

Paveldimos Lėberio optinės neuropatijos gydymo galimybės

I. Povilaitytė*

R. Liutkevičienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademija,
Akių ligų klinika

**Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademija,
Akių ligų klinika;
Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademija,
Neuromokslų institutas

Santrauka. Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON) yra dažniausiai pasireiškianti paveldima optinė neuropatija, sukelta pirmųjų mutacijų mitochondrinėje DNR. PLON pasireiškia regos nervo atrofija ir centrinio matymo praradimu. Apie 70 % PLON atvejų nustatomos trys pagrindinės mutacijos mitochondrinėje DNR (mtDNR): 11778G>A/ND4, 3460G>A/ND1 ir 14484T>C/ND6. Taip pat aprašyta daugiau nei 18 novelinių mtDNR mutacijų, siejamų su PLON ir lemiančių mitochondrijų elektronų transporto grandinės disfunkciją. Dėl šios disfunkcijos tinklainės ganglinėse ląstelėse sumažėja ATF sintezė ir padidėja oksidacinio streso lygis. Tai lemia ląstelių degeneraciją ir apoptozę.

Šiame straipsnyje apžvelgiame pagrindines paveldimos Lėberio optinės neuropatijos pasireiškimo išraiškas ir gydymo galimybes.

Raktažodžiai: paveldima Lėberio optinė neuropatija, gydymo galimybės.

ĮVADAS

Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON) – viena dažniausių paveldimų optinių neuropatijų, sukelta pirmųjų mutacijų mitochondrinėje DNR. Tai reta, genetiškai paveldima liga, pasireiškianti optinio nervo atrofija ir centrinio matymo praradimu [1, 2]. Remiantis tyrimų duomenimis, apie 70 % PLON atvejų yra sukelti 11778G>A/ND4, 3460G>A/ND1 ir 14484T>C/ND6 mutacijų [3–6]. Be minėtų mutacijų, taip pat aprašyta daugiau nei 18 įvairių mtDNR pokyčių, siejamų su PLON ir lemiančių mitochondrijų elektronų transporto grandinės disfunkciją. Dėl šios disfunkcijos tinklainės ganglinėse ląstelėse sumažėja ATF sintezė ir padidėja oksidacinio streso lygis. Tai lemia ląstelių degeneraciją ir apoptozę [7–10]. PLON dažnis svyruoja nuo 1:31 000 iki 1:54 000 atvejų per metus. Apie 80–90 % atvejų liga pasireiškia vyrams, dažniausiai antrajame ar trečiajame gyvenimo dešimtmetyje.

Taip pat aprašyti atvejai, kai amžius svyruoja nuo 2 iki 87 metų [11, 12]. Dažniausiai PLON manifestuoja kaip beskausmis, poūmis centrinio matymo netekimas vienoje akyje, kuris po kelių savaičių ar mėnesių (vidutiniškai po 6–8 savaičių) apima ir kitą akį. Daugiau nei 97 % pacientų antra akis pažeidžiama per vienerius metus. Jei per metus optinė neuropatija lieka vienas, mažai tikėtina, kad tai bus PLON. Dischromatopsija taip pat yra dažnas simptomas ir priklauso nuo regėjimo aštrumo netekimo laipsnio. Vyzdžių refleksai dažniausiai lieka nepažeisti dėl specialiųjų melanopsino turinčių tinklainės ganglinių ląstelių, kurios, manoma, yra atsparesnės mitochondrijų funkcijos sutrikimams [13].

Šiame straipsnyje apžvelgiame paveldimos Lėberio optinės neuropatijos pagrindines klinikines išraiškas ir gydymo galimybes.

