der Beurteilung durch Eltern/Stellvertreter als auch bei der Selbstbeurteilung der Kinder ein Zusammenhang zwischen der grobmotorischen Funktion und der Lebensqualität in Bezug auf die körperliche Funktion zu erkennen und bei der Selbstbeurteilung der Kinder bestand ein Zusammenhang zwischen feinmotorischer und psychosozialer Funktion. Die Kraft bei Studienbeginn, bestimmt über Myometrie-Score der unteren Extremitäten (oder Kniestreckung), zeigte bei der Beurteilung durch Eltern/Stellvertreter eine positive Beziehung zu Änderungen der psychosozialen Funktion über 1 Jahr, in der Selbstbeurteilung der Kinder dagegen eine negative Beziehung zu einer Änderung der psychosozialen Funktion über 1 Jahr: Schlussfolgerung: Die motorische Funktion zeigt bei Kindern mit SMA einen Zusammenhang mit einer besseren Lebensqualität. Patienten und deren Eltern haben abweichende Ansichten in Bezug auf die psychosoziale Lebensqualität. Kinder mit SMA sehen einen Zusammenhang zwischen der feinmotorischen Funktion und der psychosozialen Lebensqualität, während die Eltern die körperliche Funktion mit der psychosozialen Lebensqualität verbinden.

#### **OMR-F&S-14: Early Complications in Chronic Spinal Muscular Atrophy.**

Febrer A, Vigo M, Medina J, Fagoaga J, Rodriguez N

**Background.** Spinal muscular atrophy (SMA) begins with severe hypotonia and muscular weakness. Several complications appear at an early phase. In childhood muscle strength is difficult to measure and evaluation of muscle function is more effective. **Objective.** To describe the early complications in children with chronic SMA, their severity and their rehabilitation management. **Methods.** We evaluated the complications appearing in the course of disease in children with type II and III SMA younger than 10 years old including: walk disabilities, joint deformities, scoliosis and respiratory involvement. Severity subtype SMA of these complications was correlated with the Hammersmit Functional Motor Scale (HFMS) and the rehabilitation programme. **Results:** We collected 27 children with SMA (23 type II and 4 type III). The average of age was 5 years for type II and 4 for type III. There was a majority of boys. All children were treated with physiotherapy and ergotherapy under the coordination of a rehabilitation physician. Eighteen of the type II patients used electrical wheelchairs and 5 used baby-carriage. Eighteen had several scoliosis and wore spinal orthosis. Five of them underwent surgical intervention. Seventeen had pulmonary complications and were under mechanical ventilation. All type III children walked unaided and none of them had joint deformities, scoliosis and pulmonary complications. In total, 22 patients were assessed by HFMS. The score average for type II was 18 and for type III was 39. **Conclusion:** Children with type II SMA present early complications. The HFMS was useful to demonstrate the severity of their disability.

#### **OMR-F&S-14: Frühe Komplikationen bei der chronischen spinalen Muskelatrophie**

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) beginnt mit schwerer Hypotonie und Muskelschwäche. Früh im Krankheitsverlauf treten mehrere Komplikationen auf. Eine Messung der Muskelkraft gestaltet sich in der Kindheit schwierig und die Beurteilung der Muskelfunktion ist effektiver. **Ziel:** Beschreibung der frühen Komplikationen bei Kindern mit chronischer SMA sowie des Erkrankungs Schweregrades und der rehabilitativen Maßnahmen bei diesen Kindern. **Methode:** Beurteilung der im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen bei Kindern mit SMA vom Typ II und III unter 10 Jahren, einschließlich von: Behinderung beim Gehen, Gelenkdeformitäten, Skoliosen und respiratorischer Beteiligung. Der Schweregrad des SMA-Subtyps bei diesen Komplikationen wurde mit der Hammersmith Functional Motor Scale (HMFS) und dem Rehabilitationsprogramm korreliert. **Ergebnisse.** Wir erhoben Daten zu 27 Kindern mit SMA (23 Typ II und 4 Typ III). Das Durchschnittsalter betrug für den Typ II 5 Jahre und für den Typ III 4 Jahre. Jungen waren in der Überzahl. Alle Kinder erhielten eine Physiotherapie und Ergotherapie, die durch einen Arzt für rehabilitative Medizin koordiniert wurden. Achtzehn der Typ-II-Patienten nutzten elektrische Rollstühle und bei 5 wurde ein Kinderwagen verwendet. Achtzehn hatten mehrere Skoliosen und trugen Wirbelsäulenorthesen. Fünf dieser Patienten erhielten eine Operation. Siebzehn Patienten wiesen pulmonale Komplikationen auf und erhielten eine mechanische Beatmung. Alle Typ-III-Kinder konnten ohne Hilfe laufen und keines wies eine Gelenkdeformität, Skoliose oder pulmonale Komplikationen auf. Insgesamt wurden 22 Patienten mit Hilfe der HFMS beurteilt. Der Durchschnittswert betrug für Typ-II-Kinder 18 und für Typ-III-Kinder 39. **Schlussfolgerung:** Kinder mit SMA vom Typ II zeigen frühe Komplikationen. Die HFMS war bei der Bestimmung des Schweregrades der Behinderung von Nutzen.

