

Κληρονομική Οπτική Νευροπάθεια του Leber

Ν. Πλασταράς, Δ. Αλμαλιώτης, Σ. Αλμπανίδου, Η. Νάκος, Θ. Χατζημπαλής, Β. Καραμπατάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

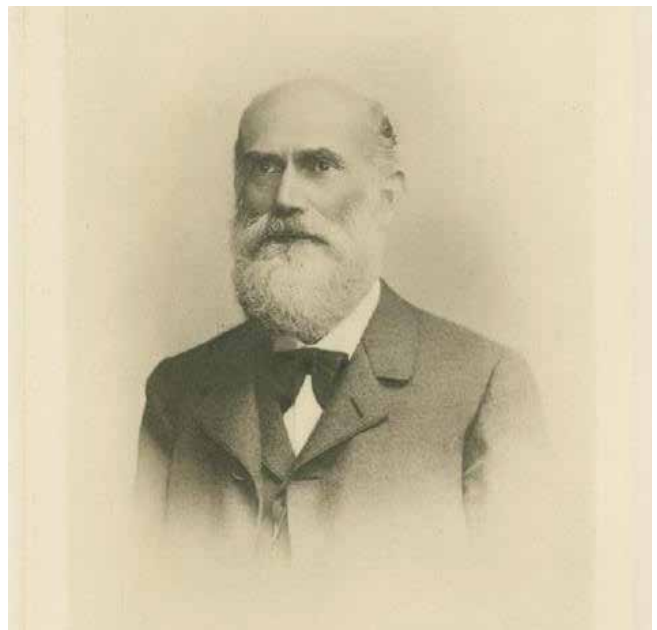
Η Κληρονομική Οπτική Νευροπάθεια του Leber (KONL) είναι μία ασθένεια που οδηγεί σε αμφοτερόπλευρη απώλεια της κεντρικής όρασης. Η οπτική οξύτητα μειώνεται σε 6/60 ή λιγότερο, με τον ασθενή να παραμένει ουσιαστικά τυφλός στις περισσότερες περιπτώσεις. Κληρονομείται από τη μητέρα στους απογόνους της, μέσω μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA. Αυτές οι μεταλλάξεις σχετίζονται με το Σύμπλοκο I της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης και οδηγούν στη διαταραχή της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδή, των οποίων οι νευράξονες δημιουργούν το οπτικό νεύρο. Έτσι επέρχεται ατροφία του οπτικού νεύρου και τύφλωση. Όμως μόνο ορισμένο ποσοστό των φορέων, κυρίως αυτοί που είναι άνδρες, εκδηλώνει KONL. Η ιδιαιτερότητα αυτή υποδεικνύει έναν πιο σύνθετο μηχανισμό εκδήλωσης της KONL που ακόμα και σήμερα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οριστική θεραπεία για την KONL δεν υπάρχει. Αναδυόμενες θεραπείες όπως η φαρμακευτική ουσία ιδεβενόνη και η γονιδιακή θεραπεία βρίσκονται υπό μελέτη και τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Λέξεις-Κλειδιά: Κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber, οπτικό νεύρο, μιτοχονδριακές μεταλλάξεις, Οξειδωτική Φωσφορυλίωση, γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς, ιδεβενόνη, γονιδιακή θεραπεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κληρονομική Οπτική Νευροπάθεια του Leber (KONL, Leber Hereditary Optic Neuropathy) αποτελεί μία καταστροφική νόσο που οδηγεί σε αμφοτερόπλευρη τύφλωση. Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως ξεχωριστή κλινική οντότητα το 1871, από τον Γερμανό Οφθαλμίατρο Theodore Leber Εικ 1.¹ Χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν το πρότυπο μητρικής κληρονομικότητας, η αυξημένη συχνότητα της νόσου στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και η σχεδόν αποκλειστική εμπλοκή του οπτικού νεύρου.

Αργότερα διαπιστώθηκε ότι το ιδιαίτερο πρότυπο κληρονομικότητας της νόσου οφείλεται σε μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA). Συγκεκριμένα πάνω από το 90% των νοσούντων φέρει μία από τις τρεις σημειακές μεταλλάξεις G3460A, G11778A ή T14484C.² Στους υπόλοιπους ασθενείς με KONL μπορεί να υπάρχει κάποια άλλη από τις σπάνιες αναγνωρισμένες μεταλλάξεις³ ή να μην ανευρίσκεται καμία μετάλλαξη, ιδιαίτερα επί απουσίας οικογενειακού ιστορικού.^{4,5}



Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Corresponding author: N. Plastaras
e-mail: nikosplast@gmail.com

