

# Características clínicas y tratamiento de la neuropatía óptica hereditaria de Leber, ¿la terapia genética es el futuro?

María A. Pacheco<sup>a</sup>, María Cabarcas S.<sup>b</sup>, Fernando Godin<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Oftalmología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.*

<sup>b</sup> *Departamento de Oftalmología, Carriazo Eye Clinic, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.*

<sup>c</sup> *Grupo de Investigación Salud Visual y Ocular Unbosque, Departamento de Oftalmología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.*

**Recibido:** 12 de enero de 2022.

**Aprobado** 17 de enero de 2022.

## **Autor corresponsal**

Dr. Fernando Godin

Residente de oftalmología, IV año.

Grupo de investigación Salud Visual y Ocular

Universidad El Bosque

Calle 127c #6A-55

(111201) Bogotá, Colombia.

+57 3145543217

ophthalmoco@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSN 2718-7446)

2022; 15(1): e4-e12.

## **Resumen**

La neuropatía óptica hereditaria de Leber es un trastorno que se caracteriza por la pérdida de la visión central de manera bilateral, indolora, aguda o subaguda, que conduce a una atrofia óptica grave altamente invalidante para los pacientes. Es causada por mutaciones puntuales del ADN mitocondrial, por lo que predominan en el sexo masculino. Su diagnóstico definitivo está dado por estudios moleculares y el tratamiento es principalmente sintomático. Se ha demostrado que la idebenona puede mejorar la agudeza visual en algunos pacientes.

**Palabras clave:** neuropatía óptica hereditaria de Leber, mutación mitocondrial, idebenona, enfermedades genéticas.

## **Clinical features and treatment of Leber hereditary optic neuropathy: is genetic therapy the future?**

### **Abstract**

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a disorder characterized by acute or subacute bilateral, painless central visual loss leading to severe optic atrophy, which is a highly disabling condition for patients. It is caused by mitochondrial DNA point mutations and therefore it occurs predominantly

in males. Final diagnosis is based on molecular genetic tests and its treatment is mainly symptomatic. Idebenone has been proven to improve visual acuity in some patients.

**Key words:** Leber hereditary optic neuropathy, mitochondrial mutation, idebenone, genetic disorders.

## Características clínicas e tratamento da neuropatia óptica hereditária de Leber, a terapia gênica é o futuro?

### Resumo

A neuropatia óptica hereditária de Leber é um transtorno caracterizado por perda bilateral, indolor, aguda ou subaguda da visão central, levando a uma atrofia óptica grave, altamente incapacitante para os pacientes. É causada por mutações pontuais no DNA mitocondrial, razão pela qual predominam no sexo masculino. Seu diagnóstico definitivo é dado por estudos moleculares e o tratamento é principalmente sintomático. O uso da idebenona demonstrou melhorar a acuidade visual em alguns pacientes.

**Palavras-chave:** neuropatia óptica hereditária de Leber, mutação mitocondrial, idebenona, doenças genéticas.

### Introducción

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) causa ceguera irreversible de forma progresiva, teniendo gran impacto en la calidad de vida de las personas<sup>1</sup>.

Es un desorden mitocondrial que afecta a 1:14.000 hombres<sup>2</sup>. Las enfermedades inherentes del metabolismo energético mitocondrial son la mayor causa de enfermedades metabólicas que afectan más de 1/5.000 de la población<sup>2</sup>. Por encima del 90% de los pacientes con NOHL europeos y norteamericanos presentan una de las 3 mutaciones patogénicas de DNA mitocondrial (m.3460 G >A, m.11778G >A, y m.1448 T > C), el cual afecta el complejo (nicotinamida adenina dinucleótido-ubiquinona oxidoreductasa) de la cadena respiratoria mitocondrial.

