

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39



Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы)

К.Д. Попов¹, Т.М. Алексеева¹, В.Д. Назаров², А.И. Власенко¹, С.М. Малышев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Станислав Михайлович Малышев malyshev.stm@gmail.com

В настоящее время в мире существует 3 препарата для патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии 5q: нусинерсен, ридиплам и онасемноген абепарвовек. При этом до сих пор неизвестно, в какой степени данное лечение способно изменять естественную траекторию течения болезни, а разработка способов оценки эффективности лечения остается предметом активных научных поисков. Настоящая статья представляет собой обзор исследований, посвященных лабораторным методам оценки тяжести болезни и ответа на терапию нусинерсеном у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в разных возрастных группах.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, маркеры ответа на терапию, нусинерсен, нейрофиламенты, тау-белок

Для цитирования: Попов К.Д., Алексеева Т.М., Назаров В.Д. и др. Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):33–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39

Molecular markers of disease severity and response to nusinersen therapy in 5q spinal muscular atrophy (literature review)

K.D. Popov¹, T.M. Alekseeva¹, V.D. Nazarov², A.I. Vlasenko¹, S.M. Malyshev¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Stanislav Mikhaylovich Malyshev malyshev.stm@gmail.com

Currently, there are three drugs in the world for the pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy 5q: nusinersen, risdiplam and onasemnogene abeparvovek. At the same time, it is still unknown to what extent this treatment is able to change the natural history of the disease, and the development of methods for evaluating the effectiveness of treatment is the subject of active scientific research. This article is a review of studies of laboratory approaches for assessing the disease severity and the response to nusinersen therapy in patients with spinal muscular atrophy 5q in various age groups.

Keywords: spinal muscular atrophy, markers of treatment response, nusinersen, neurofilaments, tau-protein

For citation: Popov K.D., Alekseeva T.M., Nazarov V.D. et al. Molecular markers of disease severity and response to nusinersen therapy in 5q spinal muscular atrophy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):33–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – прогрессирующее аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется дегенерацией α -мотонейронов нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола головного мозга и клинически проявляется развитием периферических парезов, бульбарных и дыхательных расстройств разной степени выраженности [1]. СМА классифицируется на 5 типов в зависимости от времени дебюта симптомов и признаков болезни. Пациенты с самым тяжелым, так называемым нулевым, типом требуют респираторной поддержки с рождения, в то время как пациенты с IV типом начинают испытывать симптомы болезни во II–III декаде жизни и обычно сохраняют способность к самостоятельному передвижению [2, 3].

Одним из самых главных маркеров, влияющих на тяжесть клинических проявлений СМА, является число копий гена *SMN2* – гена выживаемости мотонейронов 2. Большее число копий данного гена ассоциировано с более легкими формами болезни. Однако около 15 % сиблингов, несмотря на одинаковое количество копий гена *SMN2*, являются дискордантными по типу СМА [1]. Таким образом, однозначно существуют и другие маркеры тяжести течения СМА, и их идентификация является актуальным направлением научных поисков. Обнаружение таких маркеров потенциально позволит более точно определять прогноз для пациентов, лучше понять патогенез болезни и, возможно, укажет на новые методы лечения. В эпоху появления новых лекарственных препаратов для патогенетической терапии СМА важной становится и другая область – поиск маркеров эффективности терапии. Возможность непрямо́й оценки эффективности лечения для конкретных пациентов потенциально позволит осуществлять персонализированный подбор препаратов, достигая наилучшего соотношения «цена/эффект».

В статье представлен описательный обзор работ, посвященных лабораторным маркерам тяжести течения и эффективности терапии СМА. Мы сгруппировали обнаруженные маркеры по их принадлежности к структурным белкам, маркерам воспаления, микроРНК и в заключение описали найденные исследования, посвященные протеомным технологиям.