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε μία μετα-ανάλυση πέντε επιδημιολογικών ευρωπαϊκών μελετών ο επιπολασμός την KONL βρέθηκε 1 στους 45.000, επισημαίνεται όμως η ανάγκη για περισσότερα και πιο αξιόπιστα πρωτογενή επιδημιολογικά δεδομένα.⁶ Η συνθηθέστερη ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι μεταξύ 15-30 ετών. Το 95% των ασθενών με KONL θα εμφανίσει συμπτώματα μέχρι την ηλικία των 50,⁷ αλλά η διάγνωση της KONL δεν θα πρέπει να αποκλείεται σε μεγαλύτερες ηλικίες καθώς έχουν αναφερθεί σχετικά περιστατικά.⁸⁻¹⁰

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι, περίπου μόνο το 50% των ανδρών και το 10% των γυναικών που φέρουν μία από τις τρεις κύριες μεταλλάξεις εκδηλώνουν τελικά οπτική νευροπάθεια. Αυτή η μη αμφίδρομη σχέση μεταξύ γονοτύπου-φαινοτύπου (αν κάποιος φέρει μία από τις τρεις κύριες mtDNA μεταλλάξεις δεν θα εκδηλώσει απαραίτητα KONL) σε συνδυασμό με την μη αναμενόμενη, βάσει του προτύπου της μιτοχονδριακής κληρονομικότητας, «προτίμηση» των ανδρών έναντι των γυναικών οδηγεί στο συμπέρασμα πως κι άλλοι παράγοντες γενετικοί και περιβαλλοντικοί υπεισέρχονται στην εκδήλωση της KONL.

Στους γενετικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται τόσο αυτοί που αφορούν το ίδιο το mtDNA όσο κι αυτοί που αφορούν το DNA του πυρήνα του κυττάρου. Κάθε κύτταρο περιέχει 100-100.000 μιτοχόνδρια, ανάλογα με τις ενεργειακές του απαιτήσεις, και καθ' ένα από αυτά τα μιτοχόνδρια περιέχει 2-10 αντίγραφα mtDNA. Έτσι σε κάθε κύτταρο ο αριθμός των συνολικών αντιγράφων mtDNA είναι αρκετά υψηλός (σε αντιδιαστολή με το DNA του πυρήνα). Ως αποτέλεσμα μπορεί να υπάρχει ομοπλασμία (δηλαδή όλα τα μιτοχόνδρια φέρουν το μεταλλαγμένο mtDNA) ή ετεροπλασμία (δηλαδή κάποια μιτοχόνδρια φέρουν το μεταλλαγμένο και κάποια το φυσιολογικό mtDNA) για το μεταλλαγμένο mtDNA της KONL. Έχει υπολογιστεί ότι ο φαινοτυπικός ουδός για την έκφραση της KONL σε φορέα που βρίσκεται σε ετεροπλασμία είναι 60%,¹¹ δηλαδή το 60% των αντιγράφων του mtDNA θα πρέπει να είναι μεταλλαγμένα. Παρ' όλα αυτά μόνο το 10-15% των ασθενών με KONL βρίσκονται σε ετεροπλασμία.¹²

Ένας ακόμα παράγοντας του mtDNA που σχετίζεται με τη νόσο είναι η απλοομάδα. Κάθε απλοομάδα είναι ένα σύνολο σταθερών πολυμορφισμών που συσσωρεύτηκαν τα τελευταία 130.000-170.000 χρόνια και αντανakλούν την εξέλιξη του mtDNA.¹³ Αυξημένη συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της μετάλλαξης G11778A και της απλοομάδας J¹⁴ (συγκεκριμένα της J1c και J2b¹⁵) και της T14484C με την απλοομάδα J.^{14,15} Αυξημένη είναι επίσης και η εκδήλωση της KONL σε άτομα που φέρουν

την μετάλλαξη G11778A και ανήκουν στην απλοομάδα J2, σε άτομα που φέρουν την μετάλλαξη T14484C και ανήκουν στην απλοομάδα J1 καθώς και σε άτομα που φέρουν την μετάλλαξη G3460A και ανήκουν στην απλοομάδα K. Μειωμένη είναι η εκδήλωση της KONL σε άτομα που φέρουν την μετάλλαξη G11778A και ανήκουν στην απλοομάδα H.¹⁶ Επίσης έχει βρεθεί συσχέτιση της απλοομάδας B και της G11778A σε Ασιατικούς πληθυσμούς,¹⁷ παρόλο που παλαιότερη μελέτη δεν είχε βρει τέτοιου είδους συσχετίσεις.¹⁸

