

ANNO XXX - NUMERO 84

II TRIMESTRE 2020

LUMEN

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE

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.: 329 8820404

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 84 - Il trimestre 2020

Notizie dall'Associazione	4
Lettera ai nostri lettori	4
Notizie dal Mondo Scientifico	5
a cura della dott.ssa Cristiana Marchese	
Una strategia innovativa per riprogrammare le cellule della pelle e trasformarle in fotorecettori	5
Differenze della retina nei diversi esseri viventi	7
Degenerazione maculare: arrivano cellule della retina universali	8
Sperimentazioni cliniche in corso di terapia genica e gene-specifica per patologie retiniche ereditarie	11
Ultime notizie	17
Vitamina A palmitato, pesce ricco di Omega 3 e luteina nella retinite pigmentosa	24
Novità tecnologiche	26
Occhio artificiale che supera quello umano: la svolta nella robotica	26

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, 2018 e 2019 ha ricevuto finanziamenti pubblici.

Retina Italia riceve contributi 5 x mille.

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

Notizie dall'Associazione

Lettera ai nostri lettori

Cari amici,

spero di trovarvi tutti bene. Vi porto i saluti del nostro Direttore Carlo Parolini che si scusa con tutti noi, ma non ha potuto scrivere l'editoriale di questo numero per motivi logistici e tecnici. Tornerà certamente nei prossimi.

Il Coronavirus ha tentato di fermarci ma siamo riusciti a non allontanarci troppo e restare sempre uniti, con le nostre newsletter e con le audio-conferenze, a cui hanno spesso partecipato medici che hanno risposto con disponibilità alle nostre molte domande.

Purtroppo in primavera non abbiamo potuto fare il consueto Convegno annuale e l'assemblea dei soci, ma sono incontri che abbiamo solo rimandato a fine estate.

Ci stiamo organizzando per poterle fare con le nuove tecnologie, così da raggiungere tutti coloro che vorranno partecipare.

Certamente sarà un sistema diverso un po' meno caloroso, ma forse sarà più compatibile con le nostre necessità, non ci potremo salutare con abbracci e baci, ma conosceremo più persone attraverso gli incontri virtuali, e allargheremo la nostra comunità.

Avevamo previsto di organizzare degli incontri itineranti per l'Italia, per poter condividere e approfondire i vari

aspetti della convivenza con le nostre patologie, una maggiore consapevolezza delle nostre potenzialità, delle nostre possibilità e sapere esplorare le risorse che ci offre il mondo scientifico, e anche quelle che sono in noi, per migliorare la nostra vita.

Non sono stati annullati! Li faremo con gli strumenti che la tecnologia ci mette a disposizione.

Vi terremo informati.

No, non sarà un anno perso!

Nei prossimi giorni invieremo il bollettino per il pagamento della quota associativa per il 2020, che vi ricordo essere di € 30,00: naturalmente chi avesse già provveduto non deve pagare più nulla.

Con l'occasione allegheremo un modulo per un sondaggio che stiamo proponendo sulla conoscenza dei test genetici.

Il test è anonimo e non chiede dati sensibili.

Vi chiediamo, se volete, di compilarlo e rispedirlo a Retina Italia via posta all'indirizzo Largo Volontari del Sangue,1 20133 Milano, o via e-mail a segreteria@retinaitalia.org.

Se avete difficoltà per la compilazione potrete telefonare alla segreteria al numero 02 6691744.

Grazie, e buona lettura. ■

Il presidente Assia Andrao

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

UNA STRATEGIA INNOVATIVA PER RIPROGRAMMARE LE CELLULE DELLA PELLE E TRASFORMARLE IN FOTORECETTORI

Molte malattie della retina sono causate dalla degenerazione dei fotorecettori, le cellule della retina capaci di trasformare la luce in impulso elettrico, che sarà poi trasmesso attraverso il nervo ottico alle aree del cervello capaci di elaborarlo e permetterci la visione.

Un articolo pubblicato il 15 aprile 2020 sulla prestigiosa rivista scientifica "Nature" descrive i risultati di una sperimentazione fatta da ricercatori statunitensi, nella quale cellule come quelle della pelle (fibroblasti) ricavate da embrioni di topo, sono state trasformate in fotorecettori.

I fotorecettori così ottenuti sono stati poi trapiantati nella retina di topi ciechi a causa di una malattia ereditaria della retina. In questi topi si è ripristinata la visione.

La novità importante di questa ricerca è il fatto che la riprogrammazione dei fibroblasti in fotorecettori (bastoncelli) è avvenuta con una tecnologia diversa da quella utilizzata tradizionalmente. Non si è agito sui geni delle cellule mature e differenziate, quali sono i fibroblasti per trasformarli prima in cellule staminali (cellule staminali indotte) per poi riprogrammarli in fotorecettori, ma si è agito per via chimica passando direttamente dai



fibroblasti ai fotorecettori. La procedura è quindi molto più veloce e forse più sicura. Questa tecnica era già stata utilizzata per produrre altri tipi di cellule, come quelle del cuore, ma mai per produrre fotorecettori.

I ricercatori hanno individuato 5 molecole capaci di trasformare i fibroblasti in bastoncelli. I bastoncelli così prodotti sono stati trapiantati nella retina di topi diventati ciechi a causa di una fase avanzata di distrofia retinica ereditaria, cioè quando tutti i loro bastoncelli erano degenerati. Circa il 40% degli animali ha dimostrato dopo il trapianto di avere riacquisito una qualche funzione visiva associata alla attività dei bastoncelli.

I topi sono animali notturni e in genere preferiscono stare al buio. Per capire se un topo vede si sfrutta questa preferenza.

Un topo che ci vede, se può scegliere fra spostarsi verso un ambiente illuminato e uno buio, andrà

nell'ambiente buio. Inoltre la pupilla, quando stimolata dalla luce, si restringe. Nel 40% circa dei topi trattati, queste prove hanno dimostrato la ripresa di una capacità visiva.

Per capire l'importanza di questo esperimento con i bastoncelli nei topi, ricordiamo che la retina dei vari esseri viventi ha caratteristiche diverse che si sono evolute in base all'ambiente di vita. Gli animali che si muovono e si procurano cibo soprattutto di notte,

come i topi, hanno una retina nella quale prevalgono i bastoncelli.

Al momento è difficile trasferire i risultati di questa ricerca in una applicazione pratica per le persone con distrofia retinica, anche perché l'efficienza di trasformazione dei fibroblasti in bastoncelli è molto bassa. Ma certamente è una sperimentazione molto interessante, perché apre una potenziale nuova via al capitolo dei trattamenti cellulari. ■

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

DIFFERENZE DELLA RETINA NEI DIVERSI ESSERI VIVENTI

La retina si è sviluppata per la prima volta 500 milioni di anni fa in piccoli organismi marini. Da allora si è evoluta diversamente nelle varie specie per soddisfare le caratteristiche differenti di ambiente di vita, rendendo ogni retina "unica". Tutti gli animali utilizzano la vista per muoversi nel loro ambiente di vita, che siano gli spazi più profondi e scuri degli oceani o il cielo dove volano alti i rapaci per individuare una preda nella brughiera. Gli occhi di ogni specie si sono quindi nel tempo evoluti e adattati in modo da poter raccogliere dall'ambiente di vita tutte le informazioni necessarie per la sopravvivenza e per la riproduzione.

Ad esempio, il rapporto fra coni e bastoncelli in ogni specie dipende da quanto l'animale è più attivo.

Vi saranno moltissimi bastoncelli (servono per la visione crepuscolare e notturna) e pochi coni negli animali la cui vita attiva è soprattutto la notte (ad esempio, i topi non hanno la fovea, la zona centrale della retina utile per la visione distinta e ricca di coni), mentre si troveranno molti coni e pochi bastoncelli per gli esseri (fra i quali gli umani) attivi soprattutto di giorno.

Anche all'interno di una unica specie vi sono comunque importanti differenze ad esempio nello spettro di luce che viene percepito o nell'estensione del campo visivo. In pesci, anfibi, rettili e uccelli ci sono cinque tipi di coni, e uno o due tipi di

bastoncelli sensibili alle diverse lunghezze d'onda. Invece la maggior parte dei mammiferi ha due tipi di coni e un tipo di bastoncelli. Gli squali hanno ancora meno varietà di fotorecettori. Anche la posizione degli occhi è frutto delle necessità di sopravvivenza della diverse specie. I gatti hanno gli occhi entrambi sulla parte anteriore il che garantisce la percezione della profondità, mentre i conigli o gli uccelli hanno gli occhi sui lati del cranio il che consente di aumentare l'ampiezza del campo visivo per evitare i predatori.

Cambia molto anche la quantità di informazioni che ogni tipo di retina invia al cervello tramite le cellule gangliari (quelle le cui fibre formano il nervo ottico). Ad esempio gli uccelli e i rettili hanno moltissime cellule gangliari rispetto ai mammiferi, ma la quantità di cellule gangliari non dipende dalle dimensioni della retina. La nostra retina ad esempio ha una superficie 30 volte superiore a quella del colibrì, ma solo tre volte il numero di cellule gangliari. Paragonando invece topo e colibrì che hanno una superficie di retina simile, il topo ha 10 volte meno cellule gangliari.

Non sappiamo cosa comporti avere una maggiore concentrazione di cellule gangliari anche se si ipotizza che conferiscano una maggiore capacità di elaborare le informazioni che derivano dall'ambiente. ■

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

DEGENERAZIONE MACULARE: ARRIVANO CELLULE DELLA RETINA UNIVERSALI

Press-IN anno XII / n. 1131

Corriere Nazionale del 09.05.2020

SVEZIA. Cellule della retina universali per la degenerazione maculare senile: un gruppo di ricercatori svedesi ha messo a punto un nuovo protocollo di selezione cellulare e utilizzato CRISPR per renderle invisibili al sistema immunitario.

Passi avanti verso la messa a punto di cellule della retina universali per il trattamento della cecità negli anziani. A perfezionare la metodica è stato un gruppo di ricercatori del Karolinska Institutet e del St. Erik Eye Hospital in Svezia, che lo scorso 30 marzo hanno pubblicato su Nature Communications un sistema per affinare la produzione delle cellule epiteliali funzionali del pigmento retinico (RPE) a partire da cellule staminali pluripotenti umane (hPSC). A seguire, lo scorso 14 aprile, i ricercatori hanno reso noto su Stem Cell Reports, un sistema per modificare le stesse cellule della retina con la tecnica di editing genomico CRISPR-Cas9, in modo da renderle "invisibili" al sistema immunitario del ricevente. Evitando così il rigetto, uno dei principali problemi in casi di trapianto di cellule da donatore.

LA FORMA PIÙ COMUNE DI DEGENERAZIONE MACULARE

La degenerazione maculare senile (DMS) è la principale causa di perdita

di vista nelle persone con più di 60 anni, con 500.000 nuovi casi ogni anno nei Paesi Occidentali. Si presenta in due forme: quella umida o essudativa e quella secca o atrofica.

La forma di DMS secca è la più comune: essa è dovuta ad un assottigliamento progressivo della retina centrale, che risulta scarsamente nutrita dai capillari e si atrofizza. La perdita della vista è causata dalla morte dei fotorecettori (i bastoncelli e i coni) dovuta alla degenerazione e alla morte del pigmento retinico sottostante, che fornisce ad essi un nutrimento vitale. Motivo per cui il trapianto subretinale di nuove cellule epiteliali funzionali del pigmento retinico (RPE), differenziate a partire da cellule staminali pluripotenti umane (hPSC), potrebbe fornire una fonte potenzialmente illimitata per la terapia riparativa a base cellulare della degenerazione maculare legata all'età e rappresentare un futuro prossimo trattamento.

NUOVI PROTOCOLLI

La prima novità messa a punto dai ricercatori svedesi a riguardo di questa tecnica è un nuovo protocollo di sviluppo, recentemente pubblicato su Nature Communications. Sebbene, infatti, ne esistano diversi per ottenere

cellule RPE da una fonte di staminali pluripotenti, la maggior parte di essi si basa ancora sulla selezione manuale delle cellule pigmentate per raggiungere una purezza più elevata. L'isolamento delle cellule idonee automatizzato è difficile, così come una quantificazione accurata. Per risolvere il problema, i ricercatori del Karolinska Institutet e dell'ospedale oculistico St Erik, si sono impegnati a identificare marcatori anticorpali specifici sulla superficie delle cellule RPE che sembrano permettere sia l'isolamento delle cellule retiniche hPSC-RPE in modo automatizzato, sia un'analisi quantitativa della loro purezza, confermando l'assenza di tipi cellulari indesiderati che potrebbe emergere durante il processo di differenziazione.

Questi marcatori di superficie cellulare, potrebbero dunque essere utilizzati come test di controllo qualitativo.

VERSO UN PRIMO STUDIO CLINICO

“La scoperta ci ha permesso di sviluppare un protocollo solido che garantisce che la differenziazione delle cellule staminali embrionali in cellule RPE sia efficace e che non vi siano contaminazioni di altri tipi di cellule”, ha affermato Fredrik Lanner, coordinatore dello studio e ricercatore presso il Department of Clinical Science, Intervention and Technology and the Ming Wai Lau Center for Reparative Medicine presso Karolinska Institutet.

“Sfruttando questi marcatori, abbiamo stabilito una metodologia di differenziazione robusta e diretta, che

faciliterà la produzione su larga scala di cellule hPSC-RPE. Ora abbiamo iniziato la produzione di cellule RPE in conformità con il nostro nuovo protocollo per il primo studio clinico – ha concluso il ricercatore – che è previsto per i prossimi anni”.

CELLULE UNIVERSALI

Una strategia terapeutica per la DMS secca basata sulla terapia cellulare è in realtà già in fase di studio clinico, ma si basa sull'utilizzo di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) che sono ottenute dal paziente stesso. Diverso è il caso di cellule staminali pluripotenti derivate da donatore – oggetto dello studio dei ricercatori svedesi – in cui il rischio principale è quello del rigetto, che si verifica se gli antigeni delle cellule del donatore e del ricevente differiscono. Proprio su questo punto cruciale, sono diversi i gruppi di ricerca attivi in tutto il mondo che hanno l'obiettivo di creare “cellule universali”, che senza innescare una risposta immunitaria, possano essere utilizzate per più persone, andando al di là della terapia personalizzata e agevolando la sostenibilità economica e di conseguenza l'accessibilità per i pazienti.

DIVENTARE INVISIBILI

Per superare questo ostacolo, il gruppo del Karolinska Institutet ha creato cellule staminali embrionali in grado di “nascondersi” dal sistema immunitario. Per farlo hanno utilizzato il sistema di editing genomico CRISPR-Cas9, che ha consentito loro di rimuovere gli antigeni leucocitari umani I o II (HLA-I o HLA-II) o

entrambi. Si tratta di un complesso di molecole glicoproteiche presenti sulla superficie di leucociti e altre cellule, che rappresentano una sorta di impronta digitale di ogni individuo, perché specifico per ognuno.

Sono responsabili della compatibilità tissutale, cioè della accettazione di tessuti e organi provenienti da un altro individuo, motivo per cui in caso di trapianto si cerca un donatore con HLA il più simile possibile al ricevente. Le stesse molecole sono espresse sulla superficie delle cellule staminali, e servono al sistema immunitario per riconoscerle come endogene o meno.

UN PASSO IMPORTANTE

I ricercatori svedesi hanno quindi privato le cellule staminali degli HLA e poi le hanno differenziate in cellule RPE. Dai risultati pubblicati su Stem Cell Reports è emerso che le cellule RPE modificate mantengono il loro

carattere, non mostrano mutazioni dannose e sembrano evitare l'attivazione delle cellule T del sistema immunitario senza attivare altre cellule immunitarie.

“In conclusione – scrivono gli autori del lavoro – abbiamo sviluppato linee cellulari prive di antigeni HLA-I e -II, che evocano una riduzione delle risposte delle cellule T in vitro e una riduzione del rigetto in un modello animale, rispetto al trapianto di normali cellule RPE”.

