

Podłoże genetyczne dziedzicznych zaników nerwów wzrokowych

Genetic basis of hereditary optic atrophies

Anna Wawrocka, Maciej R. Krawczyński

Z Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

Summary:	The most common forms of optic atrophy are: autosomatic dominant optic atrophy (ADOA, Kjer type) and maternally-inherited Leber's hereditary optic neuropathy. Rare forms of hereditary optic neuropathies are: optic atrophy X-linked and autosomatic recessive form of optic atrophy. Autosomatic dominant optic atrophy (ADOA) is the most frequent hereditary optic neuropathy. Three loci have been reported for ADOA, a major locus maps to 3q28-q29 (<i>OPA1</i>). The majority of mutations responsible for autosomatic dominant optic atrophy are localized in <i>OPA1</i> gene. Second locus is linked to 18q12.2-q12.3 (<i>OPA4</i>) and a third locus on 22q12.1-q13.1 (<i>OPA5</i>). This study presents the actual state of knowledge about molecular changes in different forms of optic atrophy and shows hypothesis indicating the significant participation of mitochondrial dysfunction in it's pathogenesis.
Słowa kluczowe:	dziedziczne zaniki nerwów wzrokowych, autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych typu Kjera (ADOA), genetyka, gen <i>OPA1</i> .
Key words:	hereditary optic neuropathies, autosomatic dominant optic atrophy Kjer type (ADOA), genetics, <i>OPA1</i> gene.

Dziedziczne zaniki nerwów wzrokowych stanowią heterogenną grupę genetycznie uwarunkowanych chorób nerwów wzrokowych. Zmiany chorobowe prowadzą zazwyczaj w młodym wieku do znacznego obniżenia ostrości wzroku. Uszkodzenie nerwów wzrokowych jest postępujące i zwykle nieodwracalne, a w wielu przypadkach może doprowadzić do obustronnej utraty wzroku. Najczęstsze jednostki chorobowe to: dziedziczny autosomalnie dominujący zanik nerwów wzrokowych typu Kjera oraz dziedziczny mitochondrialnie zanik nerwów wzrokowych typu Lebera. Można również zaobserwować rzadsze formy izolowanych zaników nerwów wzrokowych: sprzężone z chromosomem X oraz dziedziczne autosomalnie recesywnie.

I. Zanik nerwów wzrokowych typu Kjera

Zanik nerwów wzrokowych typu Kjera (ang. autosomal dominant optic atrophy, ADOA) (OMIM# 165500) jest najczęściej występującym typem zaniku nerwów wzrokowych. Dziedziczny się autosomalnie dominująco. Po raz pierwszy został opisany w 1959 roku przez P. Kjera. Średnia częstość występowania to około 1 na 50 000 urodzeń. W populacji duńskiej częstość jest większa i wynosi nawet 1 na 10 000 urodzeń. Penetracja choroby jest bardzo różnicowana i mieści się w granicach od 43% do 100% (1).

Badania histologiczne oczu osób chorych wskazują, że do zaniku nerwów wzrokowych prowadzi pierwotne zwyrodnienie komórek zwojowych siatkówki. ADOA wykazuje znaczne różnicowanie wieku wystąpienia i nasilenia objawów. Obniżenie ostrości wzroku następuje w wieku od 1 roku do 14 lat, średnio ma to miejsce w wieku około 10 lat. Im później następuje pogorszenie widzenia, tym dłużej utrzymuje się użyteczna ostrość wzroku. Do objawów tego typu zaniku nerwów wzrokowych

należą między innymi: błądź tarczy nerwu wzrokowego, szarawe zblednięcie skroniowej części tarczy nerwu wzrokowego oraz okołotarczowy zanik siatkówkowo-naczyniówkowy. U pacjentów obserwuje się również zaburzenia widzenia barw, zwłaszcza w osi niebiesko-żółtej. Badanie pola widzenia pacjentów z ADOA wykazuje specyficzne ubytki – pojawia się mroczek centralny obejmujący plamę ślepą lub mroczek przyśrodkowy. Podobne objawy mogą występować u pacjentów z jaskrą, dlatego też czasami ma miejsce błędne rozpoznanie pierwotnej jaskry otwartego kąta u pacjentów z dziedzicznym zanikiem nerwów wzrokowych. U pacjentów z ADOA, podobnie jak u pacjentów z jaskrą, następuje zwyrodnienie komórek zwojowych siatkówki z zanikiem nerwów wzrokowych. Cechy kliniczne charakterystyczne dla zaniku nerwów wzrokowych typu Kjera, które pozwalają go odróżnić od jaskry z otwartym kątem przesączania (POAG), to: typowa błądź tarczy nerwu wzrokowego na ogół bez jej zagłębienia, wczesny wiek wystąpienia objawów oraz obciążenie wywiadu rodzinnego występowaniem niespodziewanej utraty wzroku lub zaniku nerwów wzrokowych. Dla większości pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania typowe jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, pozostające w normie u pacjentów z ADOA. Większy problem może stanowić diagnostyka różnicowa z jaskrą normalnego ciśnienia (2).