La NOHL suele ser prevalente entre los varones adultos jóvenes, siendo la edad media 24 años<sup>2</sup>. En la fase aguda, los pacientes describen una pérdida de visión en color monocular seguida de una disminución subaguda e indolora de la agudeza visual central, acompañada de un escotoma central caudal cada vez mayor. El segundo ojo suele seguir un curso similar en un plazo de 3 meses y son raras las mejoras significativas de la agudeza visual (AV) en los pacientes con m.11778A>G y m.3460A>G.

En la fase crónica, los pacientes suelen tener un déficit visual bilateral que es simétrico y de por vida<sup>2</sup>.

### Etiología

La NHOL está dada por mutaciones que se producen en el ADN mitocondrial (ADNmt). Las tres mutaciones puntuales del ADNmt más comunes son: m.3460G>A MT-ND1 (5%-10%), m.11778G>A MT-ND4 (50%-70%), y m.14484T>C MT-ND6 (15%-30%)<sup>2-3</sup>. Fundamentado en los datos de MitoMap, hay 16 mutaciones más del ADNmt relacionadas con NOHL.

La genética de las enfermedades mitocondriales es compleja, puede presentarse por herencia materna, segregación aleatoria o niveles de heteroplasmia. El ADNmt se hereda a través de la línea materna ya que el espermatozoide humano sólo tiene unas pocas mitocondrias que no contribuyen en gran medida al cigoto. En consecuencia, el ADNmt de un niño con mutaciones se heredará exclusivamente de la madre<sup>4</sup>.

La NOHL es una enfermedad compleja con desencadenantes genéticos y ambientales multifactoriales que interactúan con mutación del ADNmt<sup>5</sup>. Los estudios han aportado pruebas convincentes de que el tabaquismo excesivo y el consumo excesivo de alcohol podrían conducir a la pérdida visual en los portadores de mutaciones de NOHL<sup>6-10</sup>. Se ha descrito una asociación de NOHL con diferencias hormonales, especialmente con mayores niveles de estrógenos circulantes en las mujeres. Esto implicaría un segundo pico de portadoras de NOHL que se convertiría

en el período perimenopáusico o menopáusico, pero todavía no hay datos sólidos que sugieran que esto sea así. Las células ganglionares de la retina (CGR) expresan altos niveles del receptor beta de estrógenos y se sabe que los derivados de los estrógenos ejercen un efecto neuroprotector en condiciones de mayor estrés celular<sup>11-12</sup>.

## Características clínicas

La NOHL es una de las enfermedades mitocondriales que en la mayoría de los casos afecta exclusivamente a las estructuras oculares. Se ha reportado que una parte de los casos también presenta síntomas neurológicos<sup>13-15</sup> o lesiones en la sustancia blanca, similares a la esclerosis múltiple (EM)<sup>16-17</sup>. En esos casos, la enfermedad se denomina síndrome de NOHL plus.

### Síntomas oculares

#### Insuficiencia subaguda bilateral e indolora de la visión central

- En la mayoría de los casos, el segundo ojo suele verse afectado en un período de 12 meses (tiempo promedio de 3-4 meses) desde la presentación inicial. La pérdida visual bilateral concurrente se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes. En muchos casos, la agudeza visual oscila entre el cuenta dedos y la percepción de la luz, lo que hace que los pacientes sean legalmente ciegos. Puede haber una regresión visual parcial espontánea en casos muy aislados; es más previsible que ocurra en pacientes que tienen la mutación m.14484T>C que en los que tienen la variante patogénica m.11778G>A o m.3460 G>A<sup>18</sup>.
- El debut de la NOHL en la infancia se considera como aparición temprana y es un factor de mejor pronóstico, manifestándose con un lento deterioro de la AV<sup>19-20</sup>. Además, presenta pérdida de la visión del color que afecta sobre todo al sistema rojo-verde<sup>20</sup> y reducción de la sensibilidad al contraste. Las pruebas de campo visual muestran un escotoma central o centrocecal denso<sup>21-22</sup>.

