

Progetti innovativi per le malattie rare

Studio longitudinale delle distrofie retiniche causate da mutazioni bialleliche del gene RPE65

Vittoria Murro¹, Dario Pasquale Mucciolo², Dario Giorgio³, Laura Pavese¹, Andrea Sodi¹, Ilaria Passerini⁴, Irene De Rienzo⁴, Elisabetta Pelo⁴, Fabrizio Giansanti¹

¹Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze

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

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

⁴SOD Diagnostica Genetica, AOU Careggi, Firenze

Abstract

Le distrofie retiniche ereditarie (Inherited Retinal Dystrophies, IRDs) sono un gruppo eterogeneo di patologie geneticamente determinate che coinvolgono la retina. Sono in genere classificate, in base al fotorecettore maggiormente coinvolto, in patologie dei bastoncelli (ad esempio la retinite pigmentosa), dei coni e dei coni-bastoncelli (ad esempio l'acromatopsia, la malattia di Stargardt, la distrofia coni-bastoncelli) o in patologie con disfunzione generalizzata dei fotorecettori come l'amaurosi congenita di Leber. Recentemente è stata approvata la prima terapia genica per l'occhio in pazienti affetti da retinite pigmentosa o Amaurosi congenita di Leber dovuta a mutazioni bialleliche del gene RPE65. La terapia Voretigene Neparvovec, approvata nel 2017 negli Stati Uniti e nel 2018 in Europa, fornisce in un'unica somministrazione (tipica terapia avanzata "one shot") una copia funzionante del gene RPE65 con il risultato di migliorare la capacità visiva dei pazienti. I criteri per la somministrazione sono specifici e stringenti (mutazioni biallelica del gene RPE65 e presenza di un numero sufficiente di cellule retiniche vitali) e, purtroppo, non può essere effettuata su tutti i pazienti.

L'obiettivo di questo progetto è quello di studiare il fenotipo e la storia naturale dei pazienti affetti da distrofia retinica ereditaria correlata a mutazioni del gene RPE65. I pazienti verranno reclutati presso l'ambulatorio delle degenerazioni retiniche ereditarie dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi e saranno sottoposti a esame oftalmologico completo e a test morfo-funzionali (esame del campo visivo, esame OCT strutturale, esame microperimetrico, retinografia a colori e in autofluorescenza, elettroretinografia convenzionale ed ERG multifocale).


In particolare, verranno considerati come outcomes primari i cambiamenti dei seguenti parametri durante il follow-up:

- migliore acuità visiva corretta (BCVA) misurata in LogMar Unit
- campo visivo manuale misurato con mira III/4
- OCT strutturale

In particolare, mediante OCT strutturale verranno presi in considerazione i seguenti parametri quantitativi e analizzati durante lo studio: lo spessore retinico centrale (CRT), l'integrità e la lunghezza della banda ellissoide (EB length) e lo spessore dello strato nucleare esterno (ONL thickness) in regione foveale.

Outcomes secondari saranno:

- Cambiamenti della sensibilità retinica misurati mediante Microperimetria (MP)
- L'elettroretinografia standard (ff-ERG)

- 
- Cambiamenti della sensibilità maculare misurata mediante ERG multifocale (mf-ERG).
 - Cambiamenti della retinografia in autofluorescenza

In particolare, mediante retinografia in autofluorescenza verranno classificati 4 diversi pattern di autofluorescenza:

Presenza di anello centrale di iperautofluorescenza (ring di iperautofluorescenza), presenza di aree di iperautofluorescenza focali al polo posteriore, autofluorescenza ridotta diffusamente e aree di ipoautofluorescenza focali (aree di atrofia).

Inoltre, tutti i pazienti saranno sottoposti a esami di diagnostica avanzata quali l'esame in OCT angiografia, esame con ottica adattiva e l'esame FST (Full-field stimulus threshold) per caratterizzare in maniera più specifica il fenotipo clinico

Lo studio del fenotipo correlato a mutazioni di RPE65 e della storia naturale della malattia permetterà di selezionare i pazienti più idoneo per il trattamento di terapia genica.