

**José-Alain Sahel**

Direttore dell'Institut de la Vision di Parigi e dell'UPMC Eye Center di Pittsburgh

autore

L'innovazione in oculistica tra USA ed Europa

Ricerca, innovazione tecnologica e grande esperienza in ambito oculistico: l'UPMC Eye Center di Pittsburgh e l'Institut de la Vision di Parigi uniscono le forze per garantire opzioni diagnostiche e terapeutiche all'avanguardia e salvare la vista, anche in caso di patologie finora considerate incurabili. Seguiamo il prof. Sahel che collabora con la Fondazione Ri.MED

Possono colpire a tutte le età, anche in culla, sebbene il 'periodo oscuro' per la maggiore insorgenza di problematiche per occhi e vista cominci intorno ai 50 anni e cresca con il passare degli anni, più esposti a sviluppare patologie dell'invecchiamento. Tra queste la degenerazione maculare senile o il glaucoma, patologie gravi che 'rubano' la vista, anche agli Italiani. Secondo il Rapporto ISTAT, "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari in Italia e nell'Unione Europea", le gravi limitazioni visive colpiscono mediamente più del 2% della popolazione dell'Unione Europea dai 15 anni in su, con tassi che salgono al 5,6% verso i 65 anni, toccando picchi di quasi il 9% tra gli over 75 anni. In Italia un terzo dei senior soffre di limitazioni visive almeno moderate. Eppure nonostante questi 'vistosi' numeri manca una cultura alla prevenzione e cura della salute degli occhi: 7 italiani su 10 si ritengono informati sulle problematiche della vista, tuttavia meno della metà – 3 su 10 – adotta misure efficaci per limitarne l'insorgenza o per evitare la progressione della malattia qualora già in atto, con una ricaduta sensibile sulla salute pubblica e assistenziale che sarebbe contenibile. Secondo l'OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità, la diagnosi precoce e il trattamento delle anomalie visive fin dalla nascita ridurrebbe del 50% i casi di cecità e si abbasserebbe del 75% l'incidenza di uno stato di malattia irreversibile negli adulti. Tanto più che la ricerca scientifica oggi ha messo a punto, a seconda della gravità della problematica approcci e soluzioni innovativi: dalla terapia genica, a protesi visive e trattamenti con cellule staminali anche per malattie attualmente incurabili.

Negli ultimi anni, ad esempio, si è cercato di sfruttare innovative tecnologie terapeutiche come l'impianto di cellule staminali pluripotenti indotte, che possono essere usate per generare i tessuti oculari in un modo che rispecchia lo sviluppo naturale dell'occhio. Le cellule staminali, infatti, possono agire come una fonte di nuove, sane cellule specializzate, potendo così rappresentare una soluzione per rimpiazzare le cellule danneggiate nell'occhio. Un ulteriore approccio terapeutico efficace è offerto dall'utilizzo di terapie geniche basate su vettori virali che veicolano frammenti di DNA con la finalità di prevenire e curare patologie genetiche. Il fine ultimo della terapia genica è quello di sconfiggere alla radice le malattie di origine genetica, facendo funzionare correttamente un gene 'difettoso', neutralizzando un gene 'nocivo' o inserendo un gene 'estraneo', in grado di far produrre direttamente all'interno del corpo una molecola 'terapeutica', ad esempio una proteina con azione farmacologica. Tali approcci terapeutici, impensabili fino a pochi anni fa, permettono oggi di produrre vere e proprie protesi visive biologiche che potenzialmente possono diventare una terapia rivoluzionaria per i pazienti con disabilità visive e consentire loro di riacquistare una certa autonomia con il riconoscimento di oggetti o parole, orientamento e mobilità.

L'ambito oftalmologico ha aperto la frontiera a progressi tecnologici fra i più significativi sia in tema di diagnosi che di terapie che sono già realtà: "Oggi – commenta il prof. José-Alain Sahel, direttore dell'Institut de la Vision di Parigi e dell'UPMC Eye Center di Pittsburgh – siamo in grado di osservare e studiare le cellule della retina in maniera molto dettagliata. Nuovi strumenti di imaging retinico ad alta risoluzione permettono di perfezionare la caratterizzazione dei deficit funzionali e di disporre di specifici indicatori riproducibili di efficacia terapeutica. Grazie all'imaging è possibile verificare lo stato dei fotorecettori presenti nel tessuto oculare e comprendere il processo degenerativo della retina stessa. Queste informazioni ci permettono di formulare diagnosi dettagliate e stabilire terapie personalizzate: per un paziente può essere più opportuno intervenire con stimolazione elettrica piuttosto che con terapia genica proprio a seconda dello stato e delle alterazioni cellulari della retina". Caratterizzare la cura è attualità.

"Ma non solo – aggiunge Sahel – oggi è possibile contare anche su strategie altamente innovative per la cura di patologie oculari che fino a pochi anni fa sembravano irrisolvibili. Nelle retinopatie, in particolare, la terapia deve essere personalizzata e centrata sul singolo caso: in base allo stato di salute dei fotorecettori presenti nella retina, si prediligerà la genoterapia, piuttosto che l'impianto di cellule embrionali staminali o l'utilizzo di una retina artificiale".