## **OMR-F&S-20: Description of Motor Function Impairment in SMA Patients with Motor Function Measure (MFM)**

Carole Berard

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disease with a high morbidity rate in childhood. Some treatments may be of benefit and clinical trials conducted to allow safety and efficacy using valid and sensitive outcomes measures. Objective: to describe motor function impairment in SMA patients with the Motor function measure (MFM) a valid tool designed for all neuromuscular diseases and to estimate annual rate of change in MFM scores according to subtypes. Methods: results of patients age  $\geq$  6y, assessed at least once with the MFM and up to 5 years, were collected. Distributions of the MFM scores were analysed within subtypes, relation with age was studied and slopes of change for patients were estimated. Results: data was collected from 95 patients with SMA (9% type 1, 39% type 2, 51% type 3), age 6 to 59y. Forty patients were assessed at least twice (followup ranging from 1 month to 5.5 y). The cooperation of the patients was rated good in 90% of type II and 92% of type III. Patients with short followup (less than 12 months) demonstrated little variation in scores. Responsiveness for those with longer duration of observation, showed slow deterioration as expected (- 0.8 pts/y for type 2 and - 0.6 pts/y for type 3) with variability in both subtypes, especially in type 3. Conclusion: The present results are promising regarding the use of the MFM in clinical trials with SMA patients, as to detect differences in disease progression in relation to a specific treatment.

## **OMR-F&S-20: Beschreibung der Beeinträchtigung der motorischen Funktion bei SMA-Patienten mit dem Instrument „Motor Function Measure“ (MFM)**

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung mit hoher Morbiditätsrate in der Kindheit. Es gibt einige Behandlungen, die von Nutzen sein können, und es werden klinische Studien mit validen und sensitiven Endpunkten zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt. Ziel: Beschreibung der Beeinträchtigung der motorischen Funktion bei SMA-Patienten mit Hilfe des „Motor Function Measure“ (MFM), einem validen Instrument, das für alle neuromuskulären Erkrankungen entwickelt wurde, und Schätzung der jährlichen Änderungsrate des MFM-Score nach Subtypen. Methode: Erhebung der Daten von Patienten im Alter von  $\geq$  6 Jahren, die mindestens 1-mal und bis zu 5 Jahre mit dem MFM beurteilt worden waren. Es wurde die Verteilung der MFM-Punktwerte innerhalb der Subtyp-Gruppen analysiert, die Beziehung zum Alter untersucht und die Steilheit der Änderungsgrade bei den Patienten geschätzt. Ergebnisse: Es wurden Daten von 95 Patienten mit SMA (9 % Typ I, 39 % Typ 2, 51 % Typ 3) im Alter von 6 bis 59 Jahren gesammelt. Vierzig Patienten wurden mindestens zweimal untersucht (Nachbeobachtungsdauer zwischen 1 Monat und 5,5 Jahren). Die Kooperation der Patienten wurde bei 90 % der Typ-II-Patienten und 92 % der Typ-III-Patienten als gut bewertet. Patienten mit kurzer Nachbeobachtungsdauer (weniger als 12 Monate) zeigten eine geringe Schwankung der Punktwerte. Die Reaktionsfähigkeit der Patienten mit längerer Beobachtungsdauer zeigte wie erwartet eine langsame Verschlechterung (- 0,8 Punkte/Jahr für Typ II und - 0,6 Punkte/Jahr für Typ III), wobei bei beiden Subtypen, aber insbesondere beim Typ III, eine Variabilität zu beobachten war. Schlussfolgerung: Die vorliegenden Ergebnisse sind im Hinblick auf die Anwendung des MFM in klinischen Studien zu SMA-Patienten zum Nachweis von Unterschieden im Fortschreiten der Erkrankung unter einer bestimmten Behandlung vielversprechend.

### OMR-F&S-22: Comparison of quantitative muscle testing with hand-held myometry in spinal muscular atrophy

Linda S. Hynan<sup>1</sup>, Leslie Nelson<sup>2</sup>, Allan Glanzman<sup>3</sup>, Susan T. Iannaccone<sup>1,2</sup>, Richard S. Finkel<sup>3</sup>, and the AmSMART Group

**PURPOSE:** To compare two methods of strength testing in children with spinal muscular atrophy (SMA). **BACKGROUND:** Strength has been the most used primary outcome for SMA. Many studies have utilized Quantitative Muscle Testing (QMT), a computer based method for maximum voluntary contraction (MVC) while others measured MVC using hand-held myometer (HHM). In order to find a method that could be used in an international clinical trial, we compared QMT and HHM on elbow flexors. **METHODS:** Five evaluators convened at one site (Philadelphia) to examine 10 patients with SMA type II/III. Each evaluator tested 4 patients and each patient was seen by 2 evaluators using QMT and CITEC myometers. Reliability was assessed using the highest rating for QMT and HHM separately and calculating intraclass correlation coefficients (ICC). Validity was assessed by correlating QMT and HHM with age, independent ranking for severity of disease by one author (RSF) and wheelchair use. **RESULTS:** Both HHM and QMT were found to have high and significant ICCs (ICCs>0.98). Bradley-Blackwood tests were non-significant; measurements had similar means and variances. Bland-Altman plots showed HHM measurements were slightly but not significantly biased compared to QMT. Validity was established by demonstrating Spearman correlations for age with QMT or HHM were all non-significant ( $p>0.42$ ), QMT was significantly related to wheelchair use ( $p=0.02$ ) and ranking of disease severity ( $p=0.04$ ). **CONCLUSION:** Both QMT and HHM strength testing were reliable in SMA type II/III. The QMT showed a slight advantage for inter-rater reliability and significantly higher validity than HHM.