Σ' ότι αφορά το πυρηνικό DNA, έχει προταθεί η ύπαρξη ενός υποθετικού γονιδίου που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X. Ένα τέτοιο γονίδιο, το οποίο αλληλεπιδρά με τις μεταλλάξεις του mtDNA, θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την «προτίμηση» της KONL στους άντρες έναντι των γυναικών. Συγκεκριμένοι απλότυποι στην περιοχή Xp21-Xq21 έχουν συσχετιστεί με >35 φορές αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης KONL σε άνδρες που φέρουν μία από τις μεταλλάξεις G11778A ή T14484C.¹⁹ Επίσης σε μία άλλη μελέτη έχει βρεθεί αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης KONL για απλότυπους στην περιοχή Xq25-27,2 σε ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη G11778A και ανήκουν στην απλοομάδα J.²⁰ Μέχρι σήμερα όμως δεν έχει βρεθεί αυτό το υποθετικό γονίδιο. Επιπρόσθετα δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη αυτού του γονιδίου σε κάποιο άλλο χρωμόσωμα.

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το βαρύ κάπνισμα και με ασθενέστερη συσχέτιση η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, ειδικά σε άτομα που χάνουν την όρασή τους σε μεγαλύτερη ηλικία. Γι' αυτό συνιστάται στους φορείς των μεταλλάξεων της KONL να μην καπνίζουν και να μετριάσουν την κατανάλωση αλκοόλ.²¹

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι τρεις κύριες μεταλλάξεις της KONL, G11778A, G3460A και T14484C, αφορούν αντικαταστάσεις βάσεων στο mtDNA στα γονίδια ND4, ND1 και ND6 αντίστοιχα, οι οποίες οδηγούν με την σειρά τους στην αντικατάσταση συντηρημένων αμινοξέων στις πρωτεΐνες που κωδικοποιούν αυτά τα γονίδια. Αυτές οι πρωτεΐνες αποτελούν μέρη του Συμπλόκου I (δεϋδρογονάση NADH) της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης και η αλλαγή στην πρωτοταγή δομή σε οποιαδήποτε από αυτές, ως αποτέλεσμα των παραπάνω μεταλλάξεων, συνεπάγεται δυσλειτουργία του Συμπλόκου I, η οποία με τη σειρά της έχει επίπτωση στο ρυθμό της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης και της σύνθεσης ATP.²²

Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (Retinal

ganglion Cells, RGCs) είναι τα κύτταρα που προσβάλλονται σχεδόν κατά αποκλειστικότητα στην KONL, ενώ οι φωτοϋποδοχείς και το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς παραμένουν ανέπαφα. Ο θάνατος σημαντικού ποσοστού των RGCs αποτελεί την αιτία ατροφίας του οπτικού νεύρου που παρατηρείται στην KONL. Φαντάζει λοιπόν λογική η εξήγηση, ότι η αδυναμία ανταπόκρισης της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης στις ενεργειακές ανάγκες των RGCs είναι αυτή που επιφέρει τον θάνατό τους. Κάτι τέτοιο όμως δεν υποστηρίζεται από τα σχετικά ερευνητικά δεδομένα.²³ Επιπλέον άλλα κύτταρα που εμπλέκονται στην όραση, όπως οι φωτοϋποδοχείς έχουν μεγαλύτερες ενεργειακές απαιτήσεις,²⁴ αλλά δεν επηρεάζονται σε ασθενείς με KONL. Ίσως να μην είναι η σύνθεση ATP η αποστολή που τα μιτοχόνδρια αδυνατούν να εκπληρώσουν στα RGCs, παρά η διατήρηση του λόγου $[NAD^+]/[NADH]$ που είναι σημαντική για πολλές κυτταρικές λειτουργίες.²⁵

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της KONL αποτελεί και συνεχίζει να αποτελεί, σε μεγάλο βαθμό, μυστήριο. Τη διαλεύκανσή του δυσχεραίνει η δυσπρόσιτη θέση των RGCs και η απουσία αξιόπιστου πειραματικού μοντέλου της KONL στα ζώα.²⁶ Πλέον όμως είναι ευρέως αποδεκτό ότι η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) από το δυσλειτουργικό Σύμπλοκο I επάγει την απόπτωση των RGCs. Το ερώτημα που παραμένει, όμως, είναι γιατί τα μόνα κύτταρα που επηρεάζονται είναι τα RGCs. Η απάντηση, με βάση τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα, μπορεί να βρισκεται σε έναν από τους παρακάτω μηχανισμούς: 1) Η δημιουργία ελεύθερων ριζών από το φως που προσπίπτει στον αμφιβληστροειδή σε συνδυασμό με την ήδη αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών μπορεί να βλάπτει τα κύτταρα του Müller, τα οποία ρυθμίζουν την ομοιόσταση των RGCs. 2) Τα RGCs γενικά οδηγούνται στο θάνατο από τα χαμηλά επίπεδα γλουταμικού, οπότε η επηρεασμένη πρόσληψη γλουταμικού που παρατηρείται σε κύτταρα πειραματικών μοντέλων της KONL, μπορεί να είναι ένας ακόμη λόγος που επάγει την απόπτωση των RGCs. 3) Το αρχικό τμήμα των νευραξόνων των RGCs, το οποίο βρίσκεται πριν από το ηθμοειδές πέταλο του σκληρού χιτώνα, είναι αμύελο, ενώ αυτό το οποίο βρίσκεται μετά το ηθμοειδές πέταλο είναι εμμύελο. Το αμύελο τμήμα πριν το ηθμοειδές πέταλο περιέχει περισσότερα μιτοχόνδρια σε σχέση με το εμμύελο τμήμα μετά από αυτό, ώστε να μπορούν να υποστηριχτούν οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις της νευρωνικής μεταφοράς σε αυτό το κομμάτι (λόγω της απουσίας μυέλινης). Αυτή η διαφορά της συγκέντρωσης των μιτοχονδρίων εκατέρωθεν του ηθμοειδούς πετάλου φαίνεται πως συντηρείται από μία δυναμική διεργασία που εμπλέκει την αρχιτεκτονική

