

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

TOSCANA

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

Referente: Simone Vannini

Tel.: 055 8951998

e-mail: settoscana@retinaitalia.org

TRIVENETO

Referente: Roberto Rabito

e-mail: settriveneto15@retinaitalia.org

EMILIA ROMAGNA

Referente: Donato Di Pierro

e-mail: setemiliaromagna15@retinaitalia.org

LAZIO

Referente: Giovanni Fornaciari

e-mail: setlazio15@retinaitalia.org

SICILIA

Referente: Simona Caruso

Tel.: 324 5527842

e-mail: setsicilia15@retinaitalia.org

CAMPANIA

Referente: Clelia De Falco

e-mail: setcampania@retinaitalia.org

SOMMARIO

Lumen 78 - IV trimestre 2018

Editoriale	4
Becchiamo il Minotauro di Carlo Parolini	
Notizie dall'Associazione	5
Lettera ai lettori	5
Convegni e incontri	6
Primo Convegno Europeo sulla acromatopsia e monocromatismo dei cono blu	6
ICPS (International Centre for Parliamentary Study)	
Rare diseases EU Roundtable 2018	9
VIII Congresso SIOG (Società Italiana Oftalmologia Genetica)	
13 Ottobre 2018 Firenze	14
Notizie dal Mondo Scientifico	16
a cura della dott.ssa Cristiana Marchese	
Degenerazione maculare legata all'età (AMD)	16
Terapie	20
Notizie in breve	28
Associazioni di pazienti: una forza trainante per la ricerca sulle malattie rare.	
Resilienza: una forza trainante per le Associazioni dei pazienti.	26
Comunicato stampa della Agenzia Europea del Farmaco (EMA)	
del 21 settembre 2018	27

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

BECCHIAMO IL MINOTAURO

di Carlo Parolini

Fino a un decennio fa più o meno era lecito chiedersi se saremmo mai riusciti in questo intento. Ora la domanda corretta da porsi è quando. Invero la ricerca Medico-Scientifica che ci riguarda ormai propone una varietà di possibili interventi che grossolanamente si potrebbero suddividere in due rami principali: da un lato, approcci terapeutici che richiedono la conoscenza della mutazione del Gene che genera la patologia; l'altro, invece, che prescindono da questa informazione operando a 360°.

In particolare sono già attivi operazioni di inserimento di retine artificiali, in particolare due sono divenute pressoché protocollari, ciascuna delle quali presenta proprie modalità e specificità, propri vantaggi e difficoltà.

Per le terapie potenziali che necessitano l'informazione sulla mutazione patogenetica, è evi-

dente che si rende indispensabile l'effettuazione dell'esame della mappatura genetica, la cui utilità è molto elevata, a prescindere dalle possibilità immediatamente terapeutiche.

Purtroppo utile segnalare che in Italia pochi sono i centri sanitari abilitati a questo tipo di ricerca e che, di conseguenza, i tempi d'attesa che intervengono tra il prelievo di sangue e il risultato si contano in anni, dilazione che procrastina un eventuale possibilità di intervento terapeutico.

Anche se le aspettative di possibili miglioramenti reali sembrano ancora lontane, è importante non perdere la fiducia nella scienza; altrettanto importante è continuare a sostenere l'associazione che ci difende perché ci consente di attingere alle informazioni corrette sulle innovazioni terapeutiche del caso. ■

Notizie dall'associazione

Lettera ai lettori

di Assia Andrao

Carissimi amiche e amici, eccoci alla fine di un altro anno insieme. Un anno molto "vivace": abbiamo portato a termine alcuni progetti, organizzato il Convegno di Torino e il Convegno nazionale annuale di Roma in collegamento con Milano, l'assemblea annuale dei soci con l'elezione del nuovo Consiglio Direttivo Nazionale e collaborato per la realizzazione del Congresso SIOG a Firenze nel mese di Ottobre.

Per meglio presentare l'Associazione abbiamo realizzato il video istituzionale che sta avendo consensi e creato interesse. E a seguito di un impegno preso nella scorsa assemblea, è ora possibile scaricare gratuitamente anche dagli smartphone Android, l'applicazione "iMove around", di cui vi abbiamo dato tutte le informazioni sul numero 77 di LUMEN.

L'esperimento delle audio-conferenze che organizziamo dal mese di luglio ci conferma che il confronto diretto con i pazienti e tra i pazienti, la condivisione delle esperienze, sono il vero propellente necessario a ricaricare di energia e di volontà ma anche di speranza l'impegno di tutti noi che

ogni giorno viviamo, chi direttamente e chi indirettamente, con una patologia rara degenerativa.

Per il prossimo anno?

Purtroppo dovremo lavorare anche per le incombenze burocratiche-amministrative molto complesse: Riforma del terzo Settore, nuova normativa europea sulla Privacy, di cui vi daremo dettagli e informazione.

Tutto questo certamente non toglierà nulla alla attività propria di Retina Italia, infatti sono previsti i consueti incontri e convegni per aggiornamenti sulla ricerca scientifica, la ricerca di collaborazione con presidi per le distrofie retiniche rare al fine di potenziare la rete dei centri di eccellenza; mantenere una sempre più intensa attività di informazione tramite Retina-flash, la rivista LUMEN, i social e il nostro sito. E magari anche qualche attività a sorpresa!!

Ma come sempre aspettiamo anche le vostre proposte! Vi ricordo il rinnovo della quota associativa che anche per il 2019 sarà di €25,00.

A voi, alle vostre famiglie ai vostri amici il nostro augurio di Buone Feste e di un 2019 molto "ricco". ■

Convegni e incontri - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

Primo Convegno Europeo sulla acromatopsia e monocromatismo dei coni blu

Il 20 e 21 ottobre 2018 si è tenuto a Mestre (Venezia) il primo convegno europeo sull'acromatopsia e sul monocromatismo dei coni blu (BCM).

Il convegno è stato organizzato dalla Associazione Acromati Italiani, presieduta da Elisabetta Luchetta e dalla BCM Families Foundation presieduta da Renata Sarno. Al convegno hanno partecipato circa 150 persone provenienti da molti stati quali Francia, Spagna, Regno Unito, Polonia, Germania oltre che ovviamente dall'Italia. Per le famiglie con bambini era disponibile in una sala dedicata, un servizio di babysitter che hanno intrattenuto i piccoli consentendo così ai genitori di seguire il convegno.

Acromatopsia e BCM sono due forme di distrofia retinica ereditaria caratterizzate da sintomi quali il nistagmo che compare nella prima infanzia, la fotofobia, una ridotta acutezza visiva e una alterazione nella percezione dei colori. Sono entrambe condizioni ereditarie nelle quali la funzione dei coni è alterata.

Nella acromatopsia i coni non riescono a produrre un impulso elettrico in seguito alla reazione con la luce di tutte le lunghezze d'onda, nel monocromatismo dei coni blu, invece, mancano le proteine che consentono ai coni per il rosso e ai coni per il verde, i più abbondanti nella macula, di reagire alla luce nella lunghezza d'onda del rosso e del verde mentre i

coni capaci di reagire alla lunghezza d'onda del blu funzionano (di qui il nome monocromatismo dei coni blu o BCM).

La acromatopsia è una condizione ereditaria con trasmissione autosomica recessiva e ad oggi sono noti 6 geni le cui mutazioni, quando presenti su entrambe le copie del gene, possono causare la malattia. Nella popolazione europea due di questi geni - CNGA3 e CNGB3 - sono responsabili di circa il 70-80% dei casi. È una condizione rara e i dati indicano che circa una persona su 30.000 in Europa è affetta da acromatopsia.

