

## **Trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico nella malattia di Stargardt**

E' in corso di pubblicazione sulla rivista Ophthalmology un articolo che descrive i risultati ottenuti con il trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE) ottenute da cellule staminali embrionali umane in pazienti con degenerazione maculare dovuta alla malattia di Stargardt. La ricerca è stata fatta da un gruppo di ricercatori inglesi e statunitensi facenti capo al prof Bainbridge del Moorfields Eye Hospital e dell'University College di Londra.

Il trattamento con cellule derivate da cellule staminali embrionali ha delle grandi potenzialità in numerose malattie, ma sono ancora scarsi i dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questo tipo di trattamento.

La perdita della vista come conseguenza all'iniezione nel vitreo di cellule staminali derivate dal tessuto adiposo, recentemente riportata in letteratura, sottolinea il potenziale effetto negativo del trapiantare popolazioni cellulari che non sono caratterizzate e controllate. E' quindi evidente e importante che i trattamenti siano fatti con cellule ben caratterizzate e controllate.

Trapianto di cellule e occhio. Per la terapia con cellule derivate da staminali, l'occhio è per vari motivi un organo privilegiato perché è una sorta di compartimento stagno che riduce i rischi di disseminazione delle cellule trapiantate, e perché è protetto da reazioni di rigetto da parte del sistema immunitario che potrebbero danneggiare il tessuto trapiantato. Inoltre l'interno dell'occhio può essere analizzato in dettaglio in modo non invasivo e la funzione

delle cellule può essere valutata nel dettaglio e mirata alla zona della retina trapiantata e confrontata con le zone non sottoposte a trapianto. La presenza di due occhi consente poi di trattare un occhio e di paragonare i due occhi fra loro, cioè confrontare eventuali cambiamenti dell'occhio trattato con quella dell'occhio non trattato.

La malattia di Stargardt. Nelle persone con la malattia di Stargardt, il difetto nel gene *ABCA4* porta all'accumulo nella retina e in particolare nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico di una sostanza tossica - la Di-retinoid-pyridinium-ethanolamina. Questo accumulo altera la funzione delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico il cui compito è quello di mantenere la funzione dei fotorecettori. Nel tempo l'accumulo della sostanza tossica causa la morte delle cellule dell'EPR alla quale segue la morte dei fotorecettori soprastanti. Si ha così una atrofia della retina che inizia dalla macula e va espandendosi. Una situazione non dissimile si verifica nelle persone con degenerazione maculare legata all'età nelle quali si verifica una atrofia progressiva dell'epitelio pigmentato retinico e dei fotorecettori. Tuttavia le differenze esistenti fra la malattia di Stargardt e la degenerazione maculare legata all'età sono probabilmente in grado di influenzare i risultati dei trattamenti per queste due malattie.

La sperimentazione. Nella sperimentazione sono stati trattati 12 pazienti adulti ( 11 maschi e 1 femmina di età compresa fra 34 e 53 anni ) con malattia di Stargardt e mutazioni del gene *ABCA4*. Sono stati selezionati soggetti con visus inferiore a 1/20 e con evidenza all'elettroretinogramma di una alterata funzione dei coni e dei bastoncelli. I pazienti sono stati divisi in quattro gruppi composti da

tre pazienti ciascuno e ai pazienti di ogni gruppo sono stati iniettate quantità diverse di cellule ( da 50.000 a 200.000 cellule). Il trattamento è stato effettuato su uno solo dei due occhi, scegliendo fra i due quello con la vista peggiore. In tutti i pazienti , prima del trapianto, è stata eseguita una vitrectomia. Tutti i pazienti, per la profilassi del rigetto delle cellule trapiantate, sono stati sottoposti a un trattamento immunosoppressivo sospeso fra sei settimane e dodici settimane dopo il trapianto.

Quella riportata nell'articolo è stata una sperimentazione di fase 1 / 2 nella quale il principale obiettivo era valutare la sicurezza di un trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico ottenute facendo differenziare cellule staminali embrionali : in particolare si intendeva valutare la possibilità delle cellule trapiantate di causare tumori e valutare la contaminazione con virus o batteri oltre alla capacità degli occhi di tollerare il trattamento.

Gli obiettivi secondari erano valutare la sicurezza dell'intervento chirurgico, valutare la dose ottimale di cellule da utilizzare per il trattamento e verificare la loro sopravvivenza dopo il trapianto.

Altri obiettivi erano valutare la possibile efficacia della terapia tramite la misurazione dell'acutezza visiva, della risposta dell'elettroretinogramma , della discriminazione dei colori , della sensibilità retinica misurata con la perimetria e la microperimetria e della qualità della vita dei pazienti. Tutte queste valutazioni sono state fatte prima del trattamento e successivamente per un periodo di 12 mesi.

Poiché il numero di pazienti trattati era piccolo non sono state fatte analisi statistiche.

Risultati. Il trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico derivate da cellule staminali embrionali è risultato sicuro , ben tollerato e la procedura chirurgica non ha causato danni.

Per quanto riguarda l'efficacia, sia nella zona sottoposta a trapianto , sia nelle zone esterne al trapianto ( per ogni paziente è stata scelta una zona della retina ove iniettare le cellule che comprendesse una parte atrofica, una in via di atrofizzazione e una non atrofica, la differenza nella sensibilità della retina valutata nei 12 mesi è rimasta all'interno della variabilità che si osserva normalmente nei pazienti fra diverse esecuzioni del test.

In due pazienti si è avuto un peggioramento della sensibilità retinica valutata con la perimetria sia nell'occhio trattato sia in quello di controllo, tuttavia non confermata alla microperimetria. Poiché alcuni i pazienti riferivano nel primo periodo dopo il trapianto una soggettiva migliorata percezione dei colori, in quattro pazienti è stata anche valutata con appositi test la percezione dei colori che tuttavia risultava invariata.

Conclusioni. In conclusione fino a una dose di 200.000 cellule di epitelio pigmentato retinico derivate da cellule staminali embrionali, inserite sotto la retina dopo una osservazione di 12 mesi non vi è stata evidenza di risposte infiammatorie, di proliferazione non controllata delle cellule, di effetti dannosi della procedura chirurgica per il trapianto né di danno alla visione. Una eventuale efficacia a lungo termine deve tuttavia ancora essere verificata, in quanto nelle fasi tardive della malattia di Stargardt , la degenerazione procede assai lentamente e quindi è necessario un lungo periodo di osservazione per poter verificare se il trapianto è in grado di rallentare il processo degenerativo. In una precedente

sperimentazione fatta su pazienti con malattia di Stargardt nella quale erano inserite sotto la retina 150.000 cellule di epitelio pigmentato retinico derivate da cellule staminali embrionali, in 3 degli 8 occhi trattati, si era osservato un miglioramento dell'acutezza visiva, anche se questo miglioramento non era statisticamente significativo, quando l'acutezza visiva dell'occhio trattato era paragonata a quella dell'occhio non trattato.

Sebbene il trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico abbia la potenziale capacità di migliorare la vista delle persone con malattia di Stargardt, nella sperimentazione fatta dai ricercatori inglesi, lo stadio avanzato della malattia nei soggetti trattati, riduceva la possibilità di poter ottenere un miglioramento. La sperimentazione ha però dato importanti informazioni sulla sicurezza del trattamento ed è la base per prossime sperimentazioni da eseguire su pazienti con una fase meno avanzata di degenerazione retinica nella quale siano ancora presenti fotorecettori che possano beneficiare degli effetti del trapianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico.