

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.074

Leber 遗传性视神经病变的基因治疗进展

刘若武¹, 张晗²

1. 山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012
2. 山东省立医院 眼科, 山东 济南 250021

摘要: Leber 遗传性视神经病变 (LHON) 是一种母体遗传性线粒体疾病, 是青少年双眼失明的常见原因。LHON 是一种复杂的多因素疾病, 超过 50 种线粒体 DNA (mtDNA) 突变已被发现与 LHON 相关, 全球约 90% 的 LHON 病例由 m.11778G>A、m.3460G>A 或 m.14484T>C 的基因突变引起。基因治疗作为未来医学治疗的重要方法, 正成为当前研究的热点, 而针对 mtDNA 突变的基因疗法是其中进展最快的基因疗法。目前, 针对 mtDNA 突变的基因治疗的基础研究已经在动物实验中证实其具有安全性。不同的团队正在启动基因治疗产品在人类中的安全性和有效性的临床 I/II 期研究。本文就 LHON 的基因治疗最新进展进行综述。

关键词: Leber 遗传性视神经病变; 基因治疗; 线粒体疾病; 基因突变; 基因修饰

中图分类号: R774.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)04-0154-05

引用格式: 刘若武, 张晗. Leber 遗传性视神经病变的基因治疗进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(4): 154-158. LIU Ruowu, ZHANG Han. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(4): 154-158.

Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy

LIU Ruowu¹, ZHANG Han²

1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China
2. Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong, China

Abstract: Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a maternal hereditary mitochondrial disease which is a common cause of bilateral teenaged blindness. LHON is a complex and multifactorial disease for which more than 50 associated mitochondrial DNA (mtDNA) mutations have been found. Further, about 90% of global Leber hereditary optic neuropathy cases have the mtDNA mutations m.11778G>A, m.3460G>A, or m.14484T>C. As an important method of future medical treatment, gene therapy is becoming a hot spot in current research, and gene therapies targeting mtDNA mutations are among the fastest developing of these therapies. Currently, basic research on gene therapies targeting mtDNA mutations has demonstrated its safety in animal studies. Currently, different teams are initiating clinical phase I/II studies of the safety and efficacy of gene therapy products in patients. Herein, we review the progress of gene therapy for LHON.

Key words: Leber hereditary optic neuropathy; Gene therapy; Mitochondrial disease; Gene mutation

Leber 遗传性视神经病变 (leber hereditary optic neuropathy, LHON) 是一种母系遗传性线粒体疾病^[1], 线粒体 DNA 的突变导致视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的选择性变性^[2], 进而影响病人视觉质量。LHON 多见于 15~30 岁的年轻男性, 男女比例为 4:1~5:1^[3]。已发现超过 50 种线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变与 LHON 相关, 全球约 90% 的 LHON 病例与 m.11778G>A、m.3460G>A 或 m.14484T>C 引起的 mtDNA 突变^[4]有关, 其中 m.11778G>A 突变自发

缓解率最低、预后最差, 因此目前基因治疗主要针对 m.11778G>A 突变位点。m.11778G>A 基因突变导致线粒体 NADH 脱氢酶亚单位 4 (ND4) 功能障碍, 线粒体呼吸链的复合体 I 活性降低, 进而使线粒体功能降低并增加了活性氧的产生^[5]。RGCs 更容易受到线粒体功能障碍的影响, 导致细胞凋亡及死亡、视神经变性和视神经萎缩的进一步发展^[2,4]。然而, 由于 mtDNA 突变基因具有不完全外显性, 大多数具有 LHON 相关基因突变的人并无症状^[6], 因此对 LHON 的诊断及治疗仍然充满挑战。

收稿日期: 2023-03-03

通信作者: 张晗。E-mail: zh06962023@163.com

从 1988 年 Wallace 等^[7]首次发现 LHON 的线粒体遗传基础开始,近几十年来,随着人们对 LHON 基因水平的不断研究和深入了解,LHON 的基因治疗逐渐投入临床研究,并取得了一定的成果。本文就 LHON 基因治疗的进展综述如下。