Większość mutacji odpowiedzialnych za zanik nerwów wzrokowych dziedziczny autosomalnie dominująco zlokalizowano w genie *OPA1* (OMIM* 605290). Gen znajduje się na ramieniu długim chromosomu 3, w regionie 3q28-q29. W 1999 roku badania genetyczne (z użyciem analizy sprzężeń) dużej rodziny z fenotypem zbliżonym do fenotypu pacjentów z mu-

tacjami w *OPA1* pozwoliły zmapować drugie locus dla ADOA na chromosomie 18q12.2-q12.3, w genie *OPA4* (OMIM # 605293). Jak dotąd mutacje w genie *OPA4* odpowiedzialne za zanik nerwów wzrokowych stwierdzono tylko w jednej rodzinie niemieckiego pochodzenia. Ostatnie badania z 2005 roku prowadzone na dwóch niespokrewnionych rodzinach francuskiego pochodzenia, z fenotypem przypominającym fenotyp *OPA1*, wskazują na zmapowanie trzeciego locus dla ADOA na chromosomie 22, w regionie 22q12.1-q13.1. Gen ten nazwano *OPA5*, choć ze względu na zbliżone w czasie zmapowanie genu odpowiedzialnego za zanik nerwów wzrokowych dziedziczony autosomalnie recesywnie nazwa ta bywa używana również dla tego typu zaniku (3).

Gen *OPA1* jest dużym genem, składa się z 30 eksonów, jego wielkość sięga miliona par zasad (1Mb) (4). Pierwszych 28 eksonów koduje białko mitochondrialne GTP-azę, składającą się z 960 aminokwasów. Eksony 4, 4b i 5b ulegają alternatywnemu składaniu RNA (splicingowi), czego efektem jest 8 izoform mRNA. Obecność charakterystycznej sekwencji w N-końcowej części białka (zawierającej m. in. miejsca cięcia MPP i MIP dla enzymów restrykcyjnych) sugeruje, że białko jest transportowane do mitochondrium i reprezentuje ludzki odpowiednik białka *mgm1* obecnego w drożdżach. Przez analogię można więc sądzić, że produkt ekspresji genu *OPA1* odgrywa rolę w biogenezie, w fuzji mitochondriów i stabilizacji integralności błony mitochondrialnej (2). Fuzja mitochondriów (łączenie się mitochondriów) zapewnia prawidłowe ich funkcjonowanie, szczególnie w komórkach tkanek z dużym zapotrzebowaniem na energię. Fuzja mitochondriów odgrywa ważną rolę między innymi w utrzymywaniu puli mt DNA w formie nienaruszonej pomimo zagrożenia stresem oksydacyjnym (5).

W genie *OPA1* zidentyfikowano do tej pory ponad 90 mutacji (6). Większość z nich zlokalizowana jest w regionach kodujących, w eksonach od 8 do 16 oraz na końcu 3' w eksonach 27 i 28. Najczęstsze mutacje to substytucje nukleotydowe typu zmiany sensu (ang. missense mutation) i mutacje typu stop-kodon kończące przedwcześnie syntezę łańcucha białkowego (ang. nonsense mutation). W mutacjach typu zmiany sensu następuje zmiana trójki nukleotydów kodujących aminokwas, co prowadzi do powstania białka o zmienionej strukturze. Tego typu mutacje w genie *OPA1* obserwuje się w regionie domeny GTP-azowej od 8 do 15 eksonu. Zmiana aminokwasów w tym regionie jest prawdopodobnie krytyczna dla aktywności GTP-azowej *opa1*, modyfikuje funkcję GTP-azy, a także zmienia specyficzne interakcje pomiędzy *opa1* a innymi białkami (4). W genie *OPA1* obserwuje się również delecje i tzw. mutacje splicingowe (zakłócające składanie RNA). W wielu rodzinach zidentyfikowano delecję czterech nukleotydów (TTAG) w eksonie 27, dotyczącą nukleotydów w pozycji 2708, znajdującym się w regionie podwójnie skręconej helisy (tzw. domena coiled-coil) na końcu 3' genu *OPA1*. Mutacja ta została odkryta u pacjentów różnych narodowości: australijskiej, francuskiej, belgijskiej, niemieckiej, brytyjskiej oraz brazylijskiej (4).