- Estudios electrofisiológicos: la electrorretinografía de patrones (ERGp) y potenciales (pERG), y los potenciales visuales evocados (PEV) muestran una disfunción del nervio óptico y de las células ganglionares de la retina<sup>23</sup>. Algunos estudios muestran que el registro de la respuesta fotópica negativa (phNR) podría ser una prueba informativa en la NOHL<sup>24</sup>.

#### Signos neurológicos que se asocian a la NOHL

El temblor postural, neuropatías periféricas, anomalías de la conducción cardíaca como el síndrome de preexcitación, trastornos del movimiento y síntomas psiquiátricos se encuentran asociados con mal pronóstico, denominándose NOHL plus<sup>25-26</sup>.

La pérdida de visión es diferente a la de la NOHL clásica: se producen episodios recurrentes de pérdida visual que pueden estar asociados a dolor ocular. Después de cada uno de estos episodios la pérdida de visión retrocede sólo parcialmente, lo que puede conducir a la ceguera total en la mitad de los pacientes<sup>27</sup>. Además, se ha descrito desarrollo de desmielinización diseminada del sistema nervioso central en pacientes con neuropatía óptica bilateral, caracterizada por lesiones periventriculares de la sustancia blanca, pero no hay bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo que indican inflamación del sistema nervioso central<sup>28-29</sup>.

#### Hallazgos de imágenes multimodales en NOHL

Los campos visuales revelan un escotoma central o cecocentral que empeora progresivamente con el tiempo<sup>30</sup>. La tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra un engrosamiento inicial de las fibras peripapilares temporales e inferiores, al que sigue el engrosamiento de las fibras superiores y, por último, de las nasales. Las fibras temporales se pierden primero y las nasales son las que más se conservan<sup>31</sup>.

Un signo clínico útil, que distingue la NOHL de la neuritis óptica (diagnóstico diferencial clínico más importante de la NOHL), es la ausencia habitual de un defecto pupilar aferente relativo (DPAR). El mantenimiento de la respuesta pupilar a la luz se debe en parte a la simetría bilate-

ral del proceso de la enfermedad y, en otra, a la relativa escasez de células ganglionares de la retina (mRGC) en la NOHL, tal y como revelan las investigaciones posmortem<sup>30</sup>. Estas células son aproximadamente el 1% del total de las CGR y contribuyen principalmente al fotoentramamiento circadiano, pero a través de las proyecciones retinales al núcleo pretectal olivar (NPO), también regulan el reflejo luminoso pupilar.

Los estudios clínicos han demostrado el mantenimiento de las respuestas pupilares en los pacientes con NOHL<sup>31-32</sup>.

### **Etapas de NOHL**

#### **Asintomática**

Son pacientes que no presentan sintomatología pero son portadores de la enfermedad. Con el uso de imágenes de OCT se confirmó el engrosamiento de la capa temporal de fibras nerviosas de la retina en individuos asintomáticos con una variante patogénica del ADNmt causante de NOHL, lo que proporciona pruebas de que el haz papilomacular es particularmente vulnerable en la NOHL<sup>31</sup>.

#### **Subaguda (desde el debut hasta los 6 meses)**

Suelen ser asintomáticos hasta que desarrollan una visión borrosa que afecta al campo visual central del primer ojo (fase aguda). Síntomas semejantes aparecen en el ojo contralateral una media de dos a tres meses posteriores, de modo que ambos ojos se ven afectados en la mayoría de los casos en un plazo de seis meses. El daño unilateral del nervio óptico es muy raro en los pacientes con NOHL y en tales casos debe excluirse activamente otro proceso patológico subyacente. La característica más común es un escotoma central o centrocecal que se agranda y a medida que el defecto del campo aumenta en tamaño y densidad, la agudeza visual se deteriora hasta llegar a cuenta dedos o percepción de luz. En esta fase, incluso en los pacientes asintomáticos, se pueden observar alteraciones específicas del fondo de ojo: telangiectasia retinal de los vasos peripapilares, edema de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar que progresan y finalmente se produce atrofia del nervio óptico<sup>5</sup>.

