

Paper of the Quarter – Q1/2024 – [mitoNET](#)

Genetic variants affecting NQO1 protein levels impact the efficacy of idebenone treatment in Leber hereditary optic neuropathy

Cell Rep Med. 2024 Jan 17. >>[PubMed-Link](#)<<

Serena Jasmine Aleo, Valentina Del Dotto, Martina Romagnoli, Claudio Fiorini, Giada Capirossi, Camille Peron, Alessandra Maresca, Leonardo Caporali, Mariantonietta Capristo, Concetta Valentina Tropeano, Claudia Zanna, Fred N Ross-Cisneros, Alfredo A Sadun, Maria Gemma Pignataro, Carla Giordano, Chiara Fasano, Andrea Cavaliere, Anna Maria Porcelli, Gaia Tioli, Francesco Musiani, Alessia Catania, Costanza Lamperti, Stefania Bianchi Marzoli, Annamaria De Negri, Maria Lucia Cascavilla, Marco Battista, Piero Barboni, Michele Carbonelli, Giulia Amore, Chiara La Morgia, Dmitrii Smirnov, Catalina Vasilescu, Aiman Farzeen, Beryll Blickhaeuser, Holger Prokisch, Claudia Priglinger, Bettina Livonius, Claudia B Catarino, Thomas Klopstock, Valeria Tiranti, Valerio Carelli, Anna Maria Ghelli

Idebenon, die einzige zugelassene Behandlung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON), führt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehfunktion bei bis zu 50 % der Patienten. Allerdings war bislang unklar, warum manche Patienten auf das Medikament ansprechen, andere nicht. Entsprechend konnte das Ansprechen auf das Medikament auch nicht vorhergesagt werden.

Idebenon wird durch die zytosolische NAD(P)H-Oxidoreduktase I (NQO1) reduziert und transportiert die Elektronen direkt zum Atmungskomplex III, wobei der bei LHON betroffene Komplex I umgangen werden kann. Wir zeigen hier, dass zwei polymorphe Varianten die NQO1-Proteinkonzentration bei Homozygotie oder Compound-Heterozygotie drastisch reduzieren. Dadurch wird die Reduktion von Idebenon behindert. In seiner oxidierten Form hemmt Idebenon den Komplex I, wodurch die Atmungsfunktion in den Zellen verringert wird.

Durch die retrospektive Analyse einer großen Kohorte von mit Idebenon behandelten LHON-Patienten, die nach ihrem Ansprechen auf die Therapie klassifiziert wurden, zeigen wir, dass Patienten mit homozygoten oder compound heterozygoten NQO1-Varianten am schlechtesten auf die Therapie ansprechen, insbesondere wenn sie die LHON-Mutation m.3460G>A/MT-ND1 tragen. Diese Ergebnisse legen nahe, den NQO1-Genotyp und die mitochondriale DNA-Mutation der Patienten im Zusammenhang mit der Idebenon-Therapie zu berücksichtigen.

Autor: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Kontakt: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – Q1/2024 – [mitoNET](#)

Genetic variants affecting NQO1 protein levels impact the efficacy of idebenone treatment in Leber hereditary optic neuropathy

Cell Rep Med. 2024 Jan 17. >>[PubMed-Link](#)<<

Serena Jasmine Aleo, Valentina Del Dotto, Martina Romagnoli, Claudio Fiorini, Giada Capirossi, Camille Peron, Alessandra Maresca, Leonardo Caporali, Mariantonietta Capristo, Concetta Valentina Tropeano, Claudia Zanna, Fred N Ross-Cisneros, Alfredo A Sadun, Maria Gemma Pignataro, Carla Giordano, Chiara Fasano, Andrea Cavaliere, Anna Maria Porcelli, Gaia Tioli, Francesco Musiani, Alessia Catania, Costanza Lamperti, Stefania Bianchi Marzoli, Annamaria De Negri, Maria Lucia Cascavilla, Marco Battista, Piero Barboni, Michele Carbonelli, Giulia Amore, Chiara La Morgia, Dmitrii Smirnov, Catalina Vasilescu, Aiman Farzeen, Beryll Blickhaeuser, Holger Prokisch, Claudia Priglinger, Bettina Livonius, Claudia B Catarino, Thomas Klopstock, Valeria Tiranti, Valerio Carelli, Anna Maria Ghelli

Idebenone, the only approved treatment for Leber hereditary optic neuropathy (LHON), promotes recovery of visual function in up to 50% of patients, but we can neither predict nor understand the non-responders.

Idebenone is reduced by the cytosolic NAD(P)H oxidoreductase I (NQO1) and directly shuttles electrons to respiratory complex III, bypassing complex I affected in LHON. We show here that two polymorphic variants drastically reduce NQO1 protein levels when homozygous or compound heterozygous. This hampers idebenone reduction. In its oxidized form, idebenone inhibits complex I, decreasing respiratory function in cells.

By retrospectively analyzing a large cohort of idebenone-treated LHON patients, classified by their response to therapy, we show that patients with homozygous or compound heterozygous NQO1 variants have the poorest therapy response, particularly if carrying the m.3460G>A/MT-ND1 LHON mutation. These results suggest consideration of patient NQO1 genotype and mitochondrial DNA mutation in the context of idebenone therapy.

Author: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Contact: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de