Oppure ricorrendo alla terapia genica, una delle ultime frontiere di cura: "In quest'ambito – continua il professor Sahel – negli ultimi anni sono stati fatti enormi progressi, permettendo la risoluzione di patologie che difficilmente potrebbero essere affrontate con i classici approcci terapeutici. La terapia genica oculare rappresenta, infatti, una scelta razionale per ripristinare la vista o prevenirne la perdita perché la maggior parte delle malattie che portano alla cecità hanno un'origine o una componente genetica. In questi anni si sono sviluppati diversi approcci tradizionali come la sostituzione genica e la neuroprotezione,

nonché vie ancora più innovative come le terapie optogenetiche. Mentre sono in corso studi di proof-of-concept per valutare la sicurezza e l'efficacia delle terapie geniche umane, potendo ipotizzare che i progressi nella terapia genica per la cura di malattie della retina apriranno la strada a terapie geniche anche in alcune parti del cervello".

Diversi altri traguardi, sembrano alla portata dei ricercatori in un futuro prossimo. "La retina artificiale, che è già in fase di clinical trials – anticipa il professor Sahel – sarà pronta nel giro di pochi anni".

Un ruolo cardine nello sviluppo di questi progetti e strategie innovative per la diagnosi e il trattamento delle malattie degli occhi attualmente incurabili lo occupa l'Institut de la Vision, uno dei principali centri di ricerca in Europa che riunisce ricercatori, clinici e partner industriali, attualmente impegnato nello studio e ricerca della degenerazione maculare legata all'età (AMD). Patologia cui si legano le principali cause di cecità irreversibile nel mondo industrializzato, dove l'età media si è sensibilmente allungata portando a un considerevole invecchiamento della popolazione.

Il profilo del paziente affetto da AMD è in età avanzata, in prevalenza di sesso femminile, di razza caucasica, fumatore, in sovrappeso. Aspetti ulteriormente aggravati dall'eventuale presenza di ipertensione arteriosa, dal consumo di una dieta ricca di grassi, dall'eccessiva esposizione alla luce nel corso della vita. La malattia può presentarsi in due forme: 'secca', in cui compaiono lesioni caratteristiche, denominate drusen, e 'umida' che somma la formazione di lesioni a quella di nuovi vasi sotto la retina. Queste due forme di AMD, entrambe associate ad alterazioni del microcircolo capillare, andrebbero tuttavia considerate come due patologie distinte poiché le loro prognosi e terapie sono del tutto diverse. In entrambi i casi però, il processo infiammatorio alla base della patologia è dovuto all'attivazione del cluster-recettore dell'immunità innata denominato

IIRC. Le ricerche hanno già evidenziato che le molecole responsabili del processo infiammatorio (chiamate citochine) sono prodotte dall'attivazione di alcune proteine, tra cui i recettori 'toll-like' che, in congiunzione con il loro co-recettore CD14, formano il complesso proteico IIRC. Il risultato della formazione di questo complesso attivato induce a cascata dapprima l'attivazione della proteina MyD88, e successivamente del fattore NFkappaB, e infine la produzione di citochine infiammatorie. Negli ultimi anni la ricerca si è orientata verso la progettazione di farmaci che potessero inibire selettivamente il recettore CD14 a livello locale, ovvero oculare, andando così a rallentare tutti i processi infiammatori a

cascata e permettendo il risanamento dei tessuti oculari.

Ciò che al momento si può dire è che ogni forma di AMD ha la sua terapia: quella 'secca', stimata senza cura, è tuttavia contenibile con un corretto stile di vita – attività fisica e dieta – l'assunzione di integratori antiossidanti tra cui la luteina, le vitamine A ed E, i sali minerali (zinco, rame e selenio) e antiossidanti vegetali (zeaxantina e astaxantina) che possono aiutare a combattere la formazione dei radicali liberi e l'ischemia del tessuto retinico maculare. Anche gli omega-3, contenuti in abbondanza nel pesce grasso, come il tonno, il salmone e il pesce azzurro, sembrano svolgere una azione protettiva. Terapeuticamente invece si può agire con terapia fotodinamica: un trattamento che si attua con laser speciali, efficace in alcune sottocategorie della forma 'umida' o con iniezioni intravitreali di farmaci anti-VEGF che rallentano, fino a stoppare in alcuni casi, la crescita di nuovi vasi sanguigni della retina. Agire sul fattore VEGF non è casuale: conosciuto anche come VEGF-A studi scientifici ne hanno evidenziato il ruolo fondamentale nel controllo dell'angiogenesi fisiologica e patologica. In particolare è stato dimostrato che nella retina il VEGF può essere secreto da diversi



tipi di cellule retiniche come le cellule dell'EPR, i periciti, gli astrociti, le cellule di Muller e le cellule endoteliali. Ma non solo: è emersa anche l'importanza del VEGF-A nello sviluppo dell'angiogenesi patologica, ovvero nella crescita anomala di vasi capillari, in alcune malattie retiniche, specie in quelle che presentano una neovascolarizzazione intraculare e una iperpermeabilità dell'endotelio con accumulo di fluido intra e sottoretinico.