Структурные белки

Нейрофиламенты (Nf) относятся к семейству промежуточных филаментов, т.е. филаментов, специфичных для каждого типа клеток и имеющих размер около 10 нм в диаметре, занимающих промежуточное положение между актиновыми (6 нм) и миозиновыми (15 нм) филаментами. Нейрофиламенты обнаруживаются исключительно в нейронах, где концентрируются в аксонах. В их состав входят несколько субъединиц: легкие, средние и тяжелые цепи (обозначаемые как NfL,

NfM и NfH соответственно), а также α -интернексин, характерный для центральной нервной системы, и периферин, селективно локализующийся в периферических нейронах [4]. NfM и NfH претерпевают значительную посттрансляционную модификацию и становятся высокофосфорилированными. Такие высокофосфорилированные средние и тяжелые цепи обозначаются как pNfM и pNfH. Гибель нейронов сопровождается высвобождением нейрофиламентов, повышение концентрации которых может определяться разными методами и использоваться как маркер текущего нейронального повреждения. Так, увеличение концентрации нейрофиламентов в крови и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечается при нейродегенеративных болезнях, в том числе при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе и болезни Паркинсона [5].

V.T. Darras и соавт. одними из первых предприняли попытку исследовать нейрофиламенты в качестве биомаркеров поражения двигательных нейронов при СМА [6]. Уровень pNfH плазмы оценивался в образцах, полученных от 117 пациентов со СМА I типа (с началом заболевания в возрасте <6 мес, средний возраст составил около 8 нед), проводилась патогенетическая терапия нусинерсеном в сравнении с группой плацебо в соотношении 2:1. Группу контроля составили 34 пациента без СМА и других нейродегенеративных заболеваний (медиана возраста – 6,5 лет, диапазон от 7 нед до 18 лет). Начальный медианный уровень pNfH был примерно в 10 раз выше аналогичного показателя для части пациентов группы контроля с возрастом до 1 года и отрицательно коррелировал с такими показателями, как возраст на момент постановки диагноза, возраст появления первых симптомов (в том числе с поправкой на гестационный возраст), начальный балл по тесту детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND, в рамках данного теста оценивается способность новорожденного выполнить ряд двигательных проб). В ходе лечения уровень pNfH плазмы статистически значимо снижался быстрее и до более низкого уровня у пациентов, получавших нусинерсен. На корреляцию уровня нейрофиламентов в сыворотке крови и ликворе с улучшением моторных функций среди пациентов младенческого возраста со СМА указывали и другие исследователи [7–9]. Однако не во всех случаях удалось обнаружить снижение уровня pNfH на фоне улучшения моторных функций у пациентов со СМА, получающих лечение [10, 11]. Возможно, это связано с небольшим числом пациентов, включенных в исследования, вследствие чего статистическая значимость не была достигнута [10].

В старших возрастных группах корреляцию между уровнем нейрофиламентов и ответом СМА на лечение обнаружить не удалось. Так, C.D. Wurster и соавт. на выборке из 25 пациентов со СМА с медианным возрастом

34 года (диапазон 11–60 лет) и группе контроля из 25 человек с медианным возрастом 36 лет (диапазон 18–65 лет) продемонстрировали, что уровни NfL и pNfH в ЦСЖ статистически значимо не отличались ни в момент начала терапии, ни после 4 инъекций нусинерсена [12]. Несмотря на то, что некоторые авторы указывают на корреляцию нормализованного по креатинину сыворотки уровня NfL в ЦСЖ с тяжестью болезни, все обнаруженные исследования демонстрируют отсутствие связи между уровнем нейрофиламентов и улучшением моторных функций в данной возрастной группе [12–17].

Таким образом, нейрофиламенты могут быть использованы в качестве маркеров тяжести заболевания и ответа на терапию у пациентов со СМА I и II типа в возрасте до 1 года, однако теряют свою прогностическую ценность в более старшем возрасте. Вероятно, такую связь не удалось обнаружить в результате методологических ограничений включенных в обзор исследований: максимальная длительность большинства наблюдений не превышала 2 лет, из 12 исследований в 9 число пациентов со СМА до деления на подгруппы составляло 30 и менее, в 4 исследованиях – менее 15. С другой стороны, несколько авторов указывают на то, что в старшей возрастной группе уровень нейрофиламентов не позволяет отличить группу пациентов со СМА от контроля [12, 14, 15], а наибольшее повышение исходного уровня и выраженность его снижения отмечаются в возрасте до 2 лет, а затем уровень быстро достигает плато, как это было показано для pNfH [18]. Таким образом, даже если бы такая связь была обнаружена, наиболее вероятно, нейрофиламенты не удалось бы эффективно использовать в клинической практике с целью оценки прогноза и мониторинга ответа на терапию для каждого конкретного пациента, поскольку случайные индивидуальные колебания уровня нейрофиламентов могут быть больше обнаруженных различий в их концентрации на уровне больших выборок.