“La ricerca è ancora in una fase iniziale, ma questo lavoro è un importante passo verso la creazione di cellule RPE universali per il futuro trattamento della degenerazione maculare legata all'età”, ha concluso Anders Kvanta, ultimo autore congiunto dello studio e professore presso il Department of Clinical Neuroscience e consulente all'ospedale st Erik Eye. ■

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN CORSO DI TERAPIA GENICA E GENE-SPECIFICA PER PATOLOGIE RETINICHE EREDITARIE

Tratte dal sito di Retina International

Qui di seguito pubblichiamo l'elenco delle "Sperimentazioni cliniche in corso di terapia genica e gene-specifica per patologie retiniche ereditarie", tratte dal sito di Retina International.



Ongoing clinical trials of gene- and gene-specific therapy for Inherited Retinal Disorders

Inherited Retinal Disease (<i>causative gene mutation</i>)	Intervention(s)	Study Sponsor	Country	Clinical Phase	Study name / ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment status	Estimated primary study completion date
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	rAAV2-CBSB-hRPE65	University of Pennsylvania/ National Eye Institute (NEI)	USA	Phase 1	NCT00481546	Active (not recruiting)	June 2026
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	AAV2/5-OPTIRPE65	MeiraGTx UK II Ltd	UK	Phase 1/2	NCT02781480	Recruiting	October 2018
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	AAV2/5-OPTIRPE65	MeiraGTx UK II Ltd	UK	Phase 1/2	Long-term follow-up of above study NCT02946879	Recruiting	April 2023
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	Voretigene neparvovec-rzyl	Spark Therapeutics	USA	Phase 1	NCT00516477	Active, not recruiting	July 2024
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	Voretigene neparvovec-rzyl	Spark Therapeutics	USA	Phase 3	NCT00999609	Active, not recruiting	July 2015
Leber Congenital Amaurosis (<i>RPE65</i>)	Voretigene neparvovec-rzyl	Spark Therapeutics	Not specified	5-year registry study	NCT03597399	Not yet recruiting	August 2028
Leber Congenital Amaurosis (<i>CEP290</i>)	QR-110 RNA-based therapy	ProQR Therapeutics	USA Belgium	Phase 1/2	NCT03140969	Active, not recruiting	December 2019

X-linked juvenile retinoschisis (RS1)	RS1 AAV Vector	National Eye Institute (NEI)	USA	Phase 1/2	NCT02317887	Recruiting	July 2021
X-linked juvenile retinoschisis (RS1)	rAAV2tYF-CB-hRS1	Applied Genetic Technologies Corp	USA	Phase 1/2	NCT02416622	Recruiting	October 2018
X-linked Retinitis Pigmentosa (RPGR)	AAV-RPGR	Nightstar Therapeutics	UK	Phase 1/2	XIRIUS NCT03116113	Recruiting	February 2019
X-linked Retinitis Pigmentosa (RPGR)	AAV-RPGR	MeiraGTx UK II Ltd	UK	Phase 1/2	NCT03252847	Recruiting	November 2020
X-linked Retinitis Pigmentosa (RPGR-ORF15)	rAAV2tYF-GRK1-RPGR	Applied Genetic Technologies Corp	USA	Phase 1/2	NCT03316560	Recruiting	January 2022
Retinitis Pigmentosa (RLBP1)	CPK850	Novartis Pharmaceuticals	Sweden	Phase 1/2	NCT03374657	Recruiting	September 2025
Retinitis Pigmentosa (PDE6A)	N/A – observational study	STZ eyetrial: clinical characterization preparation study for Phase 1/2 gene therapy trial	Germany	N/A	NCT02759952	Enrolling by invitation	December 2020
Retinitis Pigmentosa (PDE6B)	AAV2/5-hPDE6B	Horama S.A.	France	Phase 1/2	NCT03328130	Recruiting	June 2020
Retinitis Pigmentosa	RST-001	Allergan	USA	Phase 1/2	NCT02556736	Recruiting	August 2019
Retinitis Pigmentosa	GS030-DP (gene therapy) & Medical device: GS030-MD	GenSight Biologics	UK	Phase 1/2	PIONEER NCT03326336	Not yet recruiting	June 2020
Choroideremia (CHM)	AAV2-REP1	Nightstar Therapeutics	USA	Phase 2	GEMINI NCT03507686	Recruiting	March 2020
Choroideremia (CHM)	AAV2-REP1	Nightstar Therapeutics	USA Canada Finland Germany Netherlands UK	Phase 3	STAR NCT03496012	Recruiting	March 2020
Choroideremia (CHM)	rAAV2.REP1	STZ eyetrial & University Hospital Tübingen	Germany	Phase 2	THOR NCT02671539	Active, not recruiting	March 2018
Choroideremia (CHM)	AAV-mediated REP1 gene replacement	University of Oxford	UK	Phase 2	REGENERATE NCT02407678	Recruiting	August 2019
Choroideremia (CHM)	AAV2-hCHM	Spark Therapeutics	United States	Phase 1/2	NCT02341807	Active, not recruiting	January 2019
Achromatopsia (CNGB3)	AAV-CNGB3	MeiraGTx UK II Ltd	UK	Phase 1/2	NCT03001310	Recruiting	February 2019
Achromatopsia (CNGB3)	rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3	Applied Genetic Technologies Corp. & National Eye Institute (NEI)	USA	Phase 1/2	NCT02599922	Recruiting	December 2018
Achromatopsia (CNGA3)	AGTC-402	Applied Genetic Technologies Corp	USA, Israel	Phase 1/2	NCT02935517	Recruiting	June 2019

Achromatopsia (<i>CNGA3</i>)	rAAV.hCNGA3	STZ eyetrial University Hospital Tübingen	Germany	Phase 1/2	NCT02610582	Active, not recruiting	November 2017
Usher syndrome type 1B (<i>MYO7A</i>)	UshStat	Sanofi	US and France	Phase 1/2	NCT01505062	Recruiting	January 2021
Stargardt disease (<i>ABCA4</i>)	SAR422459	Sanofi	US and France	Phase 1/2	NCT01367444	Recruiting	November 2019
Leber Hereditary Optic Neuropathy (<i>G11778A</i>)	rAAV2-ND4	Huazhong University of Science and Technology	China	Phase 2/3	NCT03153293	Active, not recruiting	June 2019
Leber's Hereditary Optic Neuropathy (<i>G11778A</i>)	scAAV2- P1ND4v2	National Eye Institute (NEI)	USA	Phase 1	NCT02161380	Recruiting	March 2019
Leber Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010 (rAAV2/2-ND4)	GenSight Biologics	France	Phase 1/2	NCT02064569	Active, not recruiting	June 2020
Leber Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010	GenSight Biologics	USA France Germany Italy UK	Phase 3	RESCUE NCT02652767	Active, not recruiting	September 2018
Leber Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010	GenSight Biologics	USA France Germany Italy UK	Phase 3	REVERSE NCT02652780	Active, not recruiting	January 2018
Leber's Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010	GenSight Biologics	USA Belgium Taiwan	Phase 3	REFLECT NCT03293524	Recruiting	June 2020
Leber's Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010	GenSight Biologics	USA France Germany Italy UK		Long-term follow- up of RESCUE and REVERSE Phase 3 trials NCT03406104	Recruiting	July 2022
Leber's Hereditary Optic Neuropathy (<i>ND4</i>)	GS010	GenSight Biologics	Not specified	N/A	Expanded access program NCT03672968	Recruiting	N/A

