

# **RETINA ITALIA ONLUS**

Largo Volontari del Sangue, 1 - 20133 Milano - Tel. 02.66.91.744 - Cell. 335.83.60.470

## **SEDI TERRITORIALI OPERATIVE:**

### **PIEMONTE - VALLE D'AOSTA**

Via dell'Accademia Albertina, 35 - 10123 Torino

Referente: Tibaldi Tiziana

Tel.: 02 6691744

e-mail: [setpiemonte15@retinaitalia.org](mailto:setpiemonte15@retinaitalia.org)

### **TOSCANA**

Via del Paradiso, 55 - 50013 Campi Bisenzio (FI)

Referente: Simone Vannini

Tel.: 055 8951998

e-mail: [settoscana@retinaitalia.org](mailto:settoscana@retinaitalia.org)

### **TRIVENETO**

Referente: Roberto Rabito

e-mail: [settriveneto15@retinaitalia.org](mailto:settriveneto15@retinaitalia.org)

### **EMILIA ROMAGNA**

Referente: Donato Di Pierro

e-mail: [setemiliaromagna15@retinaitalia.org](mailto:setemiliaromagna15@retinaitalia.org)

### **LAZIO**

Referente: Giovanni Fornaciari

e-mail: [setlazio15@retinaitalia.org](mailto:setlazio15@retinaitalia.org)

### **SICILIA**

Referente: Simona Caruso

Tel.: 324 5527842

e-mail: [setsicilia15@retinaitalia.org](mailto:setsicilia15@retinaitalia.org)

### **CAMPANIA**

Referente: Clelia De Falco

e-mail: [setcampania@retinaitalia.org](mailto:setcampania@retinaitalia.org)

---

# SOMMARIO

Lumen 77 - III trimestre 2018

<b>Editoriale</b>	<b>4</b>
Abbiamo paura di Carlo Parolini	
<b>Notizie dall'Associazione</b>	<b>5</b>
Ai lettori	5
A proposito di 5xmille: GRAZIE...	6
Congresso SIOG 2018	7
"iMove" anche per smartphone Android!!	8
<b>Notizie dal Mondo Scientifico</b>	<b>9</b>
a cura della dott.ssa Cristiana Marchese	
HORAMA annuncia l'avvio di uno studio clinico di fase I / II con il farmaco HORA-PDE6B, per il trattamento della Retinite Pigmentosa (RP) causata da mutazioni del gene PDE6B	12
Sperimentazioni cliniche e precliniche: aggiornamento e nuove sperimentazioni. Relazioni del Comiato scientifico di Retina International	14
<b>Notizie in breve</b>	<b>28</b>
Cheratite neurotrofica: in commercio il collirio salva-cornea di Rita Levi Montalcini	28

**DIRETTORE RESPONSABILE: Carlo Parolini**

**COMITATO DI REDAZIONE: Assia Andrao - Carlo Parolini - Cristiana Marchese**

GRAFICA E STAMPA: Edizioni Tip.Le.Co. - Via Salotti, 37 - 29121 Piacenza (PC) - info@tipleco.com

**EDITO DA: Retina Italia Onlus, Largo Volontari del Sangue, 1 - 20133 Milano - Tel.: 02.66.91.744**

**Fax: 02.67.07.08.24 - cell.335.83.60.470 - Sito: www.retinaitalia.org - E-mail: info@retinaitalia.org**

Registrato presso il Tribunale di Milano il 4 luglio 1990, con n° 450

La Testata LUMEN nel 2017 ha ricevuto finanziamenti pubblici.

Autorizzo Retina Italia Onlus a inserire il mio nominativo nell'elenco dei lettori di LUMEN, ai sensi dell'art. 13 della legge 675/96, potrò farlo depennare in ogni momento barrando la seguente casella:  MI OPPONGO

Editoriale

# ABBIAMO PAURA

*di Carlo Parolini*

La mancata trasformazione dell'unione europea, così come era stata concepita alla fondazione, in una vera e propria federazione di stati con propria autonomia e indipendenza, ma governati da politica economica, finanziaria, e sociale in modo univoco, ha contribuito a creare nei vari paesi membri uno stato di insicurezza e di abbandono. Soprattutto rispetto alle gravi problematiche derivanti dai flussi migratori, improvvidamente non previsti dalle varie generazioni politiche locali che si sono via via succeduti a partire dagli ultimi decenni del secolo scorso.

È certamente comprensibile che ciascuno voglia proteggere se stesso e il proprio ambito familiare e sociale in cui si trova, da eventi o da esseri umani provenienti dall'esterno, di cui si ignorano molte cose e che possono apparire un freno o un ostacolo, magari addirittura una minaccia. Le istituzioni in realtà, se condotte con onestà intellettuale e non

semplicemente con la mira di acquisire quanto più consenso possibile, un po' in tutta Europa, sembrano in realtà di voler aumentare il senso generale di paura e ostacolo nei confronti dell'esterno.

Non dimentichiamo che l'origine del vocabolo barbaro aveva il significato di balbuziente, di balbettio, perché i greci antichi così catalogavano le persone che parlavano lingua diversa dalla propria.

Da qui il luogo comune che associa il barbaro all'invasore rozzo, non civilizzato, crudele. La storia ci insegna di fatto che non era così: al contrario, i popoli barbari, invasori, apportarono una loro cultura e una loro civiltà, che spesso hanno arricchito i popoli invasi. Per curiosità l'uso dei calzoni, sconosciuto fino a quel momento dai romani, fu introdotto proprio dai Visigoti.

Cerchiamo di liberarci da idee preconcepite e filtriamo la paura attraverso conoscenza e cultura. ■

Notizie dall'associazione

## Ai lettori

di Assia Andrao

Cari amici, eccoci ora al nostro appuntamento autunnale, con molte notizie dal mondo scientifico e dalla ricerca, che ci aiutano ad avere più fiducia nei possibili risultati futuri.

Dopo l'assemblea del 14 Aprile il nuovo Consiglio Direttivo ha confermato i referenti delle sedi territoriali. Tuttavia il Sig. Angelo Costantino Sartoris ha dato le dimissioni e quindi sarà sostituito pro-tempore dalla Sig.ra Tibaldi Tiziana.

Vogliamo qui ringraziare il Sig. Sartoris per l'importante attività dedicata all'accoglienza e all'assistenza delle persone che si sono rivolte alla sede di Torino e allo sportello informativo presso l'Ospedale Mauriziano.

Il prossimo mese di Ottobre si svolgerà a Firenze l'VIII Convegno SIOG (Società Italiana Oftalmologia Genetica), di cui diamo i dettagli nelle pagine seguenti, e che vede la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

Vista l'accoglienza molto positiva, proseguirà già da Settembre il progetto "Retina Italia incontra soci e pazienti in audio-conferenza"; gli incontri precedenti sono stati molto attivi, e questo ci conferma che possa essere uno strumento necessario per un costante e reciproco confronto con i pazienti e soci, un luogo dove si potranno dare suggerimenti e fare proposte per l'attività della associazione.

Prosegue il nostro impegno per individuare, su tutto il territorio nazionale, centri per le distrofie retiniche con i quali poter collaborare in sintonia anche con il nostro Comitato Scientifico nazionale e il mondo scientifico internazionale.

Avendo ricevuto commenti di apprezzamento, pubblicheremo anche quest'anno il calendario di Retina Italia, che sarà distribuito con il prossimo LUMEN di Dicembre. ■

Notizie dall'associazione

## A proposito di 5xmille: GRAZIE...

GRAZIE a tutti coloro che hanno voluto destinare il loro 5xmille a Retina Italia onlus. Con il vostro contributo abbiamo potuto perseguire l'obiettivo primario della nostra missione: sostenere e promuovere la ricerca scientifica in ogni sua forma.

Infatti in questi ultimi anni abbiamo patrocinato borse di studio per giovani ortottiste, oculisti e genetisti, in collaborazione con alcuni centri per le distrofie retiniche, allo scopo di favorire una accoglienza migliore e facilitare una diagnosi più completa possibile, che permetta di individuare tutte le condizioni compatibili per sperimentazioni scientifiche.

Ma è verso progetti di ricerca scientifica che abbiamo rivolto la nostra maggiore azione di sostegno. Infatti partecipiamo al finanziamento del progetto sullo studio di "stimolazione elettrica trans corneale (TCES)" che si prefigge di verificare la azione di alcune molecole contro il processo degenerativo della retina.

Un altro importantissimo progetto a cui stiamo dando il nostro contributo è quello relativo a una nuova tecnologia usata per visualizzare i fotorecettori in vivo dal titolo: "ADAPTIVE OPTICS: NUOVA TECNOLOGIA DI IMAGING RETINICO AD ELEVATA RISOLUZIONE NELLE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE E NELLE MALATTIE VASCOLARI RETINICHE".

L'intento dei medici è quello di utilizzare questa nuova tecnologia dell'Ottica Adattiva per studiare la struttura, la sede e la distribuzione dei fotorecettori e l'ultrastruttura della rete vascolare retinica in pazienti affetti da

distrofie retiniche. L'Ottica Adattiva rappresenta una tecnologia che può essere molto utile per capire lo sviluppo e le caratteristiche di molte condizioni cliniche patologiche, oltre che per lo studio delle strutture retiniche in assenza di alterazioni.

Dopo le molte richieste ricevute, abbiamo finanziato l'aggiornamento e la versione base di iMove per Android, che sarà scaricabile quanto prima.

"iMove around" è un'applicazione gratuita per iPhone, progettata per supportare l'orientamento delle persone con disabilità visive. Lo sviluppo di questo nuovo progetto renderà disponibile su Android le funzionalità principali della app, attualmente disponibili su piattaforma iOS. Ricordiamo che iMove è stato introdotto sull'app store a dicembre 2012 e dai dati statistici si evidenzia che l'applicazione è stata scaricata, solo nel 2016, 55.000 volte, con trend in crescita. Mensilmente l'applicazione è stata scaricata un numero di volte compreso tra poco meno di 4.000 e quasi 6.000. iMove è oggetto di numerosi articoli apparsi sui siti specializzati italiani e internazionali e l'elevato interesse ha indotto un utente a realizzare un ebook gratuito per illustrarne il funzionamento.

L'applicazione ha ricevuto inoltre numerose recensioni positive da parte degli utenti di tutto il mondo. In totale il voto medio è di 4 stelle su 5.

La ricerca richiede costi elevatissimi e i nostri sembrano piccoli contributi ma, come ci manifestano i ricercatori, sono fondamentali per raggiungere i grandi risultati. ■

Notizie dall'associazione

## Congresso SIOG 2018

**Il 13 Ottobre 2018 a Firenze, si svolgerà il Congresso SIOG, presso l'Auditorium Complesso S. Apollonia , via San Gallo, 25.**

**Come sempre daremo il nostro contributo per la partecipazione dei pazienti a questo importante evento, ormai consueto e atteso.**

**I lavori inizieranno alle 8.30 e termineranno alle ore 18.45 circa.**

**Titolo del Convegno "Aggiornamenti sulle distrofie retiniche. Una prospettiva europea"**

**Gli argomenti previsti sono:**

- La rete europea per le malattie rare oculari(ERN-Eye)**
- Diagnostica genetica**
- Discussione interattiva di casi clinici**
- Diagnostica per immagini**
- Terapie e riabilitazione**
- Incontro con le Associazioni dei pazienti: Ruolo delle Associazioni a sostegno dei ricercatori**

**È prevista la traduzione simultanea Inglese-Italiano.**

**L'iscrizione è gratuita, ma necessaria - entro il 9 Ottobre.**

**Per l'iscrizione potrete scrivere una e-mail a: [stefi@enic.it](mailto:stefi@enic.it) indicando nome cognome, recapito telefonico e ente di appartenenza.  
Oppure telefonate a Retina Italia 026691744**

Notizie dall'associazione

## **“iMove” anche per smartphone Android!!**

Come avevamo già annunciato, è possibile scaricare l'applicazione “iMove” anche per smartphone Android!!

“iMove around”, l'applicazione per smartphone che serve a supportare l'orientamento e la mobilità autonoma delle persone con disabilità visive, fino a pochi giorni fa poteva essere utilizzata solo su iPhone.

Da oggi, “iMove around” è disponibile anche per gli smartphone Android, gratis, grazie alla sponsorizzazione di Retina Italia Onlus e ad EveryWare Technologies che ha sviluppato l'applicazione.

Diamo uno sguardo alle principali funzionalità di “iMove around” per Android.

Spesso, mentre ci muoviamo, a piedi o sui mezzi pubblici, vorremmo sapere dove siamo e cosa c'è attorno. “iMove around” per Android può leggere l'indirizzo in cui ci troviamo e i punti di nostro interesse nelle vicinanze (negozi, scuole) sia su nostra richiesta, sia automaticamente, ad intervalli di tempo che decidiamo noi.

Inoltre, possiamo ottenere maggiori informazioni su un punto di nostro

interesse nelle vicinanze, per contattarlo (ad esempio per sapere se c'è posto nel ristorante più vicino), per accedere al sito web (ad esempio per leggere il menu del ristorante) o per farci guidare con il navigatore verso il punto di interesse scelto.

“iMove around” per Android permette anche di scrivere delle note associate a posti che incontriamo mentre ci muoviamo.

Quando passiamo nuovamente nello stesso posto, viene letta la nota che abbiamo scritto. In questo modo, per esempio, mentre siamo accompagnati possiamo registrare i nomi dei punti di riferimento lungo un percorso.

Quando torniamo autonomamente lungo lo stesso percorso possiamo sentire i nomi dei punti di riferimento che avevamo annotato.

“iMove around” per Android è stata realizzata per essere facilmente utilizzata dalle persone con disabilità visiva: è pienamente compatibile con TalkBack, il lettore vocale di Android e con le funzioni di ingrandimento.

Per Android può essere scaricata gratuitamente cercando “iMove around” sul Google Play Store. ■

Notizie dal mondo scientifico - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

## Notizie dal mondo scientifico

### IDENTIFICATI DUE NUOVI GENI LE CUI MUTAZIONI CAUSANO DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

La retinite pigmentosa è una condizione ereditaria causata da mutazioni in più di 70 diversi geni. Tuttavia ad oggi in circa il 30% dei pazienti non si riesce a identificare la causa. I ricercatori sono quindi molto attivi nel cercare di identificare nuovi geni le cui mutazioni causano la malattia. Le novità dell'ultimo mese sono due.

1. Un gruppo di ricercatori cinesi e indiani ha recentemente riportato (*Hum Mol Genet.* 2018 Jul 15;27 (14): 2563-2572. doi: 10.1093/hmg/ddy16) l'identificazione di un nuovo gene che causa una forma a trasmissione autosomica recessiva della retinite pigmentosa. Si tratta del gene che codifica per il recettore aryl hydrocarbon (AHR) ed è un fattore di trascrizione al quale si legano diverse molecole. Si tratta di una causa rara di retinite pigmentosa.

2. Un gruppo di ricercatori indiani, statunitensi e olandesi ha riportato (*Hum Genet.* 2018 Jul;137(6-7):447-458. doi: 10.1007/s00439-018-1897-9. Epub 2018 Jul 5 ) che mutazioni nel gene IFT88 sono un'altra causa di distrofia retinica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva.

Il gene IFT88 codifica per una proteina coinvolta nelle funzioni del cilium, un organello cellulare che ha numerose

funzioni. Nella retina i fotorecettori hanno una parte della cellula chiamata cilium di connessione che mette in comunicazione la zona del nucleo, ove vengono prodotte le proteine che servono al funzionamento della cellula, con il segmento esterno ove avviene la fototrasduzione, cioè la trasformazione della luce in segnale elettrico. Il trasporto attraverso il cilium di connessione è molto importante per il corretto funzionamento del fotorecettore e avviene con l'aiuto di proteine di trasporto, come la IFT88. Con questa scoperta salgono a 19 le proteine coinvolte nel trasporto attraverso il cilium di connessione le cui alterazioni si associano a una distrofia retinica ereditaria.

### PERCHÉ LEGGERE CI RENDE MIOPI?

Circa la metà degli studenti che terminano il liceo in Germania è miope. Nella miopia, l'occhio cresce troppo e le immagini vengono messe a fuoco davanti alla retina e quando guardiamo lontano vediamo sfocato.

La miopia sembra essere il pegno da pagare per l'istruzione: statisticamente risulta che un anno di istruzione determina un quarto di diottrie di miopia. La frequenza della miopia sta aumentando in tutto il mondo, dal momento che nella società di oggi, avere una buona formazione è sempre più importante.

È noto che la miopia si sviluppa più



tardi quando i bambini stanno più tempo fuori dalla scuola e sono esposti a un'illuminazione brillante. Ciò che li rende miopi quando iniziano ad andare a scuola e a leggere non è ancora del tutto chiaro.

Andrea C. Aleman, Min Wang e Frank Schaeffel (Institute for Ophthalmic Research Tuebingen - nella foto) hanno ora trovato un nuovo e inaspettato motivo per cui la lettura può rendere miopi. Diversamente da una fotocamera digitale che legge ogni singolo pixel, la retina valuta principalmente le differenze tra pixel vicini (fotorecettori). Ciò è ottenuto dalle cellule che confrontano la luminosità al centro e alla periferia, della loro area sensibile alla luce ("campi ricettivi"). Queste cellule inviano al cervello principalmente dati sulle differenze.

In questo modo, la quantità di informazioni è enormemente ridotta. Questa strategia è necessaria perché abbiamo circa 125 milioni di pixel nella retina ma solo circa 1 milione di "cavi" nel nervo ottico. Il nervo ottico è quindi un "collo di bottiglia" per la trasmissione di informazioni visive.

Ci sono cellule che rispondono principalmente alla luminosità al

centro dei campi recettivi e quando alla periferia è scuro ( cellule centrali ON) e cellule che rispondono in modo preferenziale quando il centro è scuro e la periferia è luminosa (cellule centrali OFF). Durante la nostra normale esperienza visiva quotidiana, entrambi i tipi sono ugualmente stimolati. Ma cosa succede durante la lettura del testo?

È stato sviluppato un software per quantificare la forza di stimolo relativa per le celle ON e le celle OFF per vari ambienti visivi. Il software ha mostrato che il testo scuro su sfondo luminoso stimola principalmente le cellule OFF, mentre il testo luminoso su sfondo scuro stimola principalmente le cellule ON. Era noto da precedenti esperimenti su polli e topi che la stimolazione delle cellule ON tendeva ad inibire la crescita degli occhi mentre la stimolazione delle cellule OFF tendeva ad aumentare la crescita degli occhi.

Come si può dimostrare che un tale meccanismo funzioni anche negli esseri umani? Utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT) è possibile misurare lo spessore degli strati di tessuto nell'occhio con una risoluzione molto elevata. Lo strato

dietro la retina, la coroide, è di particolare interesse poiché è stato precedentemente mostrato che nei polli, in varie specie di scimmie e nei bambini, cambiamenti nello spessore coroidale sono in grado di prevedere i futuri cambiamenti nella crescita degli occhi. Quando la coroide si assottiglia, l'occhio inizia tipicamente a crescere, quando si addensa, la crescita degli occhi è inibita e non si sviluppa la miopia.