Также следует отметить, что теоретически возможно ятрогенное повышение концентрации нейрофиламентов при выполнении люмбальной пункции [19]. Так, несколько авторов указывали на необъяснимое повышение уровня данного маркера, в том числе несмотря на клиническое улучшение, после изначального снижения или даже в случае, когда исходная концентрация была за пределами уровня детекции [6, 11, 19]. Таким образом, интерпретировать повышенный уровень нейрофиламентов в ЦСЖ следует с осторожностью.

Тау-белок является представителем белков, ассоциированных с микротрубочками. Его функция – связываться с микротрубочками и стабилизировать их, тем самым модулируя кинетику аксонального транспорта органелл и везикул. В нейронах тау-белок локализуется главным образом в аксонах, в меньшей степени также в мембранах, митохондриях и ядре [20]. Тау-белок в ЦСЖ используется как биомаркер, его повышение отмечается при болезни Альцгеймера, Крейтцфельда–Якоба, а также при инсульте [21], при этом

измерять можно как концентрацию всего белка (t-tau), так и только его фосфорилированной фракции (p-tau). В. Olsson и соавт. на когорте из 11 пациентов со СМА I типа показали, что уровень тау-белка снижался по мере продолжения лечения нусинерсеном, причем степень снижения была больше среди пациентов с более ранним началом. При этом концентрация тау-белка была статистически значимо отрицательно ассоциирована с изменениями в моторном статусе, который оценивали по шкале CHOP INTEND [9]. J. Johannsen и соавт. исследовали уровень тау-белка среди 15 пациентов со СМА I типа, 15 и 10 пациентов со СМА II и III типов. Концентрация тау-белка на фоне терапии нусинерсеном также снижалась, однако статистически значимая корреляция с уровнем моторных функций была обнаружена только для пациентов со СМА I типа [10]. G. Šimić и соавт. исследовали уровень t-tau в ЦСЖ у 13, 4 и 9 пациентов со СМА I, II и III типа соответственно. Все пациенты получали нусинерсен. Срок наблюдения был одним из самых длительных среди всех включенных исследований (в среднем 675 дней, диапазон от 75 до 1275 дней) [17]. Во всех группах пациентов уровень t-tau был статистически значимо отрицательно ассоциирован с числом инъекций нусинерсена, при этом количество баллов по шкале CHOP INTEND и расширенной шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSSE, шкалы оценки моторных функций у пациентов, не способных к самостоятельному передвижению) также статистически значимо повысилось за период наблюдения, что свидетельствовало об улучшении моторных функций [17]. Однако отсутствие контрольной группы не позволяет сделать заключение о связи снижения t-tau с числом инъекций нусинерсена независимо от увеличения возраста пациентов. Транслировалось ли это снижение в лучший прогноз, также неизвестно. Другие авторы не обнаружили значимых изменений концентрации тау-белка в процессе лечения, что, вероятно, было связано с относительно коротким периодом наблюдения и/или преобладанием пациентов со СМА II и III типа [14, 19, 22]. В одном из исследований уровень t-tau даже незначительно повысился, несмотря на статистически значимое снижение p-tau [19].

Таким образом, уровень тау-белка в ЦСЖ, вероятно, также может использоваться в качестве маркера тяжести течения СМА и ответа на терапию нусинерсеном. Однако недостаточно большое количество пациентов, принимавших участие в исследованиях данного маркера, отсутствие достаточной базы для оценки нормативных значений для пациентов со СМА, отсутствие очевидных преимуществ перед измерением уровня нейрофиламентов делают его применение в клинической практике менее привлекательным.