KLINIKINĖ PAVELDIMOS LĖBERIO OPTINĖS NEUROPATIJOS IŠRAIŠKA

Klinikinio tyrimo metu, apžiūrint akių dugną, jo vaizdas gali atrodyti normalus, tačiau regos nervo diskas dažniau būna hiperemiškas su peripapiliarinėmis telangiectazijomis ir vingiuotomis kraujagyslėmis, išeinančiomis iš cen-

Adresas:

Ieva Povilaitytė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos,
Akių ligų klinika
Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas
El. paštas ievapvl@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

trinės tinklainės arterijos. Atlikus optinę koherentinę tomografiją, galima stebėti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio (TNSS) paburkimą, o regos nervo atrofija vystosi palaipsniui, dažniausiai 6–12 mėnesių. Pagrindinės ligos, nuo kurių reikia diferencijuoti PLON, yra kitos regos nervo atrofijos (pvz., autosominiu dominantiniu būdu paveldima regos nervo atrofija), taip pat Wolfram sindromas, regos nervoneuritas, kompresinės optinės neuropatijos, metabolinės ar toksinės neuropatijos, makulopatijos [14]. Svarbu paminėti, kad be regėjimo praradimo PLON yra siejama ir su širdies, nervų sistemos bei griaučių ligomis [15]. Regos prognozė, sergant PLON, yra bloga, daugumos pacientų regos aštrumas lieka 20/200 ar mažiau bei labai blogina gyvenimo kokybę [16, 17]. Tačiau, nepaisant šios prognozės, galimi spontaniai regos pagerėjimai pirmaisiais ar vėlesniais metais nuo susirgimo pradžios. Sergantieji PLON retai prarandą regą būdami 50 metų amžiaus bei vyresni [13]. Taip pat, turintys 14484T>C tipo mutaciją turi geresnę regos išlikimo prognozė nei turintys 11778G>A tipo mutaciją [13, 18]. Kiti teigiami prognostiniai veiksniai yra jaunesnis paciento amžius, poūmis ligos pasireiškimas su lėtai progresuojančiu regos blogėjimu ir reliatyviai didelis regos nervo diskas [19]. Buvo pasiūlyti keli PLON gydymo metodai, tarp kurių maisto papildai, mitochondrijų biogenezės aktyvatoriai, fitoestrogenai, hiperbarinė deguonies terapija ir simptominis gydymas, taip pat literatūroje minimi ir idebenonas bei genų terapija [20]. Šios literatūros apžvalgos tikslas – pristatyti gydymo PLON alternatyvas ir apžvelgti idebenono, genų terapijos bei kamieninių ląstelių panaudojimą ligai gydyti.

PLON GYDYMO BŪDAI

Tradiciniai šios ligos gydymo metodai jungia: maisto papildus, mitochondrijų biogenezės aktyvatorius, brimonidiną, fitoestrogenus, ciklosporiną A, aplinkos ir mitybos veiksmų korekciją.

Maisto papildai

Mitochondrijų funkcijų sutrikimams, tarp jų ir PLON, gydyti buvo taikyti įvairūs vitaminų (B2, B3, B12, C, E ir folio rūgšties) deriniai, koenzimas Q10, alfa lipoidinė rūgštis, karnitinas, l-argininas ir dichloracetatas. Maisto papildų vartojimo tikslas – pagerinti mitochondrijų kvėpavimą ir sumažinti laisvųjų radikalų bei toksinio acetilkoenzimo A molekulių produkciją. Taip pat kai kurie maisto papildai veikia kaip alternatyvūs ląstelių energijos šaltiniai. Visgi, anksčiau minėti alternatyvūs gydymo metodai iki šiol yra diskutuoti ir nėra plačiai taikomi, gydant PLON.

Mitochondrijų biogenezės aktyvatoriai

Mitochondrijų biogenezė – tai procesas, kurio metu ląstelės padidina savo mitochondrijų masę ir skaičių, siekda-

mos padidinti ATF produkciją esant didesniems energijos poreikiams. Šio proceso sutrikimas yra glaudžiai siejamas su PLON išsivystymu, todėl gydant taikomi mitochondrijų biogenezės aktyvatoriai [22]. Mitochondrijų biogenezę iš dalies reguliuoja transkripcijos aktyvatoriai PGC-1 α , kuri kontroliuoja peroksisomų proliferaciją aktyvuojantys receptoriai ir AMF aktyvuota proteinkinazė [23]. Farmakologiniai šių proteinų aktyvatoriai apima fibratus, roziglitazoną, metforminą ir 5-aminoimidazolo-4-karboksamido ribonukleotidą (AICAR) [24]. Tačiau vis dar nėra įrodyta, kad farmakologinis PGC-1 α aktyvinimas būtų efektyvus gydant pacientus, sergančius PLON.

