

REGOS NERVO UŽDEGIMAS IR ŠĄSAJOS SU *STAT4*

Gabrielė Dubinskaitė¹, Rasa Liutkevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Neuromokslų institutas,
Akių ligų klinika

Raktažodžiai: regos nervas, etiologija, klinika, diagnostika, gydymas, *STAT4*.

Santrauka

Regos nervas – baltosios smegenų medžiagos struktūra, kuri jungia smegenis su tinklaine ir atlieka regimosios informacijos perdavimo funkciją. Anotomiskai šią struktūrą galima suskirstyti į 4 segmentus: akinį, akiduobinį, kaukolės dėžėje esančią dalį ir kaulo kanale esančią nervo dalį. Neretai regos nervas veikiamas įvairių aplinkos bei genetinių veiksnių, kurie gali turėti įtakos regos nervo uždegimo atsiradimui. Bene geriausiai žinomas ir dažniausiai tipinį uždegimą sukkeliantis veiksnys yra išsėtinė sklerozė, kai atipinis uždegimas siejamas su kitomis būklėmis, tokiomis kaip infekcijos, autoimuninės ligos, toksinės, maistinės ar vaistų sukeltos neuropatijos. Pastaruoju metu kyla nemažai klausimų, kokios yra genetinės priežastys, galinčios daryti įtaką regos nervo uždegimo pasireiškimui, kadangi genetinių veiksnių poveikis vis dar išlieka nepakankamai aiškus.

Straipsnyje apžvelgiama regos nervo neurito etiologija, klinika, diagnostikos ir gydymo galimybės bei *STAT4* geno poveikis regos nervo uždegimo pasireiškimui.

Įvadas

Regos nervas (*nervus opticus*) priklauso galviniams nervams, numeruojamas II romėnišku skaičiumi, atsakingas už regimosios informacijos perdavimą. Tai smegenų su tinklaine jungiančioji grandis, sudaryta iš tinklainės ganglinių ląstelių skaidulų, kurios orbitos ertmę palieka per regos kanalą. Regos nervą gaubia visi galvos smegenų dangalai: kietasis, švelnusis ir voratinklinis, o pats nervas dar skiriamas į 4 dalis [1,2].

Viena dažniausiai su optiniu nervu susijusių patologijų yra optinis neuritas (ON). ON yra dažna darbingų žmonių (18-45 metų amžiaus) liga, kurios 1-5 atvejai tenka 100000 gyventojų [3]. Patologija neretai gretinama su išsėtine skleroze (IS) ar kitais infekciniais bei autoimuniniais procesais,

tad liga pagal priežastis dar gali būti skirstoma į du tipus – tipinį ir atipinį ON [4].

Greitas ligos diagnozavimas, tinkami instrumentiniai tyrimai ir ankstyvas gydymas lemia kovos su liga sėkmę. Ypač svarbią diagnostinę vertę turi instrumentiniai tyrimai, padedantys diferencijuoti ON nuo daugelio kitų, su akies organu siejamų, ligų [6]. Tyrimų pagalba išsiaiškinus tikslią ligos priežastį, remiantis etiologija, taikomas tikslingas gydymas. ON gydymo gairės vadovaujasi atliktais moksliniais tyrimais, įrodančiais efektyviausias priemones, skirtas specifiniam ON tipo gydymui nustatyti [13].

Nepaisant jau žinomų regos nervo uždegimo patologiją sukeliančių priežasčių, jų diagnostikos būdų bei tinkamų gydymo gairių, genetinė šios ligos predispozicija nėra visiškai aiški. Vis dažniau aptinkama atliktų tyrimų duomenų apie transkripcijos signalo keitiklių ir aktyvintojų (*STAT*) baltymų šeimos narių įtaką įvairioms autoimuninėms ligoms. Mūsų nagrinėjimas objektas *STAT4*, kuris, kaip ir kiti *STAT* šeimos nariai, yra atsakingas už daugiafunkcinę fiziologinių ląstelių procesų ir imuninės sistemos reguliavimą [15]. Šiuose procesuose, kaip ir visose organizmo sistemose, gali atsirasti pažeidimų, sąlygojančių netinkamą *STAT* raišką ir patologinius procesus, pvz. piktybinės ląstelių transformacijos ir metastazės [16].