Креатинин – продукт неферментного преобразования креатина, который, в свою очередь, является частью энергетической системы ресинтеза АТФ в тканях

с высокой метаболической потребностью [23]. Скелетная мускулатура содержит в себе >90 % всего креатина в организме, поэтому сывороточный креатинин потенциально может являться биомаркером, отражающим мышечное повреждение. С. R. R. Alves и соавт. обнаружили, что уровень креатинина, скорректированный по возрасту, нарастал у пациентов со СМА от I типа к III, положительно коррелировал с числом копий гена *SMN2*, а также с уровнем моторных функций [24]. Другая группа исследователей изучала концентрацию креатинкиназы (фермента, фосфорилирующего креатин, который, в свою очередь, используется в качестве энергетического резерва) у 148 пациентов со СМА II и III типов (медиана возраста – 36,2 года). Уровень данного маркера был в пределах референсных значений у 66,9 % обследуемых, однако коррелировал с показателями моторных функций, оцененных по шкале HFMSE, а также пересмотренному модулю оценки моторной функции верхних конечностей (RULM) и расширенной пересмотренной шкале оценки БАС (ALSFRS-R, в рамках которой оцениваются бульбарные функции, дыхание и ряд других моторных функций). Также он был выше у пациентов со СМА III типа и у тех, кто был способен к самостоятельному передвижению. Однако уровень креатинкиназы лишь умеренно коррелировал с уровнем креатинина. Активность креатинкиназы $\geq 99,5$ Ед/л и концентрация креатинина $\geq 19,3$ мкмоль/л являлись предикторами ответа на терапию нусинерсеном, при этом в процессе лечения уровень креатинкиназы уменьшался, а уровень креатинина увеличивался [25].

Также исследования показывают значимое снижение уровней других маркеров структурного поражения нейронов и глиальных клеток: растворимого фрагмента белка-прекурсора амилоида α (sAPP α) и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) соответственно в ЦСЖ у пациентов, ответивших на терапию нусинерсеном [9, 13]. Было показано снижение уровня GFAP, особенно у пациентов со СМА I типа.

Маркеры воспаления

Несмотря на то, что традиционно СМА считается нейродегенеративным заболеванием с прогрессирующим поражением моторных нейронов, все больше исследований посвящаются, в частности, глиальной дисфункции и глия-опосредованному воспалению [26].

Хитотриозидаза 1 (CHIT1) – это эндохитиназа, которая экспрессируется нейтрофилами и активированными макрофагами и предположительно является компонентом врожденного иммунитета. Повышение ее концентрации обнаруживается при многих болезнях, в том числе при болезни Гоше, саркоидозе, болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной деменции, рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе. Группа исследователей во главе с М. Freigang изучала уровень CHIT1 в ЦСЖ у 79 пациентов со СМА (7 пациентов со СМА I типа, 33 – со СМА II типа и 39 –

со СМА III типа, медиана возраста – 31 год) и в контрольной группе из 30 участников, подобранных по полу и возрасту [27]. Уровень CHIT1 среди пациентов со СМА до лечения был выше, чем в контрольной группе, и коррелировал с ростом пациентов на момент старта терапии нусинерсеном, но не коррелировал с тяжестью болезни по шкалам HFMSE, RULM, ALSFRS-R, с типом СМА и с числом копий гена *SMN1*. При этом динамика CHIT1 значимо не отличалась в группе, где баллы по шкалам CHOP INTEND и HFMSE увеличились, от группы, где они снизились, т.е. не было выявлено корреляции уровня CHIT1 со степенью нарушения моторных функций [27]. В. de Wel и соавт. в исследовании с 16 пациентами также указывают на отсутствие корреляции между базовым уровнем CHIT1 и такими характеристиками, как возраст, пол, способность к передвижению, длительность течения заболевания, число копий гена *SMN1*, тип СМА, баллы по формальным шкалам [16]. В том числе не обнаружено корреляции с ростом пациентов на момент старта терапии нусинерсеном, в отличие от результатов предыдущего исследования [27]. Кроме того, был отмечен статистически значимый рост концентрации CHIT1, который не коррелировал с ответом на терапию, оцениваемым по двигательным шкалам. Любопытно, что хитиназа-3-подобный протеин 1 (YKL-40), другой маркер воспаления, экспрессируемый нейроглией, показал тренд на снижение, значимо коррелирующее с улучшением моторных функций по шкале RULM. Авторы исследования предполагают, что, поскольку концентрация данного белка имеет свойство расти с возрастом пациента, поправка на длительность лечения могла бы сделать тенденцию к снижению значимой [16]. Напротив, Y. Kobayashi и соавт. указывают на снижение CHIT1 в процессе терапии нусинерсеном, что коррелировало с улучшением моторных функций [28]. Эта же группа исследователей не обнаружила изменения концентрации фактора некроза опухолей α и γ -интерферона в ЦСЖ спустя 1 и 2 года терапии нусинерсеном по сравнению с изначальными значениями. Однако исследование включало только 6 пациентов, что снижает надежность полученных данных.