1 LHON 的临床表现

LHON 的患者表现为双眼同时或相继出现急性或亚急性无痛性视力丧失。LHON 通常包括临床前期、急性期和慢性期三个阶段。LHON 在发病初期,一般表现为无明显诱因的单眼逐渐丧失视力、视力模糊,少数患者伴有轻度色觉丧失^[8]。当患者视力迅速下降时,即为急性期,同时或连续出现双眼视力丧失的患者分别为 25% 和 75%^[9]。患者眼底表现为视网膜充血、发红;视盘边界模糊;视网膜血管扩张、扭曲。LHON 患者通常伴有视盘附近视网膜神经纤维层出血和肿胀^[10-11],大多数 LHON 患者表现为典型视神经炎样视野损伤,包括中央黑点或中央盲点。急性期过后,LHON 患者进入疾病的慢性期,表现为中央视力的静态或永久性丧失,导致严重的视力损害,萎缩期患者还可表现为视神经萎缩,视网膜神经纤维层变薄。尽管 LHON 通常被认为是非综合征性的,但少数患者仍会表现出神经系统症状,如多发性硬化症样疾病^[12]、共济失调^[13]和肌张力障碍^[14]。

2 LHON 基因治疗基础研究

尽管基因治疗技术的发展前景广阔,但如何使目的基因稳定表达仍然是基因治疗技术的难点。mtDNA 基因组由 16 569 个双链碱基对和 37 个与氧化磷酸化相关的多肽编码基因组成^[15]。线粒体疾病基因疗法的发展仍面临一些挑战。线粒体是真核细胞中具有独立遗传系统的细胞器,其相对不透水的双层膜结构,通常只允许非常小的分子通过,如 ATP 和小于 10 kDa 的蛋白质。这种特殊结构阻止了传统的病毒载体将外源基因转移到线粒体基因组中的途径。Guy 等^[16]尝试用异位表达技术将正常(野生型)MT-ND4 转移到细胞中进行基因治疗并成功表达,为 LHON 的基因治疗表达提供了理论基础。

异位表达的过程包括将野生型线粒体 MT-ND4 基因的核编码基因与病毒载体组装、利用病毒载体将重组基因序列传递到细胞核中、正常(野生型)MT-ND4 转录并转移到含有突变 MT-ND4 的患者细胞的线粒体外膜、野生型基因将被编码到功能正

常的 ND4 并导入线粒体以取代突变的 ND4^[17],这种替换恢复了蛋白质在细胞呼吸中的生理功能。因此,目前的 LHON 基因治疗方法依赖于同素异形体表达技术。

目前 LHON 基因治疗大多采用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)作为载体。AAV 凭借其安全性高、宿主范围广和长期表达的特点成为眼病基因治疗的研究热点,其中 AAV2 型载体的结构最为明确,更容易在 RGC 表达^[18]。Guy 等^[19]将核编码的人 ND4 亚基序列与线粒体靶向序列和 FLAG 组装成新的重组序列(ND4FLAG),利用 AAV2 作为载体合成携带野生型 ND4 基因的重组 AAV2(rAAV2-WT-ND4FLAG)。随后,他们向 70 只小鼠右眼注射 rAAV2-WT-ND4FLAG,左眼注射 AAV-绿色荧光蛋白作为对照组,结果显示核编码的人 ND4 复合体 I 亚基成功导入线粒体且人 ND4 在小鼠线粒体中的表达不会导致 RGCs 的减少和图形视网膜电图振幅下降,这表明同种异体 ND4 基因治疗可能是安全的。Shi 等^[20]向兔眼玻璃体腔注射了重组 AAV2-ND4,结果显示注射后 1 个月,视网膜神经纤维层平均厚度、视觉诱发电位 P100 波潜伏期无明显改变。免疫荧光、免疫印迹试验等结果表明 ND4 基因在视网膜神经纤维层成功表达且无并发症发生。相较于鼠眼,兔眼在体积和形状更接近人的眼睛。以上研究结果提示,通过重组 AAV2 载体可以有效完成 ND4 的表达且不会影响原有 RGCs 的正常生理功能,为人类 LHON 的基因治疗提供了理论基础。

