

# Identificazione di MIRNA muscolari come biomarcatori e trattamento co-adiuvante per l'atrofia muscolare spinale.

## Priorità

n. 102018000004359 del 10.04.2018.

## Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

## Co-Titolarità

Sapienza Università di Roma 40%, Università Cattolica del Sacro Cuore 40%, Istituto Italiano di Tecnologia 20%.

## Inventori

Francesco Danilo Tiziano, Paola Infante, Lucia Di Marcotullio, Emanuela Abiusi.

## Settore industriale & commerciale di riferimento

microRNA come biomarcatori prognostici per la SMA e loro inibizione per il trattamento co-adiuvante di questa patologia.

## Stato di sviluppo

Sono in corso somministrazioni combinate dei 3 antagomiR oggetto dello studio, anche in associazione con il medicamento Nusinersen.

## Disponibile

Cessione, Licenza, Ricerca, Sviluppo, e Sperimentazione.

## KEYWORDS

- ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)
- BIOMARCATORI
- MIRNA
- INIBITORI DI MIRNA
- TERAPIE MOLECOLARI PER LA SMA

## AREA

- CHIMICA & BIOTECNOLOGIE

## CONTATTI

➤ TELEFONI  
+39.06.49910888  
+39.06.49910855

➤ EMAIL  
[u\\_brevetti@uniroma1.it](mailto:u_brevetti@uniroma1.it)



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

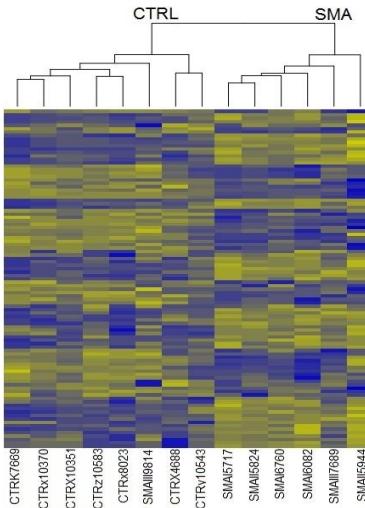


Fig. 1 Heatmap relativa all'analisi del miRNome di biopsie muscolari di pazienti SMA e controlli. Il grafico mostra l'espressione differenziale dei miRNA deregolati nelle biopsie muscolari. Le bande in blu indicano i miRNA down-regolati, mentre quelle in giallo si riferiscono ai miRNA up-regolati. L'heatmap mostra che i gruppi analizzati generano due cluster distinti (CTRL vs SMA).

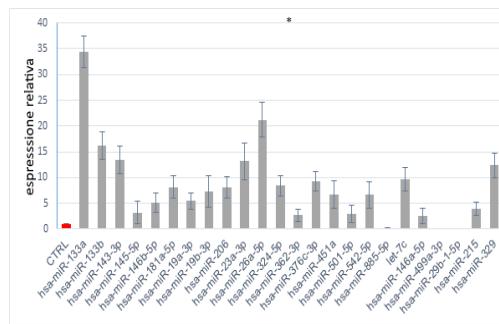


Fig. 2 miRNA deregolati nel siero di pazienti SMA, emersi da una prima validazione eseguita tramite qRT-PCR relativa su 10 campioni SMA e 10 controlli (\* $p<0.05$ ).

## Abstract

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica rara che nei casi più gravi porta alla morte. Al momento non esistono cure definitive per la SMA, né biomarcatori prognostici utili per valutare la risposta alle terapie. L'analisi del miRNome di biopsie muscolari di pazienti SMA e controlli ha evidenziato 99 miR differenzialmente espressi tra i due gruppi. La quantizzazione dei livelli sierici di tali miR in pazienti e controlli ha rivelato 3 miR come biomarcatori per la condizione, in quanto sovra-espressi nei pazienti. Il trattamento di modelli murini SMA con l'inibitore di uno dei 3 miR identificati ha mostrato un incremento della sopravvivenza dei topi affetti.

## Pubblicazioni

- ❖ Waller R, et al. "Serum miRNAs miR-206, 143-3p and 374b-5p as potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)." *Neurobiol Aging*. (2017) 55:123-131.
- ❖ Catapano F, et al. "Altered levels of MicroRNA-9, -206 and 132 in Spinal Muscular Atrophy and their response to antisense oligonucleotide therapy" *Mol Ther Nucleic Acids*. 2016 Jul 5;(7):e331.

