

# **La degenerazione maculare senile**

## **Diagnosi e trattamento**

**Dott. Alfredo Pece**

**Dott. Antonio D'Amico**



La degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è la causa principale di perdita severa della visione centrale e di cecità legale nella popolazione oltre i 60 anni di età. L'incidenza e la progressione di tutte le forme della DMLE aumentano in modo significativo con l'età, e in rapporto all'invecchiamento dell'epitelio pigmentato, della membrana di Bruch, e della vascolarizzazione coroideale. I dati relativi al censimento statunitense hanno stimato che circa 750.000 soggetti sopra i 65 anni di età hanno un danno visivo grave da DMLE in uno o in entrambi gli occhi, con una proiezione che, prevedendo nel 2020 un aumento del 107% in individui di età  $\geq$  a 85 anni, considera l'DMLE una malattia sociale di grande rilevanza socio-sanitaria per il forte impatto sulla salute pubblica.

## Patogenesi

### Il danno ossidativo

L'esposizione all'ambiente esterno, alla luce, a fattori tossici, ma anche i normali processi metabolici compreso lo stesso processo di invecchiamento, innescano numerosi processi ossidativi a livello della retina cui segue la formazione dei cosiddetti radicali liberi e successivo danno di tipo ossidativo sulle strutture cellulari e principalmente a livello delle membrane e dei sistemi enzimatici.

### Il substrato cellulare della DMLE

La produzione di un potenziale elettrico da parte dei **fotorecettori** è la base della visione ed è garantita dalla interazione tra i fotorecettori e l'epitelio pigmentato retinico (EPR). Entrambe queste strutture sono composte da cellule che non vengono rinnovate, per cui diventa cruciale la sostituzione degli elementi strutturali e la difesa da fattori tossici.

**L'epitelio pigmentato retinico** è la struttura chiave: consente infatti il passaggio degli elementi nutrizionali diretti ai fotorecettori e ne fagocita il segmento esterno consentendone il rinnovamento.

L'accumulo di residui di digestione cellulare nella membrana di Bruch porta alla formazione di drusen. L'apoptosi delle cellule dell'EPR cariche di lipofuscina comporta la presenza di altri residui. Le cellule residue cercano di fagocitarli e migrano cercando di mantenere il contatto fra loro, assottigliando lo strato dell'EPR ed aumentando il numero di fotorecettori che ciascuna di esse provvede a servire. La assenza di EPR porta ad atrofia della coriocalpillare con lo sviluppo di DMLE di tipo atrofico.

In risposta allo stress metabolico o al ridotto apporto di ossigeno l'EPR rilascia fattori di crescita vascolari e stimola una crescita neovascolare. La calcificazione e la frammentazione della membrana di Bruch sembrano facilitare la crescita di membrane neovascolari con consecutivo sviluppo di DMLE essudativa.

## **I sistemi cellulari antiossidanti**

All'interno di tutte le cellule si verificano continuamente ossido/riduzioni come normali eventi metabolici ma anche per controllare i danni conseguenti ad insulti esterni. Nelle cellule dell'EPR molti processi ossidativi sono collegati alla fagocitosi del segmento esterno dei fotorecettori. Questo processo mobilita i perossisomi, organelli cellulari che si fondono con i fagosomi a formare i lisosomi secondari. Durante la fagocitosi si produce *anione superossido*, composto attivo dell'ossigeno, che può danneggiare le cellule direttamente o convertendosi in radicale idrossile.

## ***Gli Studi Epidemiologici***

### ***Prevalenza***

Numerosi sono gli studi con elevato numero di persone che però sono spesso mal confrontabili in quanto prendono in considerazione diverse caratteristiche. Il *Framingham Eye Study* ha stimato che la prevalenza globale della DMLE in pazienti di età compresa tra 55 e 85 anni era dell'8.8% e il *Beaver Dam Eye Study* ha stabilito come la prevalenza della DMLE sia atrofica che essudativa fosse rara prima dei 55 anni di età, mentre piuttosto comune nelle persone anziane di età  $\geq$  a 75 anni. Inoltre la DMLE essudativa si sviluppava nello 0.6% della popolazione e l'atrofia geografica dallo 0.3 al 3.5%.

### **► *Incidenza***

L'incidenza per lo sviluppo della DMLE era del 2.5%, 6.7%, e 10,8% rispettivamente in soggetti di 65, 70, e 75 anni e l'incidenza a 5 anni era del 3.9% in individui di età compresa tra 43 e 54 anni e del 22.8% in persone di età  $\geq$  75 anni.

## ***Fattori di Rischio Demografici***

### **► *Età***

L'età senile è uno dei principali fattori di rischio che dimostra una significativa correlazione con lo sviluppo della DMLE. I segni clinici della DMLE (drusen, alterazioni dell'EPR) possono presentarsi poco frequentemente in età pre-senile tra la 4<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> decade di vita ma la compromissione delle funzioni visive si sviluppa in un'età più tardiva tra i 65 e i 75 anni. Si stima che circa il 10% dei pazienti di età compresa tra 66 e 74 anni hanno gli aspetti clinici ed angiografici tipici della DMLE, e che la prevalenza aumenta fino al 38% nei pazienti di età

compresa tra 70 e 84 anni. Approssimativamente il 2% dei pazienti di età  $\geq$  a 65 anni ha un'acuità visiva  $\leq$  a 1/10 in un occhio a causa della DMLE.

► **Sesso**

Diversi studi hanno dimostrato che non esiste una differenza significativa nella frequenza dell'DMLE tra i due sessi mentre altri indicano un'incidenza sino a due volte superiore per le donne di età  $\geq$  a 75 anni .

► **Razza e etnia**

La razza bianca ha una frequenza più alta di DMLE neovascolare rispetto alla razza nera (30% vs 0%)

► **Errore refrattivo**

Alcuni studi hanno evidenziato una possibile associazione tra ipermetropia e DMLE.

► **Colore dell'iride**

Gli occhi con iridi scure ricche di melanina e quindi ben pigmentati possono proteggere dal danno ossidativo indotto dalla luce perché la melanina agisce da scavenger di radicali liberi e può avere effetti anti-angiogenetici.

► **Cataratta e DMLE**

Il NHANES III supporta una relazione tra DMLE e cataratta. Tale dato è stato confermato anche in altri studi che sostengono come lo sviluppo o il peggioramento dell'DMLE dopo la cataratta possa dipendere dal fatto che il cristallino non agisce bloccando la i raggi UV, con un rischio statisticamente significativo di progressione o di sviluppo della DMLE avanzata (OR 2.8; IC 95% 1.03-7.6).

## ***Fattori di rischio e prevenzione***

► **Fumo di sigaretta**

Il fumo di sigaretta aumenta di tre volte il rischio di DMLE e ha il potere di deprimere le funzioni dei sistemi antiossidanti cellulari, aumentare lo stress ossidativo, ridurre il livello plasmatico degli antiossidanti, rallentare il flusso ematico coroidale aumentando l'aggregabilità piastrinica e il fibrinogeno, alterare il metabolismo dell'EPR e ridurre le vie di detossificazione delle sostanze nocive che si sviluppano durante lo stress ossidativo. L'incidenza della DMLE aumentava in rapporto sia con gli anni di abuso del fumo che con il numero di sigarette fumate ogni anno. Gli odds ratios  $\geq$  a 2.0 erano trovati in associazione con il consumo di 40-45 pacchetti di sigarette fumati ogni anno. Gli individui che avevano smesso di fumare da più di 20 anni non avevano un

aumento del rischio di DMLE.