### OMR-F&S-22: Vergleich der quantitativen Muskeltestung mit einem Hand-Myometer bei der spinalen Muskelatrophie

**ZIEL:** Vergleich zweier Methoden der Kraftmessung bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA). **HINTERGRUND:** Die Kraft ist der am häufigsten eingesetzte primäre Endpunkt bei der SMA. Viele Studien verwendeten die quantitative Muskeltestung (QMT), eine computergestützte Methode zur Messung der maximalen willkürlichen Kontraktion, während andere die maximale willkürliche Kontraktion mit Hand-Myometern (HM) bestimmten. Um eine in einer internationalen klinischen Studie einsetzbare Methode zu finden, verglichen wir QMT und HM an den Ellbogenbeugern. **METHODE:** Fünf Bewerter kamen an einem Zentrum zusammen (Philadelphia), um 10 Patienten mit SMA vom Typ II/III zu untersuchen. Jeder Bewerter testete 4 Patienten und jeder Patient wurde von 2 Bewertern mittels QMT und CITEC-Myometern untersucht. Die Reliabilität wurde durch separate Verwendung der höchsten Bewertung mittels QMT und HM und Berechnung der Korrelationskoeffizienten innerhalb der Klassen (ICC) untersucht. Die Validität wurde durch Korrelation von QMT und HM mit dem Alter, einer unabhängigen Rangfolge nach dem Erkrankungsschweregrad durch einen Autor (RSF) und der Nutzung von Rollstühlen bestimmt. **ERGEBNISSE:** Es zeigte sich, dass sowohl die HM als auch die QMT hohe und signifikante ICCs aufwiesen (ICCs>0,98). Bradley-Blackwoods-Tests waren nicht signifikant. Die Messungen hatten vergleichbare Mittelwerte und Varianzen. Bland-Altman-Plots zeigten, dass die Bestimmungen mittels HM gegenüber der QMT einen leichten, aber nicht signifikanten Bias aufwiesen. Die Validität wurde durch den Nachweis bestimmt, dass Spearman-Korrelationen des Alters mit der QMT oder HM alle nicht-signifikant waren ( $p > 0,42$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der QMT und der Nutzung von Rollstühlen ( $p = 0,02$ ) sowie der Rangfolge des Erkrankungsschweregrades ( $p = 0,04$ ). **SCHLUSSFOLGERUNG:** Die Kraftmessungen mittels QMT und HM waren beim Typ II/III jeweils zuverlässig. Die QMT zeigte einen leichten Vorteil in Bezug auf die Interrater-Reliabilität zwischen den Bewertern und eine signifikant höhere Validität als die HM.



#### **REG-04: TREAT-NMD patient registries for Spinal Muscular Atrophy: natural history and clinical care in Germany and the UK**

Sarah K. Baumeister, Brigitta von Rekowski, Simone Thiele, Maggie C. Walter, Hanns Lochmüller

TREAT-NMD patient registries are an important infrastructure of the network to test trial feasibility in the planning phase and help to efficiently recruit patients. The German and UK SMA registries are based on an online self-report questionnaire harmonized for all TREAT-NMD SMA registries. Data analysis of 500 patients shows a high rate of similarity between both countries. 9%/13% of the registered patients in the German and UK registry have SMA Type 1, 27%/23% have SMA Type 2 and 53% of SMA patients in both registries have SMA Type 3. 94% of the German and 97% of the UK patients have a homozygous deletion of the SMN1 gene; the others show a deletion compound heterozygous to a point mutation. Some difference between Germany and the UK in clinical care of registered SMA patients can be documented. Whereas in the UK, 52% of SMA type 1 patients and 11% of SMA type 2 patients use a gastric tube for feeding, only 22% of the German SMA type 1 patients and 2% of SMA type 2 patients receive this treatment. More patients with SMA type 1 receive scoliosis surgery in Germany than in the UK (17%/8%); however, scoliosis surgery is in the UK more common than in Germany among SMA type 2 and 3 patients. Further analysis is needed to identify differences in natural history and clinical care at different stages of each subtype of SMA.

#### **REG-04: Die TREAT-NMD-Patientenregister für die spinale Muskelatrophie: natürlicher Verlauf und klinische Versorgung in Deutschland und dem Vereinigten Königreich**

Die TREAT-NMD-Patientenregister sind eine wichtige Infrastruktur des Netzwerkes, um die Machbarkeit von Studien in der Planungsphase zu beurteilen und eine effiziente Patientenrekrutierung zu unterstützen. Die SMA-Register in Deutschland und dem Vereinigten Königreich basieren auf einem Online-Fragebogen zur Selbstauskunft, der für alle TREAT-NMD-SMA-Register harmonisiert ist. Die Datenanalyse von 500 Patienten zeigt eine hohe Vergleichbarkeit zwischen beiden Ländern. 9%/13 % der registrierten Patienten des deutschen und UK-Registers haben eine SMA vom Typ I, 27%/23 % eine SMA vom Typ II und 53 % der SMA-Patienten beider Register einen Typ III. 94 % der deutschen und 97 % der UK-Patienten weisen eine homozygote Deletion des SMN1-Gens auf. Die übrigen sind compound-heterozygot für eine Deletion und eine Punktmutation. Es lassen sich einige Unterschiede in Bezug auf die klinische Versorgung registrierter SMA-Patienten in Deutschland und UK dokumentieren. Während in UK 52 % der SMA-Typ-I-Patienten und 11 % der SMA-Typ-II-Patienten über eine Magensonde ernährt werden, ist dies in Deutschland nur bei 22 % der SMA-Typ-I-Patienten und 2 % der SMA-Typ-II-Patienten der Fall. In Deutschland erhalten mehr SMA-Typ-I-Patienten eine operative Skoliose-Therapie als in UK (17%/8 %). Allerdings ist eine Skoliose-Operation in UK bei SMA-Typ-II- und III-Patienten häufiger als in Deutschland. Es sind weitere Analysen erforderlich, um Unterschiede im natürlichen Verlauf und in der klinischen Versorgung in unterschiedlichen Stadien der einzelnen SMA-Subtypen zu identifizieren.