Spektrum mutacji występujących w genie *OPA1* sugeruje, że za zanik nerwów wzrokowych typu Kjera odpowiada zjawisko haploinsuficencji, a nie nieprawidłowe funkcjonowanie zmutowanego białka (7). Oznacza to, że mutacje prowadzą do utraty funkcji zmutowanego allelu, w związku z tym w komórce poja-

wia się nieprawidłowa ilość białka, która jest niewystarczająca do normalnego funkcjonowania komórki (7).

Istnieje hipoteza, iż polimorfizm znajdujący się w intronie 8 genu *OPA1* – IVS8+32CC (ang. intervening sequence) jest związany z występowaniem jaskry otwartego kąta. Możliwe, że genotyp +32CC predysponuje komórki zwojowe siatkówki do apoptozy, czego rezultatem jest zanik nerwów wzrokowych. W celu potwierdzenia tej hipotezy niezbędne są dalsze badania, które wyjaśnią, w jaki sposób polimorfizm IVS8+32CC może wpływać na ekspresję białka *opa1* oraz jego funkcję (8).

Większość pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych typu Kjera nie wykazuje dodatkowych objawów neurologicznych. Odnotowano jednakże pojedyncze przypadki wystąpienia ADOA z niedosłuchem odbiorczym (6).

Substytucja G/A (podstawienie nukleotydu G w miejscu A) w eksonie 14 genu *OPA1*, powodująca zmianę argininy w histydynę (R445H), została odkryta w jednej rodzinie, u pacjentów chorych na niedosłuch odbiorczy, opadanie powiek oraz porażenie mięśni zewnątrzgałkowych (9). Analiza tej samej mutacji genu *OPA1* u innych pacjentów wykazała, że powoduje ona wyłącznie objawy związane z zanikiem nerwów wzrokowych, bez żadnych dodatkowych zaburzeń. Badania prowadzone w Finlandii również nie potwierdzają związku pomiędzy ADOA a niedosłuchem. U pacjentki z ADOA z delecją 9 par zasad w eksonie 9 genu *OPA1* również zaobserwowano niedosłuch, jednak podobnie jak poprzednio badania nosicieli tej samej mutacji w rodzinie pacjentki wykazały prawidłowy słuch (6).

U pacjentów z ADOA oraz niedosłuchem odbiorczym, u których nie stwierdzono mutacji w genie *OPA1*, poszukiwano nowych genów odpowiedzialnych za tę chorobę. W maju 2006 roku opublikowano wyniki badań trójpokoleniowej duńskiej rodziny, w której cztery osoby cierpiały na zanik nerwów wzrokowych oraz niedosłuch. W badaniach genetycznych z użyciem analizy sprzężeń analizie poddano geny: *OPA1*, *OPA3*, *OPA4*, *OPA5*, *WFS1*, *GJB2* oraz *GJB6*. U każdej z osób chorych wykryto mutację typu zmiany sensu E864K w eksonie 8 genu *WFS1*, znajdującym się na ramieniu krótkim chromosomu 4 w pozycji 4p16.3. Mutacja w pozycji 2590 G/A w eksonie 8 genu *WFS1* powoduje w C-końcowej części białka podstawienie glutaminy przez lizynę. Białko *wfs1* znajduje się w siateczce cytoplazmatycznej. Podstawienie aminokwasów w C-końcowej części białka jest prawdopodobnie krytyczne dla jego funkcji (10).

II. Zanik nerwów wzrokowych typu Lebera

Zanik nerwów wzrokowych typu Lebera – LHON (ang. Leber's hereditary optic neuropathy OMIM # 535000) został opisany w XIX wieku przez Theodora Lebera, jednak dopiero pod koniec lat 80. XX wieku zrozumiano mechanizm jego dziedziczenia. LHON należy do rzadkiej grupy tzw. chorób mitochondrialnych.

