



КОММЕНТАРИЙ

Открытый доступ

Нарушение работы сосудистого сплетения мозга при синдроме Кернса-Сейра

Reynold Spector¹, Conrad E Johanson^{2*}

Аннотация

Синдром Кернса-Сейра представляет собой митохондриальное заболевание (обычно возникающее по причине делеций ДНК), которое приводит к развитию офтальмоплегии, ретинопатии, атаксии и таких нарушений структуры мозга, как лейкоэнцефалопатия. При данном синдроме эпителиальные клетки сосудистого сплетения, в отличие от клеток мозга, сильно увеличены и содержат гранулы. Эти изменения согласуются с наблюдаемой потерей способности данных клеток к переносу адекватного количества фолата из крови в спинномозговую жидкость (СМЖ), а гомованилиновой кислоты (продукта распада дофамина) – из СМЖ в кровоток. Неспособность адекватно осуществлять транспорт фолатов из крови в СМЖ (и мозг) приводит к развитию церебральной фолатной недостаточности – нарушения, которое можно частично обратить вспять назначением больших доз восстановленных фолатов. Синдром Кернса-Сейра является заболеванием, которое нарушает основные функции сосудистого сплетения и является одной из причин генерализированной дисфункции сосудистого сплетения.

*Адрес для корреспонденции: Conrad.Johanson@brown.edu

Введение

Являясь одним из основных действующих компонентов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), эпителиальные клетки сосудистого сплетения (СС), подобно клеткам почечных канальцев, не только отвечают за производство подавляющего объема спинномозговой жидкости (СМЖ), но и осуществляют множество других функций. К числу этих функций относится активный перенос из кровотока в СМЖ эссенциальных микроэлементов, таких как метилтетрагидрофолиевая кислота (MeTHF) и аскорбиновая кислота (АК) [1]. У млекопитающих эти вещества из СМЖ проникают в ткани мозга [1]. Сосудистое сплетение также удаляет из спинномозговой жидкости множество экзогенных веществ и отходов метаболизма, таких, как гомованилиновая кислота (ГВК) – конечный продукт распада дофамина в мозге.

За последние несколько лет на молекулярном уровне были исследованы механизмы, отвечающие за осуществление некоторых из вышеуказанных функций сосудистого сплетения. Например,

векторный транспорт MeTHF (основной формы фолата в плазме крови и в СМЖ) из кровотока в СМЖ через сосудистое сплетение представляет собой трехступенчатую систему активного переноса: первой ступенью является перенос MeTHF фолатными рецепторами альфа (FR α) из крови в эндосомы клеток сосудистого сплетения; второй этап – высвобождение MeTHF из эндосом в цитоплазму клеток сосудистого сплетения с помощью протон-сопряженного транспортера фолатов (PCFT); наконец, перенос MeTHF из цитоплазмы клеток в спинномозговую жидкость посредством облегченной диффузии с помощью переносчика восстановленных фолатов (RFC) [1]. Еще одним примером является перенос аскорбиновой кислоты в клетки сосудистого сплетения из кровотока с помощью активного натрий-зависимого транспортера витамина С типа 2 (SVCT-2); механизм переноса аскорбиновой кислоты из сосудистого сплетения в СМЖ еще не выяснен. Стоит заметить, что концентрации витамина С и MeTHF в СМЖ приблизительно в 3-4 раза превышают концентрации этих веществ в плазме крови, что подчеркивает

активную (энергозатратную) природу этих процессов [1]. Наконец, за вывод гомованилиновой кислоты клетками сосудистого сплетения из СМЖ отвечает транспортер органических кислот 3 (ОАТ-3).

Главная цель данной публикации – ответить на вопрос, заданный нами около тридцати лет назад: может ли в ходе заболевания наступать общая дисфункция сосудистого сплетения как органа [2]? Мы утверждали, что в случае положительного ответа на этот вопрос такая дисфункция должна оказывать разрушительное воздействие, ввиду важности функций, выполняемых сосудистым сплетением [2]. Мы полагаем, что, судя по всему, синдром Кернса-Сейра (СКС) является первым явным примером генерализованной дисфункции сосудистого сплетения.