Интерлейкин 8, хемоаттрактант для нейтрофилов, экспрессируемый в небольших количествах в астроцитах, микроглии и нейронах, коррелировал с улучшением моторных функций независимо от возраста и тяжести болезни, проводимой терапии в небольшом исследовании с 9 и 4 пациентами с медианой возраста 12 и 137 мес соответственно [11].

Однако изменения маркеров воспаления следует трактовать с осторожностью. Высказывались предположения, что сама по себе процедура люмбальной пункции и/или введение препарата нусинерсен способны вызывать воспаление или локальное нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [29]. Так, у пациентов, получающих терапию нусинерсеном,

отмечалось повышение в ЦСЖ уровня лейкоцитов, общего белка и даже появление олигоклонального типа синтеза, а также макрофагов с вакуолями, что может означать их активацию и/или фагоцитоз ими препарата [14, 29–33]. Впрочем, повышение концентрации общего белка в ЦСЖ может быть прямым следствием повышения активности белка выживаемости мотонейронов [29].

Микро-РНК

Следующим перспективным направлением исследования является изучение микро-РНК (миРНК, конкретные представители традиционно обозначаются “miR” с указанием номера). МиРНК – это маленькие некодирующие РНК с длиной последовательности около 22 нуклеотидов. Они регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Также они могут связываться со специфичными последовательностями на 3'-конце нетранслируемых областей генов-мишеней, вызывая репрессию трансляции и/или разрушение матричных РНК, причем одна миРНК может воздействовать сразу на несколько мишеней. Предположительно, нарушения в системе миРНК могут отражать тяжесть заболевания, а также служить прогностическим маркером [34].

S. Wonappo и соавт. исследовали уровень ряда специфичных для скелетной мускулатуры миРНК (miR-133a, -133b, -206, -1 и -16) в сыворотке крови у 21 пациента со СМА II и III типа со средним возрастом 5,18 года на момент начала терапии. Показано, что снижение уровня miR-133a значимо ассоциировано с ответом на терапию, который определялся как повышение оценки по шкале HFMSSE на 3 и более баллов по сравнению с уровнем до лечения и через 6 мес на фоне терапии нусинерсеном [35]. Уровень экспрессии miR-133b и -206 снизился в процессе лечения, однако не оказывал влияния на исходы [35]. Другая команда ученых проводила нетаргетированное исследование уровня миРНК в ЦСЖ [36]. В данном исследовании у 34 пациентов со СМА II и III типов не удалось обнаружить значимого изменения уровня миРНК в процессе лечения. Однако исходный уровень miR-206 был значимо выше, а уровень miR-103b – значимо ниже у тех пациентов, которые ответили на терапию нусинерсеном согласно принятым в исследовании клиническим критериям. I.T. Zaharieva и соавт. провели исследование, состоявшее из 2 фаз, в первой из которых определяли отличающиеся от контроля ($n = 7$) миРНК в сыворотке крови пациентов со СМА II и III типов ($n = 20$), а во второй – оценивали их изменение в процессе терапии нусинерсеном в когорте пациентов со СМА I типа ($n = 22$) [37]. Была обнаружена значимая корреляция между исходным уровнем 6 миРНК (miR-107, -142-5p, -328-3p, -335-5p, -423-3p и -660-5p) и динамикой двигательных функций в соответствии с оценкой по шкале CHOP-INTEND через 2 и 6 мес лечения.

Также было показано, что имеется значимая связь между исходным уровнем 4 миРНК (miR-181b-5p, -378a-3p, -125a-5p и -23a-3p) с динамикой развития двигательных навыков через 2 мес и 3 теми же, за исключением 1 (miR-139-5p вместо miR-378a-3p), через 6 мес после терапии нусинерсеном. Уровень 9 миРНК (больше всего повышенный для miR-142-5p и -378a-3p) через 2 мес лечения коррелировал с динамикой двигательных функций на фоне терапии после 6 мес лечения при оценке по шкале CHOP-INTEND. Причем за исключением miR-107 уровень других исследованных миРНК оставался стабильным вне зависимости от возраста пациентов [37].

