

Progetti innovativi per le malattie rare

Studio della funzione visiva nei pazienti affetti da distrofie retiniche eleggibili a terapia

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. Al momento sono sempre più numerosi i trials clinici di terapia che interessano questo gruppo di malattie fino ad oggi considerate "incurabili". Ci sono nel mondo circa 22 trials clinici in corso per la terapia genica destinata a diverse forme di distrofie retiniche ereditarie che coinvolgono geni quali USH2A, ABCA4, PDE6A, RPE65, GUCY2D e CHM.

Per tale motivo si rende necessaria una caratterizzazione clinica di questi pazienti attraverso una attenta valutazione della loro funzione visiva. Lo studio della funzione visiva risulta pertanto mandatorio al fine della selezione dei pazienti candidabili a terapia. Frequentemente, però, le metodiche convenzionali di misurazione dell'acuità visiva che vengono utilizzate nella normale pratica clinica (tavole ETDRS a 3-5 metri) non forniscono dettagliate informazioni circa la prognosi visiva e la funzione visiva nei pazienti affetti da IRDs caratterizzati da scarso residuo visivo e/o nistagmo.

Inoltre, l'esame perimetrico tradizionale, utilizzato di routine nello studio dei pazienti affetti da IRDs, frequentemente si presenta poco attendibile e di complessa esecuzione in pazienti con grave ipovisione (pazienti affetti da distrofie retiniche avanzate o pazienti affetti da severa maculopatia).

Al fine di superare questo limite, è stato recentemente sviluppato e introdotto nella pratica clinica presso il centro di Riferimento Regionale dell'Azienda Universitaria di Careggi (CRR) un nuovo strumento: l'esame della soglia di sensibilità a tutto campo alla luce- Full-Field Stimulus Testing (FST). Tale metodica strumentale 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 eredo-familiari, fornendo interessanti indicazioni anche sulla prognosi visiva di questi pazienti.

In particolare, tale esame consente di effettuare, indipendentemente dall'acuità visiva del soggetto esaminato, uno studio della soglia di sensibilità retinica in condizioni di diversa luminosità in modo da poter andare a studiare in maniera separata le funzionalità dei coni e dei bastoncelli.



Tale metodica è stata utilizzata nel trial clinico di fase III registrativo (Russell et al. Lancet. 2017) che ha portato alla recente approvazione della prima terapia genica oculare (Voretigene Neparvovec per le distrofie retiniche ereditarie correlate a mutazioni del gene RPE65). L'applicazione di questo esame nella pratica clinica corrente permetterà inoltre di seguire nel tempo i pazienti trattati con terapia genica e di monitorarne in maniera più accurata l'andamento clinico.

Pertanto, ad oggi, dato il numero crescente di pazienti con diagnosi di IRDs e l'importanza del loro stretto monitoraggio, anche in considerazione delle sequele invalidanti della malattia e delle nuove possibilità terapeutiche (la prima terapia genica per una forma specifica di retinite pigmentosa è stata effettuata presso l' AOU Careggi a Maggio 2021), si rende necessaria una attenta analisi dello studio della funzione visiva dei pazienti affetti da distrofie retiniche ereditarie eleggibili a terapia attraverso l'utilizzo dell'FST.

L'obiettivo di tale progetto di studio è quello di caratterizzare in maniera specifica la funzione visiva in pazienti affetti da IRDs attraverso l'utilizzo di uno strumento di diagnostica avanzata quale l' FST, in tal senso gli scopi del progetto saranno:

- 1) studiare la funzione visiva in condizioni di diversa luminosità;
- 2) studiare in maniera separata la soglia di sensibilità e il grado di disfunzione delle diverse cellule retiniche (coni e bastoncelli);
- 3) monitorare la funzione visiva e quantificare il grado di funzionalità residua delle cellule fotorecettoriali nei pazienti eleggibili a terapia o già sottoposti a terapia.

I pazienti verranno reclutati presso il Centro di Riferimento Regionale per le Distrofie Retiniche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze e sottoposti alle tecniche di imaging avanzato multimodale (tomografia a coerenza ottica, autofluorescenza, microperimetria, perimetria manuale, elettrofisiologia) e all'esame FST. Successivamente i dati funzionali di acuità visiva per lontano e per vicino verranno correlati con i dati FST e di imaging multimodale.

L'implementazione dello studio della funzione visiva attraverso l'utilizzo dell'FST permetterà di caratterizzare in maniera più specifica i pazienti che potranno beneficiare di future terapie.