► ***Iperensione arteriosa***

L'ipertensione arteriosa è considerata pericolosa per l'integrità della vascolarizzazione coroideale ed è associata con un aumento del rischio di DMLE. E' stata evidenziata una associazione lieve-moderata tra ipertensione e sviluppo di DMLE.

► ***Assetto lipidico e dieta grassa***

Il rischio di sviluppare una DMLE essudativa aumenta di circa 4 volte per valori elevati di colesterolemia. Al contrario una dieta a base di pesce e ricca dell'assunzione di acidi grassi omega-3 ha un effetto protettivo riducendo il rischio di DMLE. I soggetti con alti livelli di colesterolo buono LDL e con ridotta concentrazione plasmatica di HDL hanno una bassa prevalenza e incidenza di DMLE. L'aterosclerosi è un fattore di rischio per l'DMLE per gli effetti sulla circolazione coroideale e la possibile deposizione di lipidi nella membrana di Bruch. Tuttavia non tutti concordano su questi aspetti in quanto alcuni studi epidemiologici non hanno trovato che l'iperlipidemia o le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, come l'infarto del miocardio o lo stroke, siano associati con l'DMLE avanzata.

### ***Fattori nutrizionali***

Le vitamine antiossidanti hanno ricevuto una grande attenzione nella DMLE. Gli antiossidanti che includono la vitamina C, E, i carotenoidi ( $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, astaxantina, luteina, e zeaxantina) sono di grande valore nell'DMLE a causa delle loro funzioni biologiche e della loro localizzazione nella retina. La luteina e la zeaxantina sono contenuti nel pigmento maculare, e una loro carenza è associata ad un aumento del rischio di DMLE. Lo zinco, il selenio, il rame, e il manganese sono coinvolti nei meccanismi antiossidanti della retina. Il danno ai fotorecettori è causato dalla foto-ossidazione e dalla perossidazione lipidica indotta dai radicali liberi. I prodotti derivati dal processo ossidativo si depositano nel tessuto sano e provocano una degenerazione cellulare lenta e progressiva. La somministrazione per via orale di sostanze antiossidanti e di zinco ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione della DMLE e della perdita visiva nell'Age-Related Eye Disease Study (AREDS).L'AREDS ha stimato che più di 300.000 soggetti eviterebbero l'DMLE e la perdita visiva associata durante prossimi 5 anni.

► ***Consumo di alcool***

I bevitori abituali di superalcolici che consumano 5 o più bicchieri di alcool al giorno hanno un rischio elevato di DMLE; il rischio è più basso per chi beve 1 o 2 bicchieri al die in rapporto ai non bevitori. Il NHANES I suggerisce che un moderato consumo di alcool riduce il rischio di DMLE, ma tale effetto protettivo non è stato confermato in altri lavori che invece hanno trovato un modesto aumento del rischio di DMLE tra i forti bevitori.

► **Obesità**

Soggetti con un'indice di massa corporea tra 25 e 29 hanno un rischio relativo del 2.32% (IC 95% 1.32-4.07) di progressione della DMLE in rapporto a soggetti con indice di massa corporea minore di 25. Una regolare attività fisica svolta 3 volte alla settimana può ridurre il rischio di progressione della DMLE nella misura del 25% in rapporto alla sedentarietà fisica.

► **Esposizione alla luce solare**

La letteratura riguardante l'associazione tra l'esposizione alla luce solare e l'DMLE è controversa. Individui con un'esposizione prolungata alla luce solare estiva per più di 5 ore al giorno avevano un maggior rischio di aumento della pigmentazione retinica e di sviluppare l'DMLE precoce rispetto a individui che si esponevano per meno di 2 ore. L'uso di cappelli e di occhiali filtranti possono avere un effetto protettivo durante l'esposizione al sole nel periodo estivo.

► **Diabete**

In generale gli studi epidemiologici non hanno dimostrato alcuna correlazione di significatività con l'DMLE avanzata.

► **Fattori ormonali**

Un'azione protettiva degli estrogeni sull'DMLE è possibile ed è potenzialmente importante con una riduzione accentuata del rischio di DMLE neovascolare tra le donne in menopausa che hanno usato terapie ormonali a base di estrogeni.

► **Fattori infiammatori cronici**

Alcuni autori sostengono che le cellule dell'infiammazione cronica trovate nei campioni istologici di soggetti con DMLE avanzata possono danneggiare la retina rilasciando composti tossici dell'ossigeno, enzimi proteolitici, e ossidanti ad azione ritardata.

► **Fattori genetici**

Studi condotti sui gemelli e su famiglie affette dalla malattia, come anche su gruppi di popolazioni, hanno dimostrato l'importanza del fattore genetico nella predisposizione alla DMLE.

## **La prevenzione: concetti conclusivi**

- ✓ Sostanze anti-ossidanti possono rallentare la progressione sino al 25%.
- ✓ E' possibile migliorare alcune condizioni cliniche associate che sicuramente sono dannose per il paziente, come l'ipertensione arteriosa, il diabete, le dislipidemie.
- ✓ Il fumo deve essere abolito.
- ✓ E' consigliabile l'uso di occhiali da sole per proteggersi dalle radiazioni solari intense.
- ✓ Una diagnosi precoce ci consente di intervenire immediatamente
- ✓ All'insorgere dei primi disturbi è consigliabile consultare l'oculista

### **FORME CLINICHE**

#### **Degenerazione di tipo secco e umido**

La degenerazione maculare è suddivisa in due forme diverse chiamate "secca" e "umida". La forma secca è la più frequente e rappresenta il 90% delle degenerazioni. La malattia inizia generalmente con la formazione di drusen, piccoli depositi giallastri nella retina, che lentamente si accrescono e possono portare ad una lenta ma progressiva degenerazione del tessuto retinico. In tali casi sono necessari molti anni prima di portare ad un importante calo della vista. Nella forma umida si formano dei neovasi a partenza dalla coroide con edema e possibili emorragie. Nella forma umida, che rappresenta il 10% delle degenerazioni, invece il peggioramento visivo è rapido e veloce e, se non si interviene precocemente, in pochi mesi si ha una grave perdita della vista.

#### **La diagnosi**

Molti pazienti si rendono conto di avere problemi retinici maculari solo quando la diminuzione visiva è cospicua. E' necessario che il paziente non appena si accorga dei primi disturbi consulti immediatamente l'oculista. I sintomi avvertiti sono solitamente una deformazione delle immagini,



un calo visivo più o meno importante, difficoltà a vedere i colori e a leggere. Alcuni tests sono assai utili e di semplice esecuzione come il test della griglia di Amsler per scoprire eventuali distorsioni delle immagini. In tali casi l'oculista consiglia di effettuare indagini diagnostiche più approfondite come la fluorangiografia retinica, l'angiografia con verde indocianina, l'OCT (optical coherence tomography). L'angiografia della retina e della coroide, si esegue iniettando un colorante in vena al paziente e fotografando quindi il fondo dell'occhio. Si evidenziano così le alterazioni iniziali con la massima precisione possibile, permettendo di riconoscere dimensioni, sede e tipo della degenerazione. L'OCT inoltre ci consente di quantificare il danno retinico e cioè di vedere se la retina è assottigliata, o se c'è del liquido prima e/o dopo le eventuali cure. L'OCT si effettua senza alcuna iniezione e senza dilatare le pupille. Tutti gli esami sono computerizzati e visualizzabili pertanto in tempo reale.

