

<https://helda.helsinki.fi>

Metaboliset muutokset verkkokalvosairaudessa : Uusi tutkimus sfingolipidisynteesistä tuo mahdollisuuksia täsmähoitoihin

Tyynismaa, Henna

2020

Tyynismaa , H & Turunen , J A 2020 , ' Metaboliset muutokset verkkokalvosairaudessa : Uusi tutkimus sfingolipidisynteesistä tuo mahdollisuuksia täsmähoitoihin ' , Duodecim , Vuosikerta. 136 , Nro 15 , Sivut 1629-1630 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo15700.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/333743>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Henna Tynismaa ja Joni A. Turunen

Uusi tutkimus sfingolipidisynteesistä tuo mahdollisuuksia täsmähoitoihin

Metaboliset muutokset verkkokalvosairaudessa

Aineenvaihdunnan tutkimus on viime vuosina kokenut uuden tulon sairauksien mekanismien selvittämisessä. Tästä yhtenä esimerkkinä on Harvardin yliopiston genetiikan ja kompleksien tautien osaston nimeäminen uudelleen molekyyli-metabolian osastoksi. Tutkimuskilvassa mukana pysyäkseen monet tutkijat ovat saaneet kaivaa vanhat biokemian kirjansa esiin, mikäli jotkin yksityiskohdat ovat päässeet unohtumaan. Mitä tarkemmin tautimekanismeja selvittää, sitä useammin törmää siihen, että kaikkia eri kudosten käyttämiä aineenvaihduntareittejä ei sittenkään tunneta kunnolla. Kuitenkin muutuneen aineenvaihduntareitin tunnistaminen osana sairauden patogeneesia voi tarjota mahdollisuuden täsmähoitoon ravinteilla tai molekyyliellä, joiden vaikutuksia on jo tutkittu laajasti muissa yhteyksissä. Näin on käymässä erään harvinaisen ja huonosti tunnistetun verkkokalvosairauden kohdalla.

Makulaarinen telangiektasia tyyppi 2 (MacTel2) on molemminpuolinen verkkokalvosairaus, joka johtaa näkökyvyn heikentymiseen keski-ikässä tai sen jälkeen. Sairaudelle on tunnusomaista verkkokalvon tarkan näkemisen alueen sisemmän hiussuoniverkon teleangiektasiat eli pienten suonien laajentumat. Nämä poikkeavat suonet vuotavat ja aiheuttavat tyypillisesti rakkuloita verkkokalvolle aivan keskikuopan (fovea centralis) viereen. Keskikuopassa on suurin tappisolujen keskittymä. MacTel2-potilailla nämä näköaistinsolut rappeutuvat, joten kyseessä on neurodegeneratiivinen sairaus (1).

MacTel2 vaikuttaisi olevan monitekijäinen sairaus, jossa geenien ja ympäristön yhteisvai-

kus muokkaa fenotyyppiä. Varsinaisia tautigeenejä ei ole aiemmin pystytty tunnistamaan. Koko perimän laajuinen assosiaatiotutkimus yhdistettynä veren aineenvaihduntatuotteiden analyysiin osoitti, että seriinin biosynteesireitti saattaisi liittyä MacTel2:n puhkeamiseen (2). NEJM:ssä hiljattain julkaistussa tutkimuksessa löydettiin MacTel2-perheestä potilailta patogeeninen variantti *SPTLC1*-geenissä (3). Tämä geeni koodaa proteiinia, joka toimii seriinipalmitoyyli-CoA-transferaasi (SPT) -entsyymissä, joka on kriittinen sfingolipidien synteesissä. Sfungolipidit ovat ryhmä suuria rasva-aineita, jotka toimivat soluissa moninaisissa tehtävissä. Niihin kuuluvat esimerkiksi sfingomyeliinit ja keramidit.

Yllättävää on, että *SPTLC1* ja samassa entsyymikompleksissa toimiva sisargeeni *SPTLC2* ovat jo tunnettuja ihmisen tautigeenejä, mutta aivan erityyppisessä hermoston rappeumasairaudessa, nimittäin ääreishermoston sensorisessa ja autonomisessa neuropatiassa (HSAN1) (4,5), jota olemme Suomessakin tutkineet (6). Siinä taudinkuvaan liittyy esimerkiksi tuntu-puutoksia, kipua, lihasteikkoutta ja kävelyvaikeutta. NEJM:ssä julkaistussa tutkimuksessa havaittiin, että yhdentoista tutkitun HSAN1-potilaan joukosta yhdeksältä löytyi MacTel2-tyyppisiä verkkokalvomutoksia (3). Kuinka yleisesti nämä kaksi sairautta lopulta esiintyvät yhdessä, vaatii laajempia tutkimuksia.

Erityisen kiinnostavaksi *SPTLC1*- ja *SPTLC2*-geenit tekee tautimekanismi, jolla geenivariantit muuttavat SPT-entsyymien toimintaa. Aminohappo, jota SPT-entsyymi normaalisti käyttää sfingolipidien synteesissä substraattinaan on seriini, mutta geenivirhei-

den vaikutuksesta entsyymi alkaa suosia alaniinia seriinin sijaan (7). Tällöin lopputuotteena ei saadakaan normaaleja sfingolipidejä vaan deoksisfingolipidejä, jotka ovat toksisia hermosoluille.