Alleman, Wang e Schaeffel del Centre for Ophthalmology, Institute for Ophthalmic Research Tuebingen, Germany, autori della ricerca "Reading and Myopia: Contrast Polarity Matters" hanno chiesto a dei soggetti di leggere un testo scuro su sfondo bianco o un testo luminoso su sfondo scuro.

Già dopo 30 minuti si è riscontrato che lo spessore della coroide aumenta quando i soggetti leggono il testo chiaro su fondo scuro e diminuisce

quando leggono il testo scuro su sfondo luminoso.

Ci si aspetterebbe quindi che il testo scuro su sfondo luminoso stimoli lo sviluppo della miopia e un testo luminoso su sfondo scuro inibisca la comparsa della miopia. Semplicemente invertendo il contrasto del testo potrebbe essere la strategia per inibire il suo sviluppo della miopia. Ciò è facilmente ottenibile su schermi di computer e tablet, ma certamente più difficile quando si tratta di libri stampati.

La efficacia di questa potenziale nuova strategia per prevenire la comparsa della miopia deve ancora essere verificata in uno studio (attualmente programmato) nei bambini delle scuole - ma almeno c'è la conferma sperimentale che la coroide può cambiare il suo spessore in entrambe le direzioni, a seconda del contrasto del testo che viene letto. ■

## ***Retina Risponde!***

**Retina Italia onlus apre la nuova rubrica "Il medico risponde".**

**La Dott.ssa Marchese, genetista e il Dott. Colombo, oculista, medici del nostro comitato scientifico risponderanno alle vostre domande.**

**Le risposte dei medici saranno pubblicate sul sito quanto prima a beneficio di tutti, sia in formato testo che in audio/video.**

**Potete inviare fin d'ora le vostre domande a:**

**[ilmedicorisponde@retinaitalia.org](mailto:ilmedicorisponde@retinaitalia.org)**

Notizie Internazionali - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

## **HORAMA annuncia l'avvio di uno studio clinico di fase I / II con il farmaco HORA-PDE6B, per il trattamento della Retinite Pigmentosa (RP) causata da mutazioni del gene PDE6B**

Horama ([www.horama.fr](http://www.horama.fr)), una società biotech francese con sede a Parigi e Nantes, specializzata nella terapia genica per il trattamento di malattie retiniche ereditarie rare, l'11 luglio 2018, ha annunciato che ha avviato una sperimentazione clinica di Fase I/II con il farmaco HORA-PDE6B.

I primi pazienti erano stati arruolati lo scorso novembre.

Questo studio, condotto presso la Clinica oftalmologica dell'Ospedale universitario di Nantes (Francia), ha lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di HORA-PDE6B nel trattamento della retinite pigmentosa causata da mutazioni nel gene PDE6B. Questa forma di retinite pigmentosa è dovuta alla presenza di mutazioni su entrambe le copie (alleli) del gene PDE6B con conseguente mancanza della proteina PDE6 $\beta$ . Mutazioni nel gene PDE6B sono fra le più comuni cause di retinite pigmentosa per la quale al momento non vi sono cure.

Il farmaco HORA-PDE6B inserisce nelle cellule della retina una copia non mutata del gene PDE6B in grado di portare alla produzione di una forma funzionante della proteina PDE6 $\beta$ .

Il farmaco HORA-PDE6B viene somministrato in un solo occhio con una iniezione nello spazio subretinico. Lo studio di fase I/II, autorizzato

dall'Agenzia nazionale francese per la sicurezza dei farmaci e dei prodotti per la salute (ANSM) a Ottobre 2017, è uno studio aperto, condotto in un unico centro e prevede la somministrazione di dosi man mano più alte (dose-escalation) del farmaco. Lo studio includerà 12 pazienti volontari sopra i 18 anni con retinite pigmentosa causata da mutazioni su entrambe le copie del gene PDE6B.

Questi 12 pazienti saranno divisi in 3 coorti successive di 3, 3 e 6 pazienti.

Christine Placet, amministratrice delegata di Horama, ha commentato dicendo che l'inizio della sperimentazione clinica di fase I/II con HORA-PDE6B per il trattamento della retinite pigmentosa è una importante pietra miliare per Horama e che attende con impazienza l'opportunità di offrire ai pazienti un potenziale trattamento.

### **INFORMAZIONI SU HORA-PDE6B**

HORA-PDE6B è un vettore virale (rAAV) adeno-associato ricombinante sviluppato per il trattamento della retinite pigmentosa causata da mutazioni nel gene PDE6B. Questa terapia sostitutiva del gene fornisce una copia non mutata del gene umano PDE6B, al fine di indurre la produzione nel segmento esterno dei bastoncelli di

una proteina PDE6 $\beta$  funzionante. HORA-PDE6B è somministrato come sospensione sterile di particelle virali, iniettate direttamente nello spazio sottoretinico.

Questo porta all'espressione del transgene nei bastoncelli (dove la subunità PDE6 $\beta$  è espressa) e anche nei coni.

#### INFORMAZIONI SU HORAMA

Horama è un'azienda biotecnologica

che sviluppa trattamenti di terapia genica basati su vettori ricombinanti costituiti da virus adeno-associati (rAAV), allo scopo di trattare malattie ereditarie retiniche rare. Horama è stata fondata nel 2014 da un gruppo di ricercatori universitari che ha condotto in Francia, nel 2011, una delle prime sperimentazioni cliniche di terapia genica applicata all'oftalmologia.

Per maggiori informazioni consultare il sito: [www.horama.fr](http://www.horama.fr) ■

## ***PER SOSTENERCI***

Per sostenerci e aiutarci nella realizzazione della nostra attività e delle nostre iniziative si può:

### **ADERIRE ALLA ASSOCIAZIONE**

compilando il modulo di adesione scaricabile dal sito [www.retinaitalia.org](http://www.retinaitalia.org)

e pagando la quota associativa annuale di €25,00.

### **FARE UNA DONAZIONE**

che si potrà detrarre dall'imposta lorda nella dichiarazione annuale dei redditi.

**Conto corrente bancario ordinario:**

**IBAN: IT 16 O 05584 01602 000000004414**

**Conto corrente bancario per la ricerca:**

**IBAN: IT 49 X 05584 01602 000000005050**

**Conto corrente postale: 1017321462**

**IBAN: IT 90 Q 0760101600001017321462**

Notizie dal mondo scientifico - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

## **Sperimentazioni cliniche e precliniche: aggiornamento e nuove sperimentazioni. Relazioni del Comiato scientifico di Retina International**

### **Maculopatia legata all'età (AMD)**

#### **1) SPERIMENTAZIONE CLINICA PER PAZIENTI CON ATROFIA GEOGRAFICA CON L'UTILIZZO DI APL-2, UN INIBITORE DEL COMPLEMENTO.**

**Dr. Ramiro Ribeiro - Apellis  
Pharmaceuticals, Waltham, MA, USA**

La Apellis è una società specializzata in farmaci che intervengono sul complemento, una serie di proteine coinvolte nell'infiammazione. In particolare produce farmaci che inibiscono la componente C3 del complemento. Il farmaco APL-2 è stato studiato in malattie mediate dal C3 come l'emoglobinuria parossistica notturna, una particolare forma di anemia emolitica, e l'atrofia geografica presente nella AMD.

Lo studio di fase 2 chiamato Filly era uno studio multicentrico, randomizzato, controllato eseguito su 246 pazienti per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia dell'APL-2 in soggetti con atrofia geografica associata a degenerazione maculare senile (AMD). APL-2 è stato somministrato per 12 mesi una volta al mese o ogni due mesi, tramite iniezione intravitreale. Al trattamento sono seguiti sei mesi senza farmaco per monitorare la sicurezza. L'obiettivo principale della sperimentazione era valutare la crescita delle lesioni atrofiche misurate mediante autofluorescenza del fondo in diversi

momenti. La somministrazione mensile di APL-2 ha portato a una riduzione del 29% ( $p = 0,008$ ) nella velocità di crescita della lesione GA rispetto al placebo. Con la somministrazione a mesi alterni è stata osservata una riduzione del 20% ( $p = 0.067$ ). Un effetto più pronunciato è stato osservato tra il 6° e il 12° mese. Durante i 6 mesi senza trattamento, il tasso di crescita della zona atrofica tra i gruppi trattato e trattato con finta iniezione, è risultato simile. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati associati alla procedura di iniezione. I soggetti trattati con APL-2 sono risultati a maggior rischio di conversione all'AMD neovascolare (umida) rispetto ai trattati con finta iniezione.

#### **2) BROLUCIZUMAB: UNA NUOVA MOLECOLA ANTI FATTORE DI CRESCITA DELL'ENDOTELIO DEI VASI (VEGF) PER IL TRATTAMENTO DELLA FORMA NEOVASCOLARE (UMIDA) DELLA DEGENERAZIONE MACULARE CORRELATA ALL'ETÀ.**

**Dr. Glenn J. Jaffe - Duke University,  
Durham, NC, USA**

La forma umida della degenerazione maculare legata all'età, denominata AMD neovascolare (nAMD) è una malattia cronica progressiva ed è una delle principali cause di perdita della

vista in soggetti di età superiore a 55 anni. Attualmente, le iniezioni di farmaci intraoculari diretti verso la proteina denominata fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), che tipicamente vengono somministrate ogni due mesi, sono il trattamento approvato dall'ente regolatore degli Stati Uniti (FDA) per questa forma di AMD. Queste terapie hanno notevolmente migliorato la vista dei pazienti. Tuttavia, i trattamenti richiedono frequenti visite e, insieme alla prevista maggiore prevalenza di AMD e ai costi elevati del trattamento, preludono a uno scenario economicamente non sostenibile. I fattori che portano alla non aderenza al trattamento comprendono il doversi spostare per giungere agli ambulatori ove sono eseguiti i trattamenti, l'insoddisfazione del paziente e il costo che le numerose visite comportano. Tutti questi fattori possono contribuire a risultati di visione subottimali. Studi nel mondo reale eseguiti in diversi paesi hanno rivelato frequenze di trattamento più basse e risultati di visione peggiori rispetto ai risultati che erano stati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche. Una sfida continua è quella di mantenere l'efficacia del trattamento riducendo il numero di visite. È stato sviluppato un nuovo agente anti-VEGF, denominato brolocizumab, che ha teoricamente la capacità di aumentare la durata dell'attività del farmaco, e quindi potrebbe ridurre il peso del trattamento per i pazienti con nAMD essendo possibile eseguire meno iniezioni.