Brimonidinas

Brimonidinas yra vietiskai naudojamas α_2 agonistas, žinomas dėl savo neuroprotekcinio poveikio gydant glaukomą – jis apsaugo tinklainės ganglines ląsteles nuo oksidacinio pažeidimo [25]. Tačiau, nors vaistas nebuvo veiksmingas regėjimo praradimo prevencijai kitoje akyje, pacientams su monokuliniu regėjimo praradimu, manoma, kad dėl neuroprotekcinio poveikio, brimonidinas galėtų būti naudojamas kaip gydymo alternatyva PLON dar nesergantiems šios ligos geno nešiotojams, sergantiems glaukoma ar akių hipertenzija, nes aukštas akispūdis siejamas su didesne regėjimo praradimo rizika, sergant PLON [23].

Fitoestrogenai

Atliktų tyrimų duomenimis, norint išvengti ar atitolinti PLON pasireiškimą geno mutacijų nešiotojams, galėtų būti naudojami fitoestrogenai. Jie, veikdami estrogenų receptorių, mažina ląstelių apoptozę, skatina mitochondrijų biogenezę ir stipriai sumažina laisvųjų deguonies radikalų kiekį PLON ląstelėse [28].

Ciklosporinas A

Ankstyvas gydymas ciklosporinu A silpnina vandenilio peroksido sintezę, blokuodamas MTP poras. Antiapoptotinis ciklosporino A poveikis taip pat buvo įrodytas LHON m.14484T4C ir m.14279G4A mutacijų nešiotojams [29].

Simptominis ir palaikomasis gydymas

Dažniausiai pacientai, sergantys PLON, yra jauni suaugusieji su išlikusiu periferiniu regėjimu, todėl yra puikūs kandidatai silpnaregių reabilitacijai, jiems taip pat naudingos silpnaregių pagalbinės priemonės. Pacientai taip pat turėtų vengti aplinkos rizikos veiksnių, bloginančių PLON eigą, tokių kaip tabakas, alkoholio, cianido turinčių produktų vartojimas, vaistų, kurie gali pasireikšti toksiniu poveikiu mitochondrijoms, vartojimas, ypač esant ūmaus regėjimo praradimo etapui [20].

Kiti gydymo metodai

Kai kuriuose eksperimentiniuose tyrimų modeliuose buvo stebėta, kad, naudojant artimo atstumo infraraudonųjų spindulių terapiją, gerinamas mitochondrijų funkcinis aktyvumas ir ląstelių išgyvenamumas. Tačiau šio metodo veikimas nėra visuotinai priimtas ir visiškai išaiškintas. Manoma, kad artimo atstumo infraraudonieji spinduliai didina ATF sintezę, stimuliuodami citochromo c oksidazės aktyvumą [30]. Nors atliktuose tyrimuose, tiriant šį gydymo metodą, efektyvumo sergantiesiems PLON nestebėta, tačiau tai galėtų būti tolimesnių tyrimų objektas [31]. Internetiniuose šaltiniuose galima rasti teiginių, kad pacientams, sergantiems PLON, padėjo hiperbarinė deguonies terapija. Šios terapijos metu, esant ūmiai ligos fazei, tinklainės ganglinėms ląstelėms tiekiamas didesnis deguonies kiekis, siekiant paskatinti mitochondrijų biogenezę. Tačiau tai išlieka diskutuotinu gydymo metodu dėl teoriškai galimo toksinio efekto, viršijant fiziologines deguonies kiekio normas ląstelėse, kuriose mitochondrijų respiracinė funkcija jau yra sutrikusi ir gaminamas per didelis laisvųjų deguonies radikalų kiekis [18].

NAUJAUSI PLON GYDYMO METODAI

Naujausiems PLON gydymo metodams priskiriami idebenonas ir kinino analogai, genų terapija ir kamieninių ląstelių naudojimas.