Tyrimo tikslas – aptarti regos nervo uždegimo etiologiją, kliniką, diagnostikos, gydymo galimybes bei apžvelgti galimas *STAT4* sąsajas su regos nervo neurito pasireiškimu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Informacinės medžiagos ieškota elektroninėje duomenų bazėje Medline (Pubmed), naudojantis raktiniais žodžiais, jų grupėmis bei juos kombinuojant.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Etiologija. Regos nervo uždegimas yra dažna suaugusiųjų ūminio regos nervo pažeidimo priežastis, retai nustatoma vaikams. Tipiškai siejamas su išsėtine skleroze (IS), regos nervo neurito priežastimi gali būti ir uždegiminiai

procesai. Gerai žinomos ir iširtos regos nervo uždegimo priežastys: autoimuninės ligos, infekcijos, granulomatozinės ligos, paraneoplastiniai sutrikimai ir demielinizacija. ON prognozė ir gydymas skirsis priklausomai nuo dominuojančios etiologijos, patologijos pasireiškimo, regėjimo sunkumo ir regos praradimo trukmės [6]. Optinį neuritą pagal atsiradimo priežastį galima suskirstyti į tipinį ir atipinį, kai tipinis siejamas su IS dėl demielinizacinių procesų galvos smegenyse, kurie sukelia aksonų netekimą. Atipinis susijęs su kitomis būklėmis: infekcijomis (pvz., Laimo liga), autoimuninėmis ligomis (pvz., sisteminė raudonoji vilkligė), paveldėtomis optinėmis neuropatijomis, toksinėmis, maistinėmis (pvz., vitamino B12 trūkumas) ar vaistų sukeltomis neuropatijomis [4]. Tipinį ir atipinį ON veikia skirtingi predisponuojantys veiksniai, būdinga anamnezė bei jiems savita proceso pažeidimo lokalizacija. Pvz., tipinis regos nervo uždegimas yra būdingesnis <50 metų pacientams, pasireiškiantis ūmiu (poūmiu) vienpusiu regos netekimu ir skausmu, didėjančiu su akies judesiu. Atipinis būdingesnis <12 metų ir >50 metų žmonėms. Gali pasireikšti kaip staigus, vienpusis (abipusis) skausmas [7].

Klinika. Simptomiskai ON pasireiškia skausmu, kuris paprastai stiprėja judesiu metu, taip pat vienpusiu regos praradimu [3]. Matymas lyg pro rūką ir dischromatopsija (dvi-gubi spalvų pakitimai, kai ūmioje fazėje sutrinka mėlynos ir geltonos spalvų juslė, o poūmėje – rausvos ir žalios) yra anksti pasireiškiantys ligos požymiai [4]. Regos aštrumas gali kisti nuo minimalių regėjimo pokyčių iki absoliutaus regos netekimo. Fotopsijos (šviesos žybsniai) gali būti dar vienas požymis, signalizuojantis apie regos nervo pokyčius [5]. Pasitaiko ir gylio pojūčio sutrikimas judantiems objektams, toks simptomas vadinamas Pulfricho fenomenu (PF). Tai iliuzinis suvokimas, kad objektas, judantis tiesiai išilgai 2-D plokštumos, vietoj to eina elipsine 3-D trajektorija [8]. Kitas regos nervo uždegimo požymis yra Unthoffo simptomas, kai pakilus kūno temperatūrai (po karšto dušo ar fizinės veiklos), regos atsikūrimo periodu pacientai skundžiasi trumpalaikiu ligos pablogėjimu [9]. Regos nervo uždegimo metu galimi centriniai bei periferiniai akipločio pakitimai. Pažymėtina ir tai, kad periferiniai pakitimai, nors ir retesni, tačiau atsikuria žymiai greičiau, nei centriniai [5].