Zanik nerwów wzrokowych typu Lebera pojawia się najpóźniej w porównaniu z pozostałymi dziedzicznymi zanikami nerwów wzrokowych, jednakże związany jest z najwzrostniejszym początkowym przebiegiem choroby. Utrata wzroku ma miejsce najczęściej między 15. a 35. rokiem życia. Jednocześnie należy zauważyć, że zdarzały się przypadki zdiagnozowania choroby u osób od 2. do 80. roku życia. Zdecydowanie częściej na LHON cierpią mężczyźni niż kobiety (około 8: 1). Utrata wzro-

ku przebiega bezboleśnie, początkowo w jednym oku, natomiast zmiany w drugim oku następują od tygodnia do kilku miesięcy później. U pacjentów obserwuje się zaburzenia widzenia barw, głównie w osi czerwono-zielonej oraz brak reakcji źrenic na światło. W badaniu pola widzenia stwierdza się występowanie mroczka centralnego, obejmującego też plamę ślepą. Badania oftalmoskopowe oczu chorych, zwłaszcza w ostrej fazie utraty wzroku, wskazują na przekrwienie i zatarcie granic nerwu wzrokowego, rozszerzenie i kręty przebieg naczyń, rzadziej obserwuje się krwotoki siatkówkowe i na tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk plamki oraz pasmowaty wygląd siatkówki (2).

Zanik nerwów wzrokowych typu Lebera spowodowany jest mutacjami w mitochondrialnym DNA (mtDNA), dziedziczonym wyłącznie od matki. W dziedziczeniu tym, zwanym również matczynym, chora kobieta przekazuje zmutowany gen mtDNA całemu swojemu potomstwu, niezależnie od płci. Odziedziczenie mutacji nie zawsze jednak automatycznie oznacza wystąpienie choroby (2). Analiza DNA mitochondrialnego pacjentów z LHON wykazuje obecność mutacji zmiany sensu, powodujących przedstawienie aminokwasów w obrębie podjednostek kompleksów I, III lub IV łańcucha transportu elektronów. Sugeruje to, że LHON jest spowodowana defektem mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Najczęstsze mutacje odpowiedzialne za zanik nerwów wzrokowych typu Lebera znajdują się w pozycji: 11778 (69% chorych), 3460 (13% chorych), 14484 (14%). Użyteczna ostrość wzroku jest zdecydowanie lepsza u pacjentów z mutacją 14484 w porównaniu do pacjentów z mutacjami w pozycji 11778 i 3460. U niektórych pacjentów po pewnym okresie choroby (nawet po wielu latach) obserwuje się nieznaczną poprawę ostrości wzroku. Prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy zależy również od typu mutacji mitochondrialnego DNA: tylko u 4% pacjentów z mutacją 11778 zaobserwowano poprawę średnio w okresie 36 miesięcy od początku choroby. Poprawa ostrości wzroku następuje u 22% pacjentów z mutacją w pozycji 3460 średnio w okresie 68 miesięcy, u 28% pacjentów z mutacją w pozycji 15257 średnio po 16 miesiącach oraz u 37% pacjentów z mutacją w pozycji 14484 w tym samym czasie (11,12,13). Większość innych mutacji wykazuje działanie synergistyczne, ale sugeruje się, że niektóre z nich, np. mutacja nukleotydu 4136, mogą łagodzić skutki mutacji podstawowej (14).

W rodzinach z zanikiem nerwów wzrokowych typu Lebera obserwuje się dużą różnorodność obrazu klinicznego, dalszego rokowania oraz stopnia penetracji choroby. Na tę różnorodność mają wpływ między innymi: heterogenność mutacji, heteroplazmatyczność oraz interakcje między mtDNA a chromosomem X. Zróżnicowanie mutacji w pewnym stopniu wyjaśnia tak dużą różnorodność. Najczęstsza mutacja 11778 odpowiada za złe rokowanie dotyczące poprawy wzroku i za wysoką penetrację choroby. W niektórych rodzinach z LHON stwierdzono heteroplazmatyczność mtDNA, co oznacza, że u jednego człowieka występuje zarówno prawidłowy, jak i zmutowany mtDNA. Względne proporcje zmutowanego i prawidłowego mtDNA prawdopodobnie mają wpływ na ryzyko rozwoju choroby oraz jej przekazanie następnemu pokoleniu. Proporcje pomiędzy tymi dwoma typami mtDNA mogą się zmieniać z pokolenia na pokolenie. Wieloletnie obserwacje wykazują, że na LHON znacznie częściej chorują mężczyźni niż kobiety. W celu potwierdzenia tej

