proLékaře.cz | 11.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2026234

Biomarkery v manažmente pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou

Biomarkers in the management of patients with spinal muscular atrophy

Souhrn

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) patrí medzi hereditárne podmienené neuromuskulárne ochorenia s výskytom v detskom a dospelom veku. Schválenie a dostupnosť nových terapií pre pacientov so SMA významne ovplyvnilo nielen prirodzený priebeh ochorenia, ale aj pohľad na progresívne vrodené neuromuskulárne ochorenia. Posledné desaťročie umožnilo včasnú diagnostiku implementáciou SMA do novorodeneckých skríningových programov, formáciu multidisciplinárnych tímov a rozširovanie poznania o systémových prejavoch ochorenia. Aj napriek pokroku ostáva veľa nezodpovedaných otázok týkajúcich sa možnosti sledovania terapeutického efektu inovatívnych liečebných možností. Snaha o vytvorenie efektívneho systému monitorovania účinkov nových terapií viedla súčasne k potrebe hľadania ideálnych biomarkerov, ktoré by sprostredkovali cestu k personalizovanej medicíne. Rozličné skupiny biomarkerov zahŕňajúce molekulárne, genetické, elektrofyziologické a neurozobrazovacie metódy tak otvorili novú a zaujímavú oblasť skúmania. V budúcnosti by nám mohlo porozumenie biomarkerov SMA umožniť nielen monitorovanie efektivity liečby, ale aj hodnotenie stupňa závažnosti postihnutia pacienta, progresie ochorenia a stratifikáciu pacientov pre rozličné terapie. Prehľadový článok stručne zobrazuje jednotlivé typy biomarkerov a ich potenciálne využitie v klinickej praxi.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited neuromuscular disorder that occurs in both childhood and adulthood. The approval and availability of new therapies for SMA patients have significantly influenced not only the natural course of the disease but also the overall perspective on progressive congenital neuromuscular disorders. Over the past decade, earlier diagnosis has been enabled through the implementation of SMA in newborn screening programs, the establishment of multidisciplinary teams, and the expanding understanding of the disease's systemic manifestations. Despite this progress, many questions remain unanswered regarding how to monitor the therapeutic effects of innovative treatment options. Efforts to create an effective system for tracking the impact of new therapies have also highlighted the need to identify ideal biomarkers that could pave the way for personalized medicine. Various groups of biomarkers – including molecular, genetic, electrophysiological, and neuroimaging methods – have thus opened a new and intriguing field of research. In the future, understanding SMA biomarkers could not only facilitate the monitoring of treatment efficacy but also evaluate disease severity, assess disease progression, and stratify patients for various therapies. This review article briefly presents the various types of biomarkers and their potential use in clinical practice.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Halasová, K. Viestová, M. Kolníková

Klinika detskej neurológie LFUK a NÚDCH, Bratislava, Slovensko

✉ **doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.**
Klinika detskej neurológie
LFUK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovensko
e-mail: miriam.kolnikova@nudch.eu

Přijato k recenzi: 15. 6. 2025
Přijato do tisku: 27. 1. 2026

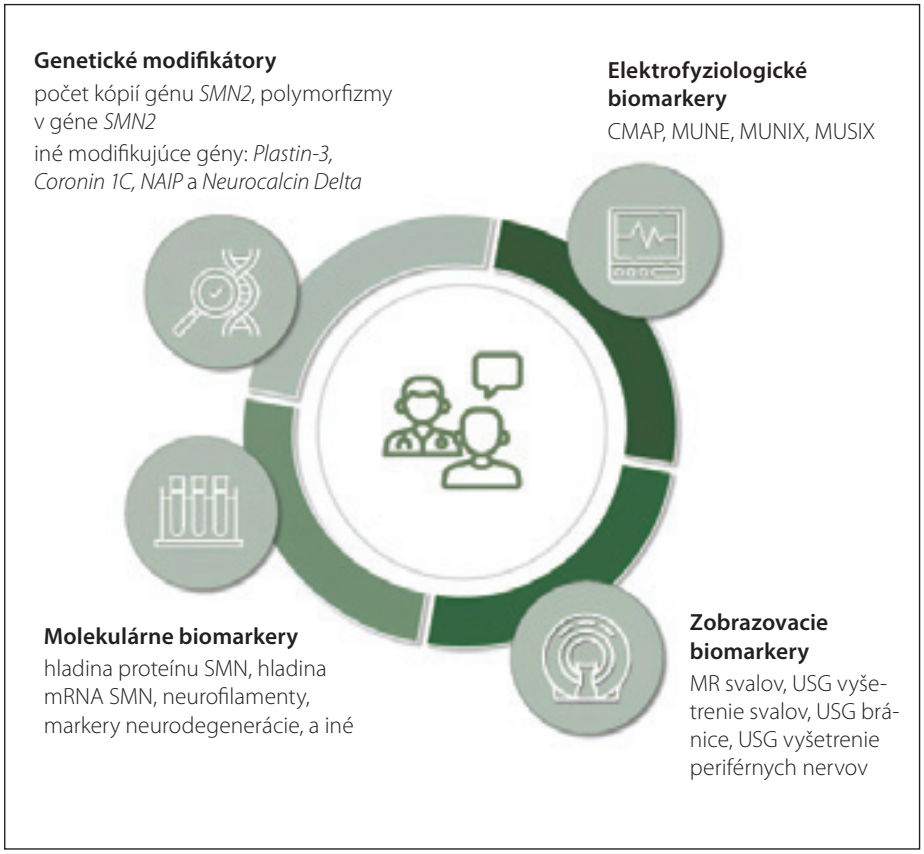
Klíčová slova
spinálna muskulárna atrofia – biomarkery – ochorenia motorického neurónu

Key words
spinal muscular atrophy – biomarkers – motor neuron disorders

Úvod

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) patrí medzi hereditárne podmienené neuromuskulárne ochorenia s autozomálne recesívnou dedičnosťou charakterizované progresívnou proximálnou svalovou slabosťou a atrofiou. U väčšiny pacientov so SMA ochorenie vzniká v dôsledku homozygotnej delécie alebo mutácie v géne *SMN1* (survival of motor neuron 1), ktorý je lokalizovaný v oblasti 5q13. V dôsledku deficitu proteínu SMN dochádza k progresívnej degradácii alfa-motoneurónov predných rohov miechy s následným klinickým rozvojom ochorenia [1,2]. V súčasnosti sú na liečbu pacientov so SMA schválené viaceré terapeutické možnosti patriace do skupiny tzv. SMN-závislých terapeutických stratégií – nusinersen, ona-

proLékaře.cz | 11.11.2026



Obr. 1. Potenciálne biomarkery pre manažment pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou. Upravené podľa [10].

CMAP – sumačný akčný svalový potenciál; mRNA – mediátorová RNA; MUNE – motor unit number estimation; MUNIX – motor unit number index; MUSIX – motor unit size index; NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein; SMN – survival motor neuron; SMN2 – survival motor neuron 2

Fig. 1. Potential biomarkers for the management of patients with spinal muscular atrophy. Adapted from [10].

CMAP – compound muscle action potential; mRNA – messenger RNA; MUNE – motor unit number estimation; MUNIX – motor unit number index; MUSIX – motor unit size index; NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein; SMN – survival motor neuron; SMN2 – survival motor neuron 2

semnogén abeparvovek a risdiplam. Onasemnogén abeparvovek patrí medzi génové terapie využívajúce adeno-asociované vírusové vektory za účelom doručenia funkčnej kópie génu SMN do cieľových motoneurónov. Risdiplam a nusinersen patria medzi terapie umožňujúce zvýšenie produkcie SMN proteínu prostredníctvom alternatívneho zostrihu génu *SMN2*, ktorého expresia fyziologicky vedie prevažne k tvorbe skráteného nefunkčného proteínu SMN [3]. Uvedené terapie v štúdiách a v klinickej praxi preukázali efektivitu v stabilizácii alebo zlepšení motorických schopností u detských aj dospelých pacientov so SMA v rôznych štádiách progresie ochorenia. Súčasne však priniesli potrebu identifikácie dostatočne senzitívnych nástrojov za účelom monitorovania efektivity liečby a progresie ochorenia. S rozšírením schválených terapií v klinickej praxi sa zvýrazňujú nedostatky monitorovania pomocou objektívnych a subjektívnych škál a do popredia sa dostáva hľadanie ideálneho biomarkeru, ktorý by umožnil najmä efektívne monitorovanie ochorenia a terapeutickú stratifikáciu u jednotlivých pacientov so SMA.

Podľa National Institutes of Health Biomarkers Working Group z roku 2001 je biomarker definovaný ako „charakteristika, ktorá môže byť objektívne meraná a hodnotená ako indikátor normálneho biologického procesu, patologického procesu alebo farmakologickej odpovede na terapeutickú intervenciu". Biomarkery zahŕňajú širokú paletu molekulových (metabolity, peptidy, proteíny, RNA), fyziologických (krvný tlak, respiračné funkcie) a štrukturálnych (zobrazovacie metódy) nástrojov. Biomarkery možno využívať za účelom **stanovenia diagnózy, hodnotenia prognózy** (predikcia vývoju klinického obrazu), **predikcie ochorenia** (pravdepodobnosť klinickej odpovede na liečbu s možnou stratifikáciou terapie a správnym načasovaním liečby), **stanovenia progresie ochorenia** (určenie závažnosti ochorenia) a **farmakodynamiky** (monitorovanie alebo kvantifikácia terapeutického efektu) [4,5]. Z hľadiska biomarkerov SMA súčasný výskum poukazuje na širokú paletu potenciálnych nástrojov zo skupiny molekulárnych (cirkulujúcich) biomarkerov, genetických modifikátorov, elektrofyziologických a neurozobrazovacích metód, ktoré hľadajú svoje uplatnenie v populácii detských a dospelých pacientov so SMA (obr. 1, tab. 1).

Genetické modifikátory

Vplyv **počtu kópií génu** *SMN2* na fenotyp pacientov so SMA bol jedným z prvých identifikovaných genetických modifikátorov u SMA. Gén *SMN2* sa v ľudskom genóme nachádza vo variabilnom počte kópií, pričom väčší počet kópií SMN2 *génu* je spojený s produkciou väčšieho množstva plne funkčného proteínu SMN. Vo všeobecnosti možno konštatovať, že väčší počet kópií *SMN2* je spojený s miernejším fenotypom ochorenia, avšak u pacientov s 3 a viac kópiami *SMN2* je tento vzťah menej konzistentný. Hodnotenie počtu kópií *SMN2* slúži predovšetkým na posúdenie genotypovo-fenotypovej korelácie a predikcie vývoja ochorenia u pacientov s menej ako 3 kópiami *SMN2* [4]. Jednou z možných odpovedí, prečo je prítomná skupina pacientov so SMA, u ktorej je určitý nesúlad medzi počtom kópií *SMN2* a predpokladaným fenotypom SMA sú polymorfizmy v géne *SMN2*. Medzi doteraz identifikované polymorfizmy *SMN2* s pozitívnym efektom na fenotyp pacientov so SMA patria napr. c.859G>C v exóne 7, c.835>44A>G (g.69372304A>G) a c.835>1897C>T (g.69370451C>T) v intróne 6. Variant c.859G>C (p.Gly287Arg) v exóne 7 pôsobí ako pozitívny modifikátor a zvyšuje produkciu fl-SMN RNA (SMN RNA v plnej dĺžke; full-length SMN RNA) o približne 20 %. Objasnenie spojenia medzi špecifickými variantmi *SMN2*, faktormi ovplyvňujúcimi *SMN2* zostrih a odpoveďou na terapie je potrebné pre ďalšiu stratifikáciu liečby [6]. Okrem polymorfizmov *SMN2* sú kandidátne ďalšie modifikujúce gény kódujúce proteíny, napr. Plastín-3 (gén *PLS3*), Neuritín 1 (gén

proLékaře.cz | 11.11.2026

Tab. 1. Potenciálne biomarkery v manažmente pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou. Upravené podľa [10].

Biomarker	Význam biomarkeru				
	diagnostický	prognostický	prediktívny	terapeutická odpoveď	monitorovanie ochorenia
Molekulárne (cirkulujúce) biomarkery					
SMN proteín	+	+	+	++	+
mRNA SMN	–	–	n	n	n
neurofilamenty	+ (u detí) – (u dospelých)	+ (u detí) – (u dospelých)	n	++ (u detí) + (u dospelých)	+ (u detí) – (u dospelých)
neurodegeneratívne markery	n	+	+	+	+
gliové markery	?	n	n	+	?
sérový kreatinín a kreatínkináza	++	+	+	++	+
myoglobín	n	n	n	n	n
troponín T	n	n	n	n	n
Genetické biomarkery					
počet kópií SMN2 a polymorfizmy v géne *SMN2*		++			
iné modifikujúce gény: *Plastin-3, Coronin 1C, NAIP* a *Neurocalcin Delta*		++			
Elektrofyziologické biomarkery					
CMAP	++	+	+	++	++
MUNE	++	+	n	+	++
MUNIX	+	++	n	n	n
MUSIX	n	n	n	n	n
Zobrazovacie vyšetrenia					
qMR svalov	+	?	n	n	–
qMRN	+	+	n	+	+
USG svalov	+	n	n	n	n
USG nervov	+	n	n	n	n
USG bránice	+	+	n	n	n