Diagnostika. Norint laiku ir tinkamai gydyti ON, svarbu greitai nustatyti šios ligos etiologiją, suprasti regos nervo uždegimo priežastį, gebėti įvertinti specifinių simptomų pasireiškimą [6]. Nors tipiniam optiniam neuritui nustatyti dažnai užtenka tik klinikinių požymių, atipinio neurito atveju gali pasireikšti ir kitų ligų simptomai (pvz. akiduobės uždegimas) [3]. Tuomet tenka remtis ir instrumentinių tyrimų rodmenimis bei neurooftalmologiniu ištyrimu. Įprastai atliekami optinės koherentinės tomografijos (OKT), serologiniai

tyrimai bei magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) – viena tiksliausių priemonių regos nervo uždegimui diagnozuoti (95 proc. tikslumu nustatomas ON asmenims, kuriems maždaug per 20 dienų gresia regos praradimas). OKT yra tyrimas, tinkamas subtiliai optinio nervo ir tinklainės patologijai aptikti. Jo metu galima identifikuoti peripapiliarinio tinklainės nervinio skaidulų pluošto sluoksnio sustorėjimą, kuris dažnai aptinkamas optinio neurito metu. Kaip alternatyva šiam tyrimui taikoma ir OKT angiografija, kuri teikia informaciją apie tinklainės kraujagysles bei diagnostinę ir prognostinę informaciją pacientams su regos nervo uždegimu [6].

Gydymo galimybės. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo etiologijos ir ligą sukėlusios priežasties. Gairės, kuriomis paremtas skirtingų ON tipų gydymas, sudarytos pagal atliktus tyrimus, įrodžiusius efektyviausias šios patologijos šalinimo priemones. Vienas jų – optinio neurito gydymo atsitiktinių imčių tyrimas (ONTT), kuriame dalyvavę pacientai su regos nervo uždegimu buvo stebėti 15 metų. Iki šių dienų šis didelės apimties tyrimas išlieka demielizuojančio optinio neurito gydymo pagrindu. Palyginti gydymo intraveniniu metilprednizolonu, peroraliniu prednizolonu ir peroraliniu placebo variantai privedė prie išvados, kad geriamasis prednizolonas nėra pranašesnis už placebo ir yra susijęs su padidėjusia rizika pasikartoti ON. Pasirinkimas pradėti gydymą intraveniniu metilprednizolonu lėmė greitesnį regos pagerėjimą po 30 dienų. Vėliau atlikti mažesnės apimties tyrimai parodė panašius rezultatus: i/v steroidai lemia greitesnį pasveikimą, tačiau nėra reikšmingi ilgalaikiam regos atsikūrimui [13]. Nepaisant šių rezultatų, vis dar nėra įtikinamų įrodymų, kad intraveniniai steroidai gerintų regėjimo rezultatus ir po 6 mėnesių [14]. Remiantis atliktų tyrimų išvadomis, šiuo metu naudojamos gairės nurodo skirtingą preparatų pasirinkimą tipinio ir atipinio ON gydymui [3,5,10-12].

STAT4 vaidmuo ON patologijos metu. Vis daugiau mokslinių tyrimų kryptį veda į įvairių genetinių veiksnių bei jų poveikio organizmui paiešką. Šiandien žmogaus genome nustatyti 7 *STAT* (transkripcijos signalo keitikliai ir aktyvintojai) baltymų šeimos nariai: *STAT1*, *STAT2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5A*, *STAT5B*, *STAT6* [17]. Kaip pavadinimas ir nurodo, šie baltymai yra atsakingi už signalų perdavimą iš ląstelės membranos į branduolį, taip suaktyvindami genų transkripciją. Kitaip tariant, jie lemia daugiafunkcinį fiziologinių ląstelių procesų reguliavimą, kuris apima proliferaciją, diferenciaciją, apoptozę, angiogenę ir imuninės sistemos reguliavimą. Šie veiksniai, būdami aktyvūs, keliauja į ląstelės branduolį, ten susiriša su DNR ir taip reguliuoja genų transkripciją, todėl ir vadinami transkripcijos signalo keitikliais [15]. Galimi pažeidimai, kurie lemia netinkamą *STAT* raišką, sąlygojančią įvairių piktybinių ląstelių transformacijas bei metastazes [16]. *STAT3* ir *STAT5* jau pripažinti onkogenais