Due studi clinici randomizzati di fase 3, denominati HAWK e HARRIER, sono

stati condotti presso ospedali di tutto il mondo e sono stati recentemente completati. Questi studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di brolocizumab nel trattamento della nAMD. Oltre al nuovo farmaco testato, brolocizumab, il disegno sperimentale era unico, poiché offriva agli investigatori l'opportunità di testare se un'iniezione somministrata ogni tre mesi sarebbe stata efficace per un dato paziente, o se il paziente avrebbe dovuto essere trattato più frequentemente. I risultati principali dello studio sono stati che il brolocizumab è stato efficace quanto un trattamento standard approvato dalla FDA, con aflibercept (EYLEA), per preservare l'acuità visiva dei pazienti. Inoltre, più della metà dei pazienti potrebbe essere trattata ogni tre mesi e il medico curante potrebbe individuare, con oltre l'80% di certezza, in base alla risposta al trattamento avvenuta entro i primi quattro mesi dopo la somministrazione del farmaco, quali pazienti potrebbero essere sottoposti a terapia ogni tre mesi per almeno due anni. Infine, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello del trattamento approvato dalla FDA.

I dati di questi studi clinici suggeriscono che il brolocizumab, una nuova molecola anti VEGF, è efficace nel trattamento della nAMD e dimostra in una grande percentuale di pazienti con nAMD una efficacia prolungata. Questi risultati offrono la speranza che questa terapia possa ridurre il peso del trattamento nei pazienti con nAMD, il che potrebbe portare a una migliore soddisfazione del paziente, migliori risultati a costi ridotti.

## **Visione Artificiale**

### **3) AGGIORNAMENTO SULLA VISIONE ARTIFICIALE**

**Dr. Eberhart Zrenner, University of Tuebingen, Tuebingen, Germania**

Il seguente testo è limitato ai progressi nello sviluppo e nell'uso dei due dispositivi elettronici attualmente disponibili in commercio. Diverse altre protesi sono in vari stadi di preparazione o sperimentazione clinica in paesi di tutto il mondo.

#### **Retina Implant Alpha AMS**

I risultati preliminari di una sperimentazione clinica multicentrica che utilizza il nuovo dispositivo Alpha AMS di Retina Implant AG sono stati pubblicati da Stingl et al. (*Front Neurosci* 11, 445, 2017). Alpha AMS è una versione migliorata del dispositivo Alpha IMS precedentemente sviluppato. Lo studio ha riguardato quindici pazienti ciechi a causa di una degenerazione retinica ereditaria. Il periodo di follow-up è stato di 12 mesi. Durante il periodo di osservazione, è stata rilevata la percezione della luce mediata dall'impianto in 13 dei 15 pazienti, nonché la visualizzazione di oggetti ad es. stoviglie e posate. Due pazienti sono stati in grado di distinguere gli anelli a C di Landolt. Molti pazienti hanno riferito spontaneamente di percepire oggetti in movimento come luci di auto, animali o persone. La maggior parte degli eventi avversi è stata transitoria e di impatto lieve o moderato. Gli autori concludono che "dati psicofisici e soggettivi mostrano che Retina Implant Alpha AMS è affidabile, ben tollerato e può ripristinare una limitata funzione visiva in pazienti cie-

chi a causa di una degenerazione della retina esterna." Rispetto al precedente impianto, Alpha AMS, ha una durata considerevolmente migliorata. Alpha AMS è stato certificato come "dispositivo disponibile in commercio, rimborsato in Germania dal sistema sanitario pubblico". Una pubblicazione molto recente di Edwards et al., (*Ophthalmology* 125: 432-443, 2018) valuta l'AMS Alfa per il ripristino della vista in pazienti ciechi con RP allo stadio finale. Sei pazienti sono stati impiantati e testati fino a 12 mesi. La percezione della luce e la risoluzione temporale sono state raggiunte in tutti i partecipanti quando il dispositivo era operativo. Il dispositivo ha migliorato le prestazioni visive in 5 dei 6 pazienti fino a 24 mesi. I pazienti hanno riferito di essere in grado di localizzare o vedere palle su un tavolo da biliardo, profili di finestre e porte, elettrodomestici da cucina metallici (ad esempio, bollitore e tostapane), biancheria da sottoporre al bucato, il contorno di una montagna scozzese contro il sole al tramonto, un'auto che passa, luci di Natale e bordi dell'edificio.

#### **Argus II e Orion**

Il sistema protesico Argus II di Second Sight Medical Products (SSMP) utilizza una telecamera esterna per trasmettere informazioni visive a un processore intermedio e infine a un impianto posizionato sulla superficie anteriore della retina. Questo posizionamento vicino alle cellule gangliari evita il coinvolgimento della maggior parte delle cellule retiniche danneggiate mentre le cellule gangliari che trasmettono i segnali visi-

vi al cervello, rimangono in genere integre. Gli studi clinici condotti con l'Argus II hanno avuto successo e il dispositivo è stato impiantato in centinaia di pazienti in tutto il mondo in diversi centri clinici. Tuttavia, i progressi nel design sono ancora in corso. Caspi et al. (Invest Ophthalmol Vis Sci 59, 792, 2018) hanno testato un eye tracker per vedere se l'uso dei movimenti oculari riduce i movimenti della testa e aumenta la stabilità visiva. Hanno scoperto che "l'integrazione di un eye tracker nell'Argus II è fattibile e riduce i movimenti della testa e migliora la precisione del puntamento." Sono stati apportati miglioramenti anche nelle tecniche chirurgiche utilizzate per posizionare l'impianto sulla superficie retinica. Una procedura di "posizionamento intraoculare assistita" è stata descritta da Finn e Vaizovic (Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 49,132, 2018) e sembra essere uno strumento utile per "aiutare il chirurgo della retina a posizionare con successo e facilmente l'array di elettrodi" sulla superficie retinica. SSMP ha anche annunciato lo sviluppo di un sistema di protesi visiva corticale denominato Orion impiantato direttamente nel cervello. Le informazioni visive sono ricevute da una videocamera indossabile come con il dispositivo Argus II. Il dispositivo potrebbe teoricamente saltare completamente l'occhio e trattare virtualmente tutte le forme di cecità oculare.

### **Terapie cellulari e con farmaci**

4) TERAPIA CELLULARE CON CELLULE PROGENITRICI RETINICHE PER LA

### **RETINITE PIGMENTOSA: FASE I E II STUDIO CLINICO.**

Dr. Henry Klassen - Università della California, Irvine, Irvine CA USA.

Sono stati condotti ampi studi di laboratorio sull'isolamento delle cellule progenitrici retiniche (RPC) e sul successivo trapianto nella retina di animali con degenerazioni retiniche. Questi studi hanno rivelato il potenziale terapeutico di questo approccio in malattie che portano alla cecità, altrimenti incurabili. Un meccanismo d'azione consiste nella sostituzione dei fotorecettori, mentre un altro comporta la conservazione, tramite fattori di crescita, del tessuto nervoso o la riattivazione dei fotorecettori. È stata intrapresa la produzione di RPC umane insieme a studi preclinici. Uno studio di sicurezza di fase 1/2a con RPC intravitreali in 28 pazienti con retinite pigmentosa è stato avviato nel 2015 e completato nell'agosto del 2017. I dati hanno mostrato un profilo di sicurezza favorevole e i pazienti hanno riferito soggettivi benefici visivi. Il visus ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo negli occhi trattati rispetto agli occhi non trattati, con una relazione dose-risposta. È attualmente in corso uno studio clinico controllato di fase 2b per testare ulteriormente questi risultati iniziali.

5) STUDIO CLINICO DI FASE 1 DI UNA "RAPPEZZO" DI CELLULE DELL'EPITELIO PIGMENTATO RETINICO DERIVATE DA CELLULE STAMINALI EMBRIONALI IN SOGGETTI CON DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD).

**Dr. Peter Coffey, Moorefields Eye Hospital, Londra**

Quanto segue è derivato dagli appunti presi durante il discorso del Dr. Coffey e dalle informazioni pubblicate in *Nature Biotechnology* 36: 328-37, 2018.

Il Dr. Coffey e il suo gruppo hanno progettato e costruito un piccolo “rappezzo” costituito da una membrana basale sintetica rivestita, sulla quale sono attaccate cellule staminali embrionali umane (hESC) differenziate in cellule dell’epitelio pigmentato retinico (RPE). Per la sperimentazione, il rappezzo è stato impiantato nello spazio sottoretinico di un occhio in ciascuno dei 2 pazienti con AMD grave ed essudativa. Gli obiettivi principali erano: 1) sicurezza, inclusa l’incidenza e la gravità degli eventi avversi e 2) miglioramento dell’acuità visiva corretta di 15 o più lettere. Ai pazienti è anche stato somministrato un immunosoppressore locale a lungo termine.