obserwacji przeprowadzono badanie sprzężenia występowania LHON z polimorficznymi markerami na chromosomie X. Badania te wykazały, że choroba rozwija się u mężczyzn, którzy oprócz mutacji w mtDNA posiadają na chromosomie X allel genu X-recesywnego podatności na utratę wzroku. Większość kobiet chorujących na LHON to heterozygoty dla tego genu, które zachorowały z powodu inaktywacji prawidłowego chromosomu X. Natomiast kobiety homozygoty dla genu X-recesywnego podatności na utratę wzroku chorują niezależnie od tego, który chromosom X (prawidłowy czy z mutacją) częściej uległ inaktywacji (14). Na rozwój zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera mogą mieć wpływ również czynniki środowiskowe, do których należą tytoń lub cyjanki, wpływające na transport elektronów i fosforylację oksydacyjną. Sugeruje się również negatywny wpływ niektórych chorób ogólnoustrojowych, braku składników odżywczych w pożywieniu, terapii antyretrowirusowej, niektórych leków i toksyn, które w sposób pośredni lub bezpośredni hamują metabolizm mitochondrialny (2).

III. Inne postacie izolowanego zaniku nerwów wzrokowych

1. Zanik nerwów wzrokowych sprzężony z chromosomem X (ang. optic atrophy X-linked)

Zanik nerwów wzrokowych sprzężony z chromosomem X (OMIM 311050) został opisany w 1975 roku, w duńskiej rodzinie, w której przez trzy pokolenia chorowali wyłącznie chłopcy i mężczyźni. W kilku przypadkach byli oni upośledzeni umysłowo, natomiast w badaniach neurologicznych wykryto u nich: wzmoczony odruch kolanowy, brak odruchu ze ścięgna Achillesa, dodatni odruch Babińskiego, zaburzenia mowy, drżenie, dysdiadochokinezę oraz nieprawidłowy chód.

Zanik nerwów wzrokowych pojawia się u pacjentów we wczesnym dzieciństwie, postępująca utrata wzroku przebiega powoli. Tarcza nerwu wzrokowego jest całkowicie biała. Kobiety nosicielki mutacji w chromosomie X przekazują ją swoim dzieciom, same natomiast nie wykazują żadnych objawów choroby.

Analiza sprzężeń umożliwiła zmapowanie genu odpowiedzialnego za zanik nerwów wzrokowych sprzężony z chromosomem X – Xp11.4-p11.21. Gen ten nazwano **OPA2**, jednak jak dotąd nie został on sklonowany, a tym samym nie znamy jego funkcji ani mutacji przyczynowych (15).

2. Zanik nerwów wzrokowych dziedziczony autosomalnie recesywnie (AROA – ang. autosomal recessive form of optic atrophy)

W formie dziedziczonej autosomalnie recesywnie do uszkodzenia nerwów wzrokowych dochodzi bardzo wcześnie – w wieku od 1 roku do 4 lat. Zanik nerwów wzrokowych, który postępuje powoli, może doprowadzić do znacznego upośledzenia wzroku, a nawet całkowitej ślepoty. Badanie dna oka chorych wskazuje na brak zwyrodnienia fotoreceptora siatkówki przy nasilającej się, znacznej białości tarczy nerwu wzrokowego. U pacjentów obserwuje się umiarkowany światłowstręt oraz zaburzenia widzenia barw w osi czerwono-zielonej. Ostrość wzroku do dali mieści się (dla osób dorosłych) w granicach od 5/50 do 5/25. Gen odpowiedzialny za AROA zmapowano na chromosomie 8q21-q22 i nazwano **OPA5**, choć w literaturze można

spotkać również nazwę **ROA1**. Także w tym przypadku gen nie został dotąd sklonowany (3).

Zanik nerwów wzrokowych może współistnieć w zespołach chorobowych niezwiązanych z narządem wzroku. Wśród nich jest MGA- typ 3 methylglutaconic aciduria (OMIM 258501), znany także jako zespół Costeff. Gen odpowiedzialny za tę chorobę zmapowano na chromosomie 19q21-q22 i nazwano **OPA3**.

IV. Wspólna patogeneza zaniku nerwów wzrokowych

Wiele dziedzicznych zaników nerwów wzrokowych posiada wspólne cechy kliniczne: zaburzenia rozpoznawania barw, centralny ubytek pola widzenia z zachowanym widzeniem obwodowym oraz znaczne obniżenie ostrości wzroku. Te podobieństwa w obrazie klinicznym sugerują wspólną ścieżkę patogenetyczną tych chorób.