του κυτταροσκελετού. Η διαταραχή αυτής της αρχιτεκτονικής μπορεί να επιδεινώσει ακόμα κι ένα μικρό μιτοχονδριακό ενεργειακό έλλειμμα προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο που επισπεύδει τον θάνατο των RGCs.²⁷

Και σε άλλες ασθένειες, όπως η αυτοσωμική επικρατητική οπτική ατροφία (Dominant Optic Atrophy), η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, διαφορετικής αιτιολογίας σε αυτή την περίπτωση, βλάπτει πάλι τα RGCs. Αυτό το γεγονός καταδεικνύει την ευαισθησία των RGCs στην δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.²⁸

Σχετικά με τις απλοομάδες που συζητήθηκαν στην ενότητα «Επιδημιολογία», ορισμένες από αυτές (H, J & K) φέρουν στον απλότυπό τους μεταλλάξεις στο γονίδιο MT-CYB που κωδικοποιεί το κυτόχρωμα b, τη μόνη υπομονάδα του Συμπλόκου III της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης που κωδικοποιείται από το mtDNA. Οι μεταλλάξεις αυτές συνεπάγονται αντικατάσταση αμινοξέων που επιφέρουν επιπτώσεις στην λειτουργία του Συμπλόκου III και κατ' επέκταση περαιτέρω δυσλειτουργία του μηχανισμού της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης.¹⁵

Σ' ότι αφορά την προτίμηση της KONL προς τους άρρενες, αξιολογικά αποτελέσματα έχει επιφέρει η μελέτη της επίδρασης των γυναικείων ορμονών στην εκδήλωση της νόσου. Τα μιτοχόνδρια των RGCs εκφράζουν του οιστρογονικούς υποδοχείς ERβ και η χορήγηση φυτοοιστρογόνων τα οποία έχουν υψηλή συγγένεια για τον ERβ, σε κύτταρα που έφεραν mtDNA με την μετάλλαξη G11778A, βελτίωσε τη βιωσιμότητα των κυττάρων μειώνοντας την απόπτωσή τους, ενισχύοντας τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και περιορίζοντας την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Τέτοιες ουσίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν στον μέλλον προφυλακτική αγωγή σε φορείς των μεταλλάξεων της KONL με σκοπό την καθυστέρηση ή και την αποτροπή εμφάνισης της νόσου.²⁹

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η συνήθης ηλικία εκδήλωσης της KONL είναι μεταξύ 15-30 ετών. Γενικά στους περισσότερους φορείς στους οποίους πρόκειται να εκδηλωθεί η νόσος, αυτό συμβαίνει μέχρι την ηλικία των 50 ετών,⁷ αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εκδήλωσης KONL και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η διαταραχή στη χρωματική αντίληψη μπορεί να αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα.³⁰ Κατά την οξεία φάση της νόσου, το αρχικό σύμπτωμα είναι θόλωση ή συννέφιασμα της όρασης στον έναν οφθαλμό. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να υπάρχει πόνος γύρω από τον οφθαλμό, συνηθέστερα κατά την οφθαλμοκίνηση. Στο συντριπτικό ποσοστό των περιπτώσεων επηρεάζεται η



Εικόνα 2: Οξεία φάση

όραση και στον δεύτερο οφθαλμό, ταυτόχρονα (25%) ή συχνότερα στη συνέχεια (75%). Κατά μέσο όρο ο δεύτερος οφθαλμός προσβάλλεται 6-8 εβδομάδες μετά τον πρώτο. Η οπτική οξύτητα φτάνει στο χαμηλότερο σημείο, κατά μέσο όρο, 8-16 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε 6/60 μέχρι μέτρηση δακτύλων. Τότε έχει εγκατασταθεί κεντρικό οπτικό σκότωμα που μεταβαίνει απότομα στην καλύτερα διατηρημένη περιφερική όραση.³¹