In un periodo di 12 mesi, il cerotto ha avuto esito positivo sulla sopravvivenza delle cellule RPE, valutate mediante biomicroscopia e tomografia a coerenza ottica (OCT). Funzionalmente, si è registrato un aumento dell’acuità visiva di 29 lettere nel paziente 1 e di 21 lettere nel paziente 2. La sicurezza chirurgica, la sicurezza cellulare e gli studi sulla sicurezza relativi alla comparsa di tumore sono a favore della decisione di proseguire la sperimentazione e l’uso del trapianto di un rattoppo di hESC-RPE come una “strategia rigenerativa per AMD”. Una recensio-

ne più approfondita è stata pubblicata da Dr. Coffee e collaboratori in *Progress in Brain Research* 231: 225-44, 2017.

### **Terapia genica**

#### **6) SPERIMENTAZIONE DI TERAPIA GENICA PER LA RETINOSCHISI LEGATA ALL’X.**

**Dr. Paul Sieving e Dr. Lisa Wei, National Institutes of Salute, Bethesda MD, USA**

Abbiamo condotto uno studio di fase I / IIA per valutare la sicurezza e la tollerabilità di un vettore AAV per somministrare la sequenza codificante della retinoschisia umana (RS1) a soggetti con retinoschisi legata all’X (XLRS). XLRS è una malattia monogenica che colpisce solo i maschi, causata da mutazioni nel gene RS1. La proteina Retinoschisia è prodotta principalmente nella retina esterna e la sua assenza provoca alterazioni retiniche, disfunzione delle connessioni fra le cellule, ridotta acuità visiva e predisposizione al distacco della retina. In questa studio clinico prospettico di fase I / IIA, eseguito in un singolo centro, sono state somministrate tre diverse dosi del vettore a nove partecipanti con mutazioni del gene RS1. Il trattamento è stato eseguito in un solo occhio scegliendo quello con acuità visiva peggiore. Il vettore del gene AAV-RS1 è stato somministrato mediante iniezione intravitreale. A ciascuno dei tre gruppi di dosaggio sono stati assegnati tre partecipanti. Il vettore AAV-RS1 è stato ben tollerato in tutti tranne che in un individuo. Gli

eventi avversi oculari hanno riguardato un'inflammatione dose-dipendente che si è risolta con corticosteroidi locali e orali. Le schisi retiniche si sono chiuse temporaneamente in un partecipante. (vedere ClinicalTrials.Gov NCT02317887).

#### 7) STUDIO DI FASE I / IIA DI TERAPIA GENICA PER PAZIENTI CON MUTAZIONI DEL GENE PDE6B.

Dr. Guylène Le Meur, Ospedale universitario di Nantes, Nantes, Francia  
Mutazioni del gene PDE6B, che codifica per la subunità beta della fosfodiesterasi dei bastoncelli causano circa il 4-5% dei casi di retinite pigmentosa (RP) autosomica recessiva (Hartong et al., 2006). Attualmente non esiste un trattamento efficace per questa condizione. HORA-PDE6B (AAV2 / 5.hpDE6B) è un prodotto di terapia sostitutiva del gene che mira a fornire il gene non mutato alle cellule della retina e porta alla sintesi della proteina funzionale.

Recentemente presso l'Ospedale universitario di Nantes è iniziato uno studio clinico (NCT03328130), con il supporto della azienda Horama, per la valutazione di HORA-PDE6B in pazienti con Retinite Pigmentosa causata da mutazioni nel gene PDE6B. Questo studio prospettico è uno studio clinico di fase I / II, della durata di tre anni, per valutare la sicurezza e l'attività biologica di una somministrazione subretinica unilaterale di HORA-PDE6B. Il trattamento viene fatto nell'occhio più colpito. Saranno arruolati almeno dodici pazienti di età pari o

superiore a 18 anni in tre coorti consecutive. La prima coorte riceverà una bassa dose del farmaco. La seconda coorte riceverà l'alta dose e alla terza coorte verrà iniettata la dose massima tollerata. I primi elementi che verranno esaminati saranno i risultati di sicurezza e tolleranza. Quindi, saranno valutati i risultati della funzione visiva e dei test anatomici. L'arruolamento dei primi pazienti è in corso (NdT: Horama ha comunicato che arruolano solo pazienti residenti in Francia) .

#### 8) STUDIO CLINICO DI TERAPIA GENICA NELLA ACROMATOPSIA CAUSATA DA MUTAZIONI DEL GENE CNGA3

Dr. Dominik Fischer, Università di Tuebingen, Tuebingen, Germania

Lo studio di terapia genica per persone con acromatopsia causata da mutazioni del gene CNGA3 è il primo studio di terapia genica oculare in Germania ed è stato il primo trial di terapia genica per acromatopsia avviato in tutto il mondo.

Questo trattamento si deve al risultato del lavoro del consorzio RD-CURE, un gruppo di medici e scienziati coordinati da Bernard Wissinger (Tubinga) e Martin Biel (Monaco).

Il consorzio mira a portare la terapia genica per le persone con retinopatia causata da mutazioni nei geni CNGA3 e PDE6A nella fase I di sperimentazione clinica, è finanziato dalla Fondazione Tistou e Charlotte Kerstan (consulente per la fondazione: Prof. E. Zrenner) e vede come consulenti i dottori Molday, Hamel (putroppo defun-

to), Humphries, Wijnholds, Hagemann e Bennett.

Nel 2015, abbiamo avviato lo studio CNGA3 dopo un'ampia analisi tossicologica e studi preclinici. Lo studio di fase 1/2 con uno studio di aumento graduale della dose con pazienti divisi in tre gruppi ciascuna composta da tre soggetti. A ogni gruppo è somministrata una dose diversa del farmaco, via via maggiore. Utilizzando il sistema vettoriale AAV8, abbiamo iniziato con una dose di  $1 \times 10^{10}$  nei primi 3 pazienti. Nel gruppo che ha ricevuto la bassa dose di farmaco c'è stato un caso di infiammazione nell'area trattata (cioè punti iper-riflettenti) un mese dopo il trattamento, peraltro senza sintomi e completamente reversibile e trattata con steroidi. Questa infiammazione non ha avuto alcun impatto sulla funzione visiva del soggetto. Abbiamo ritenuto che questo non fosse un motivo per fermare il processo e il comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (DMC) ha accettato un aumento della dose al  $5 \times 10^{10}$ . Un paziente del gruppo che ha ricevuto la dose intermedia ha sviluppato sintomi di iridoclitite lieve un mese dopo il trattamento, anch'esso completamente reversibile con trattamento steroideo e non ha avuto alcun impatto sulla funzione visiva. Ancora una volta, il DMC ha concordato di andare avanti e aumentare la dose alla dose più alta ( $1 \times 10^{11}$ ). Tutti i pazienti sono stati seguiti per un minimo di 12 mesi e non abbiamo osservato alcuna infiammazione in nessun paziente dalla coorte ad alte dosi fino ad oggi. L'ultima visita dell'ul-

timo paziente è stata fatta nel quarto trimestre 2017 e sono in corso analisi dei risultati degli studi. Come risultati di primo livello possiamo segnalare:

1) L'obiettivo principale è stato raggiunto. Il nostro prodotto può essere applicato in sicurezza e la procedura è ben tollerata.

2) L'esplorazione degli obiettivi secondari (efficacia) fornisce un quadro coerente che indica una migliorata funzione dei coni (ad esempio acuità visiva, sensibilità al contrasto, visione dei colori) che è in accordo con i risultati soggettivi riportati dai pazienti

#### 9) AGGIORNAMENTO SULLA TERAPIA GENICA PER LA COROIDEREMIA E LA RP LEGATA ALL'X.

Dr. Robert MacLaren, Università di Oxford, Oxford, Inghilterra

Il dott. MacLaren ha fornito un aggiornamento sul programma di terapia genica per la coroideremia fatto dall'azienda Nightstar, che è ora in fase III di sperimentazione clinica in 11 paesi diversi. L'obiettivo principale della Fase III è quello di ottenere un miglioramento clinicamente significativo dell'acuità visiva in almeno 6 pazienti entro 1 anno dopo il trattamento con terapia genica. Il dott. MacLaren ha anche presentato i dati a lungo termine dello studio clinico iniziale condotto a Oxford che ha mostrato che tutti e 12 i pazienti trattati avevano mantenuto l'acuità visiva fino a 5 anni negli occhi trattati, mentre nello stesso periodo in 8 su 12 pazienti si sono riscontrate perdite visive nell'occhio non trattato. Nei 7 pazienti in cui l'acuità visiva era

ridotta al minimo, 3 hanno acquisito 3 linee o più di acuità visiva consistente e sostenuta fino a 5 anni. Aspetti anatomici che mostrano un rallentamento della degenerazione sono diventati evidenti oltre il periodo di follow-up di 2 anni. Questi risultati sono stati anche presentati nella principale sessione ARVO. Ha anche spiegato che nel primo paziente trattato a Oxford nel 2017, lo studio di terapia genica per la Retinite Pigmentosa X-Linked (XLRP) causata da mutazioni del gene RPGR, sta procedendo molto bene. Diversi centri negli Stati Uniti si uniranno quest'anno alla sperimentazione. Il Dr. MacLaren ha menzionato che il vettore AAV8 che stanno usando codifica una versione di un RPGR umano ottimizzata. Lo studio ha quasi completato la fase di aumento della dose senza eventi avversi gravi segnalati fino ad oggi.

#### 10) AGGIORNAMENTO SULLO STUDIO DI SICUREZZA DI DOSI CRESCENTI DI AAV2-HCHM PER IL TRATTAMENTO DELLA COROIDEREMIA.

Dr. Rachel Huckfeldt, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston MA, USA

Spark Therapeutics ha avviato nel 2015 una sperimentazione di Fase 1/2, a dosaggio crescente, per valutare la sicurezza e la tollerabilità di una terapia genica subretinica, utilizzando AAV2-hCHM, per il trattamento della coroideremia. Ulteriori obiettivi dello studio sono comprendere eventuali effetti sugli obiettivi clinici che possono dare indicazioni circa l'attività del gene trasferito.