Обсуждение

К настоящему времени имеются примеры нарушения специфических функций сосудистого сплетения человека в результате как унаследованных, так и приобретенных заболеваний. Выявлены, в частности, две различные генетически-обусловленные патологии, нарушающие перенос MeTHF из кровотока в спинномозговую жидкость через сосудистое сплетение. Подобные патологии можно назвать «человеческими генными нокаутами». Нокауту подвергаются гены, кодирующие фолатный рецептор альфа (FR α) либо протон-сопряженный транспортер фолатов (PCFT) [1,3]. Как и следует ожидать, при данных нокаутах у людей развивается церебральная фолатная недостаточность (ЦФН) и разрушительные неврологические синдромы. Приобретенная форма ЦФН развивается при генерации антител к фолатному рецептору альфа [1]. Что же касается транспортера SVCT-2 (переносящего аскорбиновую кислоту в СМЖ), то его генетический нокаут у животных и у человека приводит к смерти [1].

Приведенные примеры красноречивы, но они не отвечают на вопрос о существовании генерализованной патологии сосудистого сплетения, которая, подобно почечной недостаточности, может развиваться из-за диффузных повреждений эпителиальных клеток сосудистого сплетения

[2]. Тем не менее, за последние несколько лет были представлены описания специфической патологии, нарушающей работу сосудистого сплетения при синдроме Кернса-Сейра [4-9]. Причиной синдрома КС выступают разнообразные повреждения митохондриального генома – часто это делеции размером около 5 килопар оснований (kb) [4-9]. Типичными проявлениями синдрома Кернса-Сейра являются прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, блокада сердца, повышение концентрации белка в спинномозговой жидкости и мозжечковая атаксия. Вместе с тем эти делеции либо иные нарушения структуры ДНК не нарушают способность поврежденной митохондриальной ДНК к репликации [4-8]. Митохондриальный геном человека в нормальном состоянии представляет собой кольцевую спиральную молекулу ДНК длиной 16.5 kb, содержащую 13 генов полипептидов, 22 гена тРНК и 2 гена рибосомной РНК [8]. Митохондрии – органеллы, цикл жизни которых составляет примерно 30 суток, и каждая содержит от 2 до 10 копий кольцевой ДНК. У пациентов с синдромом Кернса-Сейра на раннем этапе развития происходит делеция или иное повреждение митохондриальной ДНК, которое в различной степени (гетероплазмия) охватывает затем разные ткани организма, например, ткани сосудистого сплетения и мышц [8]. Гетероплазмией называют ситуацию, при которой в митохондриях внутри клетки обнаруживаются как нормальные закольцованные двойные спирали митохондриальной ДНК, так и их поврежденные копии. Если в митохондриях конкретной клетки доля патологических экземпляров кольцевой ДНК достигает примерно 30%, клетка претерпевает изменения в своей структуре и функциональной активности вследствие нарушений митохондриальной ДНК [4-8]. Как и следует ожидать, достаточно серьезная гетероплазмия нарушает основную функцию митохондрий – производство молекул АТФ.

При синдроме КС наблюдаются значительные анатомические изменения в эпителиальных клетках сосудистого сплетения – они увеличены в размере и

наполнены эозинофильными гранулами [4]. Одно из функциональных отклонений, наблюдаемых у пациентов с синдромом КС – нарушение транспорта MeTHF в спинномозговую жидкость, приводящее к развитию церебральной фолатной недостаточности [4-7,9]. У большинства пациентов отмечаются крайне низкие концентрации MeTHF в СМЖ, несмотря на нормальные уровни фолата в плазме крови [4-7,9]. В одной серии случаев (N = 6) средняя концентрация метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости равнялась 8 нМ (нормальный диапазон: 50-134 нМ), при этом средняя концентрация фолата в плазме крови составила 17 нМ (нормальный диапазон: 10-30 нМ) [9].