(++) – vysoký potenciál; (+) – nízky alebo pravdepodobný potenciál; (?) – diskutabilný marker; (–) – nepotvrdený potenciál; CMAP – sumačný akčný svalový potenciál; mRNA – mediátorová RNA; MUNE – motor unit number estimation; MUNIX – motor unit number index; MUSIX – motor unit size index; n – zatiaľ neskúmané; NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein; qMR – kvantitatívna MR, qMRN – kvantitatívna MR neurografia; SMN – survival motor neuron

NRN1), Neurocalcin delta (gén *NCALD*) alebo Coronin 1C (gén *CORO1C*), ktorých expresia sa podieľa na variabilite fenotypov pacientov so SMA [4,7]. SMA genomická oblasť je vo všeobecnosti známa svojou nestabilitou a tendenciou k preskupovaniu. V dôsledku vysokej variability a náročnosti tejto rozsiahlej oblasti s vysokým počtom repetícií nie je oblasť génu *SMA* detailne zmapovaná [8]. Cuscó et al. vypracovali odporúčania pre situácie, v ktorých je počet kópií *SMN2* v nesúlade s fenotypom pacienta so SMA (tab. 2). Význam stanovenia počtu kópií *SMN2* nadobudol nový rozmer v kontexte implementácie novorodeneckého skríningu SMA, pričom stanovený počet kópií *SMN2* signifikantne ovplyvňuje ďalšiu terapiu pacienta [9].

Molekulárne (cirkulujúce) biomarkery

Možnosť jednoduchého vyšetrenia periférnej krvi za účelom stanovenia spoľahlivého biomarkeru je z pohľadu klinickej praxe zaujímavou možnosťou monitorovania ochorenia a terapeutického efektu (obr. 2).

SMN-asociované molekulárne biomarkery

Stanovenie **sérovej hladiny SMN proteínu a mRNA SMN** patria medzi prvé skúmané molekuly v kontexte SMN-asociovaných biomarkerov [10]. Oba uvedené parametre u pacienta so SMA reflektujú expresiu génu *SMN2*, pričom rovnako ako v prípade počtu kópií *SMN2* vyššia hladina koreluje s miernejším fenotypom ochorenia. Proteín SMN je ubikvitárne exprimovaný viacerými tkanivami vrátane nervového tkaniva, pričom jeho expresia sa medzi tkanivami líši v dô-

proLékaře.cz | 11.11.2026

Tab. 2. Odporúčania pre situácie nekorešpondujúceho počtu kópií *SMN2* s fenotypom pacienta so spinálnou muskulárnou atrofiou. Upravené podľa [9].
Odporúčania pri nekorešpondujúcom počte kópií *SMN2*.

Počet kópií *SMN2*	Očakávaný typ SMA		Odporúčania
1	0	Pacienti s 1 kópiou *SMN2* sa zvyčajne prezentujú ako kongenitálna forma SMA. U SMA pacientov typ I, II a III mohlo nastať iniciálne chybné stanovenie počtu kópií *SMN2* alebo sú prítomné pozitívne modifikátory v géne *SMN2*.	Retestovanie počtu kópií *SMN2* s novou vzorkou a/alebo zvážiť inú metodiku/laboratórium. Ak sa potvrdí prítomnosť 1 kópie *SMN2*, je odporúčané testovať *SMN2* polymorfizmy spojené s „miernejším fenotypom" (c.859G>C a c.835-44A>G) pomocou Sangerovho sekvenovania alebo NGS.
2	Ia, Ib, Ic	Väčšina pacientov s 2 kópiami *SMN2* má typicky obraz SMA typ I. Výnimku tvoria pacienti s prítomnosťou pozitívnych *SMN2* modifikátorov.	Retestovanie počtu kópií *SMN2* s novou vzorkou a/alebo zvážiť inú metodiku/laboratórium. Ak sa potvrdí, je odporúčané testovať *SMN2* polymorfizmy spojené s „miernejším fenotypom" (c.859G>C a c.835-44A>G). V prípade negativity je vhodná NGS analýza za účelom identifikácie nových SNV alebo iných zmien.
3	Ic, IIa, IIb, IIIa, IIIb	Typ Ic sa zvyčajne manifestuje medzi 3- až 6- mesiacom s 3 kópiami *SMN2*. Typický pacient SMA typ Ib má 2 kópie *SMN2*. 3 kópie *SMN2* môžu byť zistené aj u SMA typ II a III.	Retestovanie počtu kópií *SMN2* s novou vzorkou a/alebo zvážiť inú metodiku/laboratórium. Ak sa počet kópií potvrdí, je odporúčané ďalšie vyšetrovanie za účelom identifikácie SNV alebo parciálnych intragénových delécií, ktoré môžu pôsobiť ako negatívne modifikátory (MLPA, NGS).
≥ 4	IIIa, IIIb, IV, minimálne príznaky	Väčšina reportovaných prípadov SMA I a II so 4 kópiami *SMN2* sú chybami v kvantitatívnom stanovení počtu kópií *SMN2*.	Retestovanie počtu kópií *SMN2* s novou vzorkou a/alebo zvážiť inú metodiku/laboratórium. Ak sa počet kópií potvrdí, je odporúčané ďalšie vyšetrovanie za účelom identifikácie SNVs alebo parciálnych intragénových delécií, ktoré môžu pôsobiť ako negatívne modifikátory (MLPA, NGS).