Idebenonas ir kinino analogai

Ubikinonas, dar žinomas kaip koenzimas Q10 (CoQ), yra lipofiliškas elektronų pernešėjas ir endogeninis antioksidantas, randamas visų ląstelių membranose. Mitochondrijų vidinėje membranoje ubikinonas perneša elektronus į transportinės grandinės kompleksą III. Idebenonas (2,3-dimetoksi-5-metil-6-(10hidroksidecil)-1,4-benzokinonas) yra žmogaus sukurtas trumpos grandinės (CoQ) analogas, kuriuo bandoma pakeisti CoQ. Idebenono veikimo mechanizmas apima jo antioksidacines savybes ir gebėjimą pernešti elektronus tiesiai į mitochondrijų kompleksą III, aplenkiant kompleksą I, kurio ir trūksta pacientų, sergančių PLON, ląstelių mitochondrijose. Atkuriamą ląstelinės energijos (ATF) gamybą ir reaktyvuojamos neaktyvios, tačiau gyvybingos tinklainės ganglinės ląstelės. Taip siekiama išvengti tolimesnio regėjimo praradimo ir atkurti prarastą regą. Tačiau idebenonas gali veikti ne tik kaip antioksidantas, bet ir kaip prooksidantas, komplekse I formuodamas nestabilių semikinoną [32]. *In vitro* studijose, kuriose tirtos tinklainės ganglinės ląstelės su kompleksu I trūkumu, buvo stebėtas apsauginis idebenono poveikis prieš ląstelių mirtį [38]. Pacientai, gydyti trumpos grandinės sintetiniu benzokinonu, teigia, kad jų rega po gydymo pagerėjo. Iki 2011 m., kol nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, pacientai idebenonu buvo gydomi „off label“, ir tik keli atskiri klinikiniai atvejai bei nedidelės apimties retro-

spektyvios studijos buvo paskelbtos [33]. Carelli ir kitų autorių atliktoje studijoje buvo tirti ir lyginami PLON sergantys pacientai, gydyti (44 pacientai) ir negydyti (59 pacientai) idebenonu. Visi pacientai, vyresni nei 10 metų ir praradę regėjimą per vienerius metus, buvo stebimi mažiausiai penkerius metus. 11,8 % pacientų pradėjo sveikti anksčiau ir buvo gydyti ilgiau. Taip pat visiems pacientams su monokuliniu regėjimo praradimu, gydytiems idebenonu, buvo stebėtas ir kitos akies regėjimo praradimas, tačiau jis pasireiškė vėliau [34]. Pirma randomizuota PLON gydymo idebenonu studija buvo pavadinta RHODOS (*Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study*). Tai buvo 24 savaičių trukmės, multicentrinis, dvigubai aklas, randomizuotas ir placebo kontrolinis tyrimas. Jame dalyvavo 85 PLON sergantys pacientai su m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C mutacijomis ar mitochondrijų DNR mutacijomis, kurie per pastaruosius penkerius metus prarado regėjimą ir buvo gydyti idebenonu 900 mg/d doze [34]. Studija neparodė teigiamo gydymo efekto regėjimui po 24 savaičių, tačiau buvo stebėta, kad pacientams su skirtingu regėjimo aštrumu idebenonas buvo efektyvesnis. Taip pat buvo nustatyta, kad, lyginant su placebo grupe, pacientams su m.3460G>A, m.11778G>A genetinėmis mutacijomis pasireiškė geriausias gydymo idebenonu efektas. Tačiau esant m.14484T>C mutacijai dažnesni buvo savaiminiai ligos pagerėjimai, lyginant su placebo grupe [45]. Atliekant šį tyrimą, pacientai buvo stebimi dar iki 30 mėnesių po gydymo nutraukimo (RHODOS-OFU studija). Pastebėta, kad teigiamas gydymo efektas išliko net ir nutraukus vaisto vartojimą [35].

Neseniai „Tarptautiniu sutarimu“ buvo paskelbta, kad PLON gydymui idebenoną rekomenduojama pradėti skirti kaip galima greičiau (900 mg per dieną) ir tęsti jo vartojimą mažiausiai vienerius metus pacientams, kurie šia liga serga iki 1 metų. Tačiau nėra pakankamai įrodymų dėl tokio gydymo rekomendavimo pacientams su lėtine PLON, kurie serga nuo 1 iki 5 metų ar daugiau nei 5 metus (skaičiuojant laiką nuo antrosios akies pažeidimo) [36]. Struktūriškai panašus į kofermentą Q10 ir idebenoną yra EPI-743, kuris veikia sąveikaudamas su fermentu NADPH kinono reduktaze (NQO1) ir formuoja stabilius hidrokinonus, pasižyminčius antioksidacinėmis savybėmis [37]. Pirmieji EPI-743 naudojimo rezultatai atrodo daug žadantys, nes, ištyrus 4 iš 5 PLON sergančių pacientus su skirtingomis mitochondrijų mutacijomis, buvo stebėtas regėjimo pagerėjimas: regos aštrumo, spalvinio regėjimo ir kitų parametrų [38].