Ongoing clinical trials of cell therapy for Inherited Retinal Disorders

Inherited Retinal Disease	Intervention(s)	Study Sponsor	Country	Clinical Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment status	Estimated primary study completion date
Stargardt Disease	MA09-hRPE cells	Astellas Institute for Regenerative Medicine	USA	Not specified	NCT02445612	Active, not recruiting	December 2019
Stargardt Disease	hESC-RPE cells	Astellas Institute for Regenerative Medicine	UK	Long-term follow-up of completed Phase 1/2 study	NCT02941991	Active, not recruiting	December 2019
Stargardt Disease	hESC-RPE cells	Southwest Hospital, China	China	Phase 1/2	NCT02749734	Active, not recruiting	December 2018
Stargardt Disease	hESC RPE cells	Federal University of São Paulo	Brazil	Phase 1/2	NCT02903576	Recruiting	June 2018
• Leber Congenital Amaurosis • Retinitis Pigmentosa	HuRPE cells	EyeCure Therapeutics Inc.	China	Phase 1	NCT03566147	Recruiting	December 2019
Retinitis Pigmentosa	Human retinal progenitor cells	jCyte, Inc	USA	Phase 2	NCT03073733	Active, not recruiting	August 2019
Retinitis Pigmentosa	hRPC cells	ReNeuron Limited	USA	Phase 1/2	NCT02464436	Recruiting	July 2018

Ongoing clinical trials of other treatments / interventions for Inherited Retinal Disorders

Inherited Retinal Disease	Intervention(s)	Study Sponsor	Country	Clinical Phase	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment status	Estimated primary study completion date
Stargardt Disease	Dietary supplement of Omega-3 Fatty Acids	Ophthalmos Research and Education Institute	Not specified	Not specified	Macular Degeneration Omega-3 Study (MADEOS) NCT03297515	Not yet recruiting	December 2018
Stargardt Disease (ABCA4)	ALK-001 (C20-D3-retinyl acetate)	Alkeus Pharmaceuticals	USA	Phase 2	NCT02402660	Recruiting	July 2019
Stargardt disease (ABCA4)	Zimura (complement factor C5 inhibitor)	Ophthotech Corporation	Not specified	Phase 2	NCT03364153	Recruiting	September 2020
Stargardt Disease	Saffron supplementation	Catholic University of the Sacred Heart	Italy	Phase 1/2	NCT01278277	Active, not recruiting	November 2017
Leber Hereditary Optic Neuropathy	Elamipretide (MTP-131) 1% topical ophthalmic solution	Stealth BioTherapeutics Inc.	USA	Phase 2	NCT02693119	Active, not recruiting	May 2018
Leber Hereditary Optic Neuropathy	Idebenone	Santhera Pharmaceuticals	Austria France Germany Netherlands	Post-authorisation safety study	PAROS NCT02771379	Recruiting	February 2021
Retinitis Pigmentosa	N-Acetyl Cysteine (NAC)	Johns Hopkins University	USA	Phase 1	FIGHT-RP1 Study NCT03063021	Active, not recruiting	February 2019

<ul style="list-style-type: none"> Retinitis Pigmentosa Usher Syndrome Type 2 Usher Syndrome Type 3 	NT-501 (Ciliary Neurotrophic Factor-Releasing Encapsulated Cell Implant)	Neurotech Pharmaceuticals	USA	Phase 2	NCT01530659	Active, not recruiting	August 2019
Retinitis Pigmentosa	Dietary supplement: Alga Dunaliella Bardaw	Sheba Medical Center	Israel	Phase 2/3	NCT01680510	Recruiting	December 2018
Retinitis Pigmentosa	Argus II Retinal Prosthesis System	Second Sight Medical Products	France	Not applicable	Post-Market Study of the Argus® II Retinal Prosthesis System NCT02303288	Active, not recruiting	November 2018
Retinitis Pigmentosa	Argus II Retinal Prosthesis	Second Sight Medical Products	Germany	Not applicable	Better Vision RP Study NCT03418116	Recruiting	November 2021
Retinitis Pigmentosa	Argus II eyeglasses /ORCAM Device	Mayo Clinic, Second Sight Medical Products	USA	Not applicable	Argus II/ORCAM Device study NCT03248388	Recruiting	June 2018
Retinitis Pigmentosa	Argus® II Retinal Prosthesis System	Second Sight Medical Products	USA	Not applicable	NCT01860092	Recruiting	August 2023
Retinitis Pigmentosa	Argus® II Retinal Prosthesis System	Second Sight Medical Products	Germany Italy	Post-market surveillance study	NCT01490827	Recruiting	December 2018
Retinitis Pigmentosa	Computer assisted rehabilitation environment	The Cleveland Clinic	USA	Not applicable	NCT03444961	Recruiting	July 2018
	(CAREN) system for Argus recipients						
Retinitis Pigmentosa	RETINA IMPLANT Alpha	Retina Implant AG	Germany	Not applicable	Post-marketing surveillance study NCT02588430	Enrolling by invitation	December 2020
<ul style="list-style-type: none"> Retinitis Pigmentosa Choroideremia 	RETINA IMPLANT Alpha AMS	Retina Implant AG	France	Not applicable	NCT03561922	Not yet recruiting	October 2021
Retinitis Pigmentosa	RETINA IMPLANT Alpha AMS	Wills Eye/Retina Implant AG	USA	Not applicable	NCT03629899	Recruiting	July 2025
<ul style="list-style-type: none"> Retinitis Pigmentosa Cone Rod Dystrophy Choroideremia 	Intelligent Retinal Implants System (IRIS 2)	Pixium Vision SA	Europe	Not applicable	NCT02670980	Active, not recruiting	April 2022
Choroideremia	44Ch Bionic Eye Device	Mobius Medical Pty Ltd.	Australia	Not applicable	NCT03406416	Enrolling by invitation	December 2020

Non-interventional natural history studies for people with Inherited Retinal Diseases

Inherited Retinal Disease	Study Sponsor	Country	Study name	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment status	Estimated primary study completion date
All IRDs	Foundation Fighting Blindness Clinical Research Institute	USA	Inherited Retinal Degenerative Disease Registry	NCT02435940	Recruiting	June 2037
Leber Hereditary Optic Neuropathy	GenSight Biologics	USA	REALITY LHON Registry (REALITY)	NCT03295071	Recruiting	March 2019
• Leber Hereditary Optic Neuropathy • Kearns-Sayre syndrome	Columbia University National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	USA Canada	North American Mitochondrial Disease Consortium Patient Registry and Biorepository (NAMDC)	NCT01694940	Recruiting	December 2025
Leber Congenital Amaurosis 2 (RPE65)	MeiraGTX UK II Ltd	USA UK	MGT005 Natural History Study	NCT02714816	Recruiting	March 2021
Leber Congenital Amaurosis (CEP290)	Editas Medicine, Inc.	USA Germany Netherlands	Natural History Study of CEP290-Related Retinal Degeneration	NCT03396042	Recruiting	August 2019
Usher syndrome	Jaeb Center for Health Research	USA	Rate of Progression in USH2A Related Retinal Degeneration (RUSH2A)	NCT03146078	Recruiting	May 2021
X-linked Retinitis Pigmentosa (RPGR-ORF15)	Applied Genetic Technologies Corp	USA	Clinical Evaluation of Patients With X-linked Retinitis Pigmentosa (XLRP)	NCT03314207	Recruiting	December 2021
• Retinitis Pigmentosa • Stargardt's Disease • Cone-rod dystrophy	National Eye Institute (NEI)	USA	Rod and Cone Mediated Function in Retinal Disease	NCT02617966	Recruiting	August 2020
Choroideremia	Nightstar Therapeutics	USA Brazil Canada Finland France Germany Netherlands UK	Natural History of the Progression of Choroideremia Study (NIGHT)	NCT03359551	Recruiting	November 2019
X-Linked Juvenile Retinoschisis	National Eye Institute (NEI)	USA	Clinical and Genetic Studies of X-Linked Juvenile Retinoschisis	NCT00055029	Recruiting	Not specified

Retina Risponde!

È sempre attiva la 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

Dal mondo scientifico - a cura della Dott.ssa Cristiana Marchese

Ultime notizie

L'ATALUREN DIMOSTRA LA SUA EFFICACIA IN UN ESPERIMENTO ESEGUITO SU CELLULE DI UN PAZIENTE CON LA SINDROME DI USHER

Int J Mol Sci. 2019 Dec 12;20(24)

Un gruppo di ricercatori tedeschi della università di Mainz e della Università di Tubingen ha descritto i risultati di un esperimento fatto per verificare se una molecola - l'Ataluren (nome commerciale Translarna) - già utilizzata nel trattamento di altre malattie genetiche quali la distrofia muscolare di Duchenne, sia efficace anche in caso di particolari mutazioni del gene USH2A. Mutazioni su entrambe le copie di questo gene causano sia la sindrome di Usher (sordità congenita o a insorgenza nell'infanzia e retinite pigmentosa) sia la sola retinite pigmentosa.