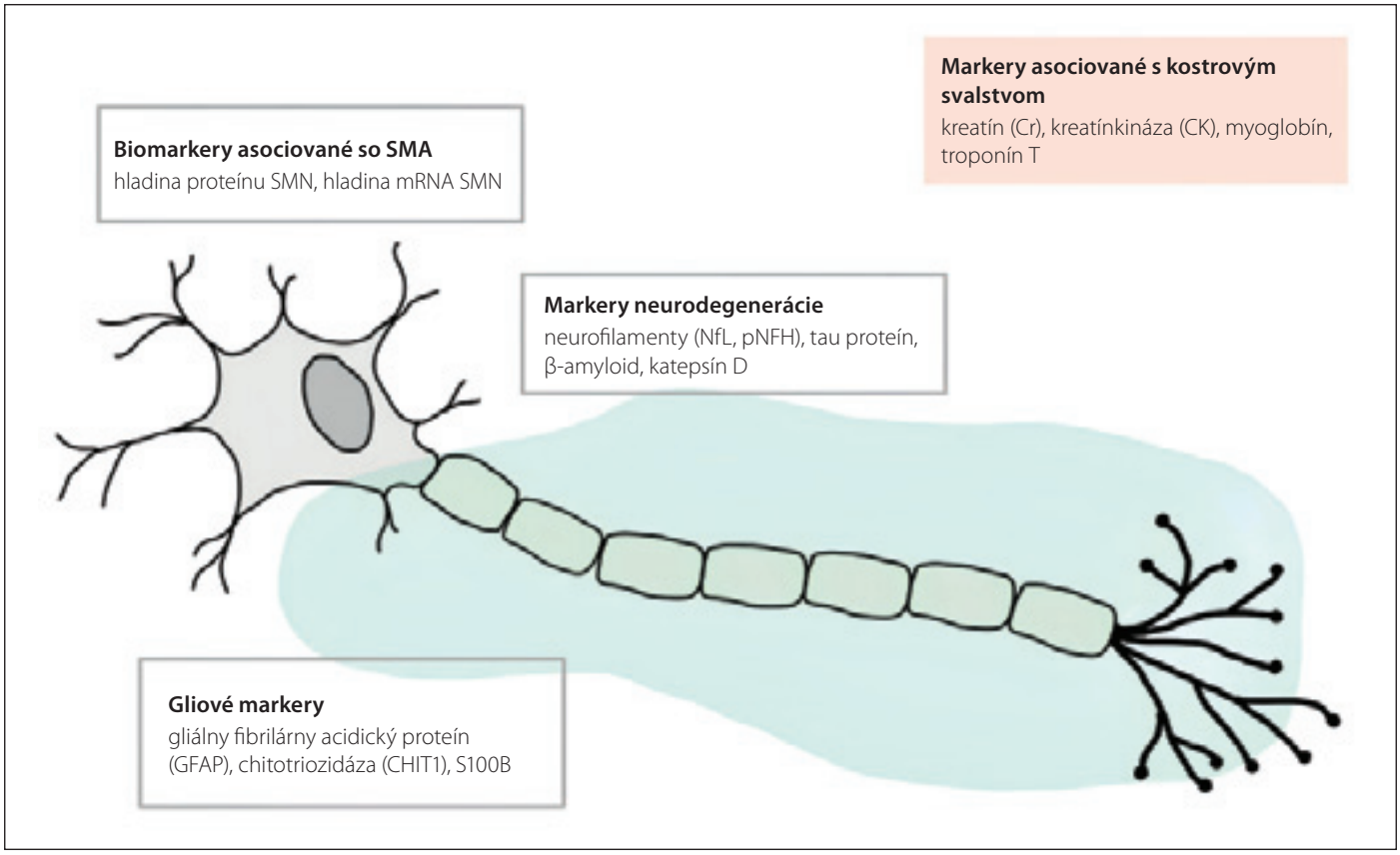
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification; NGS – next-generation sequencing; SMA – spinálna muskulárna atrofia; SNV – single nucleotide variant

sledku vývojových a bunkovo-špecifických regulátorov. Na základe myších modelov boli zistené vysoké hladiny proteínu SMN v mieche v prenatálnom období, s následným 6,5-násobným poklesom v perinatálnom období (do 3 mesiacov po narodení) a stabilnou nízkou hladinou počas celej adolescencie. V prípade monitorovania proteínu SMN v krvi zostáva naďalej nejasná otázka, či hladina sérového proteínu SMN dostatočne odzrkadľuje expresiu proteínu SMN v CNS ako hlavný terapeutický cieľ [4]. Štúdie zamerané na monitorovanie prirodzeného priebehu ochorenia u infantilných foriem SMA identifikovali nižšie hladiny proteínu SMN a mRNA SMN u pacientov so SMA v porovnaní so zdravou populáciou. Hladiny oboch biomarkerov zostali počas terapie stabilné a nebola pozorovaná žiadna korelácia so zmenou motorických funkcií [11]. V súčasnosti sa predpokladá význam stanovenia proteínu SMN a mRNA SMN predovšetkým z hľadiska sledovania efektu nových terapií na expresiu génu *SMN*, avšak bez zásadného využitia pri monitorovaní progresie ochorenia či terapeutickej odpovede [4].

Neurodegeneratívne molekulárne biomarkery

Neurofilamenty (NF) sú tkanivovo-špecifické proteíny klasifikované ako intermediárne filamenty, ktorých hlavnou úlohou je regulácia axonálneho kalibru a zabezpečenie štrukturálnej integrity axónu. V prípade axonálneho poškodenia dochádza k elevácii hladín NF s ich možnou detekciou v sére a v likvore. V súčasnosti sú NF skúmané ako biomarkery širokého spektra neurodegeneratívnych ochorení ako napr. skleróza multiplex, amyotrofická laterálna skleróza, traumatické poškodenie mozgu, Huntingtonova choroba, bipolárna choroba alebo ochorenie Charcot-Marie-Tooth [10,12,13]. Štruktúra NF je zložená z hlavných proteínových podjednotiek, ktoré sú klasifikované na základe molekulovej hmotnosti na ľahké reťazce (neurofilament light chain; NfL), stredne ťažké reťazce (neurofilament medium chain; NfM) a ťažké reťazce (neurofilament heavy chain; NfH). Okrem hlavných podjednotiek sa variabilne v štruktúre NF vyskytujú ešte α-internexin a periferín. Posttranslačnou fosforyláciou je možné zvýšiť odolnosť NF voči pôsobeniu proteáz [12]. NF ako marker neurodegenerácie sa dostal do pozornosti aj v prípade pacientov so SMA, u ktorých boli identifikované zvýšené hladiny v plazme a likvore. U infantilných pacientov so SMA v štúdii ENDEAR liečených nusinersenom bola okrem efektu na motorické schopnosti monitorovaná hladina fosforylovaného NfH (pNF-H). Súčasne bola stanovená hladina pNF-H aj v kontrolnej skupine pacientov bez SMA vo veku od 1 dňa po 18 rokov. V porovnaní s kontrolnou skupinou bola u pacientov s infantilnou formou SMA prítomná zvýšená hladina pNF-H, pričom hladina pNF-H korelovala so závažnosťou fenotypu ochorenia. Po 2 mesiacoch liečby nusinersenom bol pozorovaný výrazný pokles hladiny pNF-H a následná stabilizácia. V kontrolnej skupine pacientov mladších < 1 rok bola prítomná vyššia hladina pNF-H v porovnaní so staršími deťmi. Vyššie hladiny pNF-H u dojčiat môžu reflektovať prebiehajúci fyziologický vývoj CNS, ktorého súčasťou je aj programovaná smrť buniek a remodelácia. Zároveň vysoká hladina pNF-H u SMA pacientov pred začatím liečby naznačuje extenzívnu neurodegeneráciu, ktorá podľa informácií získaných z myších modelov za-

proLékaře.cz | 11.11.2026



Obr. 2. Potenciálne molekulárne biomarkery v manažmente pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou. Upravené podľa [10].

mRNA – mediátorová RNA; NfL – ľahké reťazce neurofilamentov; pNFH – fosforylované ťažké reťazce neurofilamentov; S100B – vápnik viažuci proteín S100B; SMA – spinalna muskularna atrofia; SMN – survival motor neuron