Ad oggi sono stati arruolati e trattati quindici pazienti. Ogni partecipante ha ricevuto una unica somministrazione del farmaco in studio in un occhio, mentre l'altro occhio funge da controllo. L'aumento della dose è proseguito come pianificato dopo che i primi cinque soggetti sono stati trattati alla dose più bassa, in quanto i dati sulla sicurezza non hanno rivelato alcun problema. La seconda coorte di cinque pazienti ha quindi ricevuto una dose più elevata. Un'analisi provvisoria a marzo 2017 ha mostrato segni incoraggianti, ma nessuna differenza statisticamente significativa tra gli occhi iniettati e quelli di controllo. La mancanza di prove conclusive è stata attribuita al follow-up breve e variabile (1,5 anni o meno per 9 pazienti) e ai diversi stadi della malattia presenti nei pazienti.

Lo studio è stato esteso a metà 2017 per includere altri cinque pazienti con malattia meno avanzata per poter comprendere meglio gli effetti di AAV2-hCHM. Questi individui hanno ricevuto la dose più alta.

Complessivamente non ci sono stati eventi avversi correlati al farmaco. L'obiettivo secondario continua ad essere analizzato con valutazioni della funzione e della struttura retinica. Ulteriori analisi di entrambi i gruppi di dosaggio sono previste più avanti nel 2018.

#### 11) LUXTURNA (VORETIGENE NEPARCOCEC-RZYL) PER LA DISTROFIA RETINICA ASSOCIATA A MUTAZIONI BIALLELICHE DI RPE65.

Dr. Thomas Ciulla, Spark

**Therapeutics, Philadelphia PA, USA**

Nel dicembre 2017, la FDA degli Stati Uniti ha approvato la richiesta di licenza fatta da Spark Therapeutics per LUXTURNA™ (voretigene neparvovec-rzyl), una terapia genica basata su vettori adeno-associati, per il trattamento di pazienti con distrofia retinica associata a mutazioni bialleliche del gene RPE65. I pazienti da trattare devono avere cellule retiniche vitali valutate dal medico curante. Lo studio di fase 3 includeva 31 partecipanti randomizzati 2: 1; 21 interventi e 10 controlli. I soggetti inclusi nel gruppo che prevedeva l'intervento hanno ricevuto l'iniezione subretinica di LUXTURNA in entrambi gli occhi. I soggetti di controllo sono passati a ricevere LUXTURNA dopo un anno. L'efficacia si basava su un cambiamento del punteggio del test di mobilità multi-luminanza (MLMT) dal basale all'anno 1. MLMT è stato progettato per misurare i cambiamenti nella visione funzionale, valutati facendo percorrere al soggetto un percorso con numerosi ostacoli a diversi livelli di illuminazione ambientale.

All'anno 1, è stato osservato un cambiamento mediano del punteggio MLMT di 2 nel gruppo di intervento ( $p = 0,001$ ), mostrando una differenza statisticamente significativa e clinicamente significativa tra i gruppi di intervento e di controllo. Nei pazienti trattati, reazioni avverse oculari si sono verificate nel 66% dei soggetti e potrebbero essere correlate a LUXTURNA, all'iniezione subretinica, ai corticosteroidi o una combinazione di

questi. Gli effetti collaterali del farmaco includono endoftalmite, declino permanente dell'acuità visiva, anomalie retiniche, aumento della pressione intraoculare, espansione delle bolle d'aria intraoculari e cataratta. Le reazioni avverse più comuni sono state iperemia congiuntivale, cataratta, aumento della pressione intraoculare, lacerazione retinica, perdita di volume dello stroma corneale, foro maculare, depositi subretinici, infiammazione oculare, irritazione oculare, dolore oculare e maculopatia. Il trattamento con LUXTURNA non è raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 12 mesi.

## 12) AGGIORNAMENTO SUL TRATTAMENTO DELLE DEGENERAZIONI RETINICHE EREDITARIE A CAUSA DI MUTAZIONI NEI GENI RPE65 E RLBP1

**Dr. Kali Stasi, Novartis Institutes for Biomedical research, Cambridge, MA, USA**

Aggiornamento su RPE65: nel mese di gennaio 2018, Novartis e Spark Therapeutics hanno stipulato contratti di licenza e fornitura separati che coprivano i diritti di sviluppo, registrazione e commercializzazione e la fornitura di voretigene neparvovec (Luxturna®) nei mercati al di fuori degli Stati Uniti. Novartis si impegna a garantire che i pazienti con distrofia retinica associata alla mutazione biallelica RPE65, una malattia progressiva che alla fine porta alla completa cecità nella maggior parte dei pazienti e per i quali non esiste altro farmacoterapia

disponibile, e che risiedono al di fuori degli Stati Uniti abbiano accesso a questo innovativo trattamento di terapia genica.

**Aggiornamento su RLBP1: la retinite pigmentosa (RP) causata da mutazioni del gene RLBP1 è una rara malattia progressiva e degenerativa della retina attualmente senza alcun trattamento. Si tratta di una forma di RP autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene RLBP1 posto sul cromosoma 15, che determina o l'assenza o la disfunzione della proteina CRALBP, importante nel ciclo visivo. La RP causata da mutazioni del gene RLBP1 è caratterizzata da cecità notturna precoce e grave e adattamento al buio lento a comparsa nell'infanzia, seguiti da riduzione progressiva del campo visivo, dell'acuità visiva e della visione dei colori. La maggior parte dei pazienti è legalmente cieca a partire dall'età adulta. La ricerca preclinica è stata eseguita su topi *Rlbp1* - / - (knockout) con il difetto genetico che causa un lento adattamento al buio che portava alla cecità notturna, una delle tipiche manifestazioni cliniche della malattia. Una singola iniezione subretinica del gene RLBP1 umano all'interno di un vettore adeno-associato ha migliorato l'adattamento al buio mediato da bastoncelli per un anno, in modo dose-dipendente. (Choi VW e altri *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2015; 2: 15022). In uno studio sui primati non umani, è stato dimostrato che CPK850 a una dose subretinica iniziale di ~  $3 \times 10^7$  vg /  $\mu$ L può essere tranquillamente usato negli studi clinici. Uno**

**studio sulla storia naturale non ha mostrato alcuna progressione significativa della malattia durante un periodo di follow-up di 2 anni (poster ARVO 2017 3244, 3246, 3249, 3251, 3254 e 3255). Una sperimentazione di fase 1/2 è attualmente descritta su [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT03374657.**

### **13) CONSERVAZIONE A LUNGO TERMINE DELLA FUNZIONE E DELLA STRUTTURA DEI FOTORECETTORI IN SEGUITO AL TRATTAMENTO PRECOCE CON TERAPIA GENICA MEDIATA DA AAV IN UN MODELLO CANINO DI AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER CAUSATA DA MUTAZIONI DEL GENE NPHP5.**

**Dr. Gustavo Aguirre, Università della Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA**

**La perdita della parte terminale del gene NPHP5 (*IQCB1*) causa nei cani una ciliopatia con degenerazione retinica precoce. A partire dalle 6 settimane di età, le risposte dei bastoncelli sono marcatamente ridotte in ampiezza o assenti e le risposte dei coni non sono registrabili. L'assenza di funzione dei coni è correlata alla mancanza di segmenti esterni anche se vi è conservazione dei segmenti interni. Questa conservazione offre la possibilità di una terapia genica. Per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine del trattamento in fase iniziale sono state eseguite iniezioni sottoretiniche di vettore virale, terapeutici in un occhio di cani affetti a 5-6 anni di età, mentre l'altro occhio non trattato serviva da controllo. La struttura e la funzione sono state**

quantificate con l' OCT e con l' ERG. Il comportamento visivo è stato valutato dopo ~ 1 anno dal trattamento utilizzando un percorso con ostacoli per testare separatamente gli occhi trattati e non trattati. La terapia genica ha ripristinato la funzione dei coni e ha migliorato la funzionalità dei bastoncelli entro 6-7 settimane dal trattamento e non sono state osservate complicanze. La valutazione funzionale con l' ERG post trattamento ha mostrato una mantenuta conservazione della funzione di coni e bastoncelli per periodi di tempo compresi tra 1,4 e 2,7 anni dopo la terapia. Il test con il percorso per evitare ostacoli con illuminazione scotopica e fotopica ha mostrato una visione funzionale mantenuta negli occhi trattati in tutte le condizioni di illuminazione. Si è osservata una migliore conservazione del corpo cellulare delle cellule dello strato esterno alle concentrazioni vettoriali più elevate.

Pertanto, nonostante la grave e progressiva degenerazione dei fotorecettori nei cani affetti da NPHP5-LCA, il trattamento ripristina la funzione di coni e bastoncelli e preserva la visione e la struttura dei fotorecettori per periodi di tempo superiori a 1,4-2,7 anni senza effetti deleteri. Poiché in questi animali l'entità della malattia dei fotorecettori era piuttosto grave e avanzata al momento del trattamento, questi risultati sono di buon auspicio per le future applicazioni nell'uomo.

14) Sperimentazione clinica di terapia genica per l'amaurosi congenita di

Leber causata da mutazioni del gene CEP290 Dr. Artur Cideciyan, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

CEP290 è una proteina del cilium espressa in coni e bastoncelli e mutazioni nel gene CEP290. Causano diverse malattie: una forma di amaurosi congenita di Leber (LCA) non sindromica, la sindrome di Joubert e disturbi correlati. Le mutazioni di CEP290 sono relativamente comuni e spiegano circa il 20% di tutte le LCA. Una mutazione intronica tra gli Esoni 26 e 27 è molto comune.