Il monocromatismo dei coni blu ha invece una trasmissione legata all'X recessiva e interessa i maschi, anche se a volte le donne portatrici hanno qualche sintomo o alterazioni dell'elettroretinogramma e il gene che, quando è alterato, causa questa condizione è uno solo ed è quello che codifica per l'opsina capace di reagire alla luce della lunghezza d'onda del rosso e per l'opsina che consente la risposta al verde.

Dopo una breve, ma interessante introduzione fatta da E. Luchetta e da R. Sarno che hanno illustrato la storia delle due associazioni, è iniziata la parte scientifica.

La prima relazione è stata tenuta dal prof. Michel Michaelides del Moorfields Eye Hospital di Londra che ha illustrato la sperimentazione in atto

per la terapia genica nei pazienti con acromatopsia causata da mutazioni del gene CNGB3. Nel 2019 inizierà al Moorfields anche una sperimentazione per i pazienti con acromatopsia causata da mutazioni del gene CNGA3, nella quale è previsto l'arruolamento anche dei bambini. I trattamenti sono messi a punto dalla azienda MeiraGTx.

Ad oggi vi è evidenza che nell'occhio trattato i coni rispondano ai colori, ma soggettivamente i soggetti non hanno al momento avuto significativi miglioramenti.

Due fattori sono probabilmente importanti nel determinare l'effetto della terapia: uno è il numero di coni effettivamente presenti molto variabile da soggetto a soggetto, valutabile con la adaptive optics ophthalmoscopy - e il secondo, si ipotizza sia l'età delle persone sottoposte alla sperimentazione.

La corteccia visiva di una persona con acromatopsia non ha mai ricevuto input dai coni e quindi deve apprendere a interpretare questi nuovi segnali e il cervello di un adulto ha una plasticità ridotta.

Si intende arruolare nelle successive fasi della sperimentazione anche dei bambini che, avendo un cervello ancora plastico e in grado di adattarsi, potrebbero avere risultati soggettivi migliori. Si tratteranno bambini sopra i 3 anni, in quanto in bambini più piccoli è meno agevole la parte chirurgica e non è poi possibile fare test per valutare in modo attendibile e ripetibile i risultati.

Si auspica che il trattamento sia in grado di ridurre la fotofobia - uno dei due principali disturbi, dopo la ridotta

acutezza visiva - che le persone con acromatopsia vorrebbero risolvere o almeno attenuare.

Al Moorfields di Londra stanno anche seguendo 100 pazienti con acromatopsia per raccogliere informazioni sulla storia naturale della condizione.

Vi è poi stata la relazione della prof.ssa Susanne Kohl di Tubinga che ha parlato della sperimentazione di terapia genica in persone con acromatopsia causata da mutazioni del gene CNGA3.

La prof.ssa Kohl oltre ad avere individuato gran parte dei geni le cui mutazioni causano l'acromatopsia ha, forse, la maggiore banca dati di persone con acromatopsia e BCM: circa 1500 persone con acromatopsia provenienti da un migliaio di famiglie e 350 persone con BCM provenienti da circa 250 famiglie.

La prof.ssa Kohl ha recentemente identificato il sesto gene responsabile della acromatopsia: ATF6. Il gene è espresso (utilizzato) da tutti i tessuti e non è al momento chiaro né perché le mutazioni causino l'acromatopsia, né perché solo nei coni le mutazioni abbiano un effetto dannoso.

Vi è quindi stata la relazione della dr.ssa Cristiana Marchese di Torino che ha parlato dei meccanismi di trasmissione autosomica recessiva, legato all'X recessivo, della Lyonizzazione, cioè del fenomeno a causa del quale le donne portatrici di mutazioni in geni presenti sul cromosoma sessuale X possono avere sintomi. Ha poi spiegato perché è utile fare il test genetico e a cosa serve e cosa avviene nel corso di una consulenza genetica.

Sono seguiti gli interventi delle

numerose associazioni acromati: italiana (Elisabetta Luchetta), spagnola ACROMATES (Maria Gonzalvo Gonzalez), tedesca (Cem Demircan), polacca (Jacek Malecki), della associazione D.O.C.E. spagnola (Ana Maria De Luis) e della BCM Families Foundation (Renata Sarno).

In queste relazioni sono state illustrate le diverse strategie per migliorare la vita quotidiana delle persone con acromatopsia o con BCM e per diffondere la conoscenza su queste patologie.

Maria Gonzalvo, giovane mamma di una bimba con acromatopsia, tiene anche un Blog. Fra gli oggetti utili occhiali da ghiacciaio con protezione totale intorno alla lente, cappelli di varia foggia, lenti a contatto che riducono il nistagmo, lenti a contatto rosse che riducono l'abbagliamento, carte per giocare a UNO per acromati (in vendita su Amazon), etc.

Ha concluso le relazioni Raimondo Baia che ha parlato delle strategie messe in atto dalla sua famiglia per facilitare la vita quotidiana dei suoi due gemelli con acromatopsia incompleta. Ha anche presentato, come associazione acromati italiana, una proposta di legge per consentire la guida anche agli acromati che utilizzino il dispositivo Bioptics. La proposta di legge è stata presentata alla XII commissione (Sanità) del precedente governo, ma non ha avuto seguito.

La proposta sarà illustrata alla stessa commissione dell'attuale governo. La proposta è ispirata alla legge Olandese, stato nel quale gli acromati possono guidare. Nel pomeriggio vi è stata una relazione via Skype del professor Lam

del Bascom Palmer Institute di Miami in Florida che ha illustrato la sperimentazione di terapia genica per persone con mutazioni del gene CNGB3 che avrà luogo in USA e del gene CNGA3 che sarà fatta in Israele - area geografica nella quale mutazioni di questo gene sono la prima causa di acromatopsia. Il trattamento è messo a punto dalla azienda AGTC.

Per 12 mesi sono inoltre stati raccolti i dati sulla storia naturale delle persone con acromatopsia causata da mutazioni in questi due geni. Secondo il prof. Lam è molto importante valutare con precisione quanti fotorecettori sono presenti nella retina dei soggetti da trattare.

Stefania Pesavento ha quindi relazionato sul progetto della associazione acromati italiana da attuarsi nel 2019, anno dedicato alle malattie rare, "Un viaggio a Pingelap". Pingelap è un atollo della Micronesia dove una persona su 10 ha l'acromatopsia. Il viaggio intende ripercorrere le orme del dr. Oliver Sachs che ha descritto e reso nota questa condizione grazie al libro pubblicato alla fine degli anni 90 "L'isola dei senza colore". Di questo viaggio sarà realizzato un video da diffondere nel mondo per aumentare l'informazione sulla acromatopsia.

Per quanto riguarda una terapia genica per la BCM, la fondazione ha finanziato la creazione di due modelli animali e si spera di arrivare presto a poter fare la prima sperimentazione sui pazienti. Intanto si sta lavorando al registro europeo delle persone con BCM, in costruzione sul sito <https://www.bcmregistry.org> ■

Convegni e incontri - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

ICPS (International Centre for Parliamentary Study) Rare diseases EU Roundtable 2018 17 Ottobre 2018 - Bruxelles

La riunione di oggi raccoglie intorno allo stesso tavolo un gruppo di stakeholders, ovvero di portatori di interessi, nell'ambito delle malattie rare.

Sono presenti membri della commissione europea e del parlamento europeo coinvolti sul tema delle malattie rare, rappresentanti di associazioni di persone con malattie rare, sia specifiche come ad esempio Retina Italia, sia di associazioni ombrello che raccolgono al loro interno le singole associazioni, rappresentanti dell'industria e medici, per lo più genetisti.

Nel corso della prima sessione dopo un giro di presentazione dei partecipanti, viene fatta una panoramica dei successi e dei fallimenti relativi alle malattie rare nella politica della Unione Europea.

Fra i successi vi è il fatto che da un iniziale numero di 3 stati membri con un piano nazionale per le malattie rare si è passati a 25 stati che hanno redatto un piano nazionale per le malattie rare, seppur con luci e ombre rispetto all'implementazione di quanto dichiarato nel piano stesso.

Gli stati senza un piano nazionale malattie rare sono Malta, Olanda e Svezia. Un secondo successo è stato la

nascita delle 24 ERN (reti di riferimento europee dedicate a 24 gruppi di malattie, fra le quali ERN-EYE). Di queste 24 ERN fanno parte 900 specialisti europei di 300 ospedali/cliniche di 26 paesi.

L'obiettivo generale delle ERN è far muovere la conoscenza e non i pazienti. A Ispra, in Italia, presso il Joint Research Centre - il terzo principale sito della commissione europea dopo Bruxelles e il Lussemburgo - si è creata una piattaforma europea per i registri delle malattie rare.

Sono stati contati circa 700 registri, personali di medici, di aziende farmaceutiche, di associazioni, di ospedali etc. In tutti e 25 i piani nazionali malattie rare si citano i registri, ma di fatto quelli nazionali sono pochi.

Fra i fallimenti vi è quello dello screening neonatale sul quale i paesi membri non hanno raggiunto un accordo e hanno rifiutato la proposta fatta dalla UE. La situazione screening neonatali è molto variegata e va dalle 2 malattie sottoposte a screening alle 60 della Finlandia. La UE aveva proposto una lista di 12 malattie che è stata rifiutata. Sarebbe fondamentale che nel corso dei suoi 6 mesi di presidenza



della commissione europea ogni paese facesse pressione sul suo presidente affinché fosse portato all'attenzione della commissione l'argomento degli screening neonatali, che di fatto riguardano malarie rare.

Viene ribadito dai partecipanti alla riunione, come in Austria, Spagna, Finlandia, Italia, Bulgaria manchino i fondi per implementare i piani per le malattie rare. In Francia è invece uscito il nuovo piano che ha messo fondi per i registri, per i centri di expertise e per le banche dati sulle malattie rare. E comunque lo standard di cura per le malattie rare dipende dallo standard di cura per tutte le altre malattie.

Nella seconda sessione si è discusso delle procedure diagnostiche, in particolare dei test genetici. Ad esempio in Austria la tecnica NGS è pagata dal servizio sanitario, mentre in Germania no. È inoltre necessario che i laboratori di ricerca che fanno studi funzionali siano in contatto con centri di diagnostica per collaborare nella

identificazione dell'effetto delle varianti genetiche identificate nei pazienti, sul funzionamento della proteina.

Si è poi discusso della compensazione fra stati per il trattamento, in uno stato, di pazienti residenti in altro stato (crossborder). Si è giunti all'estremo che, alcuni bambini con malattie rare polacchi non trattabili nel loro paese, sono stati adottati da famiglie di uno stato dove invece il trattamento era disponibile. Una legge del 1958, che si è dovuta obbligatoriamente scrivere per indicazione della corte di giustizia europea prevede che i pazienti possano chiedere l'autorizzazione al proprio stato per essere curati all'estero. Per le cure transnazionali si creerà probabilmente un fondo di compensazione che preveda un quota di denaro a favore degli stati che offrono cure per pazienti residenti altrove. Infatti, alcuni stati poveri mandano pazienti all'estero per le cure, ma poi non possono pagarle. In alcuni paesi inoltre, c'è differenza di



qualità di cura fra le diverse regioni (ad es. Italia) e fra differenti ospedali. Si creano inoltre dispute fra assicurazioni ed ospedali come nel caso dei trattamenti per la porfiria in Austria.

Vengono quindi discussi i mancati finanziamenti per le ERN.

Chi partecipa a una ERN lo fa nel proprio tempo libero, la notte, la domenica etc. Non è possibile dedicarsi completamente alle ERN. Le attività previste nelle ERN dovrebbero essere fatte dagli ospedali che però sono già al limite massimo delle loro capacità. Gli ospedali dovrebbero essere rimborsati per il loro lavoro sulle malattie rare. Non è possibile implementare ERN sulla pelle dei medici. Le aspettative sulle ERN sono alte, ma senza danaro non si farà nulla. Viene poi posto il problema della riabilitazione che non è rimborsata in Germania dove per la sanità vige un sistema misto pubblico privato. Chi è povero è a carico del sistema sanitario nazionale. Chi è abbiente invece usufruisce delle assicurazioni che

tuttavia non riconoscono le malattie rare e quindi gli ospedali devono farsi carico dei costi.

Si passa quindi all'argomento cure olistiche. Tutti ne parlano ma nessuno le applica. Purtroppo nessuno sa nulla sulle malattie rare (insegnanti, psicologi, assistenti sociali) e i professionisti che fanno parte del team devono essere esperti di quella determinata malattia, altrimenti il paziente deve passare il tempo a spiegare di cosa si tratta. È inoltre necessario valutare l'effetto della medicina olistica. Non sarà possibile ridurre le disuguaglianze fra gli stati membri, ma si dovrebbe almeno definire uno standard minimo che valga per tutti e che dovrebbe essere inserito nelle ERN.

I pazienti sono gli unici a sapere cosa davvero serve e quindi le associazioni di pazienti devono fare attività di lobbying sui politici, sui governi e ministri per ottenere ciò che è loro davvero necessario.

Nella Alliance for rare Diseases è prevista la figura del Patient companion cioè la persona che accompagna il paziente nel percorso medico, con la scuola, con le pratiche burocratiche.

Questa figura è contemplata dalla national alliance for rare diseases.

Deve essere comunque tenuto presente che in materia di sanità la competenza è esclusivamente dei singoli stati membri. Tutte le volte che la comunità europea è riuscita ad ottenere qualcosa in tema di salute lo ha fatto appellandosi a legislazioni

diverse, ad esempio quella sul mercato (per la questione del tabacco) o ai diritti dei consumatori per altre questioni inerenti la salute. Tutto ciò che avviene dentro gli ospedali è di competenza solo dello stato membro. Ciò che avviene fuori dagli ospedali può invece essere di competenza europea.

Si è poi parlato dell'European Joint program on Rare Diseases che raccoglie 87 istituti e 58 gruppi di 33 stati (oltre agli stati europei ne fanno parte Israele, Turchia, Norvegia e Canada). Ha finanziamenti per sostenere la partecipazione delle associazioni di pazienti. Questo gruppo si occupa di accesso ai dati, di educazione ed empowerment dei pazienti, e di migliorare la comunicazione fra ricercatori e clinici e fra ricercatori e industria in modo da favorire il passaggio delle conoscenze nella diagnosi e nella cura dei pazienti. Organizza anche dei corsi di formazione per i pazienti sulla leadership in modo da rendere più efficace la loro azione.

Si è quindi discusso il problema della ricerca per le cure delle malattie rare. La fase preclinica è lunga, difficile e costosa e quando finalmente si potrebbe arrivare alla fase clinica di sperimentazione, la prima domanda che viene posta dalla casa farmaceutica riguarda il numero di potenziali utilizzatori di quel trattamento. Quando i numeri sono molto bassi, in genere tutto si ferma. Sempre sui farmaci è stato illustrato

uno strumento di contrattazione con le case farmaceutiche, che la comunità europea prevede e che potrebbe essere messa in atto dagli stati membri per ottenere un prezzo migliore: si chiama joint procurement e consiste nell'accordo fra i vari stati per richiedere insieme il farmaco e ottenere quindi un prezzo migliore. È stato recentemente fatto per l'acquisizione di farmaci per curare l'epatite C. Per quanto riguarda i farmaci una volta ottenuta l'autorizzazione dell'EMA, ogni stato decide se acquisirlo e negozia il prezzo con l'azienda farmaceutica. Per le malattie rare in certi stati sono disponibili il 90% circa dei trattamenti, in altri solo il 60%.