Fig. 2. Potential molecular biomarkers in the management of patients with spinal muscular atrophy. Adapted from [10].

mRNA – messenger RNA; NfL – neurofilament light chains; pNFH – phosphorylated neurofilament heavy chains; S100B – calcium-binding protein S100B; SMA – spinal muscular atrophy; SMN – survival motor neuron

čína pravdepodobne už v prenatálnom období [14]. Napriek tomu, že sa NF zdajú byť pozoruhodným biomarkerom pri monitorovaní infantilných foriem SMA, v prípade chronických foriem SMA sú doterajšie dáta menej povzbudivé a NF pravdepodobne nie sú dostatočne senzitívnym markerom pre monitorovanie ochorenia a terapeutického efektu u adultných pacientov so SMA [12,15]. *The SMA Biomarkers Multidisciplinary Working Group* odporúča ďalšie sledovanie NF ako potenciálneho biomarkeru u SMA za účelom zodpovedania existujúcich otázok týkajúcich sa ich využívania. U zdravých jedincov je pozorovaná určitá fluktuácia hladiny NF počas včasného detstva a následného starnutia. Medzi nezodpovedané otázky patria predovšetkým nejasnosti ohľadom fluktuácie NF v dôsledku starnutia u pacientov so SMA, rozdiely medzi jednotlivými typmi SMA, chýbajúce hodnoty NF v zdravej populácii pacientov, rozdiely vo využívaní monitorovania hladín ťažkých a ľahkých reťazcov NF a vývoj NF pri prirodzenom priebehu SMA [16].

Medzi ďalšie biomarkery neurodegenerácie radíme okrem NF aj tau proteín, ß-amyloidné peptidy (Aß42 a Aß40) a katepsín D. **Tau proteín** vznikajúci expresiou génu *MAPT* patrí medzi proteíny asociované s mikrotubulmi a jeho fyziologická funkcia spočíva v zabezpečení stability mikrotubulov. Tau proteín je lokalizovaný prevažne v kortikálnych a hipokampálnych neurónoch CNS [17]. V prípade pacientov so SMA je význam monitorovania tau proteínu nejasný vzhľadom na rozličné výsledky štúdií menších kohort pacientov. Šimić et al. pri analýze detských pacientov so SMA 1.–3. typu identifikovali koreláciu medzi poklesom hladiny tau proteínu v likvore a zlepšením motorických funkcií počas liečby nusinersenom [18]. Súčasne sú však dostupné viaceré štúdie, ktoré u SMA pacientov nepotvrdili signifikantné zmeny v koncentrácii tau proteínu počas liečby [19,20]. β-amyloid vzniká proteolytickým štiepením amyloidového prekurzorového proteínu (APP) účinkom β- and γ-sekretáz [21]. Rovnako ako v prípade tau proteínu, aj monitorovanie β-amyloidu u SMA pacientov neviedlo k jednoznačnému záveru a identifikovalo časť pacientov so stabilnou, klesajúcou ale aj stúpajúcou hladinou Aβ42 a Aβ40 počas liečby [22]. Pri necielenej proteomickej analýze likvoru malej kohorty SMA pacientov sa identifikoval ako nový kandidátny biomarker **katepsín D**, ktorý predstavuje lyzozomálnu aspartátovú proteázu a predpokladá sa jeho úloha v procese neurodegenerácie. Počas liečby nusinersenom bol u SMA pacientov starších ako 2 mesiace zistený pokles hladiny katepsínu D v likvore, pričom jeho pokles bol výraznejší u pacientov so signifikantným motorickým zlepšením počas liečby [23]. Vzhľadom na rozporuplné výsledky štúdií v prípade rôznych neurodegeneratívnych markerov je potrebné ich ďalšie monitorovanie.

proLékaře.cz | 11.11.2026

Biomarkery asociované s kostrovým svalstvom

Napriek skutočnosti, že SMA patrí medzi ochorenia s primárnym postihnutím motoneurónov, v súčasnosti pribúdajú dôkazy o multisystémových prejavoch ochorenia. Aj v prípade kostrových svalov a neuromuskulárnej platničky sa debatuje o možnej primárnej dysfunkcii v dôsledku deficitu proteínu SMN. Pri analýze fetálnych a postnatálnych vzoriek kostrových svalov pacientov so SMA boli identifikované abnormality asociované s oneskorenou myogenézou (pokles expresie pomalých ťažkých reťazcov myozínu a vzostup expresie rýchlych ťažkých reťazcov myozínu). Uvedené zmeny by mohli zodpovedať za primárne patologické procesy vedúce k fenotypu ochorenia [24]. Tkanivo kostrového svalstva sa tak stáva novým cieľom pre vývoj nových terapeutických prístupov nezávislých od produkcie proteínu SMN (napr. inhibítory myostatínu). Rovnako zaujímavými sa stávajú molekuly asociované s kostrovými svalmi ako sú predovšetkým kreatínkináza a kreatinín.

Kreatínkináza (CK) je enzým nevyhnutný na zabezpečenie energetickej homeostázy a funkcie kostrových svalov, pričom katalyzuje reverzibilnú premenu kreatínu na kreatínfosfát pomocou adenozíntrifosfát (ATP). U chronických miernejších foriem SMA je často zachytená mierna elevácia sérovej CK [4]. Sérový kreatinín (Cr) predstavuje významný degradačný produkt metabolizmu svalového kreatínu, ktorý sa vylučuje do moču. Pri analýze CK a Cr v sére dospelých pacientov so SMA počas liečby nusinersenom boli identifikované rozdiely medzi jednotlivými subtypmi SMA a zároveň oba parametre reflektovali odpoveď na liečbu. Počas liečby došlo k poklesu aktivity sérovej CK spolu so vzostupom Cr, pričom uvedené zmeny by mohli naznačovať zníženie úbytku svalovej hmoty so zlepšením energetického metabolizmu svalu [25]. Medzi ďalšie potenciálne biomarkery súvisiace s kostrovým svalstvom, ktoré boli skúmané u iných neuromuskulárne ochorení (napr. spinobulvárna svalová atrofia, amyotrofická laterálna skleróza), patrí myoglobín a troponín T. U pacientov so SMA však zatiaľ analyzované neboli [10].

