

## ***Un nuovo scenario terapeutico per la Retinite pigmentosa correlata a mutazioni del gene USH2A***

***Vittoria Murro<sup>1</sup>, Dario Pasquale Mucciolo<sup>2</sup>, Dario Giorgio<sup>3</sup>, Claudia Casaburi<sup>1</sup>, Laura Pavese<sup>1</sup>, Ilaria Passerini<sup>4</sup>, Elisabetta Pelo<sup>4</sup>, Andrea Sodi<sup>1</sup>, Fabrizio Giansanti<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze

<sup>2</sup> Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze e UOC Oculistica Ospedale San Jacopo, Pistoia

<sup>3</sup> Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze e UOC Oculistica Spedali Riuniti di Livorno

<sup>4</sup> SOD Diagnostica Genetica, AOU Careggi, Firenze

### **Abstract**

La Retinite pigmentosa (RP) dovuta a mutazioni del gene UHS2A è una malattia genetica caratterizzata da perdita progressiva della vista e del campo visivo periferico; in alcuni casi si può associare a sordità neurosensoriale (Sindrome di Usher). La prevalenza è stimata in circa 1/30.000. Si tratta della causa più comune di cecità associata a sordità a esordio infantile. Sebbene non vi siano terapie approvate per la RP dovuta a mutazioni nel gene USH2A, molte sono le sperimentazioni cliniche di trattamento valutate e/o in valutazione in studi preclinici o clinici mediante farmaci innovativi tra i quali l'Ultevursen (QR-421a). L'Ultevursen è costituito da un oligonucleotide antisense che agisce modulando la sintesi dell'RNA messaggero (RNA interferences) e permette di regolare l'espressione del prodotto di un gene senza cambiare il codice genetico originario. Questo nuovo approccio terapeutico offre numerosi vantaggi uno dei quali è rappresentato dalla facilità e specificità con cui vengono sintetizzate tali molecole in laboratorio. L'utilizzo di tale tecnologia inoltre permette di creare un prodotto di terapia genica che, non integrandosi nel DNA delle cellule ospiti, riesce a ridurre il rischio di effetti collaterali e/o rigetto a lungo termine nella cellula bersaglio. In considerazione della relativa lenta progressione della malattia correlata a mutazioni del gene UHS2A, uno degli aspetti cruciali nello sviluppo clinico di una terapia farmacologica, è la definizione di misure di outcomes idonee per i trial clinici; inoltre, i dati degli studi osservazionali di storia naturale possono fornire importanti informazioni al riguardo. Presso Il CRR delle degenerazioni retiniche ereditarie è in corso uno studio nazionale, multicentrico volto a indagare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da Retinite Pigmentosa dovuta a mutazioni del gene USH2A. Verranno retrospettivamente raccolti dati di tutti i pazienti geneticamente caratterizzati e portatori di due mutazioni patologiche del gene USH2A (dati demografici, acuità visiva, retinografia a colori e in autofluorescenza, diversi parametri misurati mediante OCT strutturale, dati elettrofisiologici e del campo visivo). Verrà condotta un'analisi cross-sectional e longitudinale sui dati raccolti al fine di indagare l'evoluzione della malattia, valutare specifici biomarcatori di malattia, classificare e caratterizzare clinicamente i pazienti, valutare i fattori prognostici e di risposta al trattamento. Infine, questi dati saranno raccolti in un database italiano e condivisi con altri centri di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie al fine di indagare specifici aspetti della malattia su un'ampia casistica di pazienti italiani affetti da Retinite Pigmentosa con mutazioni del gene USH2A.

### **Nota:**

<https://www.proqr.com/press-releases/proqr-therapeutics-and-laboratoires-thea-announce-agreement-for-thea-to-acquire-proqrs-sepofarsen-and-ultevursen-ophthalmic-assets>

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05158296> (SIRIUS TRIAL)

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05176717> (CELESTE TRIAL)