Veniamo tutti invitati a leggere i programmi dei vari partiti che si presenteranno alle elezioni europee del prossimo 26 maggio e a cercare cosa viene detto sulla salute. Purtroppo non vi è la volontà politica di intervenire sulla salute. Un risultato importante che si è ottenuto è quello che prevede una unica procedura di health technology assessment (HTA) per valutare il rapporto costi benefici di un farmaco o di un dispositivo medico etc. Un tempo ogni stato faceva uno o più valutazioni HTA con risultati molto differenti fra loro e questo era una causa di disparità fra gli stati membri. È importante che nelle valutazioni HTA i pazienti facciano la loro parte di valutazione.

È importante l'opinione dei pazienti circa il valore di un trattamento.

L'istituto nazionale di sanità statunitense NIH ha sviluppato uno strumento per questo disponibile sul suo sito.

Altro problema sono i registri di pazienti in mano alle aziende farmaceutiche che sono stati creati e utilizzati per le sperimentazioni. Finita la sperimentazione non vengono più implementati né aggiornati. La unione europea sta mettendo a punto una piattaforma unica a Ispra.

Si può riassumere che i punti discussi sono stati ERN: funzionano solo per la

buona volontà di medici e ricercatori. È necessario finanziarle; disuguaglianze di presa in carico, diagnosi e trattamento fra i pazienti nei vari stati membri europei; tenere conto dell'invecchiamento dei pazienti e delle loro necessità. Molte malattie rare non sono rappresentate nelle ERN. Le ERN non risolveranno tutti i problemi, i pazienti non devono sottostimare il loro potere.

Sulla Government Gazette del prossimo autunno sarà pubblicata una relazione su questa riunione. ■

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**

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

Convegni e incontri - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

VIII Congresso SIOG (Società Italiana Oftalmologia Genetica)

13 Ottobre 2018 - Firenze

AGGIORNAMENTI SULLE DISTROFIE RETINICHE: UNA PROSPETTIVA EUROPEA

Dopo i saluti del Dott. Sodi e della Dott.ssa Simonelli si è aperta la prima sessione del congresso: La rete europea per le malattie rare oculari (ERN-EYE). Il prof. B. Leroy, oculista e genetista belga, ha illustrato come oggi le distrofie retiniche ereditarie siano da classificare in base al gene e alla mutazione del quale, causa la distrofia e non più con i vecchi nomi.

Quindi non più, ad esempio, malattia di Stargardt, ma distrofia retinica ABCA4 correlata. La prof.ssa H. Dolfuss di Strasburgo ha quindi illustrato gli avanzamenti dei lavori relativi alla ERN-EYE, cioè della rete di riferimento europea sulle malattie dell'occhio. Si sta ultimando la messa a punto del registro europeo e si è discusso come armonizzare i test genetici. Christina Fasser presidente di Retina International ha chiuso la sessione e ha quindi relazionato sulla importanza della ricerca e di come i recenti successi della terapia genica impattano positivamente sulla qualità della vita delle persone con distrofie retiniche.

La seconda sessione: Diagnostica I è stata aperta dal prof. Sandro Banfi di Napoli che ha presentato i risultati del

test genetico con la tecnica del sequenziamento di nuova generazione NGS nei pazienti seguiti dal gruppo della prof.ssa Simonelli, e ha spiegato le difficoltà che comunque si presentano e che ad oggi non è ancora possibile identificare in tutti i pazienti la causa genetica della distrofia. Poi il dott. Andrea Sodi di Firenze ha relazionato su una versione particolare di OCT che consente di visualizzare i vasi retinici, soffermandosi sull'importanza di questa tecnica nella valutazione dello stato della retina.

L'ingegner Melillo di Napoli ha mostrato i risultati della risonanza magnetica funzionale, risultati che dimostrano come nei pazienti sottoposti a terapia genica si attiva l'area cerebrale deputata alla elaborazione della visione a dimostrazione dell'efficacia della terapia.

La dott.ssa Di Iorio ha quindi presentato la sua relazione sulla microperimetria del fondo oculare, le sue funzioni e i risultati ottenuti.

Si sono quindi affrontati i temi della riabilitazione visiva, della terapia genica e delle protesi retiniche. Al momento sono in corso molte nuove sperimentazioni di terapia genica, mentre la esperienza acquisita per l'applicazione delle protesi retiniche



già sperimentate, ha consentito una notevole riduzione della durata dell'intervento chirurgico, mentre resta impegnativa la riabilitazione visiva dopo l'intervento.

Si è quindi proceduto con le ultime relazioni, molto tecniche, che illustravano una carrellata di immagini di autofluorescenza e di fondo oculare, cercando di trovare una correlazione fra le immagini e il gene mutato.

Una tecnica recente e molto interessante derivata dalla tecnologia utilizzata nei telescopi per lo studio

delle stelle, è la adaptive optics che consente di visualizzare i singoli fotorecettori e fornisce quindi informazioni molto utili per la selezione delle persone per i trattamenti di terapia genica. [Retina Italia onlus sostiene un progetto di ricerca su questa nuova tecnologia di immagini. (n.d.r.)].

Assia Andrao, presidente di Retina Italia, ha quindi concluso le relazioni con un intervento sul ruolo delle associazioni a sostegno dei ricercatori. La prof.ssa Simonelli e il Dott. Sodi hanno quindi chiuso il congresso. ■

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

DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD)

PARTE LA FASE 3 DI UNA SPERIMENTAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLA FORMA ATROFICA DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD)

Il 12 settembre 2018 la Apellis Pharmaceuticals Inc., un'azienda biofarmaceutica incentrata sullo sviluppo di nuovi farmaci per l'inibizione del sistema del complemento, ha annunciato di aver iniziato la sperimentazione clinica di Fase 3 con il farmaco APL-2 in pazienti con la forma atrofica (atrofia geografica - GA) della degenerazione maculare legata all'età.

Il programma consiste di due studi di Fase 3 (DERBY e OAKS.). Entrambi gli studi valuteranno la sicurezza e l'efficacia dell'APL-2 in pazienti con GA. La GA è una forma avanzata di degenerazione maculare legata all'età (AMD), un disturbo della porzione centrale della retina, nota come macula, la zona della retina responsabile della visione centrale e della percezione del colore. GA è una condizione cronica e progressiva che porta alla perdita della parte centrale del campo visivo con perdita della vista. Ci sono circa 1 milione di pazienti negli Stati Uniti con GA e non ci sono attualmente trattamenti approvati per curare questa malattia. Il farmaco APL-2 è progettato per inibire la cascata del complemento, in

particolare il C3 e può potenzialmente essere utilizzato per trattare una vasta gamma di malattie mediate dal complemento in modo più efficace di quanto sia possibile con inibitori parziali del complemento. APL-2 è un peptide ciclico sintetico coniugato con un polimero di polietilenglicole (PEG) che si lega specificamente a C3 e C3b, bloccando efficacemente tutte e tre le vie dell'attivazione del complemento (classica, lectina e alternativa). Oltre agli studi DERBY e OAKS, Apellis sta attualmente valutando l'APL-2 in uno studio clinico di fase 3 in pazienti con patologie non oculari correlate al complemento.

APL-2 aveva raggiunto il suo endpoint primario nella sperimentazione denominata FILLY di fase 2. A 12 mesi, infatti, l'APL-2, somministrata mensilmente tramite iniezione intravitreale, aveva mostrato una riduzione del 29% ($p = 0,008$) del tasso di crescita della lesione GA rispetto alla finta iniezione. Con la somministrazione ogni due mesi, è stata osservata una riduzione del 20% ($p = 0.067$) rispetto alla finta iniezione. La sperimentazione di Fase 3 consisterà in due studi prospettici, internazionali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco con una finta iniezione (sham), controllati (DERBY e OAKS) eseguiti su un totale di 600 pazienti, per valutare l'efficacia

e la sicurezza di più iniezioni intravitreali (IVT) di APL-2 in pazienti con GA. L'endpoint primario sarà la variazione nella dimensione della lesione atrofica da quella basale a quella osservata al mese 12, paragonando i pazienti che hanno ricevuto il farmaco con quelli che hanno ricevuto la finta iniezione. In DERBY e OAKS, i pazienti continueranno la terapia per ulteriori 12 mesi oltre l'endpoint primario.

AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER

L'azienda ProQR annuncia risultati intermedi positivi della sperimentazione clinica in fase 1/2 del farmaco QR-110 nei pazienti con Amaurosi congenita di Leber di tipo 10 (LCA10) e pianifica di iniziare una sperimentazione di fase 2/3

Il 5 settembre 2018 l'azienda ProQR Therapeutics, una società specializzata nel creare farmaci innovativi a base di RNA per il trattamento di gravi malattie genetiche rare, ha annunciato i risultati provvisori della sperimentazione di Fase 1/2 del farmaco QR-110 in pazienti con amaurosi congenita di Leber di tipo 10 (LCA10) causata dalla mutazione p.Cys998X su una o entrambe le copie del gene CEP290. La LCA10 è la più comune e la più grave delle forme di amaurosi congenita di Leber e in genere porta alla cecità in età infantile e non vi sono opzioni di trattamento disponibili.

Si stima che circa 2.000 persone nel mondo occidentale abbiano la LCA10 a causa di questa mutazione. Il farmaco QR-110 è un oligonucleotide

sperimentale costituito da RNA, progettato per porre rimedio agli effetti della mutazione p.Cys998X (nota anche come c.2991 + 1655A> G) nel gene CEP290 che causa l'amaurosi congenita di Leber di tipo 10. La mutazione p.Cys998X porta allo splicing aberrante dell'mRNA e alla produzione di una proteina CEP290 non funzionale. QR-110 è progettato per ripristinare l'mRNA normale e quindi la produzione della proteina CEP290 normale. QR-110 legandosi alla parte mutata nel pre-mRNA ripristina il normale splicing del pre-mRNA. QR-110 viene somministrato attraverso iniezioni intravitreali e ha ottenuto la designazione di farmaco orfano negli Stati Uniti e nell'Unione Europea.

La sperimentazione denominata PQ-110-001 ha arruolato 10 pazienti che comprendevano bambini (di età compresa tra 6 e 17 anni) e adulti (≥ 18 anni) con la LCA10 causata dalla presenza della mutazione p.Cys998X su una o su entrambe le copie del gene CEP290. I pazienti hanno ricevuto quattro iniezioni intravitreali di QR-110 in un occhio (una iniezione ogni tre mesi). La sperimentazione è stata condotta in tre centri specializzati con notevole esperienza in malattie retiniche genetiche: l'Università di Iowa, Iowa City, Iowa, Stati Uniti, lo Scheie Eye Institute presso l'Università della Pennsylvania, a Filadelfia, negli Stati Uniti e l'Ospedale dell'Università di Gand, Gand, Belgio.

Nello studio, il farmaco QR-110 ha dimostrato di determinare un rapido e

duraturo miglioramento della vista in pazienti con LCA10, valutato misurando l'acuità visiva e le prestazioni di mobilità. Il farmaco è risultato essere ben tollerato e non sono stati registrati eventi avversi gravi. I risultati di questa analisi provvisoria sono stati presentati nella riunione sulla Degenerazione Retinica a Killarney, in Irlanda, dal ricercatore principale Artur Cideciyan, Ph.D., professore di oftalmologia presso lo Scheie Eye Institute, University della Pennsylvania. "I risultati preliminari di questa analisi sono incoraggianti e soddisfano i nostri criteri decisionali per fermare l'arruolamento in questo studio di fase 1 e 2 e procedere con lo studio di fase 2/3", ha affermato David Rodman, M.D., vice presidente esecutivo della ricerca e sviluppo di ProQR.

"Abbiamo osservato un miglioramento clinicamente significativo della vista nell'occhio trattato. Il miglioramento della funzione visiva è stato osservato già due mesi dopo il trattamento ed è stato massimale e stabile entro tre mesi e successivamente.

Thaddeus P. Dryja, MD, professore di oftalmologia alla Harvard Medical School e Massachusetts Eye and Ear e membro della National Academy of Sciences, ha commentato: "Questi risultati sono i primi dati umani per valutare l'utilità clinica delle terapie basate sull'RNA in un malattia dei fotorecettori umani, in particolare per una malattia che ad oggi non ha cure. Mentre sarà richiesto uno studio di conferma per stabilire il pieno

potenziale del QR-110 nella LCA10, questi risultati suggeriscono che gli oligonucleotidi terapeutici hanno il potenziale per essere ampiamente applicabili ad un ampio spettro di disturbi retinici ereditari."

Ecco i risultati preliminari della sperimentazione: circa il 60% dei soggetti ha mostrato una risposta clinicamente significativa sia per l'acuità visiva sia nel percorso di mobilità a tre mesi dal trattamento e c'era una concordanza generale tra gli endpoint. Nella maggior parte dei pazienti c'è stato un sostanziale miglioramento generale della acuità visiva e delle prestazioni visive funzionali valutate utilizzando una serie di percorsi di mobilità a difficoltà crescente e intensità luminose multiple.

Si è anche osservato un significativo aumento della capacità di rilevare i lampi di luce rossa o blu. Nella maggior parte dei pazienti è anche migliorato il nistagmo (movimenti oculari involontari nei pazienti ipovedenti). Segni di efficacia sono stati osservati già entro due mesi dal trattamento con i benefici maggiori osservati entro due o tre mesi dall'inizio del trattamento. Un'analisi secondaria che ha valutato tutti i dati disponibili ha dimostrato che gli effetti osservati sull'efficacia si mantenevano oltre i tre mesi.

Nell'occhio non trattato non si sono osservati miglioramenti.

Per quanto riguarda la sicurezza, dei 10 soggetti trattati nello studio, un soggetto ha ricevuto tutte e quattro le

dosi e tre hanno ricevuto tre dosi, che rappresentano un totale combinato di oltre 1.500 giorni di trattamento. Finora QR-110 è stato ben tollerato senza eventi avversi gravi legati al trattamento o alla procedura.

L'azienda ProQR Therapeutics ha quindi concordato con la FDA un protocollo per avviare uno studio di Fase 2/3 chiamato "ILLUMINATE". Il progetto preliminare "ILLUMINATE" è uno studio della durata di 12 mesi controllato e in doppio cieco. Si prevede che lo studio arruolerà

inizialmente 30-40 pazienti con LCA10 causata dalla presenza della mutazione p.Cys998X su una o su entrambe le copie del gene CEP290. Si prevede che gli endpoint primari di questo studio includeranno il percorso di mobilità e l'acuità visiva. La sperimentazione dovrebbe essere condotta presso centri in Nord America e in alcuni paesi europei. Lo studio dovrebbe iniziare nella prima metà del 2019. In parallelo l'azienda prevede di avviare una sperimentazione in pazienti con meno di 6 anni.

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**

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

TERAPIE

ACIDO VALPROICO (VPA) NEI PAZIENTI CON RETINITE PIGMENTOSA A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE.

Sulla rivista JAMA Ophthalmol. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1171 del 7 giugno 2018 sono stati pubblicati i risultati di una sperimentazione per il trattamento della retinite pigmentosa. In questa sperimentazione è stata valutata la possibile efficacia dell'acido valproico (VPA). L'acido valproico (VPA) è un farmaco utilizzato fin dal 1970 per curare l'epilessia, i disturbi dell'umore (disturbo bipolare) e l'emivrania. Gli effetti collaterali comprendono danno epatico, malformazioni congenite (la principale è la spina bifida) quando assunto da donne in gravidanza, pancreatite, encefalopatia, tendenza al suicidio e disturbi emorragici. A causa di questi importanti effetti collaterali, sul foglietto informativo è presente un avviso (chiamato "Black box") riservato ai farmaci che presentano un alto rischio di eventi avversi gravi.

Si pensa che l'attività antiepilettica di VPA derivi dalla sua capacità di stimolare la trasmissione nel cervello dell'acido γ -aminobutirrico. L'acido valproico è anche un inibitore della deacetilasi degli istoni (gli istoni sono proteine che fanno parte del DNA e che servono a regolarne l'utilizzo) e aumenta l'espressione genica del

fattore di crescita. Nella retina, il VPA ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza delle cellule gangliari (quelle cellule i cui prolungamenti formano il nervo ottico) aumentando i livelli di fattore neurotrofico derivato dal cervello e del fattore di crescita dei nervi. Altre funzioni del VPA includono una attività antiossidante e antinfiammatoria. L'insieme di questi effetti è stato alla base dell'ipotesi che il VPA potesse essere efficace nel trattamento della retinite pigmentosa. In effetti, di recente, il VPA aveva dimostrato di avere effetti migliorativi in un modello animale di retinite pigmentosa causata dalla mutazione al codone 23 nel gene della Rodopsina. Aveva invece dimostrato un effetto dannoso in RP causata da altre mutazioni. Inoltre, in una piccola sperimentazione su pazienti eseguita in precedenza, 9 su 13 pazienti trattati per periodi da 2 a 6 mesi con 500 mg o 750 mg di VPA al giorno avevano avuto un miglioramento del campo visivo, mentre in 4 pazienti il campo visivo era stabile o si era ridotto.

La dimensione dell'effetto era comunque modesta. In base a questi dati clinici, la Foundation Fighting Blindness ha deciso di finanziare una sperimentazione clinica randomizzata per valutare l'effetto del VPA in pazienti con retinite pigmentosa a trasmissione autosomica dominante.

Con il termine retinite pigmentosa (RP) si comprende un gruppo di disordini ereditari della retina caratterizzati dalla progressiva perdita di bastoncelli seguita dalla perdita dei coni, che porta, nelle fasi avanzate della malattia, alla perdita della visione. La perdita dei fotorecettori è accompagnata dalla riorganizzazione della retina interna e dalla atrofia dell'epitelio pigmentato retinico. Nelle persone affette, i primi disturbi sono una difficoltà nell'adattamento a condizioni di scarsa illuminazione e la nictalopia (cecità notturna), seguiti da una progressiva riduzione bilaterale del campo visivo periferico. Con la progressione della perdita di campo visivo anche la macula viene coinvolta e si ha la perdita della visione centrale e dell'acutezza visiva.

A seconda del tipo di trasmissione si hanno differenze nella velocità di progressione: nelle forme a trasmissione autosomica recessiva e legata all'X la progressione è più rapida mentre la progressione è più lenta nella retinite a trasmissione autosomica dominante. Le forme a trasmissione autosomica dominante costituiscono dal 15% al 20% di tutti i casi e sono causate da mutazioni in circa 30 geni, con la mutazione al codone 23 del gene della rodopsina RHO che risulta essere la più diffusa negli Stati Uniti.

L'importanza della sperimentazione riportata sta, oltre che nel risultato, anche nella metodologia che può dare informazioni utili ad aiutare la progettazione di sperimentazioni

future. Infatti la progettazione di studi clinici per la cura della RP è complessa in quanto è difficile rilevare l'efficacia di un trattamento.

L'acuità visiva si deteriora solo nella fase avanzata della malattia e la sua misurazione è frequentemente inficiata dalla presenza di edema maculare cistoide, una complicanza frequente della RP. Il test del campo visivo ha una sua variabilità intrinseca e il deterioramento è lento. Biomarcatori anatomici della progressione della malattia, come la valutazione con l'OCT della zona ellissoide o la autofluorescenza del fondo oculare, e la loro correlazione con il campo visivo non erano sconosciuti all'inizio di questo studio e non sono quindi stati utilizzati. Per valutare l'effetto del VPA gli sperimentatori hanno scelto di valutare il risultato della perimetria cinetica.

Reclutare i pazienti è stato difficile e ha richiesto 3 anni e mezzo, nonostante gli ampi criteri di ammissibilità, il buon collegamento con gruppi di pazienti e il supporto di una fondazione di sostegno ai pazienti (FFB). Per accelerare l'arruolamento dei pazienti è quindi importante poter accedere a registri di pazienti, a banche dati, a risorse online, ai social media e a molti centri di oculistica.

L'età media dei 90 partecipanti reclutati era di 50,4 anni.

Quarantaquattro (48,9%) erano donne, 87 (96,7%) erano caucasici e 79 (87,8%) erano non ispanici. Settantanove partecipanti (87,8%) hanno completato lo studio, di questi

42 hanno ricevuto il placebo e 37 hanno ricevuto VPA. Quarantadue (46,7%) avevano una mutazione nel gene della rodopsina. Prima della randomizzazione, tutti i partecipanti hanno eseguito il test genetico per confermare, a livello molecolare, la diagnosi clinica (quasi la metà dei pazienti interessati a partecipare allo studio non aveva una conferma molecolare della diagnosi!)

Mentre in questa sperimentazione, nei pazienti che avevano assunto il VPA, gli esami clinici iniziali suggerivano un rapido miglioramento nel campo visivo, l'effetto a 12 mesi è invece risultato negativo.

I pazienti che hanno ricevuto VPA hanno avuto un peggioramento statisticamente significativo del campo visivo a 12 mesi e il gruppo di controllo (cioè i pazienti ai quali non è stato somministrato il farmaco) hanno avuto esiti migliori rispetto ai pazienti trattati.

In conclusione la somministrazione di VPA per 12 mesi non ha avuto effetti positivi nei partecipanti con RP a trasmissione autosomica dominante e anche nel gruppo di pazienti con mutazioni nel gene della rodopsina (RHO) il trattamento non ha avuto effetto.

La maggior parte degli eventi avversi sono stati lievi, sebbene siano stati segnalati 7 eventi avversi gravi non correlati all'assunzione VPA.

Questo studio indica che l'uso di VPA non è indicato nel trattamento dei pazienti con retinite pigmentosa a trasmissione autosomica dominante.

Risultati a 5 anni della terapia genica in pazienti con mutazioni del gene RPE65

Sulla rivista *Human Gene Therapy* del 5/6/2018 doi: 10.1089/hum.2018.014, ricercatori del Casey Eye Institute, Oregon Health & Sciences University, Portland, Oregon e della facoltà di medicina della Università del Massachusetts negli Stati Uniti hanno riportato i risultati a 5 anni di questa terapia genica.

Questo gruppo di ricercatori è diverso da quello che ha già riportato i risultati a seguito dei quali il farmaco Luxturna è stato approvato per la immissione sul mercato.

In precedenza erano stati riportati i risultati a 2 anni dopo l'iniezione subretinica di un vettore di virus adeno-associato ricombinante che esprime RPE65 (rAAV2-CB-hRPE65) in 8 adulti e 4 bambini con degenerazione retinica causata da mutazioni RPE65.

I pazienti avevano ricevuto una iniezione subretinica di rAAV2-CB-hRPE65 nell'occhio con visione peggiore e sono stati seguiti per 5 anni dopo il trattamento. Il principale obiettivo della sperimentazione era valutare la sicurezza sia a livello oculare sia non oculare.

Per quanto riguardava l'efficacia sono stati valutati i cambiamenti nell'acuità visiva corretta (BCVA), la perimetria statica nei 30° centrali e totale e la perimetria cinetica.

Gli unici eventi avversi riportati durante gli anni 3, 4 e 5 sono stati malattie intercorrenti.