## **La terapia nutrizionale**

La patogenesi della DMLE è sicuramente multifattoriale. Attualmente dobbiamo considerare un trattamento cosiddetto preventivo, che da un lato viene dato ai soggetti a rischio, dopo aver risolto i fattori di rischio modificabili, dall'altro la terapia nella forma secca ed infine il trattamento della forma umida.

Nei primi due casi numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato il ruolo protettivo di alcuni antiossidanti, vitamine, oligoelementi e dei pigmenti maculari.

L'alimentazione adatta agli anziani deve contenere un apporto proteico adeguato (0.6-1.0 g/Kg/die), preferire gli zuccheri complessi a quelli semplici, limitare l'assunzione di grassi saturi e colesterolo, prevedere un adeguato apporto di fibre e consentire l'introduzione di vitamine e micronutrienti nella quantità raccomandata. Le sostanze che hanno una funzione riconosciuta sul rallentamento della degenerazione maculare sono molte e ne descriveremo alcune. La somministrazione per via orale di sostanze antiossidanti e di zinco ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione della DMLE e della perdita visiva nell'Age-Related Eye Disease Study (AREDS). Il supplemento di zinco includeva ossido di zinco (80 mg) e ossido di rame (2 mg); i supplementi antiossidanti vitamina C (500 mg), vitamina E (400 IU) e il  $\beta$ -carotene (15 mg). Se le formulazioni dell'AREDS erano usate per trattare 8 milioni di individui negli USA a rischio di sviluppare l'DMLE, l'AREDS ha stimato che più di 300.000 soggetti eviterebbero l'DMLE e la perdita visiva associata durante prossimi 5 anni.

L'AREDS 2 pubblicata recentemente ha confermato l'utilità di alcune sostanze nella prevenzione della DMLE ed in particolare delle xantofille maculari (Luteina e zeaxantina) e assieme allo zinco, vit E, Vit C.

Negli ultimi anni si è confermata l'"impronta" genetica nella DMLE, genetica che è responsabile del 50% dello sviluppo della malattia. Il Rotterdam Study, ha ribadito che una corretta alimentazione e una adeguata supplementazione con sostanze protettive antiossidanti può diminuire il rischio di maculopatia in soggetti predisposti geneticamente.

## **I micronutrienti cofattori dei sistemi enzimatici antiossidanti**

### **Zinco**

Lo zinco riveste un ruolo nella sensibilità gustativa e nella sensazione dell'appetito, nell'immunità cellulo- mediata e nella guarigione delle ferite. Nei bambini la carenza di zinco porta a ritardo dell'accrescimento, perdita dell'appetito ed alterazioni della sensibilità gustativa. Negli adulti la carenza porta ad alterazioni neurologiche come la letargia.

A livello metabolico, lo zinco migliora la mobilizzazione di retinolo dal fegato e viene anche utilizzato nella costituzione di oltre 100 enzimi tra cui l'anidrasi carbonica (di cui costituisce circa il 30% del peso), alcol deidrogenasi, CAT e SOD e retinolo deidrogenasi, enzima quest'ultimo che fa parte del ciclo della rigenerazione del pigmento visivo.

In vitro l'attività della CAT è collegata alla disponibilità di zinco<sup>i</sup>: sembra che intervenga nella sua regolazione trascrizionale. La presenza di zinco migliora l'effetto degli scavenger di radicali liberi<sup>ii</sup>.

Lo zinco è un cofattore nella costituzione della matrice extracellulare ed è altamente concentrato in retina, epitelio pigmentato e corioide. Interviene nella formazione del segnale elettrico dei fotorecettori.

Viene raccomandata la assunzione di 12-15 mg/die di Zinco. Lo zinco è meglio biodisponibile nei tessuti animali che in quelli vegetali; è presente nel germe di grano, nel lievito di birra, semi di zucca, frutti di mare (ostriche), uova, fegato, carne di manzo e d'agnello.

Lo zinco chelato si assorbe meglio di quello solfato. L'assorbimento dello zinco sembra sotto controllo omeostatico ed è correlato all'introduzione calorica totale.

Nel plasma lo zinco è per 1/3 legato debolmente all'albumina e per 2/3 fortemente legato alle globuline.

Lo zinco viene incorporato preferenzialmente dai tessuti pigmentati in genere.

Recentemente è stata provata la sua incorporazione attiva e la sua ritenzione da parte dell'EPR, della coroide e di altri tessuti retinici.

Il rischio di presentare bassi livelli ematici di zinco è più elevato in soggetti cirrotici e nei diabetici, nei soggetti affetti da sindromi da malassorbimento o in chi assume diuretici.

Comportano una carenza di zinco: le diete ricche di fibre, fitati del pane di farina integrale, la infestazione parassitaria, la presenza di elevate quantità di ferro e calcio, la geofagia, l'assunzione cronica di alcol, il malassorbimento, la nutrizione parenterale totale, la gravidanza e l'allattamento.

Una carenza di zinco porta a mancato sviluppo del timo e dei linfociti. Un basso livello serico di zinco è associato all'insorgenza di DMLE essudativa.

La supplementazione elevata di zinco può indurre, nelle cellule del lume intestinale, un aumento di concentrazione della metallothioneina la quale è in grado di legarsi solidamente al rame impedendone l'immissione nel torrente circolatorio. Lo zinco deve essere quindi assunto insieme ad adeguate quantità di rame.

Il livello serico di zinco aumenta in seguito alla supplementazione con alto dosaggio. In soggetti con livelli più elevati di zinco sono stati riscontrati elevati livelli di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL, mentre non è stato osservato un collegamento con il colesterolo HDL. Questi dati sottolineano l'importanza del controllo dei parametri medici generali in corso di supplementazione di zinco.

La supplementazione di zinco è collegata ad una minore incidenza di alterazioni predisponenti alla DMLE ma non di DMLE conclamata. Non è stato riscontrato effetto a breve termine in seguito a integrazione di zinco sulla protezione dall'insorgenza di DMLE nel secondo occhio di soggetti affetti da DMLE essudativa, però nei soggetti trattati con zinco è stata rilevata minore perdita visiva in media quando affetti da DMLE.

L'ingestione di ingenti dosi porta a vomito, diarrea e può dare luogo a convulsioni. Un elevato livello ematico di zinco è tossico e porta ad anemia.

## **Selenio**

Il selenio un costituente fondamentale degli enzimi glutatione perossidasi (GSH-Px) e della fosfolipide idroperossidoglutatione perossidasi (PHGSH-Px). Facilita la digestione e l'assorbimento dei lipidi, migliorando l'assorbimento di vitamina E. La sua presenza migliora l'azione antiossidante cellulare e riduce il fabbisogno di vitamina E.