Genų terapija

Genų terapija, kurios metu pakitęs genas pakeičiamas normaliu, nepakitusiu, manoma, gali būti taikoma gydant mitochondrijų ligas. Sergant PLON, genų terapija galėtų būti plačiai taikoma dėl lengvai pasiekiamo tinklainės ganglinių ląstelių sluoksnio, tad PLON būtų unikali „laboratorija“ tolimesniems tyrimams, ieškant naujų mitochondrijų ligų gydymo būdų [39]. Kadangi, sergant PLON, regėjimas prarandamas palaipsniui – iš pradžių vienoje akyje,

vėliau – kitoje, tyrimų ir gydymo būdų bandymo laikotarpis galėtų būti esant pažeistai vienai akiai, bet dar pažeidimui neapėmus antrosios akies [40]. Tačiau, norint integruoti normalų geną į mitochondrijų genomą, susiduriama su sunkumais dėl mitochondrijose esančios dvigubos membranos. Taigi reikia naudoti vektorius, galinčius pereiti per vidinę membraną, tokius kaip adeno-asocijuoti virusai (AAV) [41].

Genų terapijos galimybės pirmą kartą buvo pademonstruotos hibridinėse PLON ląstelėse, turinčiose mutaciją m.11778G>A [42]. Kadangi sudėtinga įterpti geną tiesiai į mitochondriją, buvo taikyta alotopinė genų raiška. Naudojant šią techniką, genas pirmiausia yra įterpiamas į branduolio genomą, taip pagaminamas baltymas su mitochondrijas pasiekiančia seka ir gali būti įneštas į mitochondriją. Atliekant bandymą su mutantine pele, sergančia PLON, alotopinio ND4 su AAV vektoriumi naudojimas buvo sėkmingas – stebėtas regos pagerėjimas, atsistatė ATF sintezė ir išvengta tinklainės ganglinių ląstelių bei regos nervo aksonų praradimo [43].

Cwerman-Thibault ir bendraautoriams atlikus eksperimentus su žiurkėmis, sergančiomis PLON, buvo pademonstruotas ND4 saugumas ir efektyvumas, įrodantis, kad genų terapija, naudojant alotopinę genų raišką, galėtų būti taikoma žmonėms, sergantiems PLON [16]. Tai įrodė Wan ir bendraatoriai, atlikę klinikinį tyrimą, kuris parodė regos aštrumo pagerėjimą 6 iš 9 pacientų, sergančių PLON. Komplikacijų nebuvo nustatyta nei procedūros metu, nei praėjus 9 mėnesiams po gydymo [44]. Guy ir bendraatoriai, atlikę eksperimentą naudodami sergantiems PLON mažų ir vidutinių dozių alotopinę genų terapiją, taip pat nustatė teigiamus gydymo rezultatus [45, 46]. Didelių dozių terapija taip pat turėtų būti tiriama [47, 48].

Gydymas kamieninėmis ląstelėmis

„The Stem Cell Ophthalmology Treatment Study“ (SCOTS) naudoja autologines kaulų čiulpų kamienines ląsteles regos nervo ir tinklainės ligoms gydyti. Pacientams, sergantiems PLON, kuriems buvo taikytas šis gydymo metodas, buvo stebėtas regos aštrumo pagerėjimas nuo rankos judesių matymo iki 20/200 ir nuo pirštų matymo iki 20/100, kartu stebėtas ir regos lauko padidėjimas bei nenustatyta rimtų gydymo komplikacijų [49]. Visgi, reikalingi tolimesni kamieninių ląstelių terapijos taikymo, sergant PLON, tyrimai.