Fra le varie mutazioni che causano malattie genetiche, alcune determinano un arresto prematuro nella lettura del gene da parte dei meccanismi cellulari che servono a tradurre l'RNA in proteine. L'effetto è simile a quello che si avrebbe in un libro, se la parola Fine anziché nell'ultima pagina, venisse scritta prima, il che porterebbe il lettore a smetterne prematuramente la lettura. L'Ataluren, un farmaco che si assume per bocca, ha la capacità di far ignorare ai meccanismi di lettura cellulari i segnali di fine prematuri

causati da alcune mutazioni. In questo modo la cellula, ignorandoli, continua la "lettura" del gene fino a quella che è la fine vera e produce una proteina normale.

Questo tipo di mutazioni che causano un «codone di stop prematuro» sono definite nonsense e rappresentano il 12% circa di tutte le mutazioni alla base delle distrofie retiniche ereditarie. Perciò una strategia di trattamento che permettesse di far ignorare alla cellula questi segnali prematuri di stop, potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento di molte persone con distrofia retinica ereditaria.

I ricercatori tedeschi hanno verificato l'effettiva capacità dell'Ataluren di ristabilire la lettura completa del gene su cellule in coltura di un paziente con sindrome di Usher di tipo 2 e una mutazione nonsense nel gene USH2A. Nelle condizioni sperimentali aggiungendo l'Ataluren alle colture si è avuta la produzione della proteina completa e ben funzionante.

I ricercatori concludono che questo sistema in vitro è un utile modello per testare i farmaci potenzialmente utili prima di passare alla sperimentazione sui pazienti. Concludono anche che i risultati dell'esperimento sono incoraggianti e si può prendere in considerazione l'utilizzo del l'Ataluren per il trattamento di pazienti con distrofie retiniche ereditarie causate da mutazioni nonsense.

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON DISTROFIA RETINICA CAUSATA DA MUTAZIONI DEL GENE CEP290?

Am J Ophthalmol 2020 Mar; 211:142-150

Un gruppo di ricercatori tedeschi e olandesi descrive in questo articolo le caratteristiche di 23 pazienti con distrofia retinica causata da mutazioni del gene CEP290. Avere informazioni dettagliate sulle caratteristiche cliniche dei pazienti e correlare le caratteristiche cliniche alle mutazioni rilevate, è di grande utilità per i trattamenti.

L'87% dei pazienti analizzati risultava avere la mutazione c.2991+1655A>G e 7 su 23 pazienti avevano questa mutazione in omozigosi (la stessa mutazione era presente sia sulla copia del gene ereditata dalla madre sia sulla copia del gene ereditata dal padre) mentre i restanti pazienti avevano la copia materna e la copia paterna con mutazioni diverse fra loro (eterozigosi composta).

Nei pazienti con mutazioni del gene CEP290 la diagnosi clinica più frequente (82% dei pazienti) era amaurosi congenita di Leber o distrofia retinica grave a insorgenza precoce, nel 14% la diagnosi era retinite pigmentosa e in un paziente la diagnosi era distrofia cono-bastoncelli. Il visus era molto ridotto (percezione luce o moto mano) in quasi tutti i pazienti, tranne in 3 pazienti che avevano 8/10. L'elettroretinogramma non era registrabile e il campo visivo era molto ridotto in quasi tutti i soggetti. Al contrario all'OCT gli strati

retinici a livello della parte centrale della retina (macula) erano ben conservati.

Nessuno dei pazienti dimostrava alterazioni o disfunzioni di altri organi. Le persone con la mutazione c.2991+1655A>G su entrambe le copie del gene sono risultate quelle con disturbi più gravi.

LA RETINA È UNA FINESTRA SUL CERVELLO?

PLoS One. 2019 Nov 5;14(11)

Due ricercatori coreani hanno valutato se un ridotto spessore della retina fosse correlato alla gravità della malattia di Alzheimer. Sono stati valutati 30 pazienti: 14 con lieve disturbo della memoria, (considerato uno stadio iniziale di malattia di Alzheimer), 7 con malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato e 9 con malattia di Alzheimer grave confrontando i risultati con quelli ottenuti da 17 persone di età simile ma non affette da disturbo della memoria, né da malattia di Alzheimer.

Le caratteristiche della retina sono state valutate con l'OCT.

Nelle persone con malattia di Alzheimer grave e medio moderata lo spessore dello strato delle cellule gangliari (quelle i cui prolungamenti formano il nervo ottico) e delle fibre dello strato delle fibre del nervo ottico e del nervo ottico erano significativamente inferiori rispetto alle persone non malate. Nelle persone con lieve disturbo della memoria questa riduzione, pur presente, non era significativa.

Da questo studio, peraltro eseguito su

un numero limitato di pazienti, risulta esserci una correlazione fra il grado di malattia di Alzheimer e lo spessore della retina: più è grave la malattia e più risulta ridotto lo spessore dello strato delle cellule gangliari retiniche.

ANCORA UNO STUDIO SULLA CORRELAZIONE FRA DIETA E DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ

**Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020 Feb
7;61(2):20**

Questo studio è stato eseguito su una popolazione portoghese e statunitense. Sono stati valutati circa 400 pazienti con maculopatia legata all'età e 100 persone senza maculopatia (controlli) e si è osservato che un alto apporto, con la dieta, di grassi monoinsaturi (presenti nell'olio di oliva e in altri olii di semi vegetali quali olio di semi di soia o di semi di girasole) e grassi polinsaturi dei quali sono parte gli omega 3 omega 6 e omega 9 (presenti nell'olio di pesce e nell'olio di canapa) è correlato a un basso rischio di maculopatia legata all'età, mentre un alto consumo di grassi saturi (presenti nei grassi animali e nell'olio di cocco e di palma) si associa a un rischio di 2-3 volte aumentato di maculopatia legata all'età.

QUALI ESAMI SONO RACCOMANDATI NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI RETINITE PIGMENTOSA?

Expert Opin Orphan Drugs. 2020;8(2-3):67-78.

Un gruppo di esperti dell'Università di Oxford ha preparato una

raccomandazione su quali esami dovrebbero eseguire periodicamente i pazienti dopo aver avuto la diagnosi di retinite pigmentosa.

È molto importante che i pazienti si sottopongano a questo monitoraggio nel tempo perché permette di acquisire informazioni utili a valutare la storia della malattia, dato indispensabile oggi per poter valutare l'efficacia dei trattamenti che cominciano a essere disponibili.

Gli esperti suggeriscono esami sia per valutare la funzione visiva, sia per valutare la anatomia della retina.

Fra gli esami per monitorare la funzione visiva vi sono la valutazione dell'acutezza visiva con il metodo EDTRS, la valutazione del visus in condizioni di bassa illuminazione e la valutazione della capacità di discriminare i colori.

Nei casi meno avanzati è anche raccomandata la valutazione del campo visivo e nei pazienti con coinvolgimento della macula si raccomanda di utilizzare la microperimetria.

Per la valutazione della struttura retinica (esami morfologici) sono invece indicati l'OCT e l'autofluorescenza.

Per completare queste valutazioni è poi fondamentale eseguire il test genetico che può dare indicazioni sulla diagnosi, la trasmissione, i rischi per i familiari e può indicare quali persone possono beneficiare di trattamenti di terapia genica già disponibili o disponibili nel futuro, oltre che la possibilità di partecipare a sperimentazioni cliniche.

PRIMI RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE DI UN NUOVO IMPIANTO RETINICO FOTOVOLTAICO (PRIMA) IN PAZIENTI CON DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (AMD)
Ophthalmology. 2020 Feb 25. pii: S0161-6420(20)30189-5. Doi: 10.1016/j.ophtha.2020.02.024.