#### **CTD-04: Lessons from Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy: struggles and successes**

Finkel RS, Abitol J-L, Viollet L, Bertini E, Estournet B, Iannaccone S, Kirschner J, Kissel JT, Li R, Merlini L, Muntoni F, Swoboda K, Wang C and Mercuri E

Background: We hypothesize that review of how effectively subjects were recruited and retained in clinical trials in spinal muscular atrophy (SMA) will be informative in the design of more efficient clinical trials in the future. Methods: We identified all prospective natural history, intervention and exploratory clinical trials in SMA since discovery of the SMN gene in 1995. An investigator from each study group provided enrolment data and comment on the challenges, successes and shortcomings of their study. This retrospective review analyzed study design, recruitment, subject retention, test item completion and whether sufficient subjects completed the study to enable informative a priori data analysis. Results: Studies in SMA type I have had difficulty with clinical sub-classification, slow and often incomplete recruitment, high rate of missed study visits and drop-out rate, and limited subjects who completed all study visits and testing. Studies in SMA type II and III have been more successful in these areas, but with greater difficulty when dealing with type II subjects who are young, particularly weak and have pulmonary issues. Type III studies are challenging in terms of the differing ambulatory status and extreme variation in degree of weakness. Conclusions: Clinical trials in SMA types I-II have been confounded by issues related to dealing with frail, young subjects. A trial design which limits the number of study visits and avoids extensive travel to the study site may prove beneficial to reaching the study's objectives. Type III studies need to capture a wide range of ambulation skills.

#### **CTD-04: Lektionen aus klinischen Studien zur spinalen Muskelatrophie: Probleme und Erfolge**

Hintergrund: Wir stellen die Hypothese auf, dass eine Übersicht über die Effektivität der Patientenrekrutierung und des Erhalts der Patientenzahlen in klinischen Studien zur spinalen Muskelatrophie (SMA) für das Design effizienterer klinischer Studien in der Zukunft von Interesse sein wird. Methode: Wir identifizierten alle prospektiven klinischen Studien zum natürlichen Verlauf sowie Interventionsstudien und exploratorischen Studien zur SMA seit Entdeckung des SMN-Gens im Jahr 1995. Ein Prüfarzt jeder Studiengruppe lieferte Daten zum Patienteneinschluss und berichtete über Probleme, Erfolge und Begrenzungen seiner Studie. Die retrospektive Übersicht analysierte Studiendesign, Rekrutierung, Erhalt der Patientenzahlen, Durchführung von Testitems und die Fragestellung, ob ausreichend Patienten die Studie abschlossen, so dass eine informative A-priori-Datenanalyse möglich war. Ergebnisse: In Studien zur Typ-I-SMA bestanden Schwierigkeiten bei der klinischen Sub-Klassifikation und die Studien wiesen eine langsame und häufig unvollständige Rekrutierung, hohe Raten von ausgelassenen Studienbesuchen und eine hohe Drop-Out-Rate sowie eine begrenzte Anzahl von Patienten auf, die alle Studienbesuche und Untersuchungen absolvierten. Studien zur SMA vom Typ II und III waren diesbezüglich erfolgreicher, jedoch bestanden größere Probleme bei Typ-II-Patienten, die jung und besonders schwach sind und pulmonale Komplikationen aufweisen. Typ-III-Studien stellen in Bezug auf den unterschiedlichen Mobilitäts-Status und die extreme Variabilität der Ausprägung von Schwäche eine Herausforderung dar. Schlussfolgerungen: Klinische Studien zu den SMA-Typen I und II wurden durch Aspekte im Zusammenhang mit der Untersuchung schwacher, junger Patienten verzerrt. Ein Studiendesign mit einer begrenzten Anzahl von Studienbesuchen, das lange Anfahrten zum Studienzentrum vermeidet, könnte für das Erreichen der Studienziele nützlich sein. Typ-III-Studien müssen ein breites Spektrum an die Gehfähigkeit betreffenden Fähigkeiten abbilden.

### **SOC-01: The development of standards of care and patient recruitment for pregnant women with NMDs.**

Rudnik-Schöneborn S, Awater C, Zerres K

Women with neuromuscular disorders are often advised against having own children because obstetric risks and an influence on muscle function cannot be predicted. However, motherhood is an essential perspective in life for many women and increasingly more patients wish to have children. Since 1990 we have been collecting data pro- and retrospectively in women who had a defined muscle disease and at least one completed pregnancy. We asked for obstetric and neurological histories and the personal attitude expressed towards gestation and raising children. Patients were mostly recruited in Germany but also in Sydney/Australia, Helsinki/Finland, Pembrokeshire/UK and a few through self support groups in New Zealand and Italy. By June 2009, we had data sets of 185 participants belonging to different disorders (congenital myopathies n=12, spinal muscular atrophies n=25, muscular dystrophies n=33, Charcot-Marie-Tooth disease n=31, myotonic dystrophies n=74, others n=10). For many conditions, e.g. metabolic myopathies and myotonias, there is still a lack of information. As the national patient numbers are too small to conduct systematic studies, we attempt to initiate a prospective recruitment of patients through the networks of TREAT-NMD, MD-NET and other organisations. Given a confirmed pregnancy after the first trimester, first contact should be established between the patient and the study group in Aachen. After delivery, questionnaires will be sent (mostly via e-mail) to the participant which should be completed by the patient and her referring clinicians. With joint efforts we hope to enhance our knowledge in the important issue of motherhood in neuromuscular diseases.