Στην οξεία φάση η βυθοσκόπηση μπορεί να δείχνει φυσιολογικά ευρήματα στο 20% των ασθενών. Στους υπόλοιπους παρατηρείται περιθηλαία μικροαγγειοπάθεια με ελικοειδή και τηλεαγγειεκτασικά αγγεία, οιδηματώδης οπτική θηλή (Εικ. 2) και απουσία διαρροών από την οπτική θηλή και τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδή κατά την φθορίζουσα αγγειογραφία. Το τελευταίο διαχωρίζει την KONL από άλλες παθήσεις με οίδημα οπτικής θηλής φλεγμονώδους αιτιολογίας.³²

Καθώς το οπτικό νεύρο συνεχίζει να εκφυλίζεται, η KONL μεταπίπτει στην χρόνια φάση και η ατροφία του οπτικού νεύρου εγκαθίσταται (εικ. 2). Υπάρχει όμως πιθανότητα ανάκαμψης της όρασης, έως και αρκετά έτη μετά την έναρξη της νόσου, η οποία εξαρτάται από τη μετάλλαξη που φέρει ο ασθενής. Συγκεκριμένα η μετάλλαξη T14484C σχετίζεται με τη μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης και την καλύτερη τελική οπτική οξύτητα, η G3460A έχει ενδιάμεση πρόγνωση και η G11778A έχει τη χειρότερη πρόγνωση με την πιθανότητα βελτίωσης να είναι πολύ μικρή.³³ Επίσης η έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία, μικρότερη των 20 ετών, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα βελτίωσης της τελικής όρασης.^{31,34}

Στους περισσότερους ασθενείς η διαταραχή της όρασης αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της KONL, σε κάποιους όμως παρατηρούνται επιπλέον καρδιακές αρρυθμίες και νευρολογικά συμπτώματα όπως τρόμος, παράλυση περιφερικού τύπου και διαταραχές κινητι-

κότητας. Επίσης υπάρχουν τα σύνδρομα “LHON plus” όπου οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές νευρολογικές διαταραχές όπως αταξία, δυστονία και εγκεφαλοπάθεια νεανικής έναρξης (juvenile onset encephalopathy), επιπλέον της ατροφίας του οπτικού νεύρου.³⁵

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση θα βασιστεί αρχικά στην ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού, στα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης και της οφθαλμοσκόπησης και στην προσβολή και των δύο οφθαλμών. Τελικά θα επιβεβαιωθεί με την ανεύρεση μίας εκ των μεταλλάξεων της KONL στο mtDNA, μέσω της γενετικής εξέτασης δείγματος αίματος.²⁸ Η διάγνωση της KONL δεν θα πρέπει να αποκλείεται σε ασθενείς άνω των 50 ετών με αμφοτερόπλευρη ατροφία του οπτικού νεύρου, καθώς έχουν αναφερθεί τέτοια σπάνια περιστατικά.⁸⁻¹⁰ Επίσης δεν θα πρέπει να αποκλείεται επί απουσίας οφθαλμοσκοπικών ευρημάτων, ακόμα και κατά την οξεία φάση, αφού όπως προαναφέρθηκε τα ευρήματα της οφθαλμοσκόπησης είναι φυσιολογικά σε ένα ποσοστό των ασθενών με KONL.³² Η συνεχώς εξελισσόμενη τεχνολογία OCT (Optical Coherence Tomography) μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της KONL ήταν και συνεχίζει να παραμένει σε μεγάλο βαθμό υποστηρικτική. Η πρόοδος, όμως, που σημειώθηκε τις τελευταίες τρεις δεκαετίες στην κατανόηση της KONL συντέλεσε στην ανάπτυξη νέων θεραπειών οι οποίες βρίσκονται υπό μελέτη με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η ιδεβονόνη είναι ένα συνθετικό ανάλογο του συνενζύμου Q10 που δρα ως περισυλλέκτης ηλεκτρονίων από τις ελεύθερες ρίζες, τα οποία μεταφέρει απευθείας στο Σύμπλοκο III της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων της Οξειδωτικής Φωσφορυλίωσης, παρακάμπτοντας το Σύμπλοκο I που δυσλειτουργεί σε ασθενείς με KONL. Έτσι μειώνει τον αριθμό των ελεύθερων ριζών μέσα στο κύτταρο και αυξάνει την παραγωγή ATP.³⁶ Τα αποτελέσματα από μελέτες περιστατικών και προκαταρκτικές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της ιδεβονόνης.³⁷ Συγκεκριμένα στην πιο μεγάλη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί, μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ιδεβονόνης φάνηκε

