

Progetti innovativi per le malattie rare

Correlazione genotipo fenotipo e sviluppo di trattamenti innovativi nella retinite pigmentosa

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

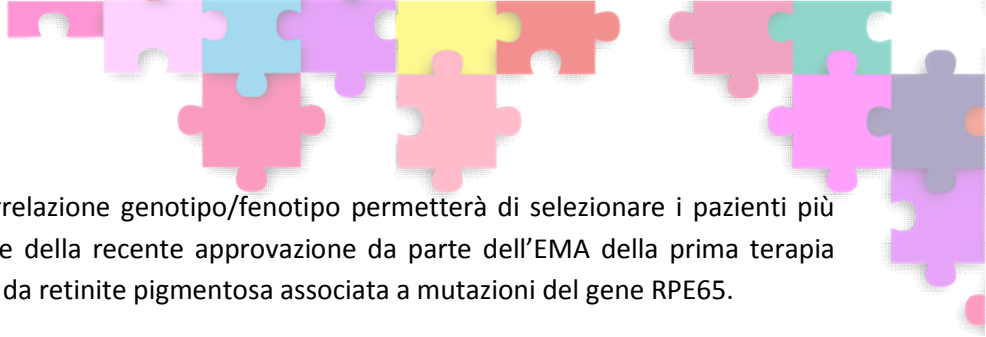
²Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze e UOC Oculistica Ospedale San Jacopo, Pistoia

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

La retinite pigmentosa (RP) è una malattia retinica ereditaria relativamente comune con una prevalenza stimata di circa 1:4000. Si tratta di una degenerazione retinica progressiva dovuta alla scomparsa dei fotorecettori che porta a severa compromissione visiva nelle fasi avanzate della malattia. La retinite pigmentosa può essere ereditata in maniera autosomica dominante, autosomica recessiva oppure correlata al cromosoma X. L'ereditarietà può essere sia di tipo Mendeliano che non Mendeliano e sono stati identificati più di 90 geni associati alla malattia. La diagnosi può essere facile nelle forme cliniche tipiche ma può risultare difficile nelle forme atipiche. La RP non è un'unica malattia omogenea bensì rappresenta un gruppo di disordini genetici estremamente eterogenei accomunati dalla progressiva scomparsa dei fotorecettori. Le modalità di trasmissione, i geni responsabili, i meccanismi patogenetici e le caratteristiche cliniche possono essere notevolmente diverse tra i vari pazienti. Inoltre, il fenotipo può variare nel tempo passando da un esordio di malattia lieve a una situazione clinica severa nelle fasi avanzate. Al contrario invece, alcuni casi possono insorgere con un quadro di malattia severo che si manifesta sin dai primi anni di età. Di conseguenza l'approccio clinico non dovrebbe essere identico per tutte le forme di retinite pigmentosa. Ad oggi, gli strumenti di diagnosi avanzata, le nuove strategie di monitoraggio e le possibili nuove prospettive terapeutiche dovrebbero essere personalizzate per ciascun paziente. Per tale motivo, l'obiettivo di questo progetto sarà volto alla fenotipizzazione dettagliata di una vasta serie di pazienti affetti da RP. Tutti i pazienti saranno sottoposti non solo all'esame oftalmologico standard ma anche ad una vasta gamma di test morfo-funzionali quali lo studio del campo visivo, esame elettrofisiologico secondo le linee guida ISCEV, la retinografia a colori, in infrarosso e in autofluorescenza e l'esame OCT strutturale. Inoltre, tutti i pazienti saranno sottoposti a esami di diagnostica e imaging avanzato che permetterà di caratterizzare in maniera più specifica il quadro clinico in esame. I pazienti eseguiranno l'esame OCT angiografia (OCTA) che ci permetterà di studiare e quantificare la vascolarizzazione retinica dei plessi superficiale e profondo e della coriocalpillare, l'esame in ottica adattiva che ci permetterà di valutare la morfologia e studiare il mosaico fotorecettoriale in regione maculare e l'esame FST (l'esame della soglia di sensibilità a tutto campo alla luce); quest'ultima metodica combina i dati soggettivi della perimetria computerizzata con i dati oggettivi elettrofisiologici punto per punto dando luogo ad una nuova tipologia di esame, che permette di studiare con precisione la funzionalità retinica e la soglia di sensibilità retinica su tutta la superficie retinica nei pazienti affetti da distrofie retiniche ereditarie, fornendo interessanti indicazioni anche sulla prognosi visiva di questi pazienti. Lo studio del genotipo sarà eseguito mediante tecnologia NGS su una piattaforma che include più di 90 geni associati a distrofie retiniche ereditarie e comprenderà un'attenta valutazione delle mutazioni individuate mediante strumenti informatici dedicati per stabilire il ruolo patogeno di tali mutazioni (significato patogenetico). Lo studio dettagliato del fenotipo



clinico dei pazienti in esame e la correlazione genotipo/fenotipo permetterà di selezionare i pazienti più idonei per futuri trattamenti alla luce della recente approvazione da parte dell'EMA della prima terapia genica per l'occhio nei pazienti affetti da retinite pigmentosa associata a mutazioni del gene RPE65.