#### **Dinámica (6 a 12 meses)**

Las alteraciones del fondo de ojo que se producen en la fase subaguda van remitiendo lentamente: el edema de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar va disminuyendo.

#### **Crónica (más de 12 meses)**

La atrofia del nervio óptico progresa distintivamente. El escotoma central o centrocecal se amplía. La mayoría de los pacientes presentan una discapacidad visual grave y son catalogados como legalmente ciegos<sup>32</sup>. La OCT muestra el adelgazamiento de la capa de fibras de la retina, especialmente en las zonas temporales.

### **Opciones terapéuticas en NOHL**

#### **Vitaminas**

Debido a la heterogeneidad clínica, bioquímica y genética de las enfermedades mitocondriales, todavía no existe un tratamiento estandarizado. Un punto limitante es la inaccesibilidad de la mitocondria como objetivo para posibles fármacos: un tratamiento potencial necesita entrar en la matriz mitocondrial rodeada por dos membranas lipídicas mitocondriales después de atravesar la membrana celular.

Una combinación variable de vitaminas, que suele incluir la coenzima Q10 (ubiquinona), tiamina y riboflavin, entre otras, sobre la base de que pueden ser útiles para optimizar el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial y es muy poco probable que causen daños en las dosis prescritas<sup>33</sup>.

#### **Cóctel de vitaminas**

La coenzima Q10 (ubiquinona) actúa como un portador móvil de electrones (complejo I/II a complejo III) y tiene además propiedades antioxidativas. Aunque la deficiencia de ubiquinona es una indicación clara para el tratamiento con dosis altas (500-1000 mg/día) de coenzima Q10<sup>34</sup>, este compuesto también se prueba en muchas otras enfermedades mitocondriales, generalmente con dosis más modestas, entre 90 a 300 mg/día<sup>35</sup>. La principal indicación para manejo es la deficiencia

en el complejo I o complejo II (50-100 mg/día oral) en relación con la deficiencia de ubiquinona causada por mutación en ETFDH<sup>33-34</sup>.

Algunas vitaminas se usan principalmente como parte de un cóctel de antioxidantes, por ejemplo, tiamina, vitamina C y vitamina E. La tiamina, a menudo usada para tratar pacientes con deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH), se la conoce por potenciar la actividad de la PDH y aumentar la disponibilidad de piruvato para su oxidación<sup>35</sup>.

Biotina es una vitamina hidrosoluble que sirve como enzima esencial para 5 carboxilasas<sup>36</sup>. La biotina y la tiamina se usan en el tratamiento de enfermedades ganglio basales responsables de biotina, causadas por mutaciones en el gen SLC19A3<sup>37</sup>. Además la biotina también se usa en pacientes con mutaciones de deficiencia de biotinidasa, la cual es conocida como síndrome de Leigh imitado.

Muchos pacientes con enfermedades mitocondriales corren el riesgo de padecer una deficiencia de vitamina D debido a su mala salud crónica, escasa exposición solar (inmovilidad) o a la privación en la dieta.

### **Idebenona**

La idebenona es un potente antioxidante e inhibidor de la peroxidación lipídica que interactúa con la cadena de transporte de electrones mitocondrial y facilita el flujo de electrones mitocondriales en la derivación del complejo I.

La eficacia de la idebenona oral 900 mg/día en el tratamiento de la NOHL se ha evaluado en el *Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study* (RHODOS), primer ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con esta enfermedad donde se escogió el régimen de idebenona 300 mg tres veces al día. Estudios previos habían demostrado que esta dosis se toleraba bien y estaba dentro del rango considerado de efectos farmacodinámicos plausibles en humanos<sup>38</sup>. La idebenona se administró con alimentos debido a que aumentan considerablemente la biodisponibilidad del fármaco<sup>39</sup>.