Un gruppo di ricercatori statunitensi, francesi e inglesi descrive i risultati di una sperimentazione per valutare l'effetto di una nuova protesi retinica fotovoltaica (PRIMA prodotta dalla azienda Pixium vision) su pazienti con la forma atrofica di degenerazione maculare legata all'età. Nella forma atrofica di AMD si ha una perdita di fotorecettori nella zona centrale della retina (macula) con conseguente perdita della visione centrale distinta. La visione periferica rimane invece conservata. Per tentare di ripristinare almeno in parte la visione centrale in questi pazienti è stato messo a punto un impianto retinico fotovoltaico che non necessita di cavi (PRIMA; Pixium Vision, Parigi). Le immagini acquisite tramite uno speciale paio di occhiali, sono inviate all'impianto utilizzando una particolare lunghezza d'onda della luce. L'impianto trasforma lo stimolo in corrente elettrica trasmessa poi alle cellule retiniche gangliari che poi lo veicoleranno tramite il nervo ottico alla corteccia visiva cerebrale.

Sono stati trattati 5 pazienti con atrofia della retina e assente percezione della luce nella regione centrale. La protesi da 378 pixel è stata messa sotto la retina nella regione centrale. La protesi ha ristabilito la sensibilità della retina

della zona centrale con una acutezza visiva di 20/460. Modificare gli occhiali e i pixel dell'impianto potrà portare a risultati migliori.

I RISULTATI DELLA PRIMA SPERIMENTAZIONE DI TERAPIA GENICA PER PAZIENTI CON ACROMATOPSIA CAUSATA DA MUTAZIONI DEL GENE CNGA3
JAMA Ophthalmol.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1032n Published online April 30, 2020

Un gruppo di ricercatori tedeschi riporta in questo articolo i risultati di una sperimentazione clinica di fase 1 e 2 per valutare la sicurezza e una possibile efficacia della terapia genica per persone con acromatopsia causata da mutazioni del gene CNGA3.

Nelle persone con acromatopsia tutti e tre tipi di coni non funzionano: ciò comporta una eccessiva sensibilità alla luce (abbagliamento) e grave difficoltà a vedere in condizioni di illuminazione, una acutezza visiva molto ridotta, movimenti involontari degli occhi (nistagmo) e l'impossibilità a discriminare i colori. Tutti questi problemi sono presenti sin dalla nascita e tendono a rimanere stabili nel corso della vita anche se, da un punto di vista anatomico, si è rilevata una lenta e progressiva perdita dei coni nel corso del tempo.

La acromatopsia è una malattia ereditariae varianti patogenetiche in 6 diversi geni, spiegano il 90% circa dei casi. Le varianti più comuni interessano i geni CNGA3 e CNGB3 che codificano per proteine necessarie per la fototrasduzione. In pratica i

coni non riescono a trasmettere il segnale elettrico che si è creato con la reazione alla luce.

La sperimentazione ha riguardato la terapia genica per pazienti con acromatopsia causata da varianti su entrambe le copie del gene CNGA3. Sono stati trattati con una iniezione sottoretinica in uno solo dei due occhi, in tutto 9 pazienti fra novembre 2015 e settembre del 2016 e i pazienti sono stati seguiti per 12 mesi. Sono state somministrate 3 diverse dosi di virus contenente il gene CNGA3. Il primo obiettivo era valutare la sicurezza del trattamento e obiettivo secondario era la valutazione della funzione visiva.

Il trattamento è risultato sicuro e per quanto concerne la funzione visiva, sebbene i coni di questi pazienti fossero non funzionanti sin dalla nascita, si è osservata una parziale ripresa della loro funzione con un lieve miglioramento del visus e della sensibilità al contrasto. Anche per quanto riportato soggettivamente dai pazienti si è avuto un effetto sul visus e sulla percezione dei colori. Bisogna tenere conto che a questa sperimentazione hanno partecipato pazienti adulti e che è stato trattato solo l'occhio con funzione visiva peggiore. In questi pazienti la corteccia visiva non ha mai ricevuto stimoli derivanti dalla funzione dei coni e la diversa organizzazione della corteccia visiva in questi soggetti adulti potrebbe essere alla base degli scarsi miglioramenti osservati.

Sarà quindi interessante valutare l'effetto del trattamento con terapia genica dell'acromatopsia in persone

giovani, nelle quali la plasticità del cervello consenta una ottimale ripresa della funzione visiva mediata dai coni.

**IL TEST GENETICO È IMPORTANTE!
MUTAZIONI DEL GENE BEST1: UN
GENE, MOLTE DIVERSE MALATTIE**
JAMA Ophthalmol.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.06
66 Pubblicato online Aprile 2, 2020 e
commento sullo stesso numero

Mutazioni nel gene BEST1 possono dare luogo a caratteristiche cliniche diverse e le malattie retiniche causate da mutazioni di questo gene sono definite bestrofinopatie. Un gruppo di ricercatori di Oxford ha descritto le caratteristiche cliniche di 36 pazienti appartenenti a 25 diverse famiglie nei quali sono state identificate varianti patogenetiche del gene BEST1.

Le caratteristiche cliniche ricadevano in tre gruppi: una forma a trasmissione autosomica recessiva nella quale i pazienti avevano sia la copia materna che la copia paterna del gene con mutazione, una forma con distrofia maculare vitelliforme di Best a trasmissione autosomica dominante (una sola copia del gene è mutata e ci sono persone affette, maschi e femmine, in più generazioni) e una terza forma nella quale i pazienti hanno una distrofia maculare vitelliforme ad insorgenza nell'età adulta a trasmissione autosomica dominante.

Nel gruppo con trasmissione autosomica recessiva l'età di insorgenza era compresa fra i 10 e i 40 anni e molti pazienti erano stati erroneamente diagnosticati come

affetti da retinite pigmentosa. Nelle persone con distrofia maculare vitelliforme di Best l'età di insorgenza era fra i 10 e i 70 anni e le alterazioni erano limitate alla macula con caratteristiche che dipendevano dallo stadio della malattia.

Nella forma di distrofia maculare vitelliforme ad insorgenza nell'età adulta l'insorgenza era fra i 50 e i 70 anni e le alterazioni retiniche erano limitate alla macula.

Questi risultati dimostrano quanto sia importante il risultato del test genetico sia per una corretta diagnosi sia per il counselling genetico per i rischi di trasmissione ai figli e per i rischi per altri membri della famiglia

UN BREVE AGGIORNAMENTO SULLE SPERIMENTAZIONI IN CORSO PER IL TRATTAMENTO DELLE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

Terapia genica

Le sperimentazioni di terapia genica possono essere divise in quattro grossi gruppi:

1. Sperimentazioni e trattamenti che aggiungono una copia normale del gene. Numerose aziende stanno facendo sperimentazioni con questa strategia e queste sperimentazioni si aggiungono al Luxturna, farmaco già sul mercato (almeno negli stati Uniti e approvato in Europa, ma non ancora in Italia) per le persone che hanno una mutazione su entrambe le copie del gene RPE65.

I geni interessati sono:

CHM che quando mutato causa la coroideremia (sperimentazione in fase 3);

RPGR che quando mutato causa un tipo di retinite pigmentosa legata all' X (sperimentazione in fase 3);

CNGA3 e CNGB3 che quando mutati causano l'acromatopsia (sperimentazione in fase 1-2)

MYO7A che quando mutato causa la sindrome di Usher di tipo 1 (sperimentazione in fase 1-2);

ABCA4 che quando mutato causa la malattia di Stargardt (sperimentazione in fase 1-2);

PDE6B, CRB1 e RLBP1 che quando mutati causano la retinite pigmentosa (sperimentazione in fase 1-2);

GUCY2D che quando mutato causa una forma di amaurosi congenita di Leber (sperimentazione in fase 1-2).