Протеомные технологии

Протеомные технологии, основанные на масс-спектрометрии, – способ, позволяющий крайне точно измерить массу и спектр фрагментации пептидов, получившихся в результате специфичного для аминокислотных последовательностей протеолиза. Поскольку масса и последовательности таких пептидов уникальны, масс-спектрометрическая протеомика может теоретически анализировать все протеины в системе [38].

Самое раннее обнаруженное исследование, посвященное этой тематике, принадлежит T. Kessler и соавт. [31]. В качестве проверки применимости протеомных технологий для поиска маркеров для СМА данная группа ученых проводила анализ ЦСЖ 10 пациентов со СМА II и III типов и 10 пациентов из группы контроля. Уровни экспрессии протеинов на момент старта терапии нусинерсеном и спустя 10 мес отличались как внутри группы пациентов со СМА, так и между ними и контролем. Удалось также обнаружить 2 кластера протеинов, принадлежность к которым потенциально могла предсказывать ответ на терапию [31]. D.C. Schorling и соавт. провели исследование, состоявшее из 2 фаз. В 1-й фазе выполнялся нетаргетированный протеомный анализ ЦСЖ 3 пациентов со СМА I типа, забор материала проводили на 1-й, 14-й и 180-й день терапии нусинерсеном [39]. В результате было обнаружено 5 белков-кандидатов, из которых 3 (катепсин D, циклофилин A и инсулиноподобный фактор роста 1) были отобраны для прицельного анализа в фазе валидации. Далее уже на выборке из 29 пациентов со СМА I–III типов было показано, что исходный уровень катепсина D коррелирует с клиническим ответом на терапию в виде динамики двигательных функций в соответствии с оценкой по шкале CHOP-INTEND [39].

Предпринимались также попытки исследовать такие лабораторные биомаркеры, как моноцитарный белок-хемоаттрактант 1 (MCP-1), фракталкин/CXCL3, интерферон гамма-индуцированный протеин (IP-10/CXCL-10), нейрон-специфическую енолазу, кальций-связывающий белок S100B, амилоид β 42, растворимый фрагмент белка-прекурсора амилоида β (sAPP β), однако способность данных маркеров определять прогноз

или ответ на терапию на данный момент не была показана [11, 17, 19, 22, 40]. Есть исследования, посвященные попыткам оценить количество функционального белка SMN в фибробластах, клетках периферической крови, что может быть потенциально полезно для оценки эффективности препаратов с системным действием, таких как рисдиплам и онасемноген абепаровек [41–43].

Выводы

Поиск лабораторных биомаркеров для оценки степени нейродегенерации и состояния мотонейронов спинного мозга при СМА на фоне патогенетической терапии остается нерешенной задачей. В настоящее время исследования проводятся в нескольких направлениях. Изучают биомаркеры разных классов, таких как структурные белки, цитокины, маркеры воспаления, мРНК, сам белок SMN. Также проводится поиск новых потенциальных биомаркеров с использованием как конвенциональных методов, например, ELISA по отношению к уже известным субстанциям, так и нетаргетированных (протеомный и геномный анализы).

Основными ограничениями большинства исследований являются:

1. Небольшое число пациентов, что связано с низкой частотой встречаемости СМА в популяции.
2. Сравнительно небольшие сроки наблюдения, что особенно важно для группы пациентов со СМА III типа, скорость прогрессирования болезни у которых может быть достаточно медленной.
3. Все исследования посвящены только препарату нусинерсен. Биомаркеры ответа на терапию такими препаратами, как рисдиплам и онасемноген абепаровек, остаются неисследованной областью.
4. Большинство исследованных маркеров обладают неизвестной специфичностью.