Non esiste un RDA preciso per il selenio, ne viene raccomandata la assunzione di 50-70 microgrammi/die, qualcuno dice 200, di più è tossico. Il suo contenuto negli alimenti vegetali dipende dalla composizione del suolo. Viene maggiormente concentrato nel grano intero (germe

di grano), nella crusca, broccoli, aglio, cipolle e pomodori; in frutta e verdura è presente in piccole quantità. E' presente nel pesce (tonno) e nei frutti di mare, nelle carni rosse e nel fegato nelle uova.

Il deficit di selenio è stato riscontrato in pazienti sottoposti a terapia parenterale totale per lungo tempo. Il deficit endemico può portare ad una forma di cardiomiopatia infantile.

Il selenio è tossico se assunto in elevate quantità e porta a perdita di capelli ed unghie: mentre si tratta di una condizione rara nella popolazione normale, sono riferiti casi nei consumatori di integratori di minerali.

## **Rame**

Il rame è presente in grande quantità nell'occhio. Interviene nei processi di formazione del pigmento ed il suo livello serico si eleva in relazione ad anomalie dell'EPR. E' un costituente degli **Errori. L'origine riferimento non è stata trovata.** SOD citoplasmatica e di alcuni enzimi mitocondriali.

L'assunzione giornaliera raccomandata è di 1,5-3 microgrammi/die. Si trova in abbondanza nei frutti di mare e crostacei, legumi, nocciole, cioccolato, carne, grano intero e nelle patate.

L'apporto alimentare di rame è condizionato dalla presenza di zinco e dalle fibre alimentari. Viene assorbito nel tratto prossimale dell'intestino tenue, a seconda delle necessità dell'organismo.

Nel sangue per il 90% è legato alla ceruloplasmina, per il resto all'albumina ed alla transcurreina.

Lo stato carenziale è raro ed in genere collegato ad alterati stati nutrizionali caratterizzati da ipoproteinemia. Alcune alterazioni retiniche legate all'età si presentano in seguito a minore attività degli enzimi contenenti rame.

L'intossicazione acuta si verifica per ingestione di più di 15 mg e presenta nausea, vomito, diarrea; la manifestazione più grave è l'anemia emolitica. In alcuni casi si possono avere manifestazioni neurologiche fino al coma. L'accumulo lento e progressivo porta alla ben nota malattia di Wilson, una affezione su base ereditaria.

## **Manganese**

Il manganese è contenuto nell'enzima SOD mitocondriale ed è essenziale per la costituzione del tessuto osseo.

L'assunzione giornaliera raccomandata è di 2.0-5.0 mg/die. Se ne trova nelle nocciole, vegetali verdi a foglia larga, frutta, legumi (piselli), barbabietole, tuorlo d'uovo, cereali interi, caffè liofilizzato, nel tè e nella polvere di cacao.

L'assorbimento è ostacolato dalla presenza di calcio, fosfati e proteine della soia. I sintomi da deficit di manganese sono stati identificati solo su volontari sottoposti a diete purificate. I casi di tossicità sono limitati ai soggetti impegnati nell'estrazione del metallo ed hanno sintomi simili al parkinsonismo ed alla malattia di Wilson.

## **Le vitamine con azione antiossidante (scavenger)**

### ***Vitamina E***

La vitamina E è una miscela dei diversi tocoferoli  $\alpha, \beta, \gamma$  e  $\delta$ ; l' $\alpha$ - tocoferolo è la forma considerata più attiva. La vitamina E è liposolubile. E' un efficace *scavenger*, antiossidante in grado di neutralizzare i radicali liberi che si formano specialmente nell'occhio per l'effetto fototossico, ha quindi effetto protettivo contro i danni da esposizione della retina alla luce. Contrasta la perossidazione lipidica, specialmente nei tessuti ricchi di acidi grassi polinsaturi come la retina.

Il fabbisogno di vitamina E è maggiore se con la dieta viene introdotta una elevata quantità di acidi grassi insaturi. Viene raccomandata una assunzione giornaliera di 15 -30 UI. (8-10 mg ) Se ne trova in abbondanza nel grano intero e nei cereali interi in genere, soia, legumi, nocciole, broccoli, cavoletti di Bruxelles, verdure a foglia verde, negli oli vegetali e nelle uova.

L'assorbimento è di tipo simile alle altre vitamine liposolubili. Viene introdotta in circolo attraverso le vie linfatiche. Dopo l'assorbimento intestinale si ritrova nei chilomicroni, in seguito viene trasportato dalle  $\beta$ - lipoproteine.

Nella retina i carotenoidi e la vitamina E hanno dei pattern di distribuzione complementari correlati alla concentrazione di ossigeno: la vitamina E è presente in maggior quantità negli strati esterni dei coni e della retina, dove la tensione di ossigeno è superiore.

I livelli di vitamina E sono più alti nell'EPR che nella retina. In tutta la retina e nell'EPR della zona maculare si verifica un incremento dei livelli di vitamina E fino alla 5° decade ed un decremento dalla 7° decade in poi. Nell'EPR della periferia retinica è misurabile un lento ma continuo incremento dei livelli di vitamina E con l'età, fino a 7 volte ad 80 anni rispetto ai 20 anni.

Nei casi di malnutrizione è spesso presente un deficit di vitamina E. Nelle sindromi da malassorbimento, specie con steatorrea (morbo celiaco, fibrosi cistica) si può instaurare un deficit secondario. Il fumo riduce la vitamina E a livello oculare.

A livello sistemico il deficit di vitamina E porta ad emolisi, creatinuria e deposizione di sostanza ceroide nel tessuto muscolare, atassia cerebellare e neuropatia periferica.

A livello oculare porta a degenerazione retinica in zona maculare ed è in relazione con l'insorgenza di DMLE, come probabile conseguenza dell'accumulo di prodotti di perossidazione.

In carenza di vitamina E inizia un processo degenerativo a carico del segmento esterno dei fotorecettori che si accorciano, in seguito si assottiglia lo strato nucleare esterno. Vengono colpiti allo stesso modo sia i coni che i bastoncelli. Anche l'epitelio pigmentato viene coinvolto e risulta assottigliato; le sue cellule presentano riduzione del numero di organelli cellulari.

Quando viene introdotta una supplementazione di  $\alpha$ - tocoferolo, si ha una diminuzione del  $\gamma$ - tocoferolo che risulta più efficace nella eliminazione del *biossido di azoto*, uno dei principali ossidanti presenti nel fumo di sigaretta che sembra stimolare la produzione di VEGF nella patogenesi della neovascolarizzazione.

L' $\alpha$ - tocoferolo in vitro inibisce la proliferazione delle cellule dell'EPR, senza dare effetti citotossici<sup>iii</sup>. L'effetto massimo si ha con la concentrazione di 100  $\mu$ M, facilmente raggiungibile con la usuale somministrazione orale. La vitamina E succinato, un estere, inibisce la proliferazione e la migrazione cellulare, senza causare tossicità cellulare.

Il supplemento dietetico di vitamina E nei fumatori però ha fatto rilevare un rischio aumentato per ictus emorragico, anche se non è stato riscontrato non un aumento della mortalità. Megadosi di vitamina E portano ad alterazione della risposta immunitaria cellulo- mediata.

## ***Vitamina C***

La vitamina è sensibile al calore ed all'ossigeno. Interviene nella formazione del collagene e protegge la struttura dei tessuti di origine mesenchimale. La sua presenza accelera la guarigione delle ferite. Una lieve carenza è associata a manifestazioni emorragiche e gengivite; la carenza grave dà luogo allo scorbuto.