### **SOC-01: Entwicklung von Versorgungsstandards und die Rekrutierung von schwangeren Frauen mit neuromuskulären Erkrankungen**

Frauen mit neuromuskulären Erkrankungen wird häufig davon abgeraten, eigene Kinder zu bekommen, weil sich geburtshilfliche Risiken und ein Einfluss auf die Muskelfunktion nicht vorhersagen lassen. Allerdings ist die Mutterschaft für viele Frauen ein wichtiger Lebensaspekt und immer mehr Patientinnen wünschen sich Kinder. Seit 1990 sammeln wir pro- und retrospektiv Daten von Frauen mit definierter Muskelerkrankung und mindestens einer abgeschlossenen Schwangerschaft. Dabei fragten wir nach der geburtshilflichen und neurologischen Anamnese und den persönlichen Ansichten im Hinblick auf die Schwangerschaft und das Aufziehen der Kinder. Die meisten Patientinnen wurden in Deutschland rekrutiert, aber auch in Sydney/Australien, Helsinki/Finnland, Pembrokeshire/UK und über einige Selbsthilfegruppen in Neuseeland und Italien wurden Patientinnen rekrutiert. Im Juni 2009 verfügten wir über Datensätze von 185 Teilnehmerinnen mit unterschiedlichen Erkrankungen (kongenitale Myopathien n = 12; spinale Muskelatrophien n = 25; Muskeldystrophien n = 33; Charcot-Marie-Tooth-Krankheit n = 31; myotone Dystrophien n = 74; andere n = 10). Bei vielen Erkrankungen wie zum Beispiel metabolischen Myopathien und Myotonien besteht weiterhin ein Mangel an Informationen. Da die nationalen Patientenzahlen für systematische Studien zu klein sind, versuchen wir eine prospektive Patientenrekrutierung über die Netzwerke TREAT-NMD, MD-NET und andere Organisationen zu initiieren. Bei einer bestätigten Schwangerschaft nach dem ersten Trimenon soll der Erstkontakt zwischen der Patientin und der Studiengruppe in Aachen hergestellt werden. Nach der Entbindung werden dem Teilnehmer Fragebögen zugeschickt (meist per E-Mail), die von der Patientin und den überweisenden Ärzten bearbeitet werden sollen. Wir hoffen, unsere Kenntnisse über den wichtigen Aspekt der Mutterschaft bei neuromuskulären Erkrankungen mit vereinten Kräften zu erweitern.

### **OT-NET-03: The EuroBioBank network: A vital link in translational research on neuromuscular disorders**

Angelini C., Baumeister S., Ben Yaou R., Bignami F., di Donato J-H., Felice A., Garavaglia B., Gurwitz D., Karcagi V., Lochmüller H., Meznaric M., Moggio M., Mora M., Politano L., Posada M., Saker-Delye S., Schneiderat P., Voit T.

EuroBioBank, the first operating European Network of DNA, Cell and Tissue Banks for Rare Diseases was established in 2001 to facilitate access to quality human biomaterials for researchers worldwide. Composed of 13 biobanks from 7 EU countries and coordinated by EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases), this network was selected to be the biobanking service structure within the TREAT-NMD Network of Excellence (WP04.1 "Develop and Manage Supranational Biobanks"), as it is the only network of its kind in Europe and also as most of its banks primarily deal with neuromuscular biomaterials. A main objective of the EuroBioBank Network is to continue improving the availability, exchange and use of human biomaterials for translational research on neuromuscular disorders. A central tool to reach this objective is the EuroBioBank website [www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org) which provides services for TREAT-NMD researchers, such as the online catalogue of samples, Standard Operating Procedures (SOPs) and ethical documents. Implementation of quality control for biomaterials from NMD patients and additional evaluation of the SOPs are also part of this project. Over 400,000 samples are available across the EuroBioBank Network. Last year, 3330 neuromuscular samples were collected, 2969 neuromuscular samples distributed to researchers, and 16 peer-reviewed studies were published acknowledging EuroBioBank. By facilitating access to high quality DNA, cell and tissue samples for the worldwide research community, while working closely with Research Ethics Committees (RECs) and maintaining ethical standards along donors' consent, the EuroBioBank Network thus plays a major role in the acceleration of cutting edge treatments for neuromuscular diseases.

### **OT-NET-03: Das EuroBioBank-Netzwerk: Eine unverzichtbare Vernetzung der translationalen Forschung zu neuromuskulären Erkrankungen**