Nel 2012, due gruppi di ricercatori hanno dimostrato che gli oligonucleotidi antisenso (AON) progettati per la mutazione possono prevenire lo splicing aberrante nel pre-mRNA, correggere l'mRNA e portare alla traduzione della proteina funzionale CEP290. ProQR ha prodotto tale AON e ha progettato uno studio clinico internazionale di fase I / II multicentrico (NCT03140969) per valutare la sicurezza e la tollerabilità del prodotto sperimentale somministrato attraverso un'iniezione intravitale. La sperimentazione è uno studio in aperto, a braccio singolo, a dosaggio multiplo, con aumento della dose. Il farmaco viene iniettato come iniezione intravitale, ogni 3 mesi, per un anno. La principale misura di esito è la sicurezza oculare. Le misure di esito secondarie includono la sicurezza sistemica, i parametri di efficacia visiva e la farmacocinetica. La sperimentazione clinica è in corso in Iowa, a Philadelphia, negli Stati Uniti e a Gand, in Belgio. La

prima iniezione è stata eseguita a novembre 2017 e, a maggio 2018, sono stati arruolati otto pazienti. I risultati devono ancora essere valutati

15) Terapia Optogenetica di nuova generazione.

Dr. John Flannery - Università della California, Berkeley, Berkeley CA, USA.

Un piccolo numero di pazienti con distrofia retinica grave all'ultimo stadio è stato trattato con RetroSense in uno studio clinico di fase I / II. Il prodotto RetroSense, RST-001, è un vettore di virus AAV2 con codifica del cDNA della channelrhodopsina-2 (Chr2) somministrato mediante iniezione intravitreale. È progettato per fornire il gene per la proteina Chr2 che rende fotosensibili le cellule gangliari retiniche (RGC). Gli studi suggeriscono che le RGC possono sopravvivere in uno stato funzionale per molti anni dopo la perdita della vista causata dalla morte dei fotorecettori o delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). Il trasferimento di un segnale visivo agli RGC sopravvissuti è anche il principio sul quale si basa la protesi elettronica retinica SecondSight. I fisiologi della retina suggeriscono che ci sono oltre 20, e forse 80 diversi sottotipi funzionali di cellule gangliari della retina. Il trattamento RetroSense viene ipotizzato per convertire tutte le RGC nelle quali si è inserito il gene tramite il vettore AAV, nello stesso tipo funzionale. Questo tipo di cellula risponde allo stimolo della luce mediante un breve segnale di potenzia-

le d'azione (transitorio) alla corteccia visiva. Altri tipi di RGC risponderanno in modo opposto a un bagliore di luce, in quanto emettono un breve potenziale di azione alla cessazione della luce. La Channelrhodopsina risponde alla luce blu, ed è molto meno sensibile alla luce rispetto ai fotorecettori retinici sani. Questa bassa sensibilità viene compensata dal fatto che il paziente indossa occhiali che intensificano la luce in modo da attivare la Chr2 nelle RGC. Non è chiaro quale sarà l'esperienza del paziente con questo trattamento, e potrebbe cambiare nel tempo poiché a causa della sua plasticità, la corteccia visiva potrebbe adattarsi al nuovo input. Questa plasticità del cervello si osserva ad esempio nei pazienti sordi trattati con impianto cocleare, nei quali la qualità uditiva migliora nelle settimane e nei mesi successivi all'impianto.

GenSight si sta preparando ad avviare 2 programmi clinici di trattamento optogenetico. Il prodotto GS030 è una combinazione di due componenti complementari: il primo è un prodotto di terapia genica che codifica una proteina, la channelrhodopsina fotoattivabile, fornita tramite un vettore AAV2 modificato noto come AAV2 7m8. La seconda è costituita da occhialini biomimetici che stimolano le cellule retiniche ingegnerizzate. Le immagini vengono proiettate sulla retina da una sorgente di luce che utilizza una lunghezza d'onda specifica. GS030 utilizza una variante di channelrhodopsina, ChrimsonR, che viene attivata dalla luce rossa e gli occhiali forniranno una

luce rossa per attivare ChrimsonR nelle RGC. Il passaggio da un sensore a lunghezza d'onda blu, Chr2 a un sensore alla lunghezza d'onda del rosso, ChrimsonR, riduce i potenziali danni alla retina causati dalla luce inviata dagli occhiali biomimetici, poiché le lunghezze d'onda rosse hanno dimostrato di essere molto meno dannose per la retina rispetto alla luce blu. GenSight ha avviato lo studio PIONEER, con dosi crescenti del farmaco per valutare la sicurezza e la tollerabilità di GS030 in soggetti con Retinite Pigmentosa.

GenSight sta sviluppando un secondo approccio optogenetico, in cui l'halorodopsina, una proteina sensibile alla luce gialla, sarà espressa tramite un vettore AAV nei segmenti interni dei fotorecettori dei coni. L'ipotesi qui è che c'è un sottoinsieme di pazienti che hanno una grave perdita della vista a causa della perdita dei bastoncelli. Alcuni pazienti mantengono comunque intatti i segmenti interni dei coni mentre hanno perso i loro segmenti esterni sensibili alla luce. La terapia mirata ai coni di GenSight utilizzerà l'halorhodopsina. Si ritiene che questa terapia abbia il potenziale per ripristinare più capacità visive per il sottogruppo di pazienti a cui potrebbe essere applicabile poiché dovrebbe essere in grado di utilizzare parte dell'elaborazione dell'immagine intrinseca alla retina, in quanto viene fornito "a monte" delle terapie dirette da RGC. Anche la terapia con Halorodopsina richiede l'uso di occhiali biomimetici che intensificano l'immagine per atti-

vare la halorodopsina, poiché, come Chr2, essa è molto meno sensibile alla luce dei normali fotorecettori.

La azienda Acucela, Inc. alla Università di Manchester, UK (UoM) sperimenterà una terapia genica optogenetica basata sulla rodopsina umana per il trattamento delle malattie degenerative della retina. Questa terapia genica indipendente dalla mutazione, inizialmente sviluppata dai dott. Jasmina Cehajic-Kapetanovic, Robert Lucas e Paul Bishop dell'UoM, utilizzerà un vettore virale per trasdurre le cellule ON bipolari della retina con la rodopsina umana, una proteina fotosensibile normalmente espressa nei bastoncelli. Questa tecnologia ha dimostrato di essere efficace nel ripristinare la risposta visiva in un modello murino di degenerazione retinica ed è significativamente più sensibile alla luce rispetto ai sensori Chr2, ChrimsonR o halorhodopsina e può fornire una visione funzionale in normali condizioni di illuminazione senza il bisogno di occhiali per intensificare la luce.

Nel complesso, c'è la sfida a cercare di ripristinare il più possibile la visione normale. Nel progettare un tale sistema, esiste un equilibrio necessario tra un sistema che abbia un'alta sensibilità alla luce, tale che da rendere non necessari gli occhiali che intensificano la luce, uno che possa rispondere a un'ampia gamma di intensità e uno che abbia una velocità di risposta adeguata per la visione del movimento. Altri gruppi di ricerca stanno attualmente testando opsine dei coni e altre protei-

ne che reagiscano alla luce con la speranza di identificare un sistema di sensori in grado di fornire un'adeguata sensibilità alla luce su un'ampia gamma di intensità luminose e, allo stesso tempo, con una velocità di risposta adeguata per i pazienti.

#### VARIE

##### 16) ERN - EUROPEAN REFERENCE NETWORK: UN AGGIORNAMENTO.

**Dr. Helene Dollfus - Ospedale universitario di Strasburgo, Strasburgo, Francia**

Le reti di riferimento europee sono dedicate a migliorare l'assistenza e la ricerca per i pazienti affetti da malattie rare. Ventiquattro reti sono state lanciate nella primavera del 2017. ERN-EYE è focalizzato sulle malattie rare dell'occhio e coinvolge 29 ospedali in 13 stati membri dell'Unione Europea.

Le attività ERN-EYE dello scorso anno si sono concentrate principalmente in una fase di inventario dell'esistente. Inoltre, si è lavorato con ORPHANET e HPO (Human Phenotype Ontology) per rivedere collettivamente le ontologie (vocabolari controllati - repertori di concetti classificati) relative alle malattie rare dell'occhio. Ciò è stato

fatto durante l'anno con un evento a Mont Saint Odile, Francia dove più di 60 partecipanti ERN-EYE con i principali attori di ORPHANET e HPO, hanno curato le attuali classificazioni e ontologie. Complessivamente, sono stati aggiunti 184 nuovi termini HPO relativi alla patologia oculare con oltre 600 termini rivisti per includere definizioni o sinonimi, errori corretti o per rimuovere / unire termini obsoleti.

La classificazione ORPHANET è stata completamente ristrutturata con più di 70 gruppi creati, 40 disturbi introdotti, 90 entità rimosse / unite e 140 modifiche apportate nella nomenclatura.

Un'altra azione principale è l'implementazione della clinica virtuale guidata dagli strumenti della Commissione europea lanciati durante il 2018 e che miglioreranno la cura dei pazienti con malattie oculari rare in tutta l'UE.

Sono attualmente trattati molti altri argomenti come test genetici, registri, ricerche nell'ambito di specifici argomenti dei gruppi di lavoro come retina, oftalmologia pediatrica, segmento anteriore e neuro-oftalmologia.

ERN ringrazia Retinal International per il continuo supporto. ■

Notizie in breve

## **Cheratite neurotrofica: in commercio il collirio salva-cornea di Rita Levi Montalcini**

Francesco Fuggetta , 25 Gennaio 2018

**IL FARMACO CENEGERMIN, SVILUPPATO DA DOMPÉ, È STATO APPROVATO DALL'AIFA PER IL TRATTAMENTO DELLA CHERATITE NEUROTROFICA, UNA RARA MALATTIA DELLA CORNEA CHE PUÒ PORTARE ALLA CECITÀ**

Milano – Quando un nuovo farmaco destinato a una malattia rara entra in commercio, si dice spesso che per i pazienti rappresenterà uno spiraglio di luce. Nel caso del collirio cenegermin, però, non si tratta di una metafora, perché permetterà davvero a migliaia di pazienti di non andare incontro alla cecità.