# Identificazione di MIRNA muscolari come biomarcatori e trattamento co-adiuvante per l'atrofia muscolare spinale.

## Descrizione Tecnica

L'analisi del miRNoma di biopsie muscolari di pazienti SMA e controlli, realizzata tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS), ha portato all'identificazione di 99 miRNA differenzialmente espressi tra i due gruppi. I miRNA deregolati sono stati validati come potenziali biomarcatori per la SMA e quantificati tramite un sistema in-house di PCR quantitativa (qRT-PCR) assoluta in sieri SMA e di controllo. Tre miRNA sono risultati significativamente sovra-espressi nei pazienti SMA, e hanno mostrato una correlazione con la gravità della condizione. È stato infine valutato il potenziale ruolo terapeutico dei miRNA in esame in modelli murini SMA. Il trattamento con inibitori specifici (antagomiR) di uno dei miRNA oggetto di studio ha determinato un aumento della sopravvivenza degli animali trattati rispetto ai controlli.

## Tecnologia & Vantaggi

L'invenzione riguarda l'identificazione di miRNA come biomarcatori sensibili per la prognosi della SMA. A oggi non esistono biomarcatori prognostici per questa condizione, né per monitorarne lo sviluppo o la risposta a terapie. Il numero di copie del gene SMN2 può essere predittivo del fenotipo SMA, ma con potere limitato nelle forme meno gravi SMAII e SMAIII. I miR identificati mostrano potere predittivo indipendentemente da SMN2. L'invenzione riguarda anche l'uso di inibitori di miR per il trattamento della SMA. L'aumento della

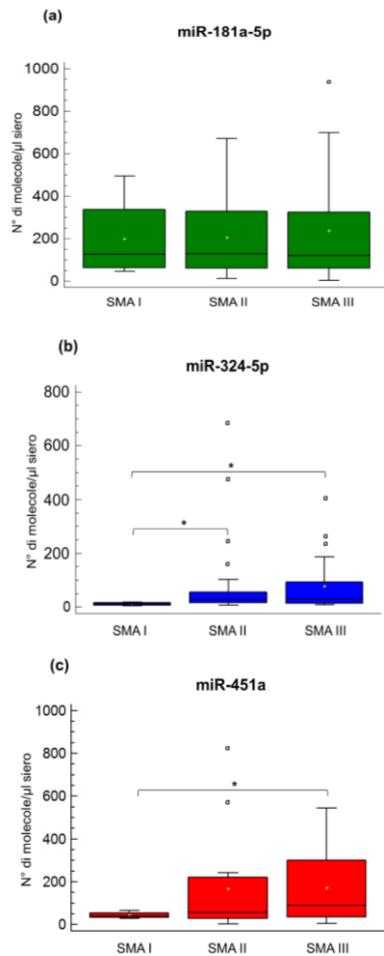


Fig. 3 Grafici di correlazione tra i livelli di espressione dei miR-181a-5p, 324-5p e 451a e tipo di SMA. Il boxplot mostra il numero di molecole/μl siero rilevato per i miR-181a-5p (a), miR-324-5p (b) e miR-451a (c) in correlazione al tipo di SMA (I, II, III) (\* $P \leq 0.05$ ).

sopravvivenza di modelli murini SMA trattati con antagomiR, dimostra per la prima volta che la modulazione in vivo dei livelli di miR in una malattia neurodegenerativa può costituire un approccio terapeutico, indipendente dalla correzione del difetto genetico di base. L'invenzione offre alcuni vantaggi: 1) l'uso di qRT-PCR assoluta per la quantificazione dei livelli di miR sierici ha ridotto la variabilità sperimentale; 2) i dati sono stati ottenuti a partire da materiale biologico umano e non da colture cellulari o tessuti di modelli pre-clinici; 3) l'uso del muscolo scheletrico ha consentito di analizzare un tessuto coinvolto nei meccanismi patogenetici della SMA.

## Applicazioni

L'invenzione offre due principali applicazioni in ambito clinico: 1) l'identificazione di 3 miRNA come biomarcatori prognostici sensibili e specifici per la SMA fornisce un metodo in vitro affidabile, riproducibile e di facile utilizzo per valutare la prognosi della SMA, monitorarne lo sviluppo e l'efficacia di un trattamento, attraverso la determinazione dei livelli sierici di uno o di tutti e 3 i miRNA; 2) inibitori specifici dei miRNA oggetto dell'invenzione, nella forma di antagomiR, cioè oligonucleotidi antisenso complementari del tutto o parzialmente ai miRNA bersaglio, potranno essere usati nella prevenzione e/o trattamento della SMA, attraverso lo sviluppo di kit per la somministrazione simultanea separata o sequenziale dei miRNA o in combinazione con il composto Nusinersen.

## CONTATTI

- TELEFONI  
+39.06.49910888  
+39.06.49910855
- EMAIL  
[u\\_brevetti@uniroma1.it](mailto:u_brevetti@uniroma1.it)