Таким образом, необходимо продолжение исследований с учетом уже накопленного опыта, включением в анализ большего числа пациентов, отбором пациентов, однородных по характеристикам, а также изучение выбранных маркеров у больных, получающих другие доступные препараты этиопатогенетической терапии СМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7896. DOI: 10.3390/ijms22157896
2. Kariyawasam D.S.T., D'Silva A., Lin C. et al. Biomarkers and the development of a personalized medicine approach in spinal muscular atrophy. *Front Neurol*. 2019;10:898. PMID: 31481927. DOI: 10.3389/fneur.2019.00898
3. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between *SMA* type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
4. Yuan A., Rao M.V., Veeranna Nixon R.A. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(4):a018309. DOI: 10.1101/cshperspect.a018309
5. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 2005;233(1–2):183–98. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015
6. Darras B.T., Crawford T.O., Finkel R.S. et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(5):932–44. DOI: 10.1002/acn3.779
7. Muntoni R., Sumner C., Darras B. et al. Association between plasma phosphorylated neurofilament heavy chain and efficacy endpoints in the nusinersen NURTURE Study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(S1):S146. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.384
8. Nitz E., Smitka M., Schallner J. et al. Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(10):2013–24. DOI: 10.1002/acn3.51449
9. Olsson B., Alberg L., Cullen N. C. et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol* 2019;266(9):2129–36. DOI: 10.1007/s00415-019-09389-8
10. Johannsen J., Weiss D., Daubmann A. et al. Evaluation of putative CSF biomarkers in paediatric spinal muscular atrophy (SMA) patients before and during treatment with nusinersen. *J Cell Mol Med* 2021;25(17):8419–31. DOI: 10.1111/jcmm.16802
11. Verma S., Perry K., Razdan R. et al. CSF IL-8 Associated with response to gene therapy in a case series of spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics* 2023;20(1):245–53. DOI: 10.1007/s13311-022-01305-9
12. Wurster C.D., Günther R., Steinacker P. et al. Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419846058. DOI: 10.1177/1756286419846058
13. Freigang M., Steinacker P., Wurster C.D. et al. Glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid of patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(9):1437–48. DOI: 10.1002/acn3.51645
14. Milella G., Introna A., D'Errico E. et al. Cerebrospinal fluid and clinical profiles in adult type 2–3 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: An 18-month single-centre experience. *Clin Drug Investig* 2021;41(9):775–84. DOI: 10.1007/s40261-021-01071-0
15. Faravelli I., Meneri M., Saccomano D. et al. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. *J Cell Mol Med* 2020;24(5):3034–9. DOI: 10.1111/jcmm.14939
16. De Wel B., de Schaepdryver M., Poesen K., Claeys K.G. Biochemical and clinical biomarkers in adult SMA 3–4 patients treated with nusinersen for 22 months. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(8):1241–51. DOI: 10.1002/acn3.51625
17. Šimić G., Vukić V., Babić M. et al. Total tau in cerebrospinal fluid detects treatment responders among spinal muscular atrophy types 1–3 patients treated with nusinersen. *CNS Neurosci Ther* 2022. DOI: 10.1111/cns.14051
18. Paris A., Bora P., Parolo S. et al. A pediatric quantitative systems pharmacology model of neurofilament trafficking in spinal muscular atrophy treated with the antisense oligonucleotide nusinersen. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2023;12(2):196–206. DOI: 10.1002/psp4.12890
19. Walter M. C., Wenninger S., Thiele S. et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3: A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):453–65. DOI: 10.3233/JND-190416