W pracy Stephana Zuchnera i wsp. (16), opublikowanej w 2006 roku, pojawiają się nowe informacje potwierdzające znaczącą rolę zaburzenia funkcji mitochondriów w rozwoju zaniku nerwów wzrokowych. Badania dotyczą jednej z form choroby Charcot-Marie-Tooth (CMT) występującej z zanikiem nerwów wzrokowych – **HMSN VI** (ang. hereditary motor and sensory neuropathy type VI). CMT to dziedziczna neuropatia, występująca z częstością 1 na 2500 urodzeń. Wyróżniono dwie formy choroby: demielinizacyjną CMT1 oraz aksonalną CMT2. Celem pracy było poszukiwanie genu, w którym mutacje mogą doprowadzić do choroby Charcot-Marie-Tooth występującej z zanikiem nerwów wzrokowych. Do analizy potencjalnego genu odpowiedzialnego za HMSN VI wybrano gen mitofuzyny 2 (*MFN2*), ze względu na jego funkcjonalne oraz strukturalne podobieństwo do genu *OPA1*. Mutacje w genie *MFN2* prowadzą również do formy aksonalnej CMT, dziedziczonej autosomalnie dominująco – CMT2A. Oba białka: mitofuzyna oraz *opa1* są GTP-azami i spełniają podobną funkcję, biorąc udział w fuzji błony zewnętrznej i wewnętrznej mitochondriów. Mutacje w obu genach *MFN2* i *OPA1* niszczą równowagę pomiędzy fuzją i podziałami mitochondriów. W dodatku mutacje w kompleksie I i III łańcucha oddechowego mitochondriów są częstą przyczyną zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera. Dla *MFN2* w pośredniczeniu w fuzji mitochondriów niezbędny jest tylko potencjał wewnętrzny błony mitochondrialnej. Niemniej jednak funkcja *MFN2* jest związana z regulacją ekspresji kompleksu mitochondrialnego łańcucha oddechowego. We wszystkich sześciu badanych rodzinach z HMSN VI zidentyfikowano substytucje nukleotydowe typu zmiany sensu oraz mutacje typu stop-kodon w genie *MFN2* (16). Co więcej, u 6 spośród 10 pacjentów z HMSN VI zaobserwowano w ciągu kilku lat poprawę ostrości wzroku. Podobne zjawisko ma miejsce u niektórych pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych typu Lebera (16).

Choroby mitochondrialne prowadzą do zwyrodnienia komórki zwojowych siatkówki na trzech drogach: poprzez zaburzenie produkcji energii (ATP), wytworzenie reaktywnych rodników tlenowych lub przez apoptozę w wyniku aktywacji kaskady kaspaz. Kaspazy to enzymy proteolityczne, trawiące różne cząsteczki białek, między innymi nieaktywne proenzymy innych kaspaz. Kaspazy działają na zasadzie reakcji łańcuchowej, ponieważ aktywowanie jednej cząsteczki kaspazy prowadzi do uruchomienia wielu innych i nieodwracalnego skierowania komórki na drogę apoptozy.

Kompleks I łańcucha oddechowego, którego dotyczą niektóre mutacje prowadzące do LHON, jest głównym źródłem ATP w komórce, jednakże deficyt ATP nie może być jedyną przyczyną zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera. Inne choroby mitochondrialne, w których występują mutacje w łańcuchu oddechowym, jak np. zespół Leigha, zazwyczaj nie obejmują bowiem nerwów wzrokowych. Nerw wzrokowy ma określoną unikalną strukturę. Aksony komórek zwojowych opuszczają oko przez blaszkę sitową. Badania histologiczne, histochemiczne i immunocytochemiczne wykazały, że gęstość mitochondriów jest duża w regionie przedblaszkowym, natomiast niska w regionie pozablaszkowym. W badaniach Yu Wai Mana opublikowanych w 2005 r. (17), wysunięto hipotezę, że gradient mitochondrialny nerwów wzrokowych, utrzymywany przez aksonalny transport i podziały mitochondriów, jest normalnym stanem fizjologicznym niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania nerwów wzrokowych. Niektóre choroby objawiające się zanikiem nerwów wzrokowych nie powodują utraty produkcji ATP, ale zaburzą interakcje pomiędzy mitochondriami a cytoszkieletem. ADOA spowodowany jest mutacjami w genie *OPA1*, kodującym mitochondrialną GTP-azę, która prawdopodobnie odgrywa dużą rolę w oddziaływaniach pomiędzy mitochondriami a cytoszkieletem. Zaburzenie oddziaływania między mitochondriami a cytoszkieletem wpływa na gradient mitochondrialny w obszarze blaszki sitowej. Zniszczenie gradientu jest pierwszym krokiem wspólnej ścieżki prowadzącej do zwyrodnienia komórek zwojowych siatkówki. Prowadzi to w rezultacie do całkowitej utraty produkcji energii i wzrostu ilości toksycznych wolnych rodników tlenowych w komórkach zwojowych siatkówki (17).