I soggetti pediatrici hanno avuto nei primi due anni un miglioramento dell'acuità visiva e della perimetria statica nell'occhio trattato, talvolta con un lieve miglioramento anche nell'occhio non trattato.

Dal 3° al 5° anno non vi sono stati cambiamenti consistenti nella perimetria cinetica.

Nella maggior parte dei soggetti adulti non vi sono stati cambiamenti consistenti della acuità visiva o nella perimetria statica.

In tre soggetti adulti con perimetria cinetica iniziale marcatamente anormale, l'area del campo visivo ha avuto un miglioramento nell'occhio trattato durante i primi 1-2 anni, ma l'entità assoluta del miglioramento era modesta e non si è mantenuta alle visite successive.

In conclusione non ci sono stati eventi avversi clinicamente significativi.

I risultati dell'acuità visiva e i risultati dei test di perimetria statica suggeriscono che il trattamento di pazienti in giovane età è associato a migliori risultati della funzione visiva nei 5 anni successivi al trattamento.

LA TERAPIA GENICA LOCALE RIPRISTINA IN MODO DURATURO LA FUNZIONE VESTIBOLARE IN UN MODELLO MURINO DI SINDROME DI USHER DI TIPO 1G

Sulla rivista Proc Natl Acad Sci U S A. 2017Sep 5;114(36):9695-9700 doi:10.1073/pnas.1708894114 è stato pubblicato il risultato di un trattamento con terapia genica in un modello di topo di sindrome di Usher

di tipo 1G causata da mutazioni del gene USH1G che codifica per la proteina SANS.

La nostra comprensione dei meccanismi alla base delle forme ereditarie di sordità causate da alterazioni dell'orecchio interno è notevolmente migliorata negli ultimi 20 anni, ma siamo ancora lontani dall'aver a disposizione trattamenti che curino queste patologie.

I ricercatori hanno studiato la sostituzione genica come strategia per ripristinare le funzioni dell'orecchio interno in un modello di topo con la sindrome di Usher tipo 1G, caratterizzata da sordità profonda congenita e da disturbi dell'equilibrio. In questi topi manca la proteina SANS, che è coinvolta nella morfogenesi del fascio di stereocilia, l'antenna sensoriale delle cellule ciliate dell'orecchio interno e nel processo di trasduzione elettromeccanico.

I ricercatori hanno dimostrato che una singola iniezione del virus adeno-associato contenente il gene USH1G nell'orecchio interno dei topi mutanti neonati, ristabilisce l'espressione della proteina e la sua localizzazione alla cima delle stereocilia.

Il gene ripristina l'architettura e la sensibilità meccanica delle stereocilia, migliora le soglie uditive e protegge in modo duraturo questi topi dai problemi di equilibrio.

I risultati di questa sperimentazione aprono nuove prospettive rispetto a una futura terapia genica dei disturbi cocleari e vestibolari.

MACULOPATIA LEGATA ALL'ETÀ (AMD)

GLI INTEGRATORI SERVONO PER PREVENIRE LA MACULOPATIA LEGATA ALL'ETÀ?

Una recente revisione della Cochrane collaboration (la Cochrane collaboration è una organizzazione senza scopo di lucro formata da ricercatori che si prefigge di valutare i risultati dei vari studi per capire se vi sono solide evidenze che un certo trattamento abbia davvero efficacia), Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 30;7:CD000253.doi:10.1002/14651858.CD000253.pub4, ha valutato le evidenze sulla efficacia di supplementi di vitamine antiossidanti e minerali per prevenire l'insorgenza della degenerazione maculare legata all'età (AMD). Questa valutazione è un aggiornamento della precedente revisione che era stata pubblicata nel 2012 (Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;(6):CD000253.). Ad oggi non ci sono evidenze robuste che suggeriscano che nelle persone che consumano una dieta ricca di vitamine antiossidanti (carotenoidi, vitamina C e vitamina E) o ricca di minerali (selenio e zinco) la probabilità di sviluppare la maculopatia legata all'età si riduca.

I ricercatori hanno quindi cercato articoli relativi a sperimentazioni controllate e randomizzate che valutassero l'effetto di supplementi a base di vitamine antiossidanti o di minerali, nel prevenire la comparsa della AMD. Sono stati valutate cinque sperimentazioni controllate e randomizzate con un totale di quasi

77000 partecipanti eseguite in USA, Australia e Finlandia.

Da queste valutazioni è risultato che gli integratori a base di vitamina E non prevengono la AMD e anzi possono aumentarne lievemente il rischio di comparsa e in uno studio risultava aumentato anche il rischio di emorragia cerebrale. Per quanto riguarda i supplementi di beta carotene questa supplementazione non previene la comparsa di AMD. Supplementi di beta carotene erano invece associati a un aumentato rischio di sviluppare un cancro del polmone nei soggetti fumatori e in coloro esposti all'asbesto. I supplementi di vitamina C non prevengono la comparsa della AMD, anzi si è osservato un lieve aumento del rischio di AMD. In conclusione assumere vitamina E o beta carotene non previene la comparsa della AMD, né ne ritarda l'insorgenza. Lo stesso vale per la vitamina C e per i preparati multivitaminici. Lo stesso vale per altri antiossidanti quali luteina e zeaxantina.

In conclusione, sebbene i preparati vitaminici siano generalmente percepiti come "sicuri", essi possono in realtà determinare effetti dannosi e prima di raccomandarne l'utilizzo deve esservi una chiara evidenza della loro efficacia.

EFFETTO DELLA MACULOPATIA LEGATA ALL'ETÀ SULLA GUIDA I VEICOLI

Sulla rivista Invest Ophthalmol Vis Sci. doi: 10.1167/iovs.17-22751 un gruppo

di ricercatori australiani e statunitensi ha valutato l'impatto della AMD sulla guida di autoveicoli.

È stata paragonata la performance di guida di soggetti con AMD e di soggetti non affetti da AMD con un test di guida eseguito accanto a una terapeuta/istruttore. Sono stati valutati la sicurezza alla guida, il tipo di errori alla guida, e il numero di errori critici tali da richiedere l'intervento dell'istruttore. I soggetti con AMD avevano un indice di sicurezza più basso e facevano un numero maggiore di errori critici che richiedevano

l'intervento dell'istruttore in particolare agli incroci regolati da semafori. Fra i test strumentali eseguiti sui soggetti, quello per valutare la sensibilità al movimento è risultato predittivo del comportamento alla guida.

In conclusione i soggetti con forme precoci e intermedie di AMD possono presentare una riduzione nella capacità di guida in particolare in situazioni complesse e il test di sensibilità al movimento può dare indicazioni sulla performance alla guida. ■

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**

Notizie in breve

Associazioni di pazienti: una forza trainante per la ricerca sulle malattie rare. Resilienza: una forza trainante per le Associazioni dei pazienti.

Pulciani S1, Nutile E2, Taruscio D1 (Istituto Superiore di sanità)

PAROLE CHIAVE: MALATTIE RARE, REGISTRI, GENOMICA, PSICOLOGIA, PAZIENTI, ASSOCIAZIONE

Una recensione pubblicata su *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità*, spiega la storia delle associazioni di pazienti affetti da malattie rare e sottolinea il fatto che la loro partecipazione attiva e le attività di sensibilizzazione sono state cruciali nello stabilire registri affidabili di malattie rare e biobanche correlate. Creato per combattere l'isolamento, il ruolo delle associazioni di pazienti come decisori è in aumento.

Gli autori applaudono la resilienza e la forza di volontà impegnate da queste organizzazioni per potenziare i pazienti e aiutarli a far fronte alla malattia.