3 LHON 的临床基因治疗

2011 年,重组 AAV2 载体(“rAAV2-ND4”)在国内首次用于基因治疗临床研究的基因传递。先后有 9 例患者在 2 年内完成治疗^[21],在治疗后的 3 年随访期间,4 例患者视力有显著改善,视力改善被定义为最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)提高 ≥ 0.3 logMAR,2 例患者出现视力波动,即视力变化大于或等于 0.3 logMAR。Yuan 等^[22]在此队列的 7 年随访研究中报告了 8 例参与者的数据,8 例患者中没有一例发生严重的眼部或全身不良事件,与基线相比,5 例患者的 BCVA 从 0.3 logMAR 改善至 1.0 logMAR,大多数改善在治疗后 3~6 个月出现。在本研究中观察到的一个有趣现象是,尽管采用单侧治疗,但治疗者的双侧视力均有所改善,其中治疗眼相较于未治疗眼表现出更大的视力改善。

2014 年, Feuer 等^[23]的 Bascom Palmer 眼科研究所研究小组对他们的基因治疗产品 (scAAV2-P1ND4v2) 进行了一项前瞻性的临床试验。scAAV2 是由分子生物学技术制备的包含自身互补双链的重组 AAV, 其在细胞中的基因表达更快。他们将 28 例参与者分为四组, 分别给予低、中、高或更高剂量的治疗剂量^[24], 每位受试者均行单眼玻璃体注射术。在他们的研究中, 所有患者均未观察到与治疗相关的严重不良事件。最常见的不良事件是葡萄膜炎 (29%, 8/28), 严重程度与注射剂量有关^[24], 但并未观察到因葡萄膜炎导致的视力下降。值得注意的是, 这项研究中包含了慢性 (发病 > 12 个月) 双眼视力下降患者 11 例、急性 (发病 < 12 个月) 双眼视力下降患者 9 例, 以及单眼视力下降患者 8 例。在随访 36 个月时, 在双眼视力下降的两组中部分患者 BCVA 提高 > 15 个字母, 但与自然病史队列研究相比, 慢性期患者的 BCVA 在随访 36 个月时没有明显变化^[24]且单眼视力下降组接受治疗后视力并未改善。与前述实验类似, 未接受治疗的对照眼也出现了不同程度的视力提高, 但提高程度显著低于治疗眼。研究人员得出的结论是, 其基因治疗产品有疗效的可能很小, 且与剂量无关。本研究的主要局限性是参与者人数较少, 疗效的证明需要更多的参与者。

法国巴黎的 GenSight Biologics 团队于 2014 年启动了 I / IIa 期剂量递增队列研究, 并证明了 rAAV2/2-ND4 (GS010) 的安全性^[25]。在此研究之后, 团队继续进行了两项 3 期多中心、随机、双盲对照临床试验, 即 RESCUE 和 REVERSE。REVERSE 研究纳入了双侧视力丧失持续 6~12 个月的参与者 37 例。双侧视力丧失持续 ≤ 6 个月的参与者被纳入 RESCUE 试验, 共 39 例参与者。每个受试者的单眼被随机 (1:1) 分配给 rAAV2/2-ND4 (GS010, lenadogene nolparvovec) 治疗或假注射治疗^[26]。REVERSE 研究的参与者双眼在 BCVA、对比敏感度和自动视野测量方面均有改善。在第 96 周, rAAV2/2-ND4 治疗后的眼睛最佳矫正视力 (BCVA) 平均改善 0.308 LogMAR (+15 ETDRS 字母)。假手术眼平均改善 0.259 LogMAR (+13 个 ETDRS 字母)。与基线视力相比, 76% 的患者视力显著改善^[27]。RESCUE 参与者在治疗初期双眼视力逐渐下降, 在第 24 周左右达到最低点, 24~48 周稳定, 48~96 周稍有改善, 在注射后第 96 周, 与基线相比 BCVA 提高了 0.53 LogMAR, 63% 的患者视力显著改善^[26, 28]。两项研究结果中 BCVA 变化趋势提示