Se incluyeron 85 pacientes con mutaciones puntuales de ADNmt G11778A, G3460A o

T14484C que experimentaron su primera pérdida de visión hasta 5 años antes del estudio, (n=30) hacían parte del grupo placebo y (n=55) del grupo idebenona se evaluaron durante 24 semanas. El 20% de los pacientes del grupo de idebenona era capaz de leer una línea completa de la tabla medida en Log-Mar, mientras que ninguno de los pacientes del grupo placebo mostró mejora.

### **Dicloroacetato**

El dicloroacetato (DCA) es un agente sintético destinado a aumentar la disponibilidad de sustrato en la cadena respiratoria para mantener el complejo PDH en un estado activo y reducir la acumulación de lactato en los tejidos corporales<sup>39</sup>. El DCA se usa para el tratamiento de la acidosis láctica, un problema común en las enfermedades mitocondriales. No obstante, el tratamiento con DCA puede conducir a neuropatía periférica irreversible.

Los ensayos controlados no aportaron pruebas concluyentes de los beneficios del DCA en pacientes con trastornos mitocondriales, pero los informes de los reportes de caso sugieren algún beneficio del uso del DCA como opción de tratamiento<sup>40</sup>.

### **Elamipretida**

La elamipretida o MTP-131 es un tetrapéptido que se une a la cardiolipina, un fosfolípido dirigido exclusivamente a la membrana mitocondrial interna (MMI)<sup>41</sup>. La cardiolipina, a diferencia de los fosfolípidos clásicos con dos colas hidrofóbicas, tiene dos grupos fosfato y cuatro cadenas laterales de acil, lo que da lugar a una forma cónica que asegura la fluidez y la flexión de la membrana, esencial para la formación de cristales en la MMI<sup>42</sup> y el funcionamiento de la OXPHOS, permitiendo la disposición de los complejos respiratorios en supercomplejos<sup>43</sup>.

La elamipretida, al unirse a la cardiolipina a través de interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, impide la conversión del citocromo c en una peroxidasa, preservando su función como simple portador de electrones y promoviendo

la OXPHOS. En estudios preclínicos se demostró que la elamipretida protege las criptas mitocondriales, aumenta la síntesis de ATP y reduce la producción de especies oxidativas reactivas (EOR) independientemente del tipo de anomalía mitocondrial<sup>44</sup>. La eficacia clínica se ha probado desde 2010 con la formulación comercial denominada Bendavia en diferentes enfermedades que comparten el fallo metabólico como patógenesis común, incluyendo la insuficiencia cardíaca, la lesión renal aguda y la atrofia muscular. Sin embargo, no hay evidencia significativa para el manejo de NOHL con este medicamento.

## Ensayos de terapia génica en NOHL

La terapia génica es un desafío: consiste en la introducción de un gen corregido dentro de la mitocondria con el posterior paso de una doble membrana que tiene ésta. Además, el ADNmt es un genoma multicopia con complejas reglas genéticas que gobiernan su expresión en caso de mutación, determinando a su vez la correlación genotipo-phenotype<sup>45-46</sup>. Algunos estudios exploran la viabilidad de la administración directa de ácidos nucleicos en las mitocondrias<sup>47-48</sup>. Una probable vía que se ha planteado y explorado es la expresión de ARNm de tipo salvaje codificados en el núcleo para las proteínas mitocondriales, su importación y traducción dentro de las mitocondrias para completar —en última instancia— los genes mutantes endógenos codificados por el ADNmt.

## Terapia con células madre

El estudio de tratamiento oftalmológico con células madre (SCOTS) y su posterior seguimiento SCOTS 2 es uno de los estudios con células madre para enfermedades oculares actualmente disponibles ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT 01920867 y NCT 03011541). Esta perspectiva terapéutica con células madre se basa en el trasplante autólogo de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSC)<sup>49-50</sup> cuyos efectos neuroprotectores se han descrito previa-

mente en una variedad de modelos de animales de lesión del nervio óptico, incluyendo hipertensión ocular inducida por la ligadura de la vena episcleral, la isquemia-reperfusión, la sección del tracto óptico y el aplastamiento del nervio óptico<sup>51-52</sup>.