Tra le opzioni più innovative possibili in centri ad altissima specializzazione, come ad esempio UPMC Eye Center negli Stati Uniti, figura anche la terapia fotodinamica (PDT): indicata nella forma umida, può costituire una valida alternativa dove non sia possibile effettuare iniezioni o in caso di refrattarietà alla risposta terapeutica. La terapia fotodinamica consiste nell'iniezione di un farmaco sensibile alla luce, chiamato verteporfina (Visudyne), nel flusso sanguigno. Questo viene raccolto nei vasi sanguigni anormali sotto la macula, poi attraverso la luce laser riflessa nell'occhio, il farmaco viene 'attivato' provocando la formazione di coaguli di sangue che bloccano i vasi sanguigni anormali. Sigillando i vasi sanguigni che essudano, la terapia fotodinamica permette così di rallentare la perdita della vista centrale. La terapia fotodinamica dura circa 20 minuti e può essere eseguita in uno studio medico specializzato o in una clinica oculistica.

Sebbene non sia possibile fare una reale prevenzione della AMD, la malattia può essere attaccata al primo insorgere facendo attenzione ad alcuni sintomi che gli esperti identificano in una riduzione della visione centrale, nello sfuocamento delle parole nella lettura, nella formazione di un'area scura al centro del campo visivo, chiamato scotoma, e alla distorsione delle linee dritte, cioè delle metamorfopsie. Anche la comparsa di una sola di queste manifestazioni deve invitare a attuare una visita oculistica specialistica, necessaria a tutelare e preservare al meglio la vista.

Alla italianissima Fondazione Ri.MED, istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, va il merito di aver portato nella Capitale i maggiori esperti di oftalmologia, in primis il prof. Sahel, grazie alla stretta partnership con UPMC e con l'Università di Pittsburgh. Le attività legate alla divulgazione scientifica e alla condivisione dei risultati della ricerca fanno parte delle missioni proprie della Fondazione e trovano spazio e forza nella sempre più ampia rete di collaborazioni e convenzioni scientifiche che Ri.MED sviluppa con enti ed istituzioni di settore. Oltre all'annuale Simposio Scientifico, Ri.MED organizza, anche in collaborazione con i propri partner scientifici, letture magistrali e workshop capaci di coinvolgere ricercatori provenienti da ogni parte del mondo. *"La Fondazione Ri.MED – spiega il dott. Alessandro Padova, direttore generale – abbraccia approcci molto innovativi nella ricerca traslazionale: dalla medicina predittiva, alla medicina rigenerativa e di precisione, dalla bioingegneria tissutale allo sviluppo di dispositivi biomedicali. La multidisciplinarietà dei ricercatori Ri.MED, la qualità scientifica dei suoi partner fondatori – tra cui il CNR, l'Università di Pittsburgh e UPMC – e la recente integrazione con l'IRCCS ISMETT, fa sì che la Fondazione sia focalizzata su progettualità di ricerca traslazionale, progetti quindi che coprono un continuum di ricerca di base, preclinica e clinica"*.

"Proprio in questa direzione – precisa il dott. Alessandro Padova – è nata nel 2016 la collaborazione tra l'Institut de la Vision e la Fondazione Ri.MED, e in particolare tra il gruppo di ricerca del dott. Sennlaub da una parte e quello di Drug Design dall'altra. La collaborazione è finalizzata alla progettazione razionale di molecole biologicamente attive che possano selettivamente colpire il recettore CD14, coinvolto nella patologia oculare AMD e che si sta rivelando di grande interesse, con l'obiettivo di identificare una possibile terapia per la cura della degenerazione maculare senile".

Negli anni la Fondazione ha sviluppato una vera e propria cultura delle alleanze a livello regionale, nazionale e internazionale con enti di ricerca sia pubblici che privati. Ed è grazie anche a questa capacità di coniugare competenze interdisciplinari e massa critica che è stato possibile avviare progettualità di alto livello, costituire un portfolio progetti diversificato e bilanciato e generare proprietà intellettuale.

La 'missione' verso la salvaguardia della vista, attraverso la ricerca, l'implementazione di progetti e programmi di cura innovativi, è condiviso anche da UPMC Eye Center, leader riconosciuto nella diagnosi e nel trattamento delle patologie e dei disturbi dell'occhio. Un impegno di attenzione al paziente percepibile anche dalla disponibilità di percorsi di cura personalizzati, compreso l'individualizzazione dell'assistenza studiati su misura delle necessità della persona e delle caratteristiche cliniche e intensità della malattia. Quali membri del Dipartimento di Oftalmologia dell'Università di Pittsburgh, UPMC Eye Center è leader anche nella formazione del personale medico all'uso di tecnologie e procedure oftalmiche all'avanguardia. Qualunque sia il centro cui affiderete la vostra vista – l'Institut de la Vision di Parigi o l'UPMC Eye Center di Pittsburgh (US) – avrete una comune certezza: l'intento della struttura di voler migliorare la qualità della vita dei pazienti attraverso la conservazione e il 'restauro della vista'. Un bene altamente prezioso. ■