В отличие от MeTHF, концентрация гомованилиновой кислоты (ГВК) в спинномозговой жидкости при синдроме Кернса-Сейра, напротив, повышена (примерно в 2 раза превышает верхнюю границу нормы; N = 6), и причиной этого почти наверняка является замедленное удаление ГВК из СМЖ, причем за процесс вывода ГВК предположительно отвечает транспортер OAT-3 в клетках эпителия сосудистого сплетения [6,9]. В тканях мозга пациентов не обнаруживается свидетельств повышенного оборота дофамина, который мог бы объяснять наблюдаемое повышение концентрации гомованилиновой кислоты в СМЖ [9]. Согласно одной из гипотез, отклонения при синдроме КС можно объяснить недостаточным поступлением энергетического субстрата (АТФ), от которого зависит перенос MeTHF в спинномозговую жидкость и выведение гомованилиновой кислоты из спинномозговой жидкости [10, 11]. Возможны и иные объяснения. Не подлежит сомнению лишь то, что при синдроме Кернса-Сейра нарушена работа транспортных систем сосудистого сплетения, отвечающих за захват MeTHF и выведение ГВК. Еще одно отклонение, наблюдаемое при синдроме КС – повышение уровней белка в СМЖ. Мы полагаем, что повышение концентрации белка может быть результатом повышенной проницаемости плотных контактов между клетками сосудистого сплетения, или сниженного оборота спинномозговой жидкости

(объемного потока) из-за нарушения АТФ-зависимого процесса синтеза СМЖ [10].

Вкупе со снижением уровней MeTHF в СМЖ и повышением уровней ГВК и белка в СМЖ у пациентов с синдромом Кернса-Сейра наблюдается разрушительное прогрессирующее неврологическое расстройство, которое становится заметным в первые два десятилетия жизни. Клинические симптомы синдрома КС включают в себя офтальмоплегию, ретинопатию, атаксию и иные отклонения [4-7]. Мы полагаем, что симптомы заболевания (синдром КС) начинают проявляться по достижении определенного порога гетероплазии (доли патологической митохондриальной ДНК) [11]. Описано несколько случаев, при которых назначение очень высоких доз восстановленных фолатов, приводившее к нормализации уровней метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости, оказывало положительное воздействие – предположительно, благодаря коррекции церебральной фолатной недостаточности [4-7]. В то же время коррекция уровней MeTHF лишь частично ослабляет признаки и симптомы синдрома КС [4-7].

Таким образом, можно считать, что синдром Кернса-Сейра является одной из причин диффузного поражения сосудистого сплетения. Вероятно, патология распространяется на многие иные важные функции, помимо переноса MeTHF и ГВК. Например, мы можем предсказать снижение концентраций аскорбиновой кислоты в СМЖ. Исходя из этого, если при синдроме Кернса-Сейра действительно обнаружится снижение уровня аскорбиновой кислоты, можно попытаться помочь пациентам, вводя внутривенно высокие дозы дегидроаскорбиновой кислоты (DHA). Дегидроаскорбиновая кислота проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер с помощью глюкозного транспортера (GLUT1), и преобразуется в аскорбиновую кислоту в тканях мозга, *in situ* [1].

Заключение

Синдром Кернса-Сейра представляет собой пример системного митохондриального заболевания, которое сказывается как на

анатомическом строении, так и на физиологии сосудистого сплетения. Очевидно, что при синдроме Кернса-Сейра ткань сосудистого сплетения, наряду с иными типами ткани (например, наряду с мышечной тканью) страдает от избыточной гетероплазии митохондриальной ДНК. Это предположительно снижает концентрацию АТФ до уровней, недостаточных для поддержания клеточных процессов (например, активного транспорта молекул) в сосудистом сплетении, что приводит к снижению концентрации MeTHF в СМЖ и ЦНС, а также к повышению концентрации

ГБК в СМЖ, и к другим отклонениям в спинномозговой жидкости, которые еще предстоит выявить. Сделав шаг вперед в нашем понимании механизмов синдрома Кернса-Сейра, мы получили возможность смягчать течение заболевания (назначая большие дозы восстановленных фолатов), однако потребность в дальнейших исследованиях несомненна. Синдром Кернса-Сейра служит примером той важной роли, которую играют фундаментальные исследования в расследовании механизмов сложных заболеваний.