20. Hromadkova L., Siddiqi M.K., Liu H., Safar J. G. Populations of tau conformers drive prion-like strain effects in Alzheimer's disease and related dementias. *Cells* 2022;11(19):2997. DOI: 10.3390/cells11192997
21. Blennow K., Hampel H., Weiner M., Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6(3):131–44. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.4
22. Totzeck A., Stolte B., Kizina K. et al. Neurofilament heavy chain and tau protein are not elevated in cerebrospinal fluid of adult patients with spinal muscular atrophy during loading with nusinersen. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5397. DOI:10.3390/ijms20215397
23. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80(3):1107–213. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107
24. Alves C.R.R., Zhang R., Johnstone A.J. et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy *Neurology* 2020;94(9):e921–e931. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008762
25. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T. et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(5):1049–63. DOI: 10.1002/acn3.51340
26. Abati E., Citterio G., Bresolin N. et al. Glial cells involvement in spinal muscular atrophy: Could SMA be a neuroinflammatory disease? *Neurobiol Dis* 2020;140:104870. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104870
27. Freigang M., Steinacker P., Wurster C. D. et al. Increased chitotriosidase 1 concentration following nusinersen treatment in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):330. DOI: 10.1186/s13023-021-01961-8
28. Kobayashi Y., Ishikawa N., Tateishi Y. et al. Evaluation of cerebrospinal fluid biomarkers in pediatric patients with spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2023;45(1):2–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.09.008
29. Stolte B., Nonnemacher M., Kizina K. et al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: A safety analysis of laboratory parameters. *J Neurol* 2021;268(12):4667–79. DOI: 10.1007/s00415-021-10569-8
30. Orbach R., Sagi L., Sadot E. et al. Cerebrospinal fluid characteristics of patients treated with intrathecal nusinersen for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2022;66(6):762–6. DOI: 10.1002/mus.27731
31. Kessler T., Latzer P., Schmid P. et al. Cerebrospinal fluid proteomic profiling in nusinersen-treated patients with spinal muscular atrophy. *J Neurochem* 2020;153(5):650–61. DOI: 10.1111/jnc.14953
32. Gingele S., Hümmert M. W., Alvermann S. et al. Routine cerebrospinal fluid cytology reveals unique inclusions in macrophages during treatment with nusinersen. *Front Neurol* 2019;10:735. DOI: 10.3389/fneur.2019.00735
33. Schafermak K.T., Jacobsen J.R., Hernandez D. et al. Cytochemical characterization of cerebrospinal fluid macrophage inclusions in pediatric patients receiving intrathecal nusinersen (SPINRAZA®) for spinal muscular atrophy. *Acta Cytol* 2022;66(1):79–84. DOI: 10.1159/000518005
34. Magri F., Vanoli F., Corti S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. *J Cell Mol Med* 2018;22(2):755–67. DOI: 10.1111/jcmm.13450
35. Bonanno S., Marcuzzo S., Malacarne C. et al. Circulating myomiRs as potential biomarkers to monitor response to nusinersen in pediatric SMA patients. *Biomedicines* 2020;8(2):21. DOI: 10.3390/biomedicines8020021
36. Magen I., Aharoni S., Yacovzada N. S. et al. Muscle microRNAs in the cerebrospinal fluid predict clinical response to nusinersen therapy in type II and type III spinal muscular atrophy patients. *Eur J Neurol* 2022;29(8):2420–30. DOI: 10.1111/ene.15382
37. Zaharieva I.T., Scoto M., Aragon-Gawinska K. et al. Response of plasma microRNAs to nusinersen treatment in patients with SMA. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(7):1011–26. DOI: 10.1002/acn3.51579
38. Geyer P.E., Holdt L.M., Teupser D., Mann M. Revisiting biomarker discovery by plasma proteomics. *Mol Syst Biol* 2017;13(9):942. DOI: 10.15252/msb.20156297
39. Schorling D.C., Kölbel H., Hentschel A. et al. Cathepsin D as biomarker in cerebrospinal fluid of nusinersen-treated patients with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* 2022;29(7):2084–96. DOI: 10.1111/ene.15331
40. Introna A., Milella G., D'Errico E. et al. Is cerebrospinal fluid amyloid-β42 a promising biomarker of response to nusinersen in adult spinal muscular atrophy patients? *Muscle Nerve* 2021;63(6):905–9. DOI: 10.1002/mus.27212
41. Wadman R.I., Stam M., Jansen M.D. et al. A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. *PLoS One* 2016;11(11):e0167087. DOI: 10.1371/journal.pone.0167087
42. Otsuki N., Arakawa R., Kaneko K. et al. 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. *PLoS One* 2018;13(8):e0201764. DOI: 10.1371/journal.pone.0201764
43. Czech C., Tang W., Bugawan T. et al. Biomarker for spinal muscular atrophy: expression of SMN in peripheral blood of SMA patients and healthy controls. *PLoS One* 2015;10(10):e0139950. DOI: 10.1371/journal.pone.0139950

Вклад авторов

К.Д. Попов, А.И. Власенко: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Т.М. Алексеева, В.Д. Назаров, С.М. Малышев: написание статьи.

Authors' contributions

K.D. Popov, A.I. Vlasenko: review of publications on the topic of the article, writing the article;
T.M. Alekseeva, V.D. Nazarov, S.M. Malyshev: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Д. Попов / K.D. Popov: <https://orcid.org/0000-0002-7837-5801>
А.И. Власенко / A.I. Vlasenko: <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>
Т.М. Алексеева / T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-879>
С.М. Малышев / S.M. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0002-4381-347X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Средства Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding. Funds of the Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 17.07.2023. Принята к публикации: 16.08.2023.

Article submitted: 17.07.2023. Accepted for publication: 16.08.2023.