lenadogene nolparvovec 对视力改善程度与患者自然病程相关。在急性期患者组中参与者即使接受了治疗, 视力仍有下降, 结果提示急性进展期的病理变化可能会阻碍 rAAV2/2-ND4 的表达。

RESTORE 是对在 RESCUE 和 REVERSE 试验中治疗的受试者进行的长期随访研究^[28], 共有 61 例参与者被纳入长期随访研究 RESTORE。基于个体 BCVA 数据散点图 (152 只眼睛) 的 LOSS 回归模型显示, 在之后随访的 52 个月中受试者 BCVA 持续改善。这些结果提示, 基因治疗的效果可能存在长期性, 正常 ND4 基因的表达具有可持续性。

为研究双眼注射 rAAV2/2-ND4 对 LHON 患者的安全性和有效性, Newman 等^[29]进行了 REFLECT 研究, 该研究包括 98 例参与者, 每例受试者第一只患眼接受 rAAV2/2-ND4 玻璃体腔注射, 第二只患眼接受 rAAV2/2ND4 或安慰剂玻璃体腔注射。在注射后 2 年的随访期间, 与最低点相比, 双眼治疗患者 (48 例) 的平均 BCVA 分别提高 20ETDRS 字母和 17 ETDRS 字母。在单侧治疗患者组中 (50 例) 双眼 BCVA 均有显著改善, 治疗眼和安慰剂眼 BCVA 分别改善 19 ETDRS 字母和 14 ETDRS 字母^[28]。实验结果显示双眼注射 rAAV2/2-ND4 并未增加不良反应的发生率, 证明了双眼注射的安全性。此项实验中虽然治疗眼 BCVA 提高程度大于安慰剂组, 但这些差异与注射 rAAV2/2-ND4 的关系尚不明确, 因为在注射安慰剂组中同样观察到 BCVA 的改善。Carelli 等^[30]汇总了先前已报道的 208 例外部对照组患者, 将这些患者的自然病程情况与之前接受治疗的 174 例 LHON 患者 BCVA 比较发现, 接受 rAAV2/2-ND4 注射的治疗眼 BCVA 明显高于自然病程患者且双侧注射基因治疗可能比单侧注射治疗视力改善更明显。这些结果提示在大样本群体研究中双眼治疗对 LHON 患者视力改善是安全有效的。由于医学伦理的限制, 研究人员收集了外部对照组患者, 实验结果可能受人种、年龄及基线资料的影响。与之相反的是, Yang 等^[21]在其研究中发现 1 例患者接受双侧基因治疗后视功能减退。该患者在接受双眼基因治疗 3 个月, 双眼视力、视野、VEP 均出现不同程度下降, 因此他们不推荐双眼基因治疗。考虑到两个团队基因治疗产品的差异及个体不良反应的异质性, 双眼注射基因治疗是否安全仍需更大样本的统计研究。

此外, 一些文献表明, 年龄和发病时间是视力恢复的重要因素。Wan 等^[31]发现, 年轻患者和发病 1~2 年内接受治疗的患者视力恢复更好。GenSight

Biologics 公司的研究也显示,在调整了年龄和随访时间后,末次随访时的 BCVA 具有统计学和临床意义^[28]。这可能与 LHON 的自然病程及 RGCs 有关。Zhang 等^[32] 回顾分析了 53 例接受基因治疗的 LHON 患者预后因素发现视野指数和基线 BCVA 与接受基因治疗的 LHON 患者的视力预后呈正相关。这些结果可能为预测 LHON 患者接受基因治疗的疗效提供依据。