Markery gliovej aktivácie

V súčasnosti narastá množstvo dôkazov podporujúcich dysfunkciu gliových buniek a gliou sprostredkovaný zápalový proces, pričom uvedené procesy môžu u SMA výrazne ovplyvňovať prežívanie motoneurónov a propagovať progresiu degeneratívneho procesu. Medzi zvažované mechanizmy patrí narušenie interakcií medzi gliou a neurónmi s následnou dysfunkciou synaptickej formácie, remodelácie, intracelulárnej transmisie a myelinizácie pri súčasnej tvorbe prozápalových cytokínov vedúcich k apoptóze gliových buniek a neurónov [26]. Objasnenie úlohy gliových buniek a procesu neuroinflamácie u pacientov so SMA by mohli otvoriť nové terapeutické ciele. V animálnych modeloch a malých kohortách SMA pacientov boli monitorované hladiny gliálneho fibrilárneho kyslého proteínu (glial fibrillary acidic protein; GFAP), proteínu S100B, aktivita chitotriozidázy 1 (CHIT1) a chitinase-3-like protein 1 (CHI2L1), avšak zatiaľ bez jednoznačných zistení pre klinickú prax [10].

Elektrofyziologické biomarkery

Elektromyografické vyšetrenie zohráva dôležitú úlohu v diagnostike a monitorovaní SMA pacientov z pohľadu nielen histórie, ale aj súčasnosti. **Sumačný svalový akčný potenciál** (compound muscle action potential; CMAP) spolu s odhadom počtu motorických jednotiek (motor unit number estimation; MUNE) patrí medzi prvé elektrofyziologické markery skúmané u SMA pacientov. Pri analýze prirodzeného priebehu ochorenia u pacientov so SMA bola zistená korelácia amplitúdy CMAP s vekom pacienta, počtom kópií *SMN2* a motorickými schopnosťami. CMAP predstavuje v prípade SMA senzitívny marker na hodnotenie „zdravia" motorických jednotiek [27]. U liečených pacientov so SMA bol identifikovaný nárast amplitúdy CMAP, pričom vzostup koreloval so zlepšením motorických funkcií [28,29]. Identifikácia presymptomatických pacientov so SMA prostredníctvom novorodeneckého skríningu zvýrazňuje potrebu využívania elektrofyziologických biomarkerov ako CMAP v klinickej praxi. U novorodencov s 2 kópiami *SMN2* boli identifikované nižšie hodnoty CMAP v porovnaní s pacientmi s 3 a 4 kópiami *SMN2*. Súčasne v skupine s 2 kópiami *SMN2* je pozorovaný rapídnejší pokles amplitúdy CMAP v čase rozvoja ochorenia [30]. MUNE predstavuje neurofyziologickú metódu, ktorá umožňuje stanovenie počtu motorických jednotiek inervujúcich vybranú skupinu svalov v inervačnej zóne jedného nervu. Rovnako ako CMAP, MUNE koreluje s vekom pacienta, počtom *SMN2* kópií a motorickými schopnosťami u pacientov so SMA a umožňuje sledovanie terapeutickej odpovede [27]. V bežnej klinickej praxi však zatiaľ nie je rozšírené používanie MUNE na monitorovanie pacientov so SMA, aj keď ide pravdepodobne o citlivejší nástroj na hodnotenie straty motorických jednotiek v porovnaní s hodnotením amplitúd CMAP. V dôsledku kolaterálnej reinervácie amplitúda CMAP nedostatočne citlivo koreluje so stupňom denervácie, pričom k jej poklesu dochádza až pri strate viac ako 50% motorických jednotiek [31]. Medzi ďalšie potenciálne elektrofyziologické biomarkery zaraďujeme ešte **MUNIX** (motor unit number index) a **MUSIX** (motor unit size index), avšak aktuálne len s limitovaným množstvom štúdií, ktoré by podporili ich zaradenie do rutinného monitorovania pacientov so SMA [10].

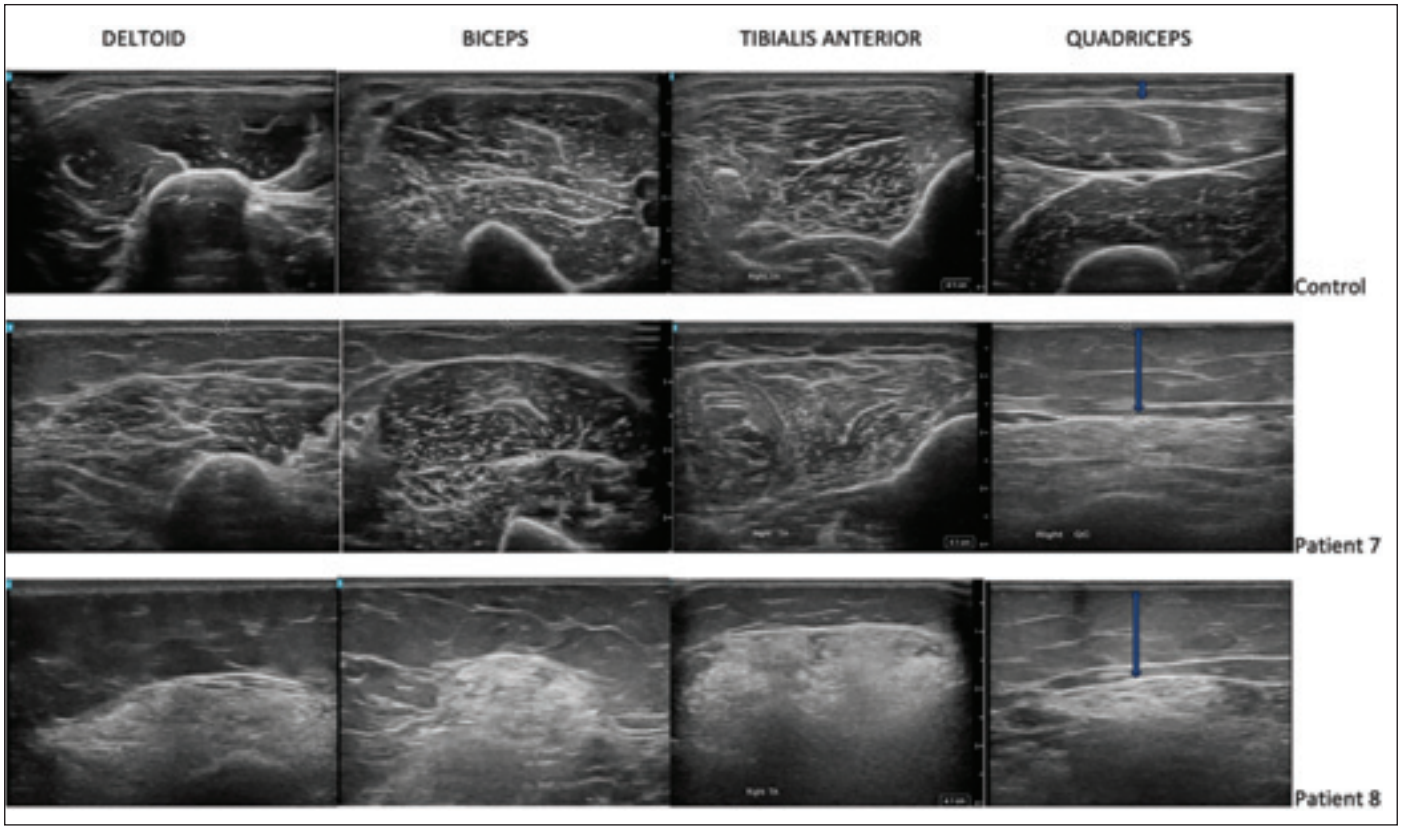
Zobrazovacie biomarkery

Neurozobrazovacie vyšetrenia svalov a nervov sa počas posledných rokov stali neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky neuromuskulárnych ochorení. V prípade SMA sa do spektra sľubných biomarkerov dostala predovšetkým kvantitatívna MR (qMR) a USG svalov.