Сокращения

АК: аскорбиновая кислота (витамин С); АТФ: аденозинтрифосфат; ЦФН: церебральная фолатная недостаточность; СС: сосудистое сплетение; СМЖ: спинномозговая жидкость, ликвор; ДНА: дегидроаскорбиновая кислота; FR α : фолатный рецептор альфа; ГБК: гомованилиновая кислота; СКС: синдром Кернса-Сейра; MeTHF: метилтетрагидрофолиевая кислота (метилтетрагидрофолат); OAT-3: транспортер органических кислот 3.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

¹Медицинский факультет, Медицинская школа им. Роберта Вуда Джонсона, Пискатауэй, Нью-Джерси, США, 08854

²Факультет нейрохирургии, Медицинская школа им. Альперта, Университет Брауна, Провиденс, Род-Айленд, США, 02903

Вклад авторов

Как автор RS, так и автор CEJ осуществляли анализ научной литературы, составляли рукопись статьи и занимались редактированием рукописи. Оба автора ознакомились с опубликованной версией рукописи и одобрили её.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Мичико Спектор (Michiko Spector) за ее помощь в подготовке рукописи.

Рукопись получена: 21 мая 2010 года.

Принята в печать: 23 Августа 2010 года.

Опубликована: 23 августа 2010 года.

Русский перевод: Тимеев Артём Геннадьевич, Екатеринбург, 2021 год (cukettle@gmail.com)

doi:10.1186/1743-8454-7-14

Формат цитирования статьи: Spector and Johanson: Choroid plexus failure in the Kearns-Sayre syndrome. Cerebrospinal Fluid Research 2010 7:14

Список литературы

1. Spector R. Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress. *J Neurochem*. 2009;**111**:315–267. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06326.x.
2. Spector R, Cancilla P, Damasio A. Is idiopathic dementia a regional vitamin deficiency state? *Med Hypothesis*. 1979;**5**:763–767. doi: 10.1016/0306-9877(79)90038-0.
3. Spector R, Johanson C. Vectorial ligand transport through mammalian choroid plexus. *Pharmaceut Res*. 2010. in press.
4. Tanji K, Schon EA, Dimauro S, Bonilla E. Kearns-Sayre syndrome: oncocyctic transformation of choroid plexus epithelium. *J Neurol Sci*. 2000;**178**:29–36. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00354-3.
5. Pistilli D, Di Gioia CRT, D'Amati G, Sciacchitano S, Quaglione R, Quitadamo R, Casali C, Gallo P, Santorelli FM. Detection of deleted mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome using laser capture microdissection. *Hum Pathol*. 2003;**34**:1058–1061. doi: 10.1053/S0046-8177(03)00344-7.
6. Pineda M, Ormazabal A, López-Gallardo E, Nascimento A, Solano A, Herrero MD, Vilaseca MA, Briones P, Ibáñez L, Montoya J, Artuch R. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol*. 2006;**59**:394–398. doi: 10.1002/ana.20746.
7. Garcia-Cazorla A, Quadros EV, Nascimento A, Garcia-Silva MT, Briones P, Montoya J, Ormazabal A, Artuch R, Sequeira JM, Blau N, Arenas J, Pineda M, Ramaekers VT. Mitochondrial diseases associated with cerebral folate deficiency. *Neurology*. 2008;**70**:1360–1362. doi: 10.1212/01.wnl.0000309223.98616.e4.
8. Mkaouar-Rebai E, Chamkha I, Kammoun T, Chabchoub I, Aloulou H, Fendri N, Hachicha M, Fakhfakh F. A case of Kearns-Sayre syndrome with two novel deletions (9.768 and 7.251 kb) of the mtDNA associated with the common deletion in blood leukocytes, buccal mucosa and hair follicle. *Mitochondrion*. 2010. in press.
9. Serrano M, García-Silva MT, Martín-Hernandez E, O'Callaghan M del M, Quijada P, Martínez-Aragón A, Ormazabal A, Blázquez A, Martín MA, Briones P, López-Gallardo E, Ruiz-Pesini E, Montoya J, Artuch R, Pineda M. Kearns-Sayre syndrome: cerebral folate deficiency, MRI findings and new cerebrospinal fluid biochemical features. *Mitochondrion*. 2010. in press.
10. Smith Q, Johanson CE. Effect of ouabain and potassium on ion concentrations in the choroidal epithelium. *Am J Physiol*. 1980;**238**:F399–406.
11. Rossignol R, Faustin B, Rocher C, Malgat M, Mazat JP, Letellier T. Mitochondrial threshold effects. *Biochem J*. 2003;**370**:751–62. doi: 10.1042/BJ20021594.