Nella protezione dal danno ossidativo, il ruolo della vitamina C è collegato a quello della vitamina E. Essa interviene infatti nella rigenerazione della vitamina E a partire dal radicale tocoferile che si forma dopo la reazione l'ossidazione che avviene nel tocoferolo a seguito del contatto con i perossidi lipidici e dall'esposizione ai raggi ultravioletti riducendo il suo radicale fenossile.

La vitamina C inoltre è in grado di cedere elettroni ai radicali liberi, stabilizzandoli. Riduce la perossidazione del DHA di membrana del segmento esterno dei fotorecettori.

L'acido diidrolipoico (DHLA) esogeno migliora l'effetto dell'ascorbato in quanto lo rigenera dal deidroascorbato.

Il fabbisogno giornaliero è di 60 mg/die. E' contenuta in abbondanza negli agrumi, nei frutti di bosco, nei pomodori, patate e broccoli peperoni ed altre verdure verdi e gialle.

La vitamina C è idrosolubile, quindi rimane nell'acqua di cottura dei cibi. La vitamina C viene prontamente assorbita dall'intestino, la sua presenza aumenta l'assorbimento di ferro.

La vitamina C è presente in grande quantità nell'occhio, trasportata attivamente dal plasma.

L'assunzione cronica di alcol diminuisce l'ammontare di tutte le vitamine idrosolubili e quindi anche della vitamina C. Nel modello animale la carenza di vitamina C è causa di danno nella retina sottoposta a luce intensa. L'ascorbato viene ossidato se esposto alla luce intensa; si è visto che un suo supplemento con l'alimentazione è protettivo dal danno ossidativo, riduce la perdita di fotorecettori dopo esposizione alla luce intensa ed è protettivo contro la DMLE.

L'assunzione di elevati dosaggi per lungo tempo è associata alla presentazione di calcolosi renale

## **Coenzima Q (CoQ10)**

Il Coenzima Q10 viene sintetizzato dagli organismi che svolgono i processi di respirazione cellulare. Grazie ad una lunga catena isoprenoide laterale, il CoQ è una molecola altamente liposolubile.

Il CoQ può sia accettare che donare elettroni. Esiste in tre stati di ossidazione: CoQ ossidato, radicale semichinonico, CoQ ridotto. Viene localizzato nella membrana mitocondriale interna e svolge il ruolo di trasportatore di elettroni tra i complessi I, II e III della catena respiratoria cellulare. Per questa funzione è accoppiato rispettivamente al NAD, al FAD ed al citocromo C.

Gli organismi animali sono in grado di sintetizzarlo e pertanto non si tratta di un vero e proprio fattore nutrizionale. Esiste comunque una correlazione con l'alimentazione in quanto si è visto che una elevata assunzione di acidi grassi polinsaturi fa diminuire il livello mitocondriale di CoQ<sup>iv</sup>.

Ultimamente l'attenzione si è rivolta verso questa molecola per via di numerosi studi che indagano l'impiego di una sua supplementazione esogena in soggetti con malattie mitocondriali, pur se con risultati controversi, nello scompenso cardiaco congestizio oppure nella protezione contro gli agenti ossidanti.

Effettivamente, essendo sia un donatore che un accettore di elettroni il CoQ è in grado sia di creare che di eliminare radicali liberi dell'ossigeno. Per questo motivo svolge la sua azione principale di trasportatore di elettroni nella catena respiratoria ma è anche utile insieme alla vitamina C come rigeneratore di agenti antiossidanti come la vitamina E.

In alcuni studi viene messa in evidenza non solo la sua capacità di proteggere dall'ossidazione le membrane lipidiche in vivo ed in vitro ma anche il suo ruolo, più importante di quello delle

vitamine A ed E, nella protezione delle LDL dall'ossidazione. Tale protezione sembra essere maggiore dopo aumentata supplementazione orale ed è combinata con l'azione della vitamina E<sup>v</sup>. A livello mitocondriale però l'unica difesa contro il perossido di idrogeno appare essere il sistema degli enzimi correlati al glutatione

Negli studi sull'invecchiamento in modelli animali, il CoQ non sembra prolungare l'aspettativa di vita né ridurre l'accumulo di lipopigmenti.

## **I pigmenti maculari**

Luteina (L) e Zeaxantina (Z) sono i pigmenti contenuti nel corpo cellulare dei fotorecettori: si tratta di carotenoidi derivati polari idrossilati dalla Xantofilla. L e Z sono due isomeri strutturali.

Gli organismi animali non sono capaci di sintetizzare carotenoidi. La quantità di pigmento maculare dipende dall'alimentazione ed è regolata geneticamente; infatti non tutti anche se la maggioranza dei soggetti elevano il loro livello ematico di carotenoidi dopo supplementazione.

La funzione più importante dei pigmenti maculari è la protezione dal danno fotochimico ossidativo.

I pigmenti maculari assorbono la luce prima che essa raggiunga i substrati ossidabili nei fotorecettori e nell'epitelio pigmentato. Grazie alla presenza del radicale idrossile al termine della catena carotenica, L e Z si dispongono perpendicolarmente rispetto alle membrane cellulari. In tal modo risultano più efficienti nello schermare la luce che se fossero orientati casualmente; forse vengono preferenzialmente incorporati nei fotorecettori proprio per questa ragione.

Sia L che Z sono relativamente resistenti alla distruzione da parte di processi ossidativi. Neutralizzano l'ossigeno singoletto ed altri possibili radicali dell'ossigeno. Inoltre sono in grado di bloccare lo stato di tripletta dell'ossigeno cioè gli stati molecolari eccitati nelle molecole sensibili all'ossidazione; per questo possono agire interrompendo il processo di perossidazione dei fosfolipidi di membrana. La Z è la più efficiente tra tutti i carotenoidi per svolgere queste funzioni.

Anche se in soluzione  $\beta$ - carotene, L e Z hanno una capacità antiossidante paragonabile la L è più efficiente nei sistemi cellulari per inibire la autoossidazione dei lipidi cellulari; la Z è più efficace addirittura del 50% nel ritardare la formazione di idroperossidi nei liposomi di fosfatidilcolina.

In vitro, la Z incorporata nelle membrane fosfolipidiche ne modifica la struttura e le stabilizza meccanicamente, ottenendo il rallentamento del flusso di acqua che le attraversa. Inoltre diminuisce i prodotti della diffusione e concentrazione dell'ossigeno e può aiutare a proteggere gli acidi grassi dalla perossidazione.



Il  $\beta$ - carotene, capostipite dei carotenoidi, diventa più efficiente nella sua funzione antiossidante con l'abbassarsi della tensione di ossigeno; allo stesso modo probabilmente si comportano i carotenoidi retinici. Essendo contenuti nel corpo dei fotorecettori, si trovano in una zona con una relativamente bassa tensione di ossigeno quindi sono concentrati dove la loro efficienza è massima.

I carotenoidi vengono degradati rapidamente in presenza di elevate concentrazioni di ossigeno, quindi la bassa tensione di ossigeno favorisce l'accumulo di alte concentrazioni di carotenoidi.