Ultrasonografia svalov predstavuje zaujímavý biomarker v prípade pacientov so SMA vzhľadom na jeho neinvazívnosť, možnosť zhodnotenia viacerých svalových skupín v krátkom čase a súčasne dobrou toleranciu nielen dospelými ale aj detskými pacientmi. Medzi identifikované USG zmeny u pacientov so SMA patrí redukcia hrúbky svalov a nález hyperechogénnych oblastí s tzv. moľami vyhryzeným vzhľadom (obr. 3). Súčasne vyšetrenie USG svalov zachytilo u pacientov so SMA fascikulácie a spontánnu aktivitu svalu podobnú tremoru alebo repetitívnym záškľbom, čo by mohlo predstavovať USG korelát „minipolymyoklonu". Aktuálne štúdie naznačujú využitie USG svalov na detekciu závažnosti ochorenia u detských a dospelých pacientov so SMA [32].

Rovnako zaujímavý biomarker predstavuje qMR svalov, ktorý aktuálne nie je dostupný pre rutinnú klinickú prax. V porovnaní s vyšetrením USG sú obe metódy neinvazívne, avšak pri qMR musíme zohľadniť vyššiu cenu vyšetrenia. Podľa dostupných štúdií by qMR svalov mohla slúžiť ako potenciálny biomarker pre hodnotenie aktivity ochorenia a monitorovanie terapeutickej odpovede [33]. Nevýhodou vyšetrení MR u mladších detských pacientov je potreba celkovej anestézie, ktorá v prípade neuromuskulárnych pacientov vyžaduje špecifický manažment a dostatočne vybavené pracovisko so skúseným detským anestéziológom. V prípade pacientov so SMA sa rizi-

proLékaře.cz | 11.11.2026



Obr. 3. MR svalov 41-ročnej ženy (kontrola) a dvoch pacientiek so spinálnou muskulárnou atrofiou s rôznym stupňov postihnutia svalov. Prevzaté z [31].

Fig. 3. MRI images of the muscles of a 41-year-old woman (control) and two patients with spinal muscular atrophy with varying degrees of muscle involvement. Adapted from [31].

kovosť výkonu v anestézii odvíja predovšetkým od typu SMA, pričom u SMA typ I a II sa výkony s použitím premedikácie odporúčajú len za prísneho monitorovania pacienta [34].

Záver

Identifikácia a využitie širokého spektra biomarkerov v manažmente pacientov so SMA naďalej predstavujú oblasť vyžadujúcu ďalšie poznatky, ktoré by umožnili súhrnne optimalizovať terapeutické rozhodnutia v kontexte rozširujúcej sa liečby SMA. Ideálny biomarker by tak mal predstavovať neinvazívny, dostupný, ekonomicky nenáročný nástroj s dostatočnou spoľahlivosťou a presnosťou, pričom by vedel poskytnúť čo najširší náhľad na ochorenie. Pravdepodobne však jeden biomarker nebude schopný zodpovedať všetky otázky a je potrebné používať viaceré nástroje súčasne. Napriek veľkej snahe o výskum biomarkerov u pacientov so SMA sa v klinickej praxi využíva predovšetkým hodnotenie motorických funkcií a biomarkery nie sú zatiaľ validované.

Z praktického hľadiska sú však mnohé z vymenovaných biomarkerov bežne dostupné v neuromuskulárnych centrách a často finančne nenáročné – napr. stanovenie hladiny CK, Cr, monitorovanie amplitúdy CMAP a na niektorých pracoviskách aj stanovenie NF. Medzi zaujímavé cieľové skupiny pacientov so SMA, u ktorých môžu byť uvedené biomarkery prínosné, patria už spomenutí asymptomatickí novorodenci so SMA identifikovaní prostredníctvom novorodeneckého skríningového programu. V prípade asymptomatických pacientov so SMA s identifikovanými 5 kópiami *SMN2* je v súčasnosti odporúčaná stratégia monitorovania bez okamžitej indikácie liečby [35]. Práve využitie biomarkerov by mohlo viesť ku skorému zachyteniu prechodu z presymptomatického štádia do klinicky manifestujúceho sa ochorenia. Pre asymptomatických pacientov so SMA s identifikovanými 4 kópiami *SMN2* je na území Českej a Slovenskej republiky indikovaná okamžitá liečba, avšak v mnohých krajinách sveta je pre túto skupinu pacientov zvolená stratégia monitorovania. Aj v tomto prípade môžu biomarkery zachytiť včasné subklinické štádiá ochorenia.

Pre symptomatických pacientov so SMA môžu byť biomarkery rovnako prínosné, najmä pri hodnotení závažnosti klinického fenotypu, prognózy a monitorovaní terapeutickej odpovede [36]. Aktuálne pribúdajú dáta o SMA pacientoch so suboptimálnou odpoveďou na terapiu a stagnáciou zlepšovania motorických schopností. V štúdii RESPOND (NCT04488133) boli zahrnutí pacienti so SMA po podaní onasemnogénu abeparvoveku s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou, u ktorých boli zaznamenané súčasne zvýšené hodnoty NfL v sére v porovnaní so zdravou populáciou pacientov. U pacientov na následnej liečbe nusinersenom došlo k poklesu NfL a zlepšeniu motorických schopností [37]. Z uvedeného vyplýva, že aj liečení pacienti so SMA musia byť naďalej intenzívne monitorovaní aj s využitím dostupných biomarkerov.