Do apoptozy może dojść natomiast na skutek zaburzenia integralności błony mitochondrialnej. Przewaga białek proapoptycznych na zewnętrznej błonie mitochondrialnej powoduje indukcję apoptozy poprzez tworzenie kanałów, przez które do cytozolu przenikają: czynnik indukujący apoptozę AIF (ang. apoptosis inducing factor) oraz cytochrom c, który łącząc się z Apaf-1 (ang. apoptotic protease activating factor-1) i z prokaspazą 9 tworzy apoptosom, co prowadzi do aktywacji kaskady kaspaz (18).

Najnowsze badania potwierdzają, że białko *opa1* kontroluje proces apoptozy poprzez opóźnianie uwalniania cytochromu c, który towarzyszy dysfunkcji mitochondrialnej i utracie potencjału w błonie mitochondrialnej. Białko *opa1* nie wymaga obecności białek należących do klasy mitofuzyn MFN1 (współdziałającym z *opa1* w procesie fuzji) i MFN2 (rola regulatorowa), aby zapobiegać apoptozie (19).

Podziały mitochondriów i przekształcanie grzebienia mitochondrialnego zwiększa uwalnianie cytochromu c. Niewiele wiadomo o molekularnych mechanizmach tego procesu, ale badania wskazują na znaczącą rolę białka *opa1*, zlokalizowanego w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Wyniki analiz przeprowadzonych przez Christiana Frezza i jego współpracowników (19) wykazują, że przekształcanie grzebienia mitochondrialnego oraz uwalnianie cytochromu c są regulowane przez poziom białka *opa1* i następują niezależnie od fuzji mitochondriów. Pozostaje jednak pytanie, w jaki sposób białko *opa1* kontroluje przekształcanie grzebienia mitochondrialnego, a tym samym uwalnianie cytochromu c. We wspomnianej pracy postawiono hipotezę, że z formy rozpuszczalnej białka *opa1*, zlokalizowanej w przestrzeni

międzybłonowej w mitochondrium, w procesie oligomeryzacji powstają oligomery, które pośredniczą w tworzeniu i utrzymaniu połączeń w grzebieniu mitochondrialnym. Oligomery tworzą w ten sposób „ciasną” strukturę mitochondrium. Oligomeryzacja opa1 najprawdopodobniej jest mechanizmem regulującym apoptozę poprzez utrzymywanie ścisłych połączeń w grzebieniu mitochondrialnym (19).

Jak wynika z badań, funkcja antyapoptyczna opa1 jest kontrolowana przez proteazę romboidalną **PARL** (ang. Presenilin-associated rhomboid-like). PARL to ewolucyjnie konserwatywne białko zintegrowane (podobnie jak opa1) z wewnętrzną błoną mitochondrialną. Odpowiednik PARL u drożdży RBD1 kontroluje aktywność białka Mgm1, regulującego fuzję mitochondrialną. Opa1 jest odpowiednikiem Mgm1 u ssaków. W badaniach wykazano, że ekspresja proteazy PARL nie wpływa na kształt grzebienia mitochondrialnego ani na fuzję mitochondriów. Jednakże przy nieobecności proteazy PARL w komórce opa1 jest niezdolny do zablokowania apoptozy (20).

Wiadomo już, że zaburzenia funkcji mitochondriów odgrywają znaczącą rolę w rozwoju zaniku nerwów wzrokowych. Białko opa1 nie jest syntetyzowane w mitochondrium, jest jednak tam transportowane i bierze udział nie tylko w fuzji mitochondriów, ale także kontroluje proces ich apoptozy. Najnowsze badania wskazują na coraz większe wzajemne zależności w patogenezie różnych typów zaników nerwów wzrokowych, na ich wspólne podłoże, u którego podstawy leżą zaburzenia w mitochondriach. Postawione hipotezy wymagają jednak dalszych szczegółowych badań.