4 小结与展望

线粒体作为一个相对独立的细胞器系统,由于其独特的双层结构,不受细胞质和其他细胞器的干扰。同时,眼睛的封闭环境和人体的天然屏障功能,为被修饰的目标基因的准确定位和转录提供了强有力的条件。因此,LHON 的基因治疗已成为目前最有前途的基因治疗方法。近几十年来,LHON 的临床应用从 mtDNA 突变位点的基础研究到 AAV2-ND4 在动物实验中的应用,再到近年来人体玻璃体腔注射的安全性和有效性观察,取得了快速发展。

在各个团队进行的多项前瞻性和队列研究中,LHON 的基因治疗是安全的,其不良反应不会加重患者的视力丧失,也没有严重的全身不良反应的报道。大多数患者在接受单眼注射后表现出不同程度视力提高,而长期临床观察显示不同个体视力改善程度不同。值得注意的是,单眼注射后双眼视力恢复已被多次报道。一项动物实验研究结果表明,在一只眼睛中注射 AAV2-ND4 可改善双眼的视力,这可能是因为两只视神经之间存在一定程度的轴突连通性,这导致两只眼睛都表现出相同视力提高^[33]。视力恢复与患者年龄、治疗时间、随访时间有关。但由于样本量小,临床观察时间较短,实验结果的真实有待进一步验证。此外,LHON 是一种复杂的多因素疾病,基因治疗的发展应与其他治疗因素的治疗相结合。

参考文献:

[1] Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy [J]. *J Med Genet*, 2002, 39 (3): 162-169. doi:10.1136/jmg.39.3.162

[2] Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2017, 37 (4): 371-381. doi: 10.1097/WNO.0000000000000570

[3] Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, et al. The epidemiology of leber hereditary optic neuropathy in the north east

of England [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72 (2): 333-339. doi:10.1086/346066

[4] Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, et al. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132 (6): 789-806. doi:10.1007/s00401-016-1625-2

[5] Cwerman-Thibault H, Augustin S, Lechauve C, et al. Nuclear expression of mitochondrial ND4 leads to the protein assembling in complex I and prevents optic atrophy and visual loss [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2015, 2: 15003. doi:10.1038/mtm.2015.3

[6] Lopez Sanchez MIG, Kearns LS, Staffieri SE, et al. Establishing risk of vision loss in Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108 (11): 2159-2170. doi:10.1016/j.ajhg.2021.09.015

[7] Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Science*, 1988, 242 (4884): 1427-1430. doi:10.1126/science.3201231

[8] Johns DR, Smith KH, Savino PJ, et al. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 15257 mutation [J]. *Ophthalmology*, 1993, 100 (7): 981-986. doi:10.1016/s0161-6420(93)31527-7

[9] Meunier I, Lenaers G, Hamel C, et al. Hereditary optic neuropathies: from clinical signs to diagnosis [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2013, 36 (10): 886-900. doi:10.1016/j.jfo.2013.05.007

[10] Balducci N, Savini G, Cascavilla ML, et al. Macular nerve fibre and ganglion cell layer changes in acute Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100 (9): 1232-1237. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307326

[11] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (3): 623-627. doi:10.1016/j.optha.2009.07.026

[12] Manjunath V, Bhatti MT. Leber hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis: the mitochondrial connection [J]. *Can J Ophthalmol*, 2015, 50 (1): e14-e17. doi:10.1016/j.cjco.2014.10.018

[13] Yuka W, Masaaki O, Koichi H. Case of Leber's hereditary optic neuropathy with mitochondrial DNA 11778 mutation exhibiting cerebellar ataxia, dilated cardiomyopathy and peripheral neuropathy [J]. *Brain Nerve = Shinkei Kenkyu Shinpo*, 2009, 61 (3): 309-12