Zoznam skratiek

Aβ40 – amyloid β40
Aβ42 – amyloid β42
APP – amyloidový prekurzorový proteín
CHI2L1 – chitinase-3-like protein 1

proLékaře.cz | 11.11.2026

CHIT1 – chitotriozidáza 1
CK – kreatínkináza
CMAP – sumačný akčný svalový potenciál (compound muscle action potential)
Cr – kreatinín
fl-SMN RNA – SMN RNA v plnej dĺžke (full-length SMN RNA)
GFAP – gliálny fibrilárny kyslý proteín
MAPT – microtubule-associated protein tau
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification
mRNA – mediátorová RNA
MUNE – motor unit number estimation
MUNIX – motor unit number index
MUSIX – motor unit size index
NAIP – Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein
NF – neurofilamenty
NfH – ťažké reťazce neurofilamentov
NfL – ľahké reťazce neurofilamentov
NfM – stredne ťažké reťazce neurofilamentov
NGS – next-generation sequencing
pNF-H – fosforylované ťažké reťazce neurofilamentov
qMR – kvantitatívna magnetická rezonancia
S100B – proteín S100B
SMA – spinálna muskulárna atrofia
SMN – survival motor neuron
SMN1 – gén survival motor neuron 1
SMN2 – gén survival motor neuron 2
SNV – jednonukleotidová varianta (single nucleotide variant)

Konflikt záujmov

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatura

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin 2015; 33(4): 831–846. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
2. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. [online]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/.
3. Crisafulli S, Boccanegra B, Vitturi G et al. Pharmacological therapies of spinal muscular atrophy: a narrative review of preclinical, clinical-experimental, and real-world evidence. Brain Sci 2023; 13(10): 1446. doi: 10.3390/brainsci13101446.
4. Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on biomarkers in spinal muscular atrophy. Biomark Insights 2021; 16: 11772719211035643. doi: 10.1177/11772719211035643.
5. Arnold WD, Simard LR, Rutkove SB et al. Chapter 24 – Development and testing of biomarkers in spinal muscular atrophy. [online]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128036853000240.
6. Blasco-Pérez L, Paramonov I, Leno J et al. Beyond copy number: a new, rapid, and versatile method for sequencing the entire SMN2 gene in SMA patients. Hum Mutat 2021; 42(6): 787–795. doi: 10.1002/humu.24200.
7. Chudakova D, Kuzenkova L, Fisenko A et al. In search of spinal muscular atrophy disease modifiers. Int J Mol Sci 2024; 25(20): 11210. doi: 10.3390/ijms252011210.
8. Ruhno C, McGovern VL, Avenarius MR et al. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype. Hum Genet 2019; 138(3): 241–256. doi: 10.1007/s00439-019-01983-0.
9. Cuscó I, Bernal S, Blasco-Pérez L et al. Practical guidelines to manage discordant situations of. Neurol Genet 2020; 6(6): e530. doi: 10.1212/NXG.0000000000000530.
10. Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T et al. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy-a narrative review. J Neurol 2023; 270(9): 4157–4178. doi: 10.1007/s00415-023-11787-y.
11. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017; 82(6): 883–891. doi: 10.1002/ana.25101.
12. Khalil M, Teunissen CE, Otto M et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nat Rev Neurol 2018; 14(10): 577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.
13. Petrášová M, Hladíková M, Kočica J. Diagnostika a péče o pacienty s radiologicky izolovaným syndromem. Cesk Slov Neurol N 2025; 88(4): 203–209. doi: 10.48095/cccsnn2025203.
14. Darras BT, Crawford TO, Finkel RS et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol 2019; 6(5): 932–944. doi: 10.1002/acn3.779.
15. Wurster CD, Steinacker P, Günther R et al. Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen. J Neurol 2020; 267(1): 36–44. doi: 10.1007/s00415-019-09547-y.
16. Glascock J, Darras BT, Crawford TO et al. Identifying biomarkers of spinal muscular atrophy for further development. J Neuromuscul Dis 2023; 10(5): 937–954. doi: 10.3233/JND-230054.
17. Tabeshmehr P, Eftekharpour E. Tau; one protein, so many diseases. Biology (Basel) 2023; 12(2): 244. doi: 10.3390/biology12020244.
18. 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; 30(3): e14051. doi: 10.1111/cns.14051.
19. 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): 775–784. doi: 10.1007/s40261-021-01071-0.
20. 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.
21. Wells C, Brennan S, Keon M et al. The role of amyloid oligomers in neurodegenerative pathologies. Int J Biol Macromol 2021; 181: 582–604. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.113.
22. Gao C, Zhan Y, Chen H et al. Application of biomarkers in spinal muscular atrophy. Int J Mol Sci 2025; 26(14): 6887. doi: 10.3390/ijms26146887.
23. Schorling DC, 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): 2084–2096. doi: 10.1111/ene.15331.
24. Martínez-Hernández R, Bernal S, Alias L et al. Abnormalities in early markers of muscle involvement support a delay in myogenesis in spinal muscular atrophy. J Neuropathol Exp Neurol 2014; 73(6): 559–567. doi: 10.1097/NEN.0000000000000078.
25. Freigang M, Wurster CD, Hagenacker T et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. Ann Clin Transl Neurol 2021; 8(5): 1049–1063. 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. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol 2005; 57(5): 704–712. doi: 10.1002/ana.20473.
28. Richard M, Barrois R, Desguerre I et al. Correlations between clinical motor scores and CMAP in patients with type 2 spinal muscular amyotrophy treated with nusinersen. Archives de Pédiatrie 2024; 31: 26–31.
29. Ogata MM, Natarajan V, Sripadrao S et al. Electrodiagnostic and functional biomarkers for non-ambulatory children with late-onset spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 2025; 72(6): 1250–1258. doi: 10.1002/mus.70030.
30. Weng WC, Hsu YK, Chang FM et al. CMAP Changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. Genet Med 2021; 23(2): 415–420. doi: 10.1038/s41436-020-00987-w.
31. Vacchiano V, Morabito F, Faini C et al. Motor unit number estimation via mscanfit MUNE in spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 2024; 70(1): 71–81. doi: 10.1002/mus.28091.
32. Pelosi L, Rodrigues M, Zhong C et al. Quantitative muscle ultrasound in adult spinal muscular atrophy. a pilot study. Muscle Nerve 2024; 69(3): 349–353. doi: 10.1002/mus.28034.
33. Otto LAM, Froeling M, van Eijk RPA et al. Quantification of disease progression in spinal muscular atrophy with muscle mri-a pilot study. NMR Biomed 2021; 34(4): e4473. doi: 10.1002/nbm.4473.
34. Balážová P, Viestová K, Martinka I et al. Anestéziologický manažment u detí s neuromuskulárnymi ochoreniami. Cesk Slov Neurol N 2024; 87/120(3): 165–173. doi: 10.48095/cccsnn2024165.
35. Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. J Neuromuscul Dis 2020; 7(2): 97–100. doi: 10.3233/JND-190468.
36. Corti S, Ottoboni L, Sansone V. Advancing personalized spinal muscular atrophy care: matching the right biomarker to the right patient at the right time. J Neurol 2025; 272(9): 605. doi: 10.1007/s00415-025-13314-7.
37. Proud CM, Finkel RS, Parsons JA et al. Open-label phase IV trial evaluating nusinersen after onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy. J Clin Invest 2025; 135(22): e193956. doi: 10.1172/JCI193956.