Die EuroBioBank, das erste operierende europäische Netzwerk für DNA-, Zell- und Gewebebänke für seltene Erkrankungen, wurde 2001 eingerichtet, um den Zugang zu qualitativ hochwertigen humanen Biomaterialien für Forscher weltweit zu erleichtern. Bestehend aus 13 Biobanken aus 7 EU-Ländern und koordiniert durch EURORDIS (European Organisation of Rare Diseases) wurde dieses Netzwerk als Biobank-Servicestruktur innerhalb des TRAT-NMD-Kompetenznetzwerks ausgewählt (WP04.1 „Develop and Manage Supranational Biobanks“; dt.: Entwicklung und Betrieb supranationaler Biobanken), da es das einzige Netzwerk seiner Art in Europa ist und auch, weil die meisten seiner Banken vorwiegend neuromuskuläre Biomaterialien enthalten. Ein Hauptziel des EuroBioBank-Netzwerkes ist die weitere Verbesserung von Verfügbarkeit, Austausch und Verwendung humaner Biomaterialien für die translationale Forschung zu neuromuskulären Erkrankungen. Ein zentrales Instrument für das Erreichen dieses Ziels ist die Website der EuroBioBank ([www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org)), die TREAT-NMD-Forschern Dienstleistungen zur Verfügung stellt, wie den Online-Katalog der Proben, Standardarbeitsanweisungen (SOPs) sowie Ethikdokumente. Die Einführung einer Qualitätskontrolle für Biomaterialien von Patienten mit neuromuskulären Erkrankung und eine zusätzliche Beurteilung der SOPs sind ebenfalls Bestandteil des Projekts. Im gesamten EuroBioBank-Netzwerk sind mehr als 400.000 Proben verfügbar. Im vergangenen Jahr wurden 3.330 neuromuskuläre Proben gewonnen, 2.969 neuromuskuläre Proben an Wissenschaftler ausgegeben und 16 Peer-Review-Studien veröffentlicht, die die EuroBioBank würdigen. Durch eine Erleichterung des Zugangs zu qualitativ hochwertigen DNA-, Zell- und Gewebeproben für die weltweite wissenschaftliche Gemeinschaft und eine enge Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Ethikkommissionen sowie die Einhaltung ethischer Standards im Zusammenhang mit der Spendereinwilligung, spielt das EuroBioBank-Netzwerk eine wichtige Rolle bei der beschleunigten Entwicklung innovativer Behandlungen für neuromuskuläre Erkrankungen.

#### **OT-NET-04: The GENAME project: an example of Spanish collaborative translational research in SMA.**

E. Tizzano, S. Borrego, J. M. Millán, C. Hernández, T. Pámpols J. Colomer. A. Febrer, M. Roig J. Abián, R. Soler, J. Esquerda, J. Lladó, L. Tabares, R. Yáñez R. Osta, J. Aguilera.

A strong research infrastructure may improve and accelerate basic science to the clinical level. Translational research in neuromuscular disorders has proven to be a powerful process that drives the clinical research machinery. With the main financial support from Genoma España (a Spanish government agency) and FUNDAME (Spanish SMA foundation) we have established in 2007 a collaborative project involving a wide spectrum of groups from basic neurobiology to clinical care pointing to a concerted action to generate SMA translational research in Spain. The main goal is to provide the groundwork for identification of promising targets that will allow the treatment of the disease. This project establishes collaboration with 16 Spanish Centres and investigators. We aim to perform a multidisciplinary approach in four main areas: clinical, genetic-proteomics, neurobiology and therapeutics of the disease. Clinical aspects include the creation of a National Registry of Patients, biobanking, natural history, early intervention and the validation of outcome measures. The first accomplished objective was the genetic characterisation of all available Spanish SMA patients (Alias et al., 2009). In addition, genetic influences that affect SMN protein abundance or its role in the motor neuron are approached by genomic, transcriptomic, metabolic and proteomic studies. A thorough neurobiology approach of the disease studying the available animal models is also ongoing. Finally, novel experimental therapies are under development. The sponsorship Groups include parent and family associations, national and foreign Research Foundations, Collaborative Laboratories and Companies. This ample variety of funding sources reflects the significant interest generated by the project.

#### **OT-NET-04: Das GENAME-Projekt: Ein Beispiel für gemeinschaftliche translationale Forschung zur SMA in Spanien**

Die Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung auf klinischem Niveau lässt sich durch eine gute wissenschaftliche Infrastruktur verbessern und beschleunigen. Die translationale Forschung bei neuromuskulären Erkrankungen hat sich als wichtiger Prozess erwiesen, der die klinische Forschungsmaschinerie voran treibt. Mit hauptsächlich finanzieller Unterstützung von Genoma España (einer spanischen Regierungsbehörde) und FUNDAME (einer spanischen SMA-Stiftung) riefen wir 2007 ein Gemeinschaftsprojekt ins Leben, an dem ein breites Spektrum von Gruppen aus der neurobiologischen Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Versorgung beteiligt war und das eine konzertierte Aktion ermöglichen sollte, um translationale Forschung zur SMA in Spanien zu generieren. Das Hauptziel ist die Schaffung der Grundlagen für die Identifikation vielversprechender Ziele, die eine Behandlung der Erkrankung ermöglichen. Das Projekt organisiert die Zusammenarbeit von 16 spanischen Zentren und Präfärzten. Wir beabsichtigen einen multidisziplinären Ansatz in vier Hauptbereichen: Klinik, Genetik-Proteomik, Neurobiologie und Therapeutika der Erkrankung. Klinische Aspekte sind der Aufbau eines nationalen Patientenregisters, Biobanken, der natürliche Verlauf, frühe Interventionen und die Validierung von Verlaufsparametern. Als erstes Ziel wurde die genetische Charakterisierung aller verfügbaren spanischen SMA-Patienten erreicht (Alias et al. 2009). Darüber hinaus werden in genomischen, transkriptomischen, metabolischen und proteomischen Studien genetische Einflüsse untersucht, die die Menge an SMN-Protein oder seine Rolle am Motoneuron beeinflussen. Ein sorgfältiges neurobiologisches Herangehen an die Erkrankung mit Untersuchung der verfügbaren Tiermodelle läuft ebenfalls. Schließlich werden neue experimentelle Therapien entwickelt. Zu den Sponsoren gehören Eltern- und Familien-Selbsthilfegruppen, nationale und ausländische Forschungsstiftungen, mitarbeitende Labore und Unternehmen. Das breite Spektrum an Geldgebern spiegelt das große Interesse an dem Projekt wider.