2. Correzione dei geni con tecnologia CRSPR/Cas9. Questa strategia è utilizzata per geni molto grandi per i quali è più difficile il trasferimento dell'intero gene. Una sperimentazione di fase 1-2 per una mutazione del gene CEP290 le cui mutazioni causano una forma di amaurosi congenita di Leber e ricerca ancora in fase preclinica per una variante nell'esone 13 del gene USH2A (sindrome di Usher di tipo 2 e retinite pigmentosa)

3. Oligonucleotidi antisenso (OAN). Gli OAN sono una sorta di pezzo di scotch composto di RNA che si attacca alla parte difettosa dell'RNA derivato dalla copia mutata del gene del paziente e la maschera consentendo la produzione di una proteina normale.

Con questa tecnica la azienda ProQR sta sperimentando il trattamento seprofarsen per la mutazione p.Cys998X del gene

CEP290 (in fase 2-3 con la sperimentazione ILLUMINATE). Sono inoltre in fase 1-2 trattamenti per una mutazione nell'esone 13 e per la mutazione c.7595-2144A>G del gene USH2A associate a sindrome di Usher e per la mutazione P23H nel gene RHO associata a retinite pigmentosa autosomica dominante.

I trattamenti con oligonucleotidi anti-senso sono somministrati con iniezioni nel vitreo che devono essere ripetute ogni 6 mesi

4. Terapia optogenetica. Si inserisce, nelle cellule ancora funzionanti nella retina di una persona con distrofia retinica ereditaria, un gene di una proteina che reagisce alla luce e che verrà poi stimolata tramite appositi occhiali con una luce alla lunghezza d'onda giusta per quella proteina. Questo trattamento non è specifico per un certo gene o per una particolare mutazione.

Terapia cellulare

I trattamenti di terapia cellulare si

dividono in due gruppi: il trattamento sostitutivo e il trattamento di neuroprotezione.

Nel trattamento sostitutivo sono prodotti foglietti di cellule dell'epitelio pigmentato retinico, poi immessi nell'occhio del paziente (malattia di Stargardt e forma atrofica di maculopatia legata all'età).

Per i trattamenti di neuroprotezione vengono iniettate nel vitreo cellule immature della retina che producono fattori di crescita con lo scopo di rallentare il progredire della malattia.

ALTRI TRATTAMENTI

Un trattamento con un antiossidante derivato dalla acetilcisteina (NACA) assunto per bocca.

Un trattamento con il fattore di crescita Rod derived cone viability factor.

Numerosi trattamenti mirati alla malattia di Stargardt che modulano il metabolismo della vitamina A e il complemento, una proteina legata all'infiammazione. ■

Ecco una buona notizia!

A Parma un centro per le distrofie retiniche ereditarie

Da pochi mesi è attivo un nuovo centro per le distrofie retiniche presso l'Azienda ospedaliera Universitaria di Parma - via Gramsci 14.

Ambulatorio di Oculistica Padiglione centrale (pad. 9), 1° piano

Direttore : Prof. Stefano Gandolfi

Referente: Dott. Giacomo Calzetti

Per prenotazioni visite inviare una e-mail all'indirizzo:

giacomo.calzetti@unipr.it

Notizie da FFB

Vitamina A palmitato, pesce ricco di Omega 3 e luteina nella retinite pigmentosa

La fondazione statunitense per combattere la cecità FFB (Foundation Fighting Blindness), ha messo sin dal 2015 sul suo sito <https://www.fightingblindness.org/> un documento che tratta di retinite pigmentosa e integratori (luteina, vitamina A palmitato e acidi grassi Omega3).

Il documento è scaricabile a questo indirizzo:

<https://www.fightingblindness.org/research/what-everyone-with-a-retinal-disease-should-know-about-vitamin-a-4148>

Il documento si basa sui dati rilevati dal dr. Berson, (purtroppo deceduto nel 2017) e resi pubblici in numerosi articoli (l'elenco degli articoli è disponibile nel documento della FFB)

È importante tenere conto che i dati sono stati ricavati esclusivamente valutando persone di età compresa fra i 20 e i 60 anni con retinite pigmentosa o sindrome di Usher di tipo 2 o di tipo 3, tutti con un visus di almeno 2/10. Di questi pazienti non era nota la caratteristica genetica.

Il test genetico aiuterà a capire se vi sono caratteristiche genetiche che modificano l'effetto degli integratori o della dieta.

Alle persone studiate erano prescritti:

- 1) Un supplemento al giorno di vitamina A palmitato (15,000 IU).
- 2) L'assunzione settimanale di una o

due porzioni da 85 grammi di pesce grasso (salmone, tonno, aringhe, sgombro, sardine) ricco di omega 3 in particolare di l'acido docosaesaenoico (DHA). Alle persone che non mangiavano pesce era invece prescritta una compressa al giorno contenente 200 mg di DHA.

- 3) Un supplemento quotidiano di luteina (12 mg).

In questo studio NON erano presenti persone con sindrome di Usher di tipo 1, coroideremia, amaurosi congenita di Leber, retinoschisi, sindrome di Berdet Biedl o altre retinopatie.

Il documento della FFB sottolinea che Questo regime di supplementazione può essere pericoloso per persone con la malattia di Stargardt, con altre retinopatie causate da mutazioni del gene ABCA4, con malattia di Best o con diagnosi di retinopatia conibastoncelli a causa della presenza di vitamina A palmitato.

Alte dosi di vitamina A (25.00IU) possono essere dannose per il fegato.

Prima di iniziare una supplementazione è necessario eseguire il dosaggio della Vitamina A nel sangue e una valutazione della funzionalità epatica.

La vitamina A non deve essere assunta da chi ha malattie del fegato.

Mentre si assume Vitamina A non si devono assumere più di due bicchieri di alcolici al giorno.

La vitamina A è dannosa per il feto. Le donne che programmano una gravidanza o che non escludono una gravidanza non dovrebbero assumere elevate dosi di vitamina A. Lo stesso vale per le donne in gravidanza.

L'unica forma efficace è la vitamina A palmitato. Il beta carotene non è considerato un sostituto della vitamina A palmitato.

Le persone con retinite pigmentosa non devono assumere elevate dosi di vitamina E (400 IU al giorno o più) perché si abbassa il livello di vitamina A e il decorso della retinopatia accelera.

Le persone sia di sesso maschile che femminile che assumono elevate dosi di vitamina A hanno un rischio aumentato di frattura del femore

Le persone sottoposte a trapianto renale non dovrebbero assumere la supplementazione di vitamina A perché potrebbero conseguire valori troppo elevati e quindi tossici di vitamina A nel sangue.

Le persone che assumono tetracicline

(un tipo di antibiotico) non dovrebbero assumere la vitamina A palmitato in quanto si può verificare un aumento della pressione intracranica.

I fumatori non dovrebbero assumere luteina in quanto nel lungo periodo aumenta il rischio di sviluppare un cancro del polmone.

In ogni caso questi supplementi NON sono una cura per la retinite pigmentosa.

Dobbiamo inoltre considerare che l'unica revisione sistematica disponibile che valuta l'efficacia degli integratori nelle persone con retinite pigmentosa* conclude che, in base ai risultati delle tre sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate pubblicate (due di Berson pubblicate nel 1993 e nel 2004 e una di Hoffman del 2004), non vi è una chiara evidenza di un beneficio della supplementazione con vitamina A e/o con DHA per le persone con la retinite pigmentosa in termini di modificazioni del campo visivo dopo un anno o di acutezza visiva dopo 5 anni di trattamento. ■

* Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD008428. DOI: 10.1002/14651858.CD008428.pub2).

Novità tecnologiche - di Rosalba Varegliano

Occhio artificiale che supera quello umano: la svolta nella robotica

Press-IN anno XII / n. 1279 - TecnoAndroid del 24.05.2020

EC-Eye non è solo un occhio artificiale ma una vera e propria svolta. Oltre ad imitare l'occhio umano, garantisce prestazioni persino superiori.

HONG KONG. Gli scienziati hanno sviluppato un occhio artificiale simile a quello degli esseri umani. Un occhio su misura per i robot umanoidi che potrebbe funzionare per le persone ipovedenti.