RIASSUNTO

Fino a qualche decennio fa, le malattie rare erano relativamente sconosciute. La loro bassa prevalenza li rendeva invisibili all'opinione pubblica e destavano scarsa attenzione ai ricercatori e alle industrie farmaceutiche. I malati rari e i loro cari erano diventati vittime della malattia poiché le loro implicazioni erano trascurate.

Di conseguenza, alcuni di questi individui

formarono associazioni e intrapresero dei modi per cambiare questa situazione di abbandono che si erano trovati, nel riconoscere finalmente i loro diritti. Queste associazioni hanno assunto nel tempo ruoli importanti nella pianificazione della salute pubblica e della ricerca biomedica, specialmente dopo l'introduzione del Progetto genoma umano. Le loro attività di partecipazione e sensibilizzazione sono state cruciali per istituire registri delle malattie rare affidabili e biobanche correlate, strumenti essenziali per utilizzare appieno i dati e le nuove tecnologie omiche derivate dal progetto genoma umano nel campo delle malattie rare. I fondatori e membri di queste associazioni hanno un alto grado e una notevole capacità di affrontare le difficoltà della vita, pur mantenendo un atteggiamento positivo e una visione fiduciosa, meglio definita come resilienza. Non tutti, e non sempre, sono dotati di capacità di resilienza. Tuttavia, la resilienza può essere migliorata o rafforzata attraverso appropriati programmi di formazione e di intervento.

Questa recensione indica programmi specifici incentrati principalmente sulla consapevolezza. ■

Notizie in breve

Comunicato stampa della Agenzia Europea del Farmaco (EMA) del 21 settembre 2018

Il comitato per i farmaci per uso umano (CHMP) della European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio della terapia genica Luxturna (voretigene neparvovec), per il trattamento di adulti e bambini affetti da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni del gene *RPE65*, una rara malattia genetica che colpisce la vista e di solito porta alla cecità.

Le malattie ereditarie della retina sono un gruppo di condizioni rare che spesso compromettono gravemente la vista e che sono causate da mutazioni in oltre 220 diversi geni e che spesso colpiscono bambini e giovani adulti.

“Le malattie ereditarie della retina rappresentano la principale causa di cecità nell'infanzia e nella età lavorativa. Questa raccomandazione rappresenta una pietra miliare promettente per i pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla terapia genica”, ha detto Christina Fasser, presidente di Retina International, un'organizzazione che raccoglie più di 43 organizzazioni di pazienti in tutto il mondo che promuovono la ricerca per trovare trattamenti per malattie degenerative della retina ereditarie e della quale fa parte anche Retina Italia onlus.

Circa 1 su 200.000 persone ha una distrofia della retina causata da mutazioni in entrambe le copie del gene *RPE65*. I pazienti con mutazioni in entrambe le copie del gene *RPE65* ricevono la diagnosi di amaurosi congenita di Leber o di retinite pigmentosa. Le mutazioni in entrambe le copie del gene *RPE65* possono portare alla cecità e in effetti il 50% circa delle persone con mutazioni in entrambe le copie del gene *RPE65* sarà legalmente cieco dal all'età di 16 anni. All'inizio della malattia i pazienti possono lamentare cecità notturna (nictalopia), perdita di sensibilità alla luce, perdita della visione periferica, perdita di nitidezza o chiarezza della visione, compromissione dell'adattamento al buio e movimenti ripetuti incontrollati dell'occhio (nistagmo).

Le mutazioni del gene *RPE65*, che codifica per uno degli enzimi coinvolti nei processi biochimici per la cattura della luce da parte delle cellule della retina, ostacolano la capacità del paziente di rilevare la luce. Non esiste attualmente alcun trattamento per questa malattia e il supporto ai pazienti è limitato alle misure che consentono la gestione della malattia, come gli aiuti per l'ipovisione.

Luxturna è indicato per pazienti con mutazioni bialleliche confermate del

gene *RPE65* (cioè pazienti che hanno ereditato la mutazione da entrambi i genitori) e che hanno ancora sufficienti cellule retiniche vitali.

È la prima terapia genica una malattia retinica della quale si raccomanda l'approvazione.

Luxturna lavora fornendo tramite una singola iniezione retinica, una copia funzionante del gene *RPE65* alle cellule della retina e ciò ripristina la produzione dell'enzima migliorando in tal modo la capacità del paziente di rilevare la luce.

Luxturna è stato studiato in 41 pazienti. Nel principale studio clinico a supporto dell'approvazione di Luxturna, i pazienti trattati con il medicinale hanno mostrato dopo un anno un miglioramento significativo della visione notturna, uno dei sintomi tipici della malattia, mentre nessun miglioramento è stato osservato nel gruppo di controllo. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati l'iperemia congiuntivale (arrossamento degli occhi), la cataratta e l'aumento della pressione intraoculare.

Data la novità del trattamento e il numero limitato di pazienti trattati, il CHMP richiede all'azienda di assicurare il follow-up a lungo termine dei pazienti per confermare la

continua efficacia e sicurezza di Luxturna. Sono stati concordati studi di follow-up, compreso uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) basato su un registro di malattia in pazienti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da confermate mutazioni bialleliche di *RPE65*, nonché un programma di follow-up di 15 anni di efficacia e di sicurezza per tutti i pazienti trattati.

Il parere del CHMP si basa sulla valutazione del comitato di esperti dell'EMA sui medicinali per terapie avanzate (ATMP), il comitato per le terapie avanzate (CAT). Luxturna è stato designato come medicinale orfano. Il parere adottato dal CHMP è un passo intermedio nel percorso di Luxturna verso l'accesso del paziente alla terapia. Il parere verrà ora inviato alla Commissione europea per l'adozione di una decisione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa. Una volta che l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà stata concessa, le decisioni in merito al prezzo e al rimborso si svolgeranno a livello di ciascuno Stato membro, tenendo conto del ruolo / uso potenziale di questo medicinale nel contesto del sistema sanitario nazionale di quel paese. ■



DICHIARAZIONE DEI REDDITI 2019

Dona il tuo 5X1000 a RETINA ITALIA ONLUS, Associazione Nazionale per la lotta alle distrofie retiniche ereditarie; ci aiuterai a moltiplicare il nostro impegno verso la ricerca scientifica per individuare le possibili terapie per queste invalidanti patologie.

Perché donare a Retina Italia?

Perché è un'associazione che viene gestita da persone affette da patologie retiniche ed opera a favore di tutti coloro che vivono questa terribile situazione. Scopo principale dell'Associazione è quello di seguire, stimolare, contribuire e partecipare alla ricerca scientifica nel campo delle distrofie retiniche ereditarie, senza sottovalutare l'attività di prima consulenza in ambito medico-scientifico, psicologico, normativo ed informativo alle persone con disabilità visiva.

In Italia esistono 1.500.000 ipovedenti e circa 300.000 ciechi, molti di loro lo sono diventati a causa di malattie ereditarie della retina.

Il nostro OBIETTIVO è far sì che questo numero diminuisca grazie all'impegno di tutti noi e al tuo contributo che (in questo caso), non costa nulla.

Aiutaci a far crescere la nostra associazione, e a sostenere le persone con disabilità visiva, inserisci il nostro

CODICE FISCALE 96243110580 SU MODULO CUD, 730 O UNICO;

la tua firma è fondamentale, per le persone che attendono una cura. GRAZIE!

IMPORTANTE!

Se non hai l'obbligo di presentare la dichiarazione dei redditi, per destinare il 5 per Mille, potrai comunque consegnare il modello CUD, appositamente compilato, presso qualunque patronato.

RETINA ITALIA ONLUS

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
 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
 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
 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 SC DI OCULISTICA

Referente per le Distrofie retiniche ereditarie dr. Mario Vanzetti
 Largo Turati 62
 10128 Torino
 Per prenotazioni scrivere a 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

Dott.ssa Maria Rosaria Barillari

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

Dott. Giacinto A.D. Miggiano

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