Molti prodotti di ossidazione di L e Z sono estraibili dalla retina il che lascia supporre un loro ruolo nella protezione da danno ossidativo. E' stato anche ipotizzato che il pigmento visivo possa in qualche modo iniziare il danno oppure far partire una fisiologica cascata di eventi che può avere degli effetti dannosi in un momento successivo.

Carotenoidi sono stati isolati nel latte materno umano. L e Z sono presenti in grande quantità nel tuorlo d'uovo e nel mais, sono assenti nelle carote; sono presenti nel latte materno umano. La L è il carotenoide maggiormente presente nel kiwi, nella zucca e negli spinaci, la Z nei peperoni verdi e arancioni ma non in quelli gialli e rossi. La Z è il pigmento più raro.

Nelle cellule intestinali in coltura l'assorbimento dei carotenoidi avviene in assenza di regolazione recettoriale. I vari carotenoidi influenzano il loro reciproco assorbimento e le loro concentrazioni ematiche.

La densità dei pigmenti maculari è anche correlata all'introduzione di grassi, ferro, acido oleico e linolenico, fibre e calorie totali.

Nel periodo postprandiale i carotenoidi vengono trasportati nelle lipoproteine, ma non in maniera uniforme: le LDL trasportano preferenzialmente  $\beta$ - carotene mentre le HDL trasportano L e Z. Rispetto al  $\beta$ - carotene, L e Z sono presenti nel sangue in concentrazioni molto minori. Dopo supplementazione il livello ematico dei carotenoidi si mantiene elevato.

Il pigmento maculare sembra essere più rappresentato nei maschi che nelle femmine a parità di concentrazione di L e Z nel sangue. Non si conosce bene il meccanismo con cui i pigmenti maculari vengano incorporati nelle cellule della neuroretina. A questo proposito possono essere elaborate tre teorie.

1. E' possibile che la retina utilizzi la "preselezione LDL-HDL" scegliendo il tipo di carotenoide più utile sulla base della molecola che lo trasporta.
2. E' possibile che esista un meccanismo di trasporto attivo *non selettivo*. L e Z sono infatti due isomeri strutturali difficili da distinguere chimicamente.
3. Sembra più accreditata l'ipotesi che esista invece un meccanismo di trasporto attivo *selettivo*. Infatti entrambi i pigmenti sono presenti in tutti i fotorecettori eppure L è maggiormente

presente nei bastoncelli mentre Z nei coni ma la Z nei coni è presente in quantità molto più elevata della L nei bastoncelli. Sembra inoltre che esistano particolari rapporti di concentrazione di L e Z a seconda del tipo di coni.

Nelle piante la Z viene prodotta in presenza di eccesso di luce e viene eliminata dopo il ritorno alle condizioni basali. Viene da pensare che l'accumulo di Z nella fovea sia un adattamento evolutivo mutuato dal regno vegetale.

La Z nel pigmento maculare esiste anche sotto forma di *meso-Z*, che non è però misurabile nel plasma: si suppone perciò che la *meso-Z* sia un prodotto di conversione della L che si verifica nella retina stessa e non sia di origine alimentare. Questa ipotesi è suffragata anche dalla relativa rarità della Z negli alimenti, dalla sua relativa efficienza e dalla sua massima presenza nei coni.

Se la dieta viene privata di carotenoidi in modelli animali, si è osservata perdita del pigmento maculare cui conseguono difetti dei coni dovuti a deterioramento delle membrane cellulari ed accumulo di lipofusina nell'epitelio pigmentato.

Nell'uomo si ha riduzione del pigmento maculare, associata ad alterazioni fluorangiografiche tipiche quali iperfluorescenza e comparsa di drusen.

Tra le abitudini di vita dei fumatori vi è un apporto ridotto di carotenoidi con la dieta. Anche tenendo conto di questo fatto, la concentrazione ematica dei carotenoidi nei fumatori è comunque molto bassa: si pensa che l'impatto ossidante del fumo consumi i carotenoidi ematici, come avviene per la Vitamina C. La concentrazione di L e Z nella retina dei fumatori è ridotta.

E' stato osservato che l'assunzione di tuorlo d'uovo eleva il colesterolo serico totale ma incrementa anche il livello di HDL, non variando l'indice di rischio per le malattie ischemiche miocardiche. Il consumo di uova può essere quindi un mezzo utile per incrementare l'apporto di L e Z.

La DMLE è associata con la carenza di protezione contro il danno ossidativo cellulare e i pigmenti maculari sono i più potenti fattori protettivi.

La supplementazione di carotenoidi, e soprattutto dei pigmenti maculari, tramite l'alimentazione riduce la quantità di luce che raggiunge i fotorecettori ed è associata ad un rischio ridotto di DMLE. Esistono correlazioni, anche se ampiamente variabili, tra la assunzione alimentare dei vari carotenoidi, le loro concentrazioni nel sangue ed i livelli tissutali. Tramite una supplementazione mirata è possibile modificare il livello serico dei vari carotenoidi.

## **Acidi grassi della serie $\Omega$ - 3 ed $\Omega$ - 6**

Gli acidi grassi essenziali polinsaturi sono classificabili in due famiglie  $\omega$ -3 ed  $\omega$ -6, a seconda del doppio legame più vicino al gruppo metile terminale della catena dell'acido grasso:

gli animali non possono sintetizzarli. L'acido linoleico è 18:2 $\omega$ 6. L'acido linolenico (18:3 $\omega$ 3) è il precursore dietetico di importanti acidi grassi polinsaturi l'EPA e il DHA.

Nell'occhio gli acidi grassi essenziali sono implicati nel trasporto dei retinoidi attraverso la matrice interfotorecettoriale. Sono utilizzati per la costituzione delle membrane cellulari la cui presenza ne modifica la fluidità, contribuiscono ai processi emostatici e tromboembolici e sono anche alla base della costituzione delle prostaglandine. Possono essere utilizzati intracellularmente come secondo messaggero per l'attivazione della proteina chinasi C.

DHA ed EPA si possono trovare in abbondanza nel latte materno, nel pesce e nei vegetali. Il fabbisogno totale di acidi grassi essenziali non è stabilito con precisione ma deve aggirarsi intorno al 1-2% delle calorie giornaliere per gli adulti ed al 3% per i bambini.

Gli acidi grassi polinsaturi arrivano nel torrente circolatorio legati alle albumine plasmatiche e vengono metabolizzati nel fegato. La presenza nell'organismo di DHA è collegata più al suo introito diretto e meno all'introduzione del suo precursore.

Il segmento esterno dei bastoncelli ha la più alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi di qualunque altro sistema biologico di membrane; la composizione della membrana dei coni non è esattamente conosciuta. Il DHA è presente in grande quantità mentre è bassa la concentrazione di acido arachidonico. Non si conosce il motivo per il quale la membrana dei fotorecettori sia così composta, non sembra però dipendere da una selettiva incorporazione degli acidi grassi da parte di specifiche proteine di membrana ma da un tipo di rilascio controllato da parte dell'EP.

L'utilizzo di latte scremato è causa di ridotta introduzione con l'alimentazione ed è collegata, nei bambini, a deficit dell'accrescimento. In passato si verificava un deficit di acidi grassi essenziali nei soggetti sottoposti a nutrizione parenterale totale con basso contenuto di grassi; questo inconveniente oggi è noto e viene abitualmente corretto.