[18], o šiandien plačiau aptariamas *STAT4* laikomas kaip imlus genas daugelio autoimuninių sutrikimų atvejais bei atlieka svarbų vaidmenį įgimtų ir prisitaikančių imuninių ląstelių veikloje. Savyje talpindamas keletą pavienių nukleotidų polimorfizmų (VNP), siejamų su padidėjusia autoimuninių sutrikimų rizika, pvz., sisteminė raudonąja vilklige (SLE), reumatoidiniu artritu (RA) ir skydliaukės sutrikimais, *STAT4* išlieka tyrimų objektu, siekiant išsiaiškinti daugelio autoimuninių ligų mechanizmus.

Aiškinantis, kokią įtaką organizmui gali turėti ketvirtasis *STAT* baltymų šeimos atstovas, pasaulyje jau atlikta įvairių tyrimų. Vienas jų yra atvejo kontrolės tyrimas, kuriuo siekta išsiaiškinti, ar *STAT4* prisideda prie neuromielito optikos spektro sutrikimo (NMOSD) rizikos, kadangi baltymo ryšys su NMOSD sutrikimais išlieka neaiškus. Parinkti penki pavieniai nukleotidų polimorfizmai (VNP) atskleidė, kad *STAT4* polimorfizmai vis tik yra susiję su NMOSD rizikos padidėjimu [19].

Kito tyrimo metu buvo siekiama rasti *STAT4* ir reumatoidinio artrito bei sisteminės raudonosios vilkligės sąsajas. Išvados parodė, kad VNP buvo susijęs tiek su reumatoidinio artrito, tiek su sisteminės raudonosios vilkligės pasireiškimu [20]. *STAT4* geno pasireiškimas siejamas taip pat ir su 1 tipo cukriniu diabetu (1 tipo CD). Atliktuose tyrimuose teigiama, kad europiečiams ir korėjiečiams nustatytas bendro *STAT4* haplotipo ryšys su 1 tipo cukriniu diabetu (T1D) ir reumatoidiniu artritu, o išvadose skelbta, kad *STAT4* aleliai ir tie patys haplotipai gali turėti įtakos autoimuninio tiroidito bei T1D vystymuisi [21]. Dar vienas tyrimas išskirtė pacientus į ankstyvojo ir vėlyvojo laikotarpio pogrupius ir pateikė išvadas, kuriuose nedideli aleliai vis tik atskleidė reikšmingą ryšį su 1 tipo CD. Tai privedė prie rezultatų, kad *STAT4* gali būti ne tik siejamas su šia liga, bet yra būdingas būtent ankstyvajam 1 tipo cukrinio diabeto vystymuisi [22].

Išvados

1. Regos nervo uždegimas yra įvairialypės etiologijos, savitos klinikos liga, dažnai siejama su gerai žinomomis priežastimis. Greitas patologijos diferencijavimas ir ankstyvas nustatymas yra pirmas žingsnis į sėkmingą ir teigiamą paciento ligos prognozę.

2. Nepaisant atliktų tyrimų, informacija apie genetinių veiksnių poveikį vis dar skurdi. Iš apžvelgtų tyrimų matome, kad egzistuoja ir genetinė šios ligos predispozicija, siejama su baltymų transkripcijos signalo keitiklių ir aktyvintojų baltymų šeimos nariu *STAT4*.

Literatūra

1. Pukenytė R., Šustickas G., Ščerbak J., Aukštikalnis D., Ašoklis R. Regos nervo sužalojimas: literatūros apžvalga. Lietuvos