ότι οι ασθενείς με την μεγαλύτερη ασυμφωνία στην οπτική οξύτητα μεταξύ των δύο οφθαλμών είναι αυτοί που ωφελούνται περισσότερο από την θεραπεία με ιδεβενόνη. Ακόμα περισσότερο ωφελούνται αυτοί που φέρουν την μετάλλαξη G11778A ή G3460A, παρά την T14484C· η τελευταία συνδέεται ούτως ή άλλως με υψηλότερα ποσοστά αυτόματης βελτίωσης της όρασης. Αναφορικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, αυτή τεκμηριώθηκε αφού σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.³⁸ Επιπροσθέτως στους ασθενείς της ίδιας μελέτης η δυσχρωματοψία φάνηκε να μετριαζεται στους ασθενείς που λάμβαναν ιδεβενόνη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, κυρίως στη διάκριση μπλε-κίτρινου χρώματος. Η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε και πάλι στους ασθενείς με ασυμφωνία στην οπτική οξύτητα μεταξύ των δύο οφθαλμών.³⁰ Η επανεξέταση του 70% των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη, κατά μέσο όρο 30 μήνες μετά το τέλος της, έδειξε πως τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με ιδεβενόνη διατηρήθηκαν, παρά το ότι η θεραπεία διήρκησε 6 μήνες και μετά διακόπηκε.³⁹ Η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και η συνέχιση της για διάστημα >6 μηνών φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα.⁴⁰

Η ιδεβενόνη έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (εμπορική ονομασία Raxone®) υπό τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων» λόγω της δυσκολίας υλοποίησης μελετών που οφείλεται στη σπανιότητα της KONL. Το Μάρτιο του 2016 πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία συνάντηση ειδικών σε μία προσπάθεια να τεθούν οι κατευθυντήριες γραμμές στην διαχείριση και θεραπεία της KONL, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σύμφωνα με τις προτεινόμενες οδηγίες συνιστάται η χορήγηση 900mg/ημερησίως ιδεβενόνης σε τρεις δόσεις, με έναρξη το συντομότερο δυνατό από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, στους ασθενείς που βρίσκονται στην οξεία φάση της KONL (<1 έτος από την έναρξη των συμπτωμάτων). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για 1 έτος μετά τη σταθεροποίηση της βελτίωσης του ασθενούς. Για τους ασθενείς που βρίσκονται στη χρόνια φάση της νόσου (>1 έτος από την έναρξη των συμπτωμάτων) δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν την θεραπεία με ιδεβενόνη. Ειδικά για αυτούς με >5 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα. Γενικά επισημαίνεται η ανάγκη για περισσότερες μελέτες που θα τεκμηριώσουν επαρκώς τη θεραπευτική χρήση της ιδεβενόνης και θα βελτιώσουν την διαχείριση

των ασθενών με KONL.⁴¹

Μια διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση είναι αυτή της γονιδιακής θεραπείας. Υπάρχουν δύο είδη γονιδιακής θεραπείας για ασθενείς που προκαλούνται από μιτοχονδριακές μεταλλάξεις: η άμεση και η έμμεση. Στην άμεση το φυσιολογικό mtDNA μεταφέρεται απευθείας μέσα στη θεμέλια ουσία των μιτοχονδρίων. Στην έμμεση το φυσιολογικό γονίδιο μεταφέρεται στον πυρήνα μέσω ενός ιικού φορέα. Επειτα η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, καθώς φέρει μία ειδική για αυτόν τον σκοπό αλληλουχία.⁴²

Τα πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε κύτταρα και πειραματόζωα δείχνουν πως και οι δύο τρόποι είναι ενδεχομένως εφικτοί και στον άνθρωπο.⁴² Μέχρι σήμερα όμως μόνο η έμμεση γονιδιακή θεραπεία για την KONL έχει δοκιμαστεί σε ανθρώπους. Στην πρώτη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους με τη χρήση του φορέα rAAV2-ND4, σε 6 από τους 9 ασθενείς, στου οποίους χορηγήθηκε μία δόση του φορέα μέσω ενδοϋαλοειδικής ένεσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που να σχετίζεται με την χορήγηση του φορέα κατά τους 9 μήνες που διήρκησε η μελέτη⁴³ και κατά την τρίτη συνέχιση της παρακολούθησής τους.⁴⁴ Μία άλλη μελέτη έδειξε επίσης πως η χρήση του φορέα AAV2-P1ND4-v2 είναι ασφαλής και είχε θετικά αποτελέσματα σε 2 από τους 5 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, με διάστημα παρακολούθησής τους 6 μήνες.⁴⁵ Σε μία τρίτη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο φορέας GS010, στους ασθενείς στους οποίους είχε παρέλθει διάστημα <2 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την χορήγηση της θεραπείας παρατηρήθηκε βελτίωση στην οπτική τους οξύτητα.⁴⁶ Πιο μεγάλες μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της γονιδιακής θεραπείας που ίσως οδηγήσει στην έγκρισή της για ευρεία χρήση στους ασθενείς με KONL.