[14] Saracchi E, DiFrancesco JC, Brighina L, et al. A case of Leber hereditary optic neuropathy plus dystonia caused by G14459A mitochondrial mutation [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 (3): 407-408. doi:10.1007/s10072-012-1013-1

- [15] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(26): 2656-2668. doi:10.1056/nejmra022567
- [16] Guy J, Qi XP, Pallotti F, et al. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber hereditary optic neuropathy[J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(5): 534-542. doi:10.1002/ana.10354
- [17] Yu H, Mehta A, Wang GF, et al. Next-generation sequencing of mitochondrial targeted AAV transfer of human ND4 in mice[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1482-1491. doi:10.1016/j.ydbio.2013.04.016
- [18] 丁芝祥, 谭浅. 腺相关病毒载体在眼病基因治疗中的应用及研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(6): 1125-1127. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.06.038
Ding ZX, Tan Q. Progress in gene therapy for eye diseases using adeno-associated virus as a vector[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2009, 9(6): 1125-1127. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.06.038
- [19] Guy J, Qi XP, Koilkonda RD, et al. Efficiency and safety of AAV-mediated gene delivery of the human ND4 complex I subunit in the mouse visual system[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(9): 4205. doi:10.1167/iovs.08-3214
- [20] Shi H, Gao J, Pei H, et al. Adeno-associated virus-mediated gene delivery of the human ND4 complex I subunit in rabbit eyes[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40(9): 888-894. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02815.x
- [21] Yang S, Ma SQ, Wan X, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *eBioMedicine*, 2016, 10: 258-268. doi:10.1016/j.ebiom.2016.07.002
- [22] Yuan JJ, Zhang Y, Liu HL, et al. Seven-year follow-up of gene therapy for leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(8): 1125-1127. doi:10.1016/j.ophtha.2020.02.023
- [23] Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, et al. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(3): 558-570. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.025
- [24] Lam BL, Feuer WJ, Davis JL, et al. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy: adverse events and visual acuity results of all patient groups[J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 241: 262-271. doi:10.1016/j.ajo.2022.02.023
- [25] Vignal C, Uretsky S, Fitoussi S, et al. Safety of rAAV2/2-ND4 gene therapy for leber hereditary optic neuropathy[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(6): 945-947. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.036
- [26] Newman Nancy J, Patrick YWM, Valerio C, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(5): 649-660. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.012
- [27] Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(573): eaaz7423. doi:10.1126/scitranslmed.aaz7423
- [28] Bioussé V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Long-term follow-up after unilateral intravitreal gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: the RESTORE study[J]. *J Neuro Ophthalmol*, 2020, 41(3): 309-315. doi:10.1097/wno.0000000000001367
- [29] Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Subramanian, PS, et al. Randomized trial of bilateral gene therapy injection for m. 11778G> A MT-ND4 Leber optic neuropathy[J]. *Brain*, 2022, 146: 1328-1341. doi:10.1093/brain/awac421
- [30] Carelli V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Indirect comparison of lenadogene nolparvovec gene therapy versus natural history in patients with leber hereditary optic neuropathy carrying the m. 11778G> A MT-ND4 Mutation[J]. *Ophthalmology and Therapy*, 2023, 12(1): 401-429. doi:10.1007/s40123-022-00611-x
- [31] Wan X, Pei H, Zhao MJ, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21587. doi:10.1038/srep21587
- [32] Zhang Y, Li X, Yuan JJ, et al. Prognostic factors for visual acuity in patients with Leber's hereditary optic neuropathy after rAAV2-ND4 gene therapy[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47(6): 774-778. doi:10.1111/ceo.13515
- [33] Yang S, He H, Zhu Y, et al. Chemical and material communication between the optic nerves in rats[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(8): 742-748. doi:10.1111/ceo.12547

(编辑:李纬)