- chirurgija, 2011;9(1-2):18-24.
<https://doi.org/10.15388/LietChirur.2011.1.2089>
2. Dhillon N. Anatomy. In: Lalwani AK, editor. Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology. Head and Neck Surgery, 4e. New York: McGraw-Hill Education 2020.
3. Punytė V, Liutkevičienė R, Gelžinis A, Žemaitienė R. Optic neuritis. J Med Sci 2020;8(16):170-5.
4. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. The Lancet Neurology 2014;13:83-99.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X)
5. Slavinskaitė A., Banevičius M., Kriaučiūnienė L., Zlatkutė E., Vilkevičiūtė A., Liutkevičienė R. Regos nervo neurito pagrindiniai diagnostikos ir gydymo principai. Neurologijos seminarai, 2016; 20(67):17-22.
6. Bennett JL. Optic Neuritis. Continuum (Minneapolis) 2019;25(5):1236-1264.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000768>
7. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: Pitfalls, red flags and differential diagnosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2011; 4:123-34.
<https://doi.org/10.1177/1756285611398702>
8. Sobhanian MJ, Agarwal R, Meltzer E, Kildebeck E, Frohman BS, Frohman AN, et al. Identification and treatment of the visual processing asymmetry in MS patients with optic neuritis: The Pulfrich phenomenon. J Neurol Sci 2018;387:60-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.029>
9. Jain A, Rosso M, Santoro JD. Wilhelm Uthoff and Uthoff's phenomenon. Mult Scler J 2020;26(13):1790-6.
<https://doi.org/10.1177/1352458519881950>
10. Mackay DD. Should patients with optic neuritis be treated with steroids? Current Opinion in Ophthalmology 2015;26(6):439-444.
<https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000197>
11. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001;56(11):1514-22.
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.11.1514>
12. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: Treatment of 10 patients. Neurology 2004;63: 1081-3.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000138437.99046.6B>
13. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. Survey of Ophthalmology 2019;64:770-9.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.06.001>
14. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd 2015;2015.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001430.pub4>
15. Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, De Waele J, Quatannens D, Deben C, et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. Seminars in Cancer Biology.

- Academic Press 2020;60:41-56.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.002>
16. Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene*. Nature Publishing Group 2000;19:2474-88.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203527>
 17. Ihle JN. The Stat family in cytokine signaling. *Current Opinion in Cell Biology*. Elsevier Ltd 2001;13:211-7.
[https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(00\)00199-X](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(00)00199-X)
 18. Calò V, Migliavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, et al. STAT Proteins: From Normal Control of Cellular Events to Tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003;197:157-68.
<https://doi.org/10.1002/jcp.10364>
 19. Shi Z, Zhang Q, Chen H, Lian Z, Liu J, Feng H, et al. STAT4 Polymorphisms are Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *NeuroMolecular Med* 2017;19(4):493-500.
<https://doi.org/10.1007/s12017-017-8463-9>
 20. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357(10):977-86.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa073003>
 21. Bi C, Li B, Cheng Z, Hu Y, Fang Z, Zhai A. Association study of STAT4 polymorphisms and type 1 diabetes in Northeastern Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2013; 81(3):137-40.
<https://doi.org/10.1111/tan.12057>
 22. Lee HS, Park H, Yang S, Kim D, Park Y. STAT4 polymorphism is associated with early-onset type 1 diabetes, but not with late-onset type 1 diabetes. In: *Annals of the New York Academy of*

Sciences. Blackwell Publishing Inc 2008:93-8.

<https://doi.org/10.1196/annals.1447.013>

OPTIC NEURITIS AND ASSOCIATIONS OF *STAT4*

G. Dubinskaitė, R. Liutkevičienė

Keywords: optic nerve, etiology, symptoms, diagnostics, treatment, *STAT4*.

Summary

The optic nerve is the structure of white matter in the brain that connects the brain to the retina and performs the function of transmitting visual information. Anatomically, this structure can be divided into 4 segments: intraocular segment, intraorbital cavity, the part in the skull box and the part of the nerve in the bone canal. Often, the optic nerve can be exposed to a variety of environmental and genetic factors that can affect the onset of optic neuritis. Probably the best known and most common cause of inflammation is multiple sclerosis, where atypical inflammation is associated with other conditions such as infections, autoimmune diseases, toxic, nutritional or drug-induced neuropathies. Recently, a number of questions have been raised as to what are the genetic causes that may influence the onset of optic neuritis, as the effects of genetic factors still remain vague.

In this article we review the etiology, clinic, diagnostic and treatment possibilities of the optic nerve inflammation, the effect of the *STAT4* gene on the occurrence of optic neuritis.

Correspondence to: g.dubinskaite@gmail.com

Gauta 2021-10-22