Kertyneiden deoksisfingolipidien määrää pystytään mittaamaan potilaan verestä. NEJM:ssä julkaistussa tutkimuksessa analysoitiin verinäytteet sellaisilta 125 MacTel2-potilaalta, joilla ei ollut SPT-entsyymien geneettistä vikaa, ja havaittiin, että myös näillä potilailla veren seriinipitoisuudet olivat pienentyneet ja deoksisfingolipidit lisääntyneet (3). Täten tutkijat ehdottivat, että kertyvät deoksisfingolipidit ovat MacTel2:n syy geenitaustasta riippumatta. He myös osoittivat hiirillä, että seriinin vähentäminen ruokavaliosta aiheutti sekä verkkokalvon että ääreishermoston solujen rappeumaa. Lisäksi he kasvattivat ihmisen verkkokalvosolujen rykelmiä (organoidi) ja osoittivat, että näköaistinsolut kuolivat, jos niille annettiin deoksikeramideja eli yhtä virheellisen sfingolipidin muotoa. Keramidisynteesin estäminen tai deoksisfingolipidien hajoamisen tehostaminen fenofibraateilla taas esti näköaistinsolujen kuolemaa (3).

Neuropatiayhteyden kautta päästäänkin suoraan mielenkiintoisiin hoitomahdollisuuksiin, sillä HSAN1-potilailla on havaittu, että ylimääräisen seriinin syöminen pienentää merkittävästi haitallisten deoksisfingolipidien määrää potilaiden veressä (8). SPT-entsyymi pakotetaan siis käyttämään useammin seriiniä kuin haitallista alaniinia substraattina. Deoksisfingolipidien määrän selkeästä vähenemisestä huolimatta sensorisessa neuropatiassa ei saatu selkeitä tuloksia siitä, oliko hoidolla merkittävää vaikutusta sairauden kulkuun. Tämä johtuu luultavasti siitä, että hitaasti etenevälle sairaudelle ei ollut käytettävissä tarpeeksi herkkää etenemistä mittaavaa merkkiainetta (9). Vaadittu seriiniannos oli myös varsin suuri (400 mg/kg/päivä), mikä jauheena syötynä ei ole erityisen miellyttävää. Haitallisten deoksisfingolipidien määrää saadaan kuitenkin tehokkaasti vähennettyä, minkä totesimme myös suomalaisen HSAN1-potilaan vuoden kestäneessä seriinihoidon tapaustutkimuksessamme (10). Lisäksi deoksisfingolipidien määrää pystytään vähentämään jo olemas-

sa olevalla kolesteroliaineenvaihdunnan lääkkeellä, fenofibraatilla. Vielä ei ole kuitenkaan riittävästi tietoa siitä, kannattaako MacTel2-potilaille aloittaa fenofibraattihoito.

Genetiikkaan nojaava harvinaistautitutkimus on täten tuonut uutta tietoa siitä, kuinka seriinin aineenvaihduntareitin muutos voi johtaa verkkokalvon rappeumaan ja samalla avannut uusia mahdollisuuksia hoitomuotoihin. Emme vielä tiedä, miksi tämä metabolinen häiriö aiheuttaa juuri verkkokalvon ja ääreishermoston hermosolujen rappeumaa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Charbel Issa P, Gillies MC, Chew EY, ym. Macular telangiectasia type 2. *Prog Retin Eye Res* 2013;34:49–77.
2. Scerri TS, Quaglieri A, Cai C, ym. Genome-wide analyses identify common variants associated with macular telangiectasia type 2. *Nat Genet* 2017;49:559–67.
3. Gantner ML, Eade K, Wallace M, ym. Serine and lipid metabolism in macular disease and peripheral neuropathy. *N Engl J Med* 2019;381:1422–33.
4. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmabhatt SB, ym. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type 1. *Nat Genet* 2001;27:309–12.
5. Rotthier A, Auer-Grumbach M, Janssens K, ym. Mutations in the SPTLC2 subunit of serine palmitoyltransferase cause hereditary sensory and autonomic neuropathy type I. *Am J Hum Genet* 2010;87:513–22.
6. Suriyanarayanan S, Auranen M, Toppila J, ym. The variant p.(Arg183Trp) in SPTLC2 causes late-onset hereditary sensory neuropathy. *Neuromolecular Med* 2016;18:81–90.
7. Penno A, Reilly MM, Houlden H, ym. Hereditary sensory neuropathy type 1 is caused by the accumulation of two neurotoxic sphingolipids. *J Biol Chem* 2010;285:11178–87.
8. Garofalo K, Penno A, Schmidt BP, ym. Oral L-serine supplementation reduces production of neurotoxic deoxysphingolipids in mice and humans with hereditary sensory autonomic neuropathy type 1. *J Clin Invest* 2011;121:4735–45.
9. Fridman V, Suriyanarayanan S, Novak P, ym. Randomized trial of L-serine in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1. *Neurology*, 2019;92:e359–70.
10. Auranen M, Toppila J, Suriyanarayanan S, ym. Clinical and metabolic consequences of L-serine supplementation in hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1C. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017;3:a002212.



HENNA TYYNISMAA, FT, apulaisprofessori, johtaja

Tutkimusohjelmajayskikkö, lääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
Twitter: @HTyynismaa



JONI A. TURUNEN, LT, dosentti, kliininen opettaja, silmätautien erikoislääkäri, ryhmänjohtaja

Silmägenetiikan tutkimusryhmä, HUS
Silmätautien klinikka, Helsingin yliopisto ja
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki
Twitter: @joniturunen

SIDONNAISUUDET

Henna Tyynismaa: Ei sidonnaisuuksia

Joni A. Turunen: Luentopalkkio (Blueprint Genetics, Thea ja Santen), asiantuntijapalkkio (Novartis Advisory board)