Una dieta deficiente di acidi grassi  $\omega$ -3 nel modello animale è collegata ad un deficit visivo, indicando che gli acidi grassi polinsaturi contribuiscono alla funzione dei fotorecettori.

Una maggiore introduzione con la dieta aumenta la quota di acidi grassi polinsaturi a livello delle membrane cellulari

Uno dei meccanismi del danno foto ossidativo responsabile dell'invecchiamento cellulare è la perossidazione dei lipidi polinsaturi di membrana: più infatti è alto il livello di insaturazione e maggiore è la sensibilità al danno ossidativo. Gli idroperossidi lipidici sono altamente reattivi e si scompongono rapidamente in composti tossici per la retina. La presenza di elevate concentrazioni di acidi grassi  $\omega$ 3 non modifica la sensibilità al danno a carico dei segmenti esterni dei coni. Il segmento esterno dei bastoncelli ha la più alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi di qualunque altro sistema biologico di membrane

E' stato osservato che il danno ai fotorecettori nella DMLE inizia nei bastoncelli. La

regione maculare è sensibile alla perossidazione lipidica mentre non sembra esserlo la regione periferica, forse a causa della sua composizione in acidi grassi. Tale suscettibilità aumenta con l'età.

## **Nuove sostanze.**

Negli ultimi tempi si sono affacciate all'attenzione nuove sostanze, nella ricerca di prodotti con maggiore efficacia protettiva ed antiossidante indirizzate anche al contenimento dell'inflammazione. La teoria infatti che una cronica infiammazione possa creare i presupposti per lo sviluppo della malattia è oggi una ipotesi affermata e da qui la ricerca si sta indirizzando in tal senso.

Inoltre sono allo studio prodotti emoreologicamente attivi atti a migliorare la circolazione retinica.

Segnalo :

**Ginko Biloba.** I Ginkgolidi ed il bilobalide del *Ginkgo biloba*, risultano dei potenti e selettivi inibitori del PAF (Platelet Aggregation Factor). I glicosidi ginkgoflavonici ed i biflavoni del Ginkgo svolgono azione capillaroprotettrice (vitamina P-simile), stabilizzano le membrane cellulari ed impediscono la perossidazione lipidica e la formazione di radicali liberi.

Gli effetti sulla circolazione includono il mantenimento della microcircolazione, la riduzione della viscosità del sangue, la protezione contro l'emolisi (cattura di radicali liberi), l'inibizione dell'aggregazione trombotica e l'aumento della velocità di flusso.

Gli effetti sulle pareti dei vasi includono il miglioramento del tono delle arteriole e delle venule, la regolazione dell'equilibrio trombotico (attività aggregante piastrinica e vasocostrittiva) /prostaciclina (potente vasodilatatore con attività antiaggregante piastrinica), il miglioramento della funzionalità delle pareti dei capillari e la stabilizzazione della permeabilità capillare.

**Zafferano.** Gli studi sullo Zafferano sono molto recenti ed hanno dimostrato che questo nutriente ha la capacità di proteggere il tessuto retinico sostenendone la funzionalità e influenzandone positivamente la sensibilità. Lo zafferano ha dimostrato, inoltre, la capacità di prevenire i danni da fotossidazione.

**La Curcumina,** nota per la sua attività antinfiammatoria, si è dimostrata capace di ridurre la perossidazione lipidica, minimizzando il danno alle membrane cellulari e riducendo il conseguente rischio di formazione di specie pericolose di radicali liberi. Si è dimostrata capace di proteggere le cellule dell'epitelio pigmentato retinico.

**L'acido folico, la Vitamina B6 e la Vitamina B12,** vengono sfruttati non solo per l'azione antiossidante, ma soprattutto per la capacità di ridurre la concentrazione di omocisteina, fattore che

è stato riconosciuto essere associato a danni vascolari anche sistemici e a livello di degenerazione maculare, ma non ci sono studi prospettici a riguardo.

**Il resveratrolo** (3,5,4-triidrossistilbene) è il principale polifenolo presente nel vino rosso. Riduce l'epossidazione della A2E, molecola principale della lipofuscina che, come già citato in precedenza, è la chiave per l'alterazione del DNA, che è poi l'innesco per la cascata che porta all'istaurarsi della patologia. Inoltre il resveratrolo inibisce la perossidazione dei lipidi delle proteine a bassa densità (LDL) e previene la citotossicità delle LDL ossidate.

### *Farmaci*

- Statine
- FANS

Per le **statine**, esistono dati spesso congetturali, derivati da studi epidemiologici dove però sono stati presi in considerazione molti fattori concausali con un notevole rischio di confusione nella valutazione dei risultati.

Per quanto riguarda i farmaci anti-infiammatori non steroidei (**FANS**), sebbene sia stata riscontrata una minore incidenza di DMLE nei pazienti con artrite reumatoide, non ci sono evidenze epidemiologiche forti che possano attribuire un ruolo preventivo dei FANS.

## **Esiste una terapia nutrizionale per la DMLE?**

La patogenesi della DMLE è sicuramente multifattoriale. Non si può affermare con certezza niente di più anche se oggi conosciamo già molti dei meccanismi che sono alla base di questa malattia, primo fra tutti il danno ossidativo. Numerosi studi epidemiologici basati su questionari e rilevazioni cliniche hanno evidenziato il ruolo protettivo contro questo danno di alcuni antiossidanti, vitamine, oligoelementi e dei pigmenti maculari.

Nel controllo del danno maculare legato all'età le vitamine antiossidanti A, C ed E svolgono azione protettiva; lo zinco ha un ruolo importante nel metabolismo e nei meccanismi cellulari antiossidanti; lo stesso si può dire del selenio mentre si conoscono meno le azioni del rame. I carotenoidi sono protettivi per l'area maculare e gli acidi grassi  $\omega$ -3 sono fondamentali per le loro funzioni strutturali. I soggetti con bassi livelli serici di questi micronutrienti sono in genere la categoria più a rischio per lo sviluppo di DMLE.

Gli sforzi diretti a trovare una terapia farmacologica sono molti ed altrettanti si compiono per la ricerca di una terapia nutrizionale. Numerosi studi sono stati condotti per valutare la

capacità protettiva dei livelli serici di selenio, vitamina E, vitamina C, carotenoidi ed altre sostanze.

Più che le singole sostanze, sembra avere efficacia la presenza nel siero di un **elevato** indice antiossidante, cioè di tutto il loro insieme. Una terapia basata su queste sostanze deve però avere basi razionali: alcuni di questi minerali sono tossici quando presenti in elevate quantità nel siero, di alcune vitamine conosciamo solo parzialmente gli effetti collaterali. Inoltre non è scientificamente provato in modo chiaro che una supplementazione dietetica possa realmente arrestare la DMLE.

Con una terapia nutrizionale è possibile impegnarci sicuramente per la riduzione di una parte dei fattori di rischio. Alcuni di essi sono collegati all'ambiente in cui viviamo e non sono modificabili, come le radiazioni solari (da cui però ci si può proteggere!). Uno studio condotto in Italia nel 1997 dimostra che la prevalenza di DMLE è più bassa (1.1%) quando vengono ridotti alcuni dei fattori ambientali causa di DMLE. Altri fattori per fortuna, come il fumo e la errata alimentazione, sono eliminabili totalmente.