La molecola, sviluppata dall'azienda biofarmaceutica italiana Dompé e commercializzata col nome di Oxervate, ha ricevuto il via libera da parte dell'AIFA con la determinazione 62/2018, e la relativa pubblicazione, martedì scorso, nella Gazzetta Ufficiale.

Il collirio è destinato al trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti: si tratta del primo farmaco orfano biotecnologico al mondo autorizzato per questa indicazione.

La cheratite neurotrofica è una

malattia oculare rara e debilitante che può portare alla perdita della vista e per cui non esistono, ad oggi, trattamenti soddisfacenti.

“L'origine della cheratite neurotrofica è legata a un danno al nervo trigemino – uno dei nervi responsabili dell'integrità anatomica e funzionale dell'occhio – che può condurre alla perdita di sensibilità corneale”, ha spiegato Leonardo Mastropasqua, Direttore del Centro Nazionale di Alta Tecnologia in Oftalmologia, Università degli Studi “G. d'Annunzio” di Chieti-Pescara. “Nelle sue forme più gravi può portare a ulcere, necrosi asettica e perforazioni corneali, con conseguenze negative sulle capacità visive di chi ne soffre.

Proprio in virtù della ridotta sensibilità corneale, spesso il paziente non presenta sintomi nelle fasi iniziali della malattia. Considerate la gravità della patologia e la mancanza di valide alternative, poter disporre di un'opzione terapeutica in grado di intervenire sulle lesioni corneali appare di grande importanza per la comunità degli oftalmologi e per i pazienti stessi”.

Alla base del cenegermin ci sono decenni di ricerca ‘made in Italy’: il

farmaco, messo a punto presso il Polo di Ricerca e produzione Dompé dell'Aquila, è infatti la versione ricombinante del 'fattore di crescita nervoso' umano (NGF, nerve growth factor). La proteina, scoperta da Rita Levi Montalcini, Premio Nobel per la Medicina nel 1986, è naturalmente prodotta dal corpo umano ed è responsabile dello sviluppo, del mantenimento e della sopravvivenza delle cellule nervose. Somministrata in gocce oculari nei pazienti con cheratite neurotrofica, prevede di aiutare a ripristinare i normali processi di guarigione dell'occhio e di riparare il danno della cornea. Il farmaco è prodotto grazie alla tecnologia del DNA ricombinante, con l'utilizzo di batteri in cui viene introdotto il gene che consente agli stessi di produrre il fattore di crescita nervoso umano.

Lo scorso 11 luglio il farmaco aveva ottenuto il parere positivo del Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Per i rischi legati alla patologia e per la mancanza di valide alternative terapeutiche, la valutazione del CHMP è avvenuta con una procedura accelerata, partita a novembre del 2016.

L'approvazione del farmaco si basava sui risultati di due studi clinici di fase II che hanno coinvolto 204 pazienti con cheratite neurotrofica moderata o grave. Entrambi gli studi hanno dimostrato che, dopo otto settimane, i pazienti trattati con cenegermin hanno raggiunto una completa guarigione corneale in un numero di casi maggiore rispetto a quelli trattati con placebo. Le reazioni avverse più comuni sono state dolore agli occhi, infiammazione oculare, aumento della lacrimazione, dolore alla palpebra e sensazione di corpo estraneo nell'occhio.

Dompé prosegue dunque la ricerca nell'ambito oftalmico, nella prospettiva di individuare un possibile trattamento non solo per la cheratite neurotrofica, ma anche per altre malattie dell'occhio, tra le quali la retinite pigmentosa e la sindrome dell'occhio secco.

Per il suo innovativo meccanismo d'azione, infatti, il cenegermin potrà in futuro trovare spazio in patologie oculari anche gravi che possono condurre alla perdita della vista, come ad esempio il glaucoma, e forme di degenerazioni retiniche congenite, come la retinite. ■

### **SCRIVETECI!**

Raccontateci le vostre esperienze e, perchè no, i vostri guai.

Lumen è in attesa di ricevere il resoconto delle vostre esperienze, delle storie che vi piacerebbe poter raccontare, delle situazioni di difficoltà o di disagio nelle quali vi siete trovati a causa della retinite pigmentosa da cui siete affetti. Saremo lieti di pubblicarle. Spesso questo modo di comunicare riesce a diventare un buon metodo per aiutare a risolvere i problemi, grandi o piccoli, che ci assillano.

Indirizzate a: Retina Italia

Largo Volontari del Sangue, 1 - 20133 Milano - o email [info@retinaitalia.org](mailto:info@retinaitalia.org)

# Presidi Regionali per le Malattie Rare

## **PRESIDIO: A.O. SAN PAOLO**

Via A. di Rudinì, 8 - 20124 Milano  
 Medico referente:  
 Dott. Leonardo Colombo  
 Telefono: 02 8184 3203  
 (mercoledì dalle 9,00 alle 12,00)  
[distrofie.retiniche.hsp@asst-santipaolocarlo.it](mailto:distrofie.retiniche.hsp@asst-santipaolocarlo.it)  
 Centro di ipovisione e riabilitazione visiva  
 Terapie: chirurgia della cataratta, terapia dell'edema maculare cistoide, prescrizione di integratori con schema terapeutico personalizzato.

## **PRESIDIO: IRCCS SAN RAFFAELE**

Via Olgettina, 60 - 20132 Milano  
 Unità Operativa di Oftalmologia  
 tel.: 02 2643 2204 - 02 2643 2240  
 Medico referente:  
 Dott.ssa Maria Pia Manitto  
 Dott. Maurizio Battaglia Parodi  
 Consulenza genetica: interna al presidio  
 Terapia: personalizzata

## **PRESIDIO: POLICLINICO EREDODEGENERAZIONI RETINICHE DIPARTIMENTO SCIENZE OFTALMOLOGICHE**

Viale del Policlinico, 1 - 00155 Roma  
 Tel. 06.49.97.53.84  
 Visite ambulatoriali: da lunedì a venerdì  
 Altre prestazioni: consulenza psicologica e internistica  
 Terapie: personalizzate; fotodinamica

## **PRESIDIO: CAMPOSAMPIERO ULSS 15**

Medico referente:  
 Dott.ssa Katia De Nadai  
 Tel.: 049.93.24.544 - 049.93.24.536  
 Visite ambulatoriali: mercoledì e giovedì  
 Colloquio psicologico informativo  
 Terapie: retiniche personalizzate e fotodinamica

## **PRESIDIO:**

### **A.O. UNIVERSITARIA SAN MARTINO**

U.O: Clinica Oculistica  
 Viale Benedetto XV - 16132 Genova  
 Medico referente:  
 Tel.: 010.35.38.459  
 Visite ambulatoriali: lunedì  
 Consulenza genetica: esterna al presidio

## **PRESIDIO: A.O. CAREGGI**

U.O. Clinica Oculistica  
 Viale Pieraccini,17 - 50100 Firenze  
 Medico referente: Dott. Andrea Sodi  
 Tel.: 055.794.7000  
 Visite ambulatoriali: da lunedì a venerdì  
 Consulenza genetica: interna  
 Terapia: personalizzata

## **AOU SECONDA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI:**

Seconda Divisione di Oftalmologia  
 Centro Studi Retinopatie Ereditarie  
 Via Pansini, 5 - 80131 Napoli  
 Responsabile:  
 Prof.ssa Francesca Simonelli  
 Tel: 800177780 - 0815666762  
 mercoledì ore 15-17)  
 Consulenza genetica: interna  
 Terapia: personalizzata

## **PRESIDIO: AO ORDINE MAURIZIANO CONSULENZA GENETICA PER MALATTIE EREDITARIE DELLA RETINA**

Responsabile dr.ssa Cristiana Marchese  
 Largo Turati 62 - 10128 Torino  
 Tel.: per prenotazioni 011.5085059

## **PRESIDIO: AO ORDINE MAURIZIANO SC DI OCULISTICA**

Referente per le Distrofie retiniche ereditarie dr. Mario Vanzetti  
 Largo Turati 62  
 10128 Torino  
 Per prenotazioni scrivere a  
[oculistica@mauriziano.it](mailto:oculistica@mauriziano.it)

---

**COMITATO SCIENTIFICO DI RETINA ITALIA**

---

**Prof.ssa Francesca Simonelli**  
Presidente

**Dott.ssa Francesca Torricelli**  
Vice Presidente

**Dott.ssa Cristiana Marchese**

**Dr. Sandro Banfi**

**Dr. Andrea Sodi**

**Dr. Francesco Parmeggiani**

**Dr. Leonardo Colombo**

**Prof. Francesco Testa**

**Prof. Benedetto Falsini**

**Dott.ssa Valeria Marigo**

**Prof. Riccardo Ghidoni**

**Dott.ssa Maria Pia Manitto**

**Dott. Maurizio Battaglia Parodi**

---

**COMPONENTI LAICI**

---

**Assia Andrao**

**Elio Borgonovi**

**Donato Di Pierro**

---

**CONSIGLIO DIRETTIVO DI RETINA ITALIA**

---

**Andrao Assia**

Presidente

**Vannini Simone**

Vice Presidente

**Mondolfo De Benedetti Carla**

Tesoriere

**De Lucia Antonietta**

**Di Pierro Donato**

**Fornaciari Giovanni**

**Rabito Roberto**

**Rizzo Renato**

**Consiglieri:**

**Borgonovi Elio**