IŠVADOS

PLON yra reta liga, apibūdinama kaip tinklainės ganglinių ląstelių degeneracija, kuriai būdingas abiejų akių regėjimo praradimas ir bloga prognozė. Liga pasireiškia esant mutacijoms mitochondrijose, taip pat įtakos turi ir įvairūs rizikos veiksniai. Kalbant apie PLON gydymą, siūloma taikyti įvairius gydymo metodus, tačiau, remiantis naujausiais tyrimais, buvo įrodyta, kad idebenonas, genų terapija ar ka-

mieninių ląstelių terapija galėtų būti taikomi efektyviam šios ligos gydymui, ir PLON nebebūtų įvardijama kaip nepagydoma liga.

Literatūra

1. Bi R, Logan I, Yao YG. Leber hereditary optic neuropathy: a mitochondrial disease unique in many ways. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 240: 309–36. https://doi.org/10.1007/164_2016_1
2. Jancic J, Samardzic J, Stojanovic S, Stojanovic A, Milanovic AM, Nikolic B, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: novel views and persisting challenges. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; 16: 927–35.
3. Dai Y, Wang C, Nie Z, Han J, Chen T, Zhao X, et al. Mutation analysis of Leber's hereditary optic neuropathy using a multi-gene panel. *Biomed Rep* 2018; 8: 51–8.
4. Lu Q, Guo Y, Yi J, Deng X, Yang Z, Yuan X, et al. Identification of an ND4 mutation in leber hereditary optic neuropathy. *Optom Vis Sci* 2017; 94: 1090–4. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001147>
5. Wallace DC, Lott MT. Leber hereditary optic neuropathy: exemplar of an mtDNA disease. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 240: 339–76. https://doi.org/10.1007/164_2017_2
6. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P, Kirkman MA, Korsten A, De Coe IF, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 158. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0158-9>
7. Jørstad ØK, Ødegaard EM, Heimdal KR, Kerty E, Heimdal KR, Kerty E. Leber hereditary optic neuropathy caused by a mitochondrial DNA 10663T>C point mutation and its response to idebenone treatment. *J Neuroophthalmol* 2018; 38: 129–31.
8. Majander A, Robson AG, João C, Holder GE, Chinnery PF, Moore AT, et al. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion* 2017; 36: 138–49. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.07.006>
9. González-Martín-Moro J, Castro-Rebollo M, Contreras I, Pérez-Sarriegui A. Subclinical thinning of macular ganglion cell layer in Leber optic neuropathy carriers. *Clin Exp Optom* 2018; 101: 406–11. <https://doi.org/10.1111/cxo.12634>
10. Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases. *Free Radic Biol Med* 2015; 88: 10–7. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.039>
11. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 333–9. <https://doi.org/10.1086/346066>
12. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, Saillard J, Magalhães PJ, Leroy D, et al. Prevalence and genetics of Leber hereditary optic neuropathy in the Danish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 1370–5. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18306>
13. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1165–76.
14. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 402–10. <https://doi.org/10.1111/aos.12515>
15. Orsaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2018; 38(4): 466–9. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000623>

16. Yu-Wai-Man P. Therapeutic approaches to inherited optic neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35: 578–86. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563574>
17. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, Klopstock T, et al. Quality of life in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3112–5. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3166>
18. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 495–8. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090040087038>
19. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye* 2014; 28: 521–37. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.37>
20. Peragallo JH, Newman NJ. Is there treatment for Leber hereditary optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26: 450–7. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000212>
21. Manickam AH, Michael MJ, Ramasamy S. Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 1087–92. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_358_17
22. La Morgia C, Carbonelli M, Barboni P, Sadun AA, Carelli V. Medical management of hereditary optic neuropathies. *Front Neurol* 2014; 5: 141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00141>
23. Saylor M, McLoon LK, Harrison AR, Lee MS. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 402–6. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.9>
24. Newman NJ, Biousse V, David R, Bhatti MT, Hamilton SR, Farris BK, et al. Prophylaxis for second eye involvement in Leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 407–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.058>
25. Thouin A, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Raised intraocular pressure as a potential risk factor for visual loss in Leber hereditary optic neuropathy. *PLoS ONE* 2013; 8: e63446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063446>
26. Pisano A, Preziuso C, Iommarini L, Perli E, Grazioli P, Campese AF, et al. Targeting estrogen receptor as preventive therapeutic strategy for Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 6921–31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv396>
27. Porcelli AM, Angelin A, Ghelli A, Mariani E, Martinuzzi A, Carelli V, et al. Respiratory complex I dysfunction due to mitochondrial DNA mutations shifts the voltage threshold for opening of the permeability transition pore toward resting levels. *J Biol Chem* 2009; 284: 2045–52. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807321200>
28. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 121–8. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.121>
29. Gueven N, Faldu D. Therapeutic strategies for Leber's hereditary optic neuropathy: a current update. *Intractable Rare Dis Res* 2013; 2: 130–5. <https://doi.org/10.5582/iridr.2013.v2.4.130>
30. Jaber S, Polster BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J Bioenerg Biomembr* 2015; 47: 111–8. <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9571-y>
31. Heitz FD, Erb M, Anklin C, et al. Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS ONE* 2012; 7: e45182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045182>
32. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 1992; 340: 368–9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91442-B](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91442-B)
33. Carelli V, Barboni P, Zacchini A, Mancini R, Monari L, Cevoli S, et al. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) with 14484/ND6 mutation in a North African patient. *J Neurol Sci* 1998; 160: 183–8. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00239-1)
34. Cortelli P, Montagna P, Pierangeli G, Lodi R, Barboni P, Liguori R, et al. Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study. *J Neurol Sci* 1997; 148: 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00311-5)
35. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000; 20: 166–70. <https://doi.org/10.1097/00041327-200020030-00006>
36. Barnils N, Mesa E, Muñoz S, Ferrer-Artola A, Arruga J. Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82: 377–80. <https://doi.org/10.4321/S0365-66912007000600012>
37. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: e18. <https://doi.org/10.1093/brain/awr180>
38. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: 2677–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awr170>
39. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller C, Bailie M, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013; 136: e230. <https://doi.org/10.1093/brain/awt279>
40. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2013; 33: 30–6. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318272c643>
41. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2017; 37: 371–81. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000570>
42. Iyer S. Novel therapeutic approaches for Leber's hereditary optic neuropathy. *Discov Med* 2013; 15: 141–9.
43. Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Shrader WD, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 2012; 69: 331–8. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2972>
44. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 517–23. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.017>
45. Guy J, Qi X, Pallotti F, Schon EA, Manfredi G, Carelli V, et al. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber he-

editary optic neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52: 534–42. <https://doi.org/10.1002/ana.10354>

46. Koilkonda RD, Yu H, Chou TH, Feuer WJ, Ruggeri M, Porciatti V, et al. Safety and effects of the vector for the Leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 409–20. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7630>
47. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Lechauve C, Ayache J, Ellouze S, Sahel JA, et al. Nuclear expression of mitochondrial ND4 leads to the protein assembling in complex I and prevents optic atrophy and visual loss. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2: 15003. <https://doi.org/10.1038/mtm.2015.3>
48. Wan X, Pei H, Zhao MJ, Yang S, Hu WK, He H, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for Leber's hereditary optic neuropathy. *Sci Rep* 2016; 6: 21587. <https://doi.org/10.1038/srep21587>
49. Guy J, Feuer WJ, Davis JL, Porciatti V, Gonzalez PJ, Koilkonda RD, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: low-and medium-dose visual results. *Ophthalmology* 2017; 124: 1621–34. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.016>

I. Povilaitytė, R. Liutkevičienė

TREATMENT OPTIONS FOR LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

Summary

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is the most common hereditary optical neuropathy caused by primary mutations in mitochondrial DNA. LHON manifests as optic nerve atrophy and loss of central vision. In about 70% of LHON cases three major mutations in mitochondrial DNA: 11778G>A/ND4, 3460G>A/ND1 and 14484T>C/ND6 are detected. Literature also describes more than 18 novel mtDNA mutations associated with LHON and the dysfunction of mitochondrial electron transport chains. Due to this dysfunction, ATP synthesis decreases and the level of oxidative stress in ganglion cells of the retina increases, which leads to cell degeneration and apoptosis.

In this article, we review the main manifestations of Leber hereditary optic neuropathy and its treatment options.

Keywords: Leber hereditary optic neuropathy, treatment options, treatment modalities.

Gauta:
2018 11 27

Priimta spaudai:
2018 12 13