L'alimentazione adatta agli anziani deve contenere un apporto proteico adeguato (0.6-1.0 g/Kg/die), preferire gli zuccheri complessi a quelli semplici, limitare l'assunzione di grassi saturi e colesterolo, prevedere un adeguato apporto di fibre e consentire l'introduzione di vitamine e micronutrienti nella quantità raccomandata.

Quindi appare ragionevole proporre una vita più sana o forse solo più a misura d'uomo. Un buono stato di salute si può ottenere e conservare nel tempo praticando un regolare esercizio fisico, evitando di fumare, alimentandosi in modo variato e con cibi di elevato valore nutritivo, limitando l'assunzione di alcol, dormendo a sufficienza e dedicandosi ad attività costruttive ed appaganti.

Scegliendo di affrontare così il problema può rivelarsi utile l'integrazione alimentare con vitamine, oligoelementi e sostanze con azione antiossidante e funzioni strutturali, per aumentare i fattori protettivi e diminuire quelli di rischio. Nessuno di noi crede che in questo modo si possa *guarire* la DMLE ma dobbiamo ricordare che il controllo di una malattia multifattoriale si basa sulla riduzione dell'esposizione a fattori di rischio noti.

---

## **LA TERAPIA**

La terapia delle forme neovascolari di degenerazione maculare correlata all'età ha storicamente avuto come obiettivo la demolizione dei neovasi sottoretinici (CNV), stimolando la formazione di una cicatrice fibrosa, con conseguente regressione dell'edema sottoretinico e del versamento emorragico ad esse associati.

La terapia ablativa con il laser ad argon diretto è stata negli anni '80 e '90 la metodica d'elezione delle forme neovascolari, la cui efficacia è stata confermata da uno studio multicentrico, il Macular Photocoagulation Study (MPS). Lo studio dimostrava che la terapia fotocoagulativa diretta dell'area neovascolare nelle CNV classiche, identificata per mezzo della fluorangiografia, si associava ad una minore perdita visiva a due anni rispetto alla storia naturale della malattia. La compromissione visiva a cinque anni invece era di entità sovrapponibile nei due gruppi. La neovascolarizzazione recidiva però in circa il 50-70% dei casi sul bordo della cicatrice laser rispettivamente a tre e a cinque anni .

Migliori risultati si ottenevano in caso di CNV juxta ed extrafoveali. Attualmente questa terapia non viene più impiegata, o comunque è riservata ai soli casi di neovascolarizzazione extrafoveale, dove l'area scotomatoso conseguente alla necrosi tissutale laser-mediata rimane al di fuori all'area visiva centrale.

A partire dal 2000 la terapia fotodinamica (PDT, Photo Dynamic Therapy) con verteporfina é stata introdotta come terapia di elezione soprattutto nelle forme di CNV subfoveali classiche ed in seguito anche nelle occulte. L'analisi a due anni ha dimostrato che la percentuale di pazienti che vanno incontro a grave perdita visiva è minore rispetto al gruppo controllo trattato con placebo (47% versus 62%). Risultati analoghi erano stati ottenuti per le forme di neovascolarizzazione occulta, mentre la PDT sembrava non essere efficace nelle lesioni minimamente classiche, nelle quali la componente classica occupa meno del 50% dell'intera area di lesione; una successiva ulteriore analisi dei risultati degli studi VIP e lo studio dedicato alla CNV occulta ha dimostrato invece l'inefficacia terapeutica della PDT che quindi in Europa ha perso questa indicazione terapeutica.

A partire dal 2004 la ricerca di strategie terapeutiche efficaci per le forme neovascolari si è concentrata verso nuovi modelli terapeutici, mirati a meccanismi patogenetici più raffinati: le terapie anti-VEGF.

Il VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) è stato infatti riconosciuto come il principale fattore neoangiogenico, protagonista principale delle neovascolarizzazioni sia sottoretiniche (DMLE, miopia patologica, uveite...) che retiniche (retinopatia diabetica, occlusione venosa retinica, retinopatia del prematuro...). Inoltre il VEGF determina un'intensa azione vasodilatatoria e proedemigena, 50.000 volte maggiore dell'istamina, ed è così responsabile della essudazione intra e sottoretinica associata ai neovasi. L'inibizione farmacologica del VEGF va a colpire, per la prima volta, uno dei meccanismi alla base della CNV nella DMLE neovascolare rappresentando, attualmente, la forma più avanzata ed efficace di trattamento della patologia. Pertanto sono stati sintetizzati anticorpi monoclonali specifici per il VEGF che hanno dimostrato, anche in studi clinici di fase III, di essere in grado di contrastare la crescita neovascolare e preservare la capacità visiva

rispetto al gruppo placebo.

## **LA ANGIOGENESI**

L'angiogenesi rappresenta un ciclo di processi vitali che porta alla neoformazione di vasi sanguigni anomali a partire da quelli già pre-esistenti come una tappa di fondamentale importanza in molti processi sia fisiologici come la normale crescita e differenziazione di un tessuto nell' embriogenesi e nello sviluppo fetale, che patologici nella riparazione di un danno tissutale e nel processo di guarigione cicatriziale delle ferite. Il *core* della complessa biologia cellulare dell'angiogenesi è custodito nella cellula endoteliale che prolifera e si differenzia sotto l'azione regolatoria dal VEGF che è il principale induttore diretto dell'angiogenesi insieme ad altri co-fattori di crescita solubili alcuni dei quali hanno effetti biologici ancora poco chiari.

### **Fasi dell'angiogenesi**

L'angiogenesi porta alla formazione di un neovascolo per gemmazione da un capillare oppure da una vena post-capillare attraverso un programma di induzione angiogenica ben codificato che avviene attraverso 4 fasi.

- 1- Destabilizzazione dei vasi preesistenti, perdita delle connessioni tra le cellule endoteliali, aumento della permeabilità vascolare, edema, stroma pro-angiogenico.
- 2- Migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali verso l'area selettiva di tessuto dove è necessaria la creazione di una rete neovascolare anarchica. In questa fase la secrezione di enzimi proteolitici (metallo-proteasi, serin-proteasi) degrada la matrice extracellulare e facilita l'invasione e la migrazione delle cellule endoteliali.
- 3- Differenziazione e stabilizzazione delle cellule endoteliali con arresto della proliferazione cellulare.
- 4- Maturazione di un vaso stabile con formazione del lume, dopo chemiotassi di cellule di sostegno come periciti e di fibro-cellule muscolari lisce. Creazione di anastomosi tra capillari, rimaneggiamenti vasali (decorso, calibro, scomparsa di capillari). La maturazione del vaso avviene tramite molecole stabilizzatrici ad effetto anti-proliferativo come il TGF- $\beta$ 1 e  $\beta$ 2 che porta alla deposizione di tessuto connettivale con fibrosi disorganizzata.



## Angiogenesi fisiologica e Angiogenesi patologica

L'angiogenesi può avvenire in condizioni sia fisiologiche che patologiche. L'angiogenesi fisiologica, mediata dal VEGF, è un fenomeno naturale che regola la proliferazione, la rigenerazione e fenestrazione dell'endotelio vascolare; essa avviene durante lo sviluppo embrionale e fetale, nella vita adulta dove nelle donne è attiva durante l'ovulazione e la formazione del corpo luteo, e nel processo di cicatrizzazione delle ferite in cui è fondamentale