#### **OT-NET-09: TREAT-NMD and the ICC: A Fruitful Collaboration to Foster Clinical Trials and Research in SMA**

Enrico Bertini (1,2), Eugenio Mercuri (1,3), Anna Ambrosini (1), Kate Bushby (4), Volker Straub (4), Cynthia Joyce on behalf of the ICC group (5)(1) Fondazione Telethon, Italian partner of TREAT-NMD; (2) Ospedale Bambin Gesù, Rome, I; (3) Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, I; (4) University of Newcastle, TREAT-NMD Coordinators, UK; (5) International Coordinating Committee for Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy (SMA), USA

TREAT-NMD partners and the US colleagues working under the auspices of the International Coordinating Committee (ICC) group joined their efforts to reach consensus on clinical trials' organization in SMA. A few milestones have been reached already: 1) a Consensus Statement on Standards of Care for SMA generated by an ICC working group was disseminated internationally via ICC and TREAT-NMD; 2) a general consensus on Outcome Measures (OMs) for evaluating patients with SMA was developed. The consensus-building process went through the analysis of several factors, including available data and literature on natural history, validation processes, use of the scale worldwide (info collected by ICC). A workshop hosted by EMEA (London, October 2008) involving healthcare professionals, scientists, patients, industry and EMEA Committees' representatives was a key milestone for developing consensus on OMs and endpoints, setting a collaborative agenda for future trials in SMA and starting a dialogue on regulatory issues. Participation by the ICC ensured global representation and that the outcomes will also be shared with the FDA. In April 2009, a meeting in Rome built on the opportunity provided by SMA Europe to further validate (and crossvalidate with QoL questionnaires) the existing OMs. Agreement was reached on next steps for the motor function scales and PedsQL's neuromuscular modules for SMA typell. A protocol for European studies and plans for training sessions should be available soon. New conjunct initiatives under development concern validation of genetic biomarkers, identification of topics for training and education and of potential for multinational clinical trials for SMA.

#### **OT-NET-09: TREAT-NMD und das ICC: Eine fruchtbare Zusammenarbeit zur Unterstützung von klinischen Studien und Forschungsprojekten zur SMA**

Die TREAT-NMD-Partner sowie die unter der Leitung des International Coordinating Committee (ICC) arbeitenden US-Kollegen erzielten mit vereinten Kräften einen Konsensus zur Organisation klinischer Studien zur SMA. Einige Meilensteine wurden bereits erreicht: 1) Eine von einer ICC-Arbeitsgruppe erarbeitete Konsensus-Erklärung zum Versorgungsstandard von SMA-Patienten wurde über das ICC und TREAT-NMD international verbreitet; 2) es wurde ein allgemeiner Konsensus zu den Verlaufparametern für die Beurteilung von SMA-Patienten entwickelt. Der Konsensus-Prozess durchlief die Analyse mehrerer Faktoren, darunter die verfügbaren Daten und die Literatur zum natürlichen Krankheitsverlauf, Validierungsprozesse und die weltweite Verwendung der Skala (Informationen der ICC). Ein von der EMEA veranstalteter Workshop (London, Oktober 2008), an dem Mitarbeiter aus Gesundheitsberufen, Wissenschaftler, Patienten, Vertreter der Industrie und Vertreter von EMEA-Gremien teilnahmen, war ein wichtiger Meilenstein für das Erreichen eines Konsensus zu Verlaufparametern und Endpunkten, das Aufstellen einer gemeinschaftlichen Agenda für zukünftige Studien zur SMA und den Beginn eines Dialogs zu regulatorischen Themen. Die Teilnahme des ICC gewährleistete die globale Repräsentation und die Übermittlung der Ergebnisse an die FDA. Im April 2009 baute ein Treffen in Rom auf den Möglichkeiten von SMA Europe auf, die bestehenden Verlaufparameter weiter zu validieren (und mit Fragebögen zur Lebensqualität kreuzzuvalidieren). Es wurde ein Einvernehmen zu den nächsten Schritten in Bezug auf die Skalen zur motorischen Funktion und die neuromuskulären Module von PedsQL für die Typ-II-SMA erzielt. Ein Protokoll für europäische Studien und Pläne für Schulungsmaßnahmen sollten bald verfügbar sein. Neue in der Entwicklung befindliche vereinte Initiativen betreffen die Validierung genetischer Biomarker und die Identifikation von Themen für Ausbildung und Schulung sowie des Potentials für multinationale klinische Studien zur SMA.



### **OT-NET-10: TREAT-NMD Clinical Trials Coordination Centre: Efficiency of networking**

Kathrin Gramsch, Janbernd Kirschner, Annette Pohl, Adrian Tassoni, Sebastian Geismann, Rudolf Korinthenberg

The Clinical Trials Coordination Centre (CTCC) is part of the Network of Excellence TREATNMD. It is attached to the Clinical Trials Center (ZKS Freiburg) and the Department of Neuropediatrics of the University Medical Center Freiburg. The CTCC coordinates the clinical research and enables through methodical training, outcome research and performance of randomized controlled studies the promotion of evidence production after the criteria of Evidence based Medicine. It has implemented the Care and Trial Sites Registry (CTSR, [www.treat-nmd.eu/trialsites](http://www.treat-nmd.eu/trialsites)) which shows now (07/09) 166 registered sites in 42 countries worldwide. Out of those countries 14 are non-European including 52 registered centres with 21 centres from North America. The overall amount of reported treated patients is 13935, 6945 with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy, 3058 with Spinal Muscle Atrophy and 3932 with other rare phenotypes. According to a recent survey, the most important factors deciding on the success of a trial are good organisation through the responsible Contract Research Organisation and well-trained investigators (Hark et al. Applied Clinical Trials, 2009). 67% of the registered centres reported that there are familiar with ICH-GCP. As a network of centres caring for patients with neuromuscular disorders the CTSR will be used for dissemination and implementation of the latest evidence based treatment recommendation. The CTCC will use the CTSR to analyse in some exemplary countries how well the standards of care are implemented. In conclusion, the CTSR will not only facilitate multi-centre clinical trials but also help to improve clinical care for patients with neuromuscular disorders.