I ricercatori dell'Università di Scienza e Tecnologia di Hong Kong hanno costruito l'Electro-Chemical Eye - soprannominato EC-Eye - per riprodurre le dimensioni e la forma di un occhio biologico, ma con un potenziale superiore. L'occhio imita l'iride umana e la retina usando una lente per focalizzare la luce su una fitta schiera di nanofili sensibili alla luce stessa. Le informazioni passano attraverso i fili - che agiscono come la corteccia visiva del cervello - a un computer. Durante i test, il computer è stato in grado di riconoscere le lettere "E", "I" e "Y". EC-Eye è l'occhio artificiale che non solo imita quello umano, ma supera le sue prestazioni. In teoria, l'occhio artificiale può trasmettere informazioni a un cervello umano. Ciò migliorerebbe gli occhi basati su telecamera utilizzati sui

robot. "I sistemi artificiali sono altrettanto essenziali nelle tecnologie autonome come la robotica. Soprattutto per i robot umanoidi, il sistema dovrebbe assomigliare a quello di un essere umano per consentire un'interazione amichevole uomo-robot". Il dispositivo proof-of-concept ha attualmente una bassa risoluzione, poiché ciascuno dei 100 nanofili utilizzati nella sua costruzione rappresenta solo un pixel.

Tuttavia, i ricercatori ritengono che un ulteriore sviluppo potrebbe consentire all'occhio artificiale di avere una risoluzione migliore rispetto agli occhi umani.

Potrebbero essere potenzialmente utilizzati fino a 10 volte più nanofili rispetto ai fotorecettori biologici, consentendo all'occhio artificiale di distinguere tra luce visiva e radiazione infrarossa. Ciò consentirebbe a un utente umano dell'occhio bionico di vedere oggetti più piccoli e una maggiore distanza, acquisendo al contempo capacità di visione notturna. Decisamente una svolta nel settore della robotica, e non solo. Se volete saperne di più, un articolo dettagliato della ricerca è stato pubblicato sulla rivista Nature. ■

“STUDIO CLINICO PROQR”: LCA10

ProQR sta conducendo uno studio clinico di Fase 2/3 (Illuminate) per misurare la sicurezza e l'efficacia della terapia con RNA, Sepofarsen che mira a trattare la LCA 10. Sepofarsen è stato progettato per riparare il difetto dell'RNA CEP290 e produrre una proteina CEP290 funzionante normalmente, che si tradurrà in un miglioramento della visione nei partecipanti. Questo studio è in corso in diversi centri clinici in Nord America e in Europa, coinvolgendo 30 pazienti in un periodo di 25 mesi.

Ulteriori informazioni sullo studio Illuminate possono essere trovate sui siti web di ProQR e Illuminate.

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 € 30,00.

FARE UNA DONAZIONE

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

Conto corrente bancario ordinario:

IBAN: IT 19 W 05034 01689 000000004414

Conto corrente bancario per la ricerca:

IBAN: IT 45 F 05034 01689 000000005050

Conto corrente postale: 1017321462

IBAN: IT 90 Q 0760101600001017321462

CENTRI DI RIFERIMENTO

Iniziamo da questo numero a pubblicare delle schede informative sulle attività dei nostri centri di riferimento.

IN QUESTO NUMERO:

I.R.C.C.S. OSPEDALE SAN RAFFAELE DI MILANO

Il servizio di DISTROFIE RETINICHE dell'Ospedale San Raffaele di Milano si occupa di un gruppo eterogeneo di patologie oculari geneticamente determinate.

Le visite sono possibili sia tramite Sistema Sanitario Nazionale (SSN), sia tramite sistema Privato.

I medici referenti sono:

- Prof. Maurizio Battaglia Parodi battagliaparodi.maurizio@hsr.it
- Dott.ssa Maria Pia Manitto (manitto.mariapia@hsr.it)
- Dott.ssa Elisabetta Martina (martina.elisabetta@hsr.it)

La visita oculistica si compone di:

- Valutazione clinica
- Foto a colori del fundus oculi
- Autofluorescenza
- OCT e OCTA

A completamento diagnostico, disponibile VALUTAZIONE GENETICA tramite metodo NGS, eseguita dal centro di genetica.

I medici referenti sono:

- Dott.ssa Maria Grazia Patricelli (patricelli.mariagrazia@hsr.it)
- Dott.ssa Ivana Spiga (spiga.ivana@hsr.it)

La visita oculistica è prenotabile presso Accettazione B, Settore B piano -1 (Lu-Ve 7.30-17.45; Sabato CHIUSO), Ospedale San Raffaele, Via Olgettina n 60, 20132 Milano o al numero di telefono 02.2643.2204.



1379 GRAZIE!

Grazie! A tutti coloro che hanno donato il 5xmille a Retina Italia.

Grazie a voi possiamo sostenere la ricerca scientifica sia genetica che clinica, finanziare borse di studio per giovani ricercatori e medici specializzandi.

Tutto questo, siamo certi, porterà a possibili terapie per le distrofie retiniche oggi ancora senza cura, come la Retinite Pigmentosa, la Malattia di Stargardt o la degenerazione maculare legata all'età.

Il vostro gesto è fondamentale per le persone che ancora attendono una cura.

Anche quest'anno vi chiediamo di donare e far donare il 5xmille a Retina Italia Onlus.

Destinare il 5xmille è facile, bastano due gesti:

- 1. Firma nel riquadro indicato come "Sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni" (il primo a sinistra nella scheda);**
- 2. Indica nel riquadro il codice fiscale di Retina Italia:**

c.f. 96243110580

Grazie!

RETINA ITALIA ONLUS

Presidi Regionali per le Malattie Rare

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.

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

CENTRO SPECIALIZZATO PER LA RETINITE PIGMENTOSA DELLA REGIONE VENETO

Azienda ULSS 6 Euganea
 Unità Operativa di Oculistica,
 Area Rossa - 8° Piano
 Ospedale di Camposampiero, Via Pietro Cosma 1 - 35012 Camposampiero (Padova, Italia)
 Responsabile: Dott. Marzio Chizzolini
 Referente Medico: Dott.ssa Katia De Nadai
 Referente ERN-EYE: Prof. Francesco Parmeggiani
 Telefono della Segreteria per prenotazioni visite: 049 9324544 dalle ore 9:30 alle ore 12:30 di tutti i giorni feriali
 Telefono del Centro: 049 9324536 – orario preferenziale dalle ore 8:30 alle ore 13:30 di ogni Giovedì
 E-mail: centrorp.veneto@gmail.com

A.O. CAREGGI

U.O. Clinica Oculistica
 Viale Pieraccini,17 - 50100 Firenze
 Medico referente: Dott. Andrea Sodi
 Tel.: 055.794.8000
 Visite ambulatoriali: da lunedì a venerdì
 Consulenza genetica: interna
 Terapia: personalizzata

CLINICA OCULISTICA UNIVERSITÀ DELLA CAMPANIA "L. VANVITELLI"

Direttore: Prof.ssa Francesca Simonelli
 CENTRO STUDI RETINOPATIE EREDITARIE
 Referente ERN-EYE: Prof. Francesco Testa
 Via Pansini 5, Edificio 15/A, quinto piano, 80131 Napoli
 CUP 800177780
 Telefono segreteria: 081.5666762 il martedì e il giovedì dalle 11 alle 13
 E-mail: malattieocularirare@policliniconapoli.it

ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO P.O.L. SACCO

Eye Clinic Luigi Sacco Hospital
 Università degli Studi di Milano
 via G. B. Grassi, 74 20157 Milano (Italia)
 Responsabile:
 Prof. Giovanni Staurenghi
 Per prenotazioni telefonare al numero 02-39042588 il martedì e mercoledì dalle 8.30 alle 16

POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI - UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Largo Agostino Gemelli, 8
 00168 Roma (RM)
 Responsabile: Prof. Benedetto Falsini
 Medici Referenti: Dott. Giorgio Placidi e Dott.ssa Elisa De Siena
 Telefono: 06 96736344
 Lunedì e martedì dalle 13.30 alle 14.00

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



Retina Italia Onlus

Associazione Nazionale per la lotta alle distrofie retiniche