## Células madre pluripotenciales inducidas

En el año 2006 se incluyó una tecnología revolucionaria para reprogramar células somáticas de pacientes en células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC)<sup>53</sup>. Éstas pueden diferenciarse en cualquiera de los tipos de células germinales<sup>54</sup> o en organoides tisulares que reproducen las dianas de la enfermedad *in vitro*<sup>55</sup>. Otro planteamiento de desarrollo de la tecnología de las hiPSC es la utilización de éstas para regenerar tejido perdido por neurodegeneración, reconstituyendo idealmente los grupos de CGR y regenerando el nervio óptico, revirtiendo la ceguera en pacientes crónicos sin esperanza<sup>56</sup>. Esta circunstancia teórica está lejos de la aplicación clínica, pero simboliza una de las direcciones futuras más espectaculares para las opciones terapéuticas de la NOHL.

## Conclusiones

La NOHL genera una condición incapacitante para los pacientes que lo padecen, surgiendo la necesidad de encontrar tratamientos que ayuden a mejorar la agudeza visual y por tanto, la calidad de vida.

En los últimos años se han estado estudiando diversos factores relacionados con el NOHL, tratando de entender su etiología y los diversos factores que se relacionan con ella. Se considera que la mejor comprensión de estos factores puede proporcionar información necesaria para prevenir su aparición, retrasar su curso clínico y/o atenuar su gravedad.

Al conocer las mutaciones relacionadas y su etiología se considera atractiva la terapia génica, sin embargo existe la necesidad de seguir investigando para llegar a respuestas más concluyentes.

Actualmente se ha estimado fundamental el uso de antioxidantes, como la idebenona, aprobada como tratamiento para la NOHL; sin embargo opinamos que diferentes enfoques terapéuticos en combinación dirigidos a distintos aspectos mecánicos patógenos y factores de la enfermedad podría tener mejores resultados.

## Referencias

1. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A *et al.* Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009; 132: 2317-2326.
2. 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: 2677-2686.
3. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P *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.
4. Nikoskelainen E.K. Clinical picture of LHON. *Clin Neurosci* 1994; 2: 115-120.
5. Fraser JA, Biouesse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 299-334.
6. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F *et al.* A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathol* 2016; 132: 789-806.
7. Tsao K, Aitken PA, Johns DR. Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 577-581.
8. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR *et al.* Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 231-238.
9. Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V *et al.* 17-beta-estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an in vivo model of glaucoma. *Mol Pharm* 2013; 10: 3253-3261.
10. Zhou X, Li F, Ge J *et al.* Retinal ganglion cell protection by 17-beta-estradiol in a mouse model of inherited glaucoma. *Dev Neurobiol* 2007; 67: 603-616.
11. Da Y, Zhang X, Li F *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in a Leber hereditary optic neuropathy patient with mitochondrial DNA 11778G>A point mutation. *J Neuroophthalmol* 2013; 33: 276-278.
12. Carelli V, Valentino ML, Liguori R *et al.* Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 813-816.
13. Grazina MM, Diogo LM, Garcia PC *et al.* Atypical presentation of Leber's hereditary optic neuropathy associated to mtDNA 11778G>A point mutation: a case report. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 115-118.
14. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH *et al.* Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992; 115: 979-989.
15. Hwang JM, Chang BL, Park SS. Leber's hereditary optic neuropathy mutations in Korean patients with multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 2001; 215: 398-400.
16. Barboni P, Savini G, Valentino ML *et al.* Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5303-5309.
17. Ramos Cdo VF, Bellusci C, Savini G *et al.* Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1666-1674.
18. 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: 461-465.
19. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 53-89.
20. Newman NJ, Biouesse V, Newman SA *et al.* Progression of visual field defects in Leber hereditary optic neuropathy: experience of the