### **OT-NET-10: Das klinische Koordinierungszentrum für klinische Studien von TREAT-NMD: Die Leistungsfähigkeit des Netzwerks**

Das Clinical Trials Coordinating Center (CTCC) ist Bestandteil des Kompetenznetzwerks TREATNMD. Es ist dem Zentrum Klinische Studien (ZKS, Freiburg) und der neuropädiatrischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Freiburg angegliedert. Das CTCC koordiniert die klinische Forschung und ermöglicht über methodische Schulung, Outcome-Research und die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien die Erweiterung der Evidenz-Bildung nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin. Es hat ein Register über Versorgungs- und Studienzentren eingerichtet („Care and Trial Sites Registry“, CTSR, [www.treat-nmd.eu/trialsites](http://www.treat-nmd.eu/trialsites)), das derzeit (07/09) 166 registrierte Zentren in 42 Ländern weltweit umfasst. Von diesen Ländern befinden sich 14 mit 52 registrierten Zentren außerhalb Europas, darunter 21 Zentren in Nordamerika. Die Gesamtzahl der beschriebenen behandelten Patienten beträgt 13.935, von denen 6.945 eine Muskeldystrophie vom Typ Duchenne/Becker, 3.058 eine spinale Muskelatrophie und 3.932 andere seltene Phänotypen aufweisen. Einer neueren Übersichtsarbeit zufolge sind die wichtigsten über den Erfolg einer Studie entscheidenden Faktoren die gute Organisation durch das verantwortliche Auftragsforschungsinstitut und gut geschulte Prüfarzte (Hark et al. Applied Clinical Trials, 2009). 67 % der registrierten Zentren geben an, dass sie die ICH-GCP kennen. Als Netzwerk von Versorgungszentren für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wird das CTSR-Register für die Verbreitung und Implementierung der neuesten Evidenz-basierten Behandlungsempfehlungen genutzt. Das CTCC wird das CTSR außerdem dazu nutzen, um in einigen exemplarischen Ländern die Qualität der Umsetzung der Versorgungsstandards zu untersuchen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass das CTSR-Register nicht nur multizentrische klinische Studien erleichtern wird, sondern auch dabei helfen wird, die klinische Versorgung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu verbessern.

### **OT-GEN-07: Normal Phenotype in a person with Spinal Muscular Atrophy Genotype**

Slobodanka Todorovic, Stanka Romac and Dusan Keckarevic

**BACKGROUND:** SMA is an autosomal-recessive disease caused by homozygotic deletion of exons 7, or 7 and 8 of the telomeric copy of the SMN1 gene and a few other proteins within the SMA region on chromosome 5q13. We present the family where parents have the heterozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene and their children are homozygous persons with the same mutation. The boy (proband) developed clinical picture of SMA3 and his sister has normal phenotype. **METHODS:** The family has been diagnosed through complete set of clinical investigations including the molecular-genetic methods (PCR, SSCP). **RESULTS:** Parents had the heterozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene and both their children harboured the homozygous deletion of the same exon. **CONCLUSION:** The normal phenotype of the sib with homozygotic deletion of exon 7 of the SMN1 gene could be hypothesised as the result of gonadal mosaicism in one of the parents, gene conversion events that took place in the healthy sib, but not in the affected one, the presence of some modifying genes outside the 5q region that play a role in determining whether or not a patient develops SMA, or some up till now unknown reason. The better understanding of this rare event could help in further treatment of SMA sufferers.

### **OT-GEN-07: Normaler Phänotyp bei einer Person mit einem Genotyp der spinalen Muskelatrophie**

**HINTERGRUND:** Die SMA ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch die homozygote Deletion der Exone 7 oder 7 und 8 auf der telomerischen Kopie des SMN-1-Gens sowie einiger anderer Proteine innerhalb der SMA-Region auf Chromosom 5q13 verursacht wird. Wir berichten über eine Familie, in der die Eltern eine heterozygote Deletion von Exon 7 auf dem SMN1-Gen aufweisen, während ihre Kinder homozygot mit der gleichen Mutation sind. Der Junge (Proband) entwickelte das klinische Bild einer SMA-Typ-III und seine Schwester hat einen normalen Phänotyp. **METHODE:** Die Familie wurde umfassenden klinischen Untersuchungen einschließlich molekulargenetischer Verfahren (PCR, SSCP) unterzogen. **ERGEBNISSE:** Die Eltern weisen eine heterozygote Deletion von Exon 7 auf dem SMN1-Gen auf und beide Kinder tragen die homozygote Deletion des gleichen Exons. **SCHLUSSFOLGERUNG.** Der normale Phänotyp der Schwester mit homozygoter Deletion von Exon 7 auf dem SMN1-Gen könnte hypothetisch das Ergebnis einer der folgenden Ereignisse sein: Gonaden-Mosaikismus eines der Elternteile; Genkonversion, die bei der gesunden Schwester, aber nicht beim betroffenen Bruder auftrat; Vorhandensein modifizierender Gene außerhalb der 5q-Region, die mit dafür verantwortlich sind, ob ein Patient eine SMA ausbildet oder nicht; bislang unbekannte Gründe. Ein besseres Verständnis dieses seltenen Ereignisses könnte die Entwicklung weiterer Behandlungen für SMA-Patienten unterstützen.