Τέλος μία νέα στρατηγική που δεν αποτελεί τόσο θεραπεία όσο αποτροπή της εμφάνισης των μιτοχονδριακών ασθενειών στους απογόνους φορέων, είναι η θεραπεία αντικατάστασης μιτοχονδρίων (Mitochondrial Replacement Therapy). Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την μεταφορά του πυρηνικού υλικού του ζυγωτού δότη σε ένα νέο ζυγωτό που φέρει μιτοχόνδρια με φυσιολογικό mtDNA από το οποίο έχει προηγουμένως αφαιρεθεί ο πυρήνας. Έχει γεννηθεί ανθρώπινο νεογνό μέσω αυτής της μεθόδου και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μιτοχονδριακές ασθένειες όπως η KONL, αν και εγείρονται ηθικά ζητήματα σχετικά με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου.²⁶

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Αν και με μια πρώτη ματιά φαίνεται ότι πρόκειται για μία μονοπαραγοντική νόσο, η KONL είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων, γενετικών και περιβαλλοντικών, με όχι εντελώς ξεκάθαρο τρόπο. Η μετάλλαξη στο mtDNA αποτελεί αναγκαία αλλά όχι κι επαρκή συνθήκη για την εκδήλωση της KONL, όπως καταδεικνύεται από την εκδήλωση της νόσου σε περιορισμένο ποσοστό των φορέων. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου δεν έχουν εξιχνιαστεί πλήρως, αλλά παρά την σπανιότητα της και τις εγγενείς δυσκολίες στη μελέτη της, έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στην κατανόησή τους. Αυτή η πρόοδος αποτυπώνεται και στις θεραπείες οι οποίες βρίσκονται υπό μελέτη. Τα αποτελέσματα για κάποιες από αυτές είναι θετικά και ενθαρρυντικά για το μέλλον.

LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

N. Plastaras, D. Almaliotis, S. Almpnidou, H. Nakos, T. Chatzibalas, V. Karamatakis

Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki

ABSTRACT

Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) is a disease which leads to bilateral central vision loss. Visual acuity deteriorates to 6/60 or less and the patient ends up essentially blind in most cases. It has a maternal pattern of inheritance, due to its association with mtDNA mutations. These mutations relate to Complex I of the electron transport chain of Oxidative Phosphorylation, causing its dysfunction. This results in the destruction of retinal ganglion cells, whose axons form the optic nerve. The consequences of this are optic atrophy and blindness. But only a percentage of mutation carriers, mostly men, develop LHON. This characteristic points towards a more complicated mechanism of disease development that is not fully understood until now. There is no definite treatment for LHON. Emerging therapies, like the drug idebenone and gene therapy, are under study with encouraging prospective.

Key words: Leber Hereditary optic neuropathy, optic nerve, mtDNA mutations, Oxidative Phosphorylation, retinal ganglion cells, idebenone, gene therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leber T. Ueber hereditaere und congenital angelegte sehnervenleiden. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1871; 17:249-291.
2. Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. Am J Hum Genet 1996; 59(2):481-485.
3. Brown MD, Wallace DC. Spectrum of mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. Clin Neurosci 1994; 2(2):138-145.
4. Taylor RW, Jobling MS, Turnbull DM, Chinnery PF. Frequency of rare mitochondrial DNA mutations in patients with suspected Leber's hereditary optic neuropathy. J Med Genet 2003; 40(7):e85.
5. Fauser S, Luberichs J, Besch D, Leo-Kottler B. Sequence analysis of the complete mitochondrial genome in patients with Leber's hereditary optic neuropathy lacking the three most common pathogenic DNA mutations. Biochem Biophys Res Commun 2002; 295(2):342-347.
6. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. Eur J Ophthalmol 2012; 22(3):461-465.
7. Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF, Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. J Med Genet 2002; 39(3):162-169.
8. Yu-Wai-Man P, Bateman DE, Hudson G, Griffiths PG, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy presenting in a 75-year-old man. J Neuroophthalmol 2008; 28(2):155.
9. Dagi LR, Rizzo JF, Cestari DM. Leber Hereditary Optic Neuropathy in an Octogenarian. J Neuroophthalmol 2008; 28(2):156.
10. Decanini-Mancera A, Harrison AR, Lee MS. Another Case of Leber Hereditary Optic Neuropathy in an Octogenarian. J Neuroophthalmol 2009; 29(2):159-160.
11. Chinnery PF, Andrews RM, Turnbull DM, Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial DNA mutation? Am J Med Genet 2001; 98(3):235-243.
12. Smith KH, Johns DR, Heher KL, Miller NR. Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) 1993; 111(11):1486-1490.
13. Wallace DC. Mitochondrial DNA Variation in Human Radiation and Disease. Cell 2015; 163(1):33-38.
14. Yu-Wai-Man P, Howell N, Mackey DA, et al.

Mitochondrial DNA haplogroup distribution within Leber hereditary optic neuropathy pedigrees. *J Med Genet* 2004; 41(4):e41.

15. Carelli V, Achilli A, Valentino ML, et al. Haplogroup Effects and Recombination of Mitochondrial DNA: Novel Clues from the Analysis of Leber Hereditary Optic Neuropathy Pedigrees 2006; 78(April):564-574.

16. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, et al. Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy Is Affected by the Mitochondrial DNA-Haplogroup Background. *Am J Hum Genet* 2007; 81(2):228-233.

17. Kaewsutthi S, Phasukkijwatana N, Joyjinda Y, et al. Mitochondrial Haplogroup Background May Influence Southeast Asian G11778A Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7):4742.

18. Tharaphan P, Chuenkongkaew WL, Luangtrakool K, et al. Mitochondrial DNA Haplogroup Distribution in Pedigrees of Southeast Asian G11778A Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2006; 26(4):264-267.

19. Hudson G, Keers S, Man PYW, et al. Identification of an X-Chromosomal Locus and Haplotype Modulating the Phenotype of a Mitochondrial DNA Disorder. *Am J Hum Genet* 2005; 77(6):1086-1091.

20. Shankar SP, Fingert JH, Carelli V, et al. Evidence for a Novel X-Linked Modifier Locus for Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmic Genet* 2008; 29(1):17-24.

21. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009; 132(Pt 9):2317-2326.

22. Manickam AH, Michael MJ, Ramasamy S. Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(11):1087-1092.

23. Mroczek-Tońska K, Kisiel B, Piechota J, Bartnik E. Leber hereditary optic neuropathy--a disease with a known molecular basis but a mysterious mechanism of pathology. *J Appl Genet* 2003; 44(4):529-538.

24. Lowry OH, Roberts NR, Lewis C. The quantitative histochemistry of the retina. *J Biol Chem* 1956; 220(2):879-892.

25. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: how do mitochondrial DNA mutations cause degeneration of the optic nerve? *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29(2):165-173.

26. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: Bridging the translational gap. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(5):403-409.

27. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797(6-7):1119-1123.

28. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009; 46(3):145-158.

29. Pisano A, Preziuso C, Iommarini L, et al. Targeting estrogen receptor β as preventive therapeutic strategy for Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet* 2015; 24(24):6921-6931.

30. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(1):30-36.

31. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Costa J Da, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1995; 118(2):319-337.

32. Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32(2):81-87.

33. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(2):81-114.

34. Hung H-L, Kao L-Y, Huang C-C. Clinical Features of Leber's Hereditary Optic Neuropathy with the 11778 Mitochondrial DNA Mutation in Taiwanese Patients. *Chang Gung Med J* 2002; 26(6):41-47.

35. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015; 9(3):1165-1176.

36. Haefeli RH, Erb M, Gemperli AC, et al. NQo1-dependent redox cycling of idebenone: Effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS One* 2011; 6(3).

37. Sabet-Peyman EJ, Khaderi KR, Sadun AA. Is Leber Hereditary Optic Neuropathy Treatable? Encouraging Results With Idebenone in Both Prospective and Retrospective Trials and An Illustrative Case. *J Neuroophthalmol* 2012; 32(1):54-57.

38. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134(9):2677-2686.

39. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013; 136(2):e230.

40. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Idebenone Treatment In Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Brain* 2011; 134(9):e188.

41. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2017; 37(4):371-381.

42. Iyer S. Novel therapeutic approaches for Leber's hereditary optic neuropathy. *Discov Med* 2013; 15(82):141-149.

43. Wan X, Pei H, Zhao M-J, et al. Efficacy and Safety of rAAV2-ND4 Treatment for Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Sci Rep* 2016; 6(1):21587.

44. Yang S, Ma S, Wan X, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *EBioMedicine* 2016; 10:258-268.
45. Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2016; 123(3):558-570.
46. Zhang Y, Tian Z, Yuan J, et al. The Progress of Gene Therapy for Leber's Optic Hereditary Neuropathy. *Curr Gene Ther* 2017; 17(4):320-326.