- LHON treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1061-1067.
21. Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 109-117.
22. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 2004; 18: 1133-1143.
23. Karanjia R, Berezovsky A, Sacai PY *et al.* The Photopic negative response: an objective measure of retinal ganglion cell function in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: BIO300-BIO306.
24. McFarland R, Chinnery PF, Blakely EL *et al.* Homoplasmy, heteroplasmy, and mitochondrial dystonia. *Neurology* 2007; 69: 911-916.
25. Martikainen MH, Ng YS, Gorman GS *et al.* Clinical, genetic, and radiological features of extrapyramidal movement disorders in mitochondrial disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 668-674.
26. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P *et al.* Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 2013; 81: 2073-2081.
27. Bhatti MT, Newman NJ. A multiple sclerosis-like illness in a man harboring the mtDNA 14484 mutation. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 28-33.
28. Horváth R, Abicht A, Shoubridge EA *et al.* Leber's hereditary optic neuropathy presenting as multiple sclerosis-like disease of the CNS. *J Neurol* 2000; 247: 65-67.
29. Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 286: 24-27.
30. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 517-523.
31. Barboni P, Carbonelli M, Savini G *et al.* Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117: 623-627.
32. Kawasaki A, Collomb S, Léon L, Münch M. Pupil responses derived from outer and inner retinal photoreception are normal in patients with hereditary optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2014; 120: 161-166.
33. Parikh S, Saneto R, Mitochondrial Medicine Society *et al.* A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 414-430.
34. Gempel K, Topaloglu H, Talim B *et al.* The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007; 130: 2037-2044.
35. Avula S, Parikh S, Demarest S *et al.* Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 292.
36. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; 3: 715-724.
37. Flønes I, Sztromwasser P, Haugarvoll K *et al.* Novel SLC19A3 promoter deletion and allelic silencing in biotin-thiamine-responsive basal ganglia encephalopathy. *PLoS One* 2016; 11: e0149055.
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: 2677-2686.
39. Avula S, Parikh S, Demarest S *et al.* Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 292.
40. Parikh S, Saneto R, Mitochondrial Medicine Society *et al.* A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 414-430.
41. Martinelli D, Catteruccia M, Piemonte F *et al.* EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease-genetically defined Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 383-388.
42. Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 2029-2050.
43. Daum G. Lipids of mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1985; 822: 1-42.
44. Mileyskoykaya E, Dowhan W. Cardiolipin-dependent formation of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Chem Phys Lipids* 2014; 179: 42-48.
45. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 53-89.



46. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies: disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 81-114.
47. Yu H, Koilkonda RD, Chou TH *et al.* Gene delivery to mitochondria by targeting modified adenoassociated virus suppresses Leber's hereditary optic neuropathy in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E1238-E1247.
48. Yu H, Koilkonda RD, Chou TH *et al.* Consequences of zygote injection and germline transfer of mutant human mitochondrial DNA in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E5689-E5698.
49. Johnson TV, Bull ND, Hunt DP *et al.* Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2051-2059.
50. Zhao T, Li Y, Tang L *et al.* Protective effects of human umbilical cord blood stem cell intravitreal transplantation against optic nerve injury in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1021-1028.
51. Yu S, Tanabe T, Dezawa M *et al.* Effects of bone marrow stromal cell injection in an experimental glaucoma model. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 344: 1071-1079.
52. Zwart I, Hill AJ, Al-Allaf F *et al.* Umbilical cord blood mesenchymal stromal cells are neuroprotective and promote regeneration in a rat optic tract model. *Exp Neurol* 2009; 216: 439-448.
53. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
54. Shi Y, Inoue H, Wu JC, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 115-130.
55. Kruczek K, Swaroop A. Pluripotent stem cell-derived retinal organoids for disease modeling and development of therapies. *Stem Cells* 2020; 38: 1206-1215.
56. Barboni P, Carbonelli M, Savini G *et al.* Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117: 623-627.