Piśmiennictwo:

1. Thiselton DL, Alexander Ch, Taanman JW, Brooks S, Rosenberg T, Eiberg H, Andreasson S, Van Regemorter N, Munier FL, Moore AT, Bhattacharya SS, Votruba M: *A comprehensive survey of mutations in the OPA1 gene in patients with autosomal dominant optic atrophy*. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc. 2002.
2. Newman NJ: *Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve*. Am J Ophthalmol 2005, 140(3), 517-23.
3. Barbet F, Hakiki S, Orssaud C, Gerber S, Perrault I, Hanein S, Ducrocq D, Dufier J-L, Munnich A, Kaplan J, Rozet J-M: *A third locus for dominant optic atrophy on chromosome 22q*. J Med Genet 2005, 42(11).
4. Delettre C, Griffoin J-M, Kaplan J, Dollfus H, Lorenz B, Faivre L, Lenaers G, Belenguer P, Hamel ChP: *Mutation spectrum and splicing variants in the OPA1 gene*. Hum Genet 2001, 109, 584-591.
5. Pawlikowska P, Orzechowski A: *Rola transbłonowych GTP-az w morfologii i aktywności mitochondriów*. Postępy Biochemii 2007, 53, 53-59.
6. Puomila A, Huoponen K, Mäntyjärvi M, Hämäläinen P, Paananen R, Sankila E, Savontaus M, Somer M, Nikoskelainen E: *Dominant optic atrophy: correlation between clinical and molecular genetic studies*. Acta Ophthalmol Scand 2005, 83(3), 337-46.
7. Marchbank NJ, Craig JE, Leek JP, Toohey M, Churchill AJ, Markham AF, Mackey DA, Toomes C, Inglehearn CF: *Deletion of the OPA1 gene in a dominant optic atrophy family: evidence that haploinsufficiency is the cause of disease*. J Med Genet 2002, 39, 47-47.
8. Powell BL, Toomes C, Scott S, Yeung A, Marchbank NJ, Spry PGD, Lumb R, Inglehearn ChF, Churchill AJ: *Polymorphisms in OPA1 are associated with normal tension glaucoma*. Mol Vis 2003, 9, 460-464.
9. Amati-Bonneau P, Odent S, Derrien C, Pasquier L, Malthiery Y, Reynier P, Bonneau D: *The association of autosomal dominant optic atrophy and moderate deafness may be due to the R445H mutation in the OPA1 gene*. Am J Ophthalmol 2003, 136(6), 1170.
10. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, Hansen T, Pedersen O, Bille M, Rosenberg T, Tranebjaerg L: *Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene*. J Med Genet 2006, 43, 435-440.
11. Newman NJ: *Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations*. Arch Neurol 1993, 50, 540-548.
12. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC: *The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation*. Am J Ophthalmol 1991, 111, 750-762.
13. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH: *Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation*. Arch. Ophthalmol 1993, 111, 495-498.
14. Nikoskelainen E, Villki J, Huoponen K, Savontaus M-L: *Recent advances in Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy*. Eye 1991, 5, 291-293.
15. Assink JM, Tijmes NT, Brink JB, Oostra R-J, Riemsdag FC, M.de Jang PTV, Bergen AAB: *A gene for X-linked optic atrophy is closely linked to the Xp11.4-Xp11.2 region of the X chromosome*. Am J Hum Genet 1997, 61, 934-939.
16. Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A: *Axonal Neuropathy with Optic Atrophy Is Caused by Mutations in Mitofusin 2*. Ann Neurol 2006, 59, 276-281.
17. Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG: *Optic neuropathies-Importance of spatial distribution of mitochondria as well as function*. Elsevier, Medical Hypotheses 2005, 65, 1038-1042.
18. Kopaszewska M, Kopaszewski B: *Apoptoza – genetycznie zaprogramowana śmierć komórki*. Nowiny Lekarskie 2004, 73, 5, 389-392.
19. Frezza Ch, Cipolat S, Martins de Brito O, Micaroni M, Beznoussenko GV, Rudka T, Bartoli D, Polishuck RS, Danial NN, De Strooper B, Scorrano L: *Opa1 Controls Apoptotic Cristae Remodeling Independently from Mitochondrial Fusion*. Cell 2006, 126, 177-189.
20. Cipolat S, Rudka T, Hartmann D, Costa V, Serneels L, Craessaerts K, Metzger K, Frezza Ch, Annaert W, D'Adamo L, Derks C, Dejaegere T, Pellegrini L, D'Hooge ., Scorrano L, De Strooper B: *Mitochondrial Rhomboid PARL Regulates Cytochrome c Release during Apoptosis via OPA1-Dependent Cristae Remodeling*. Cell 2006, 126, 163-175.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.01.2007 r. (943)
Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):
dr n. med. Anna Wawrocka
Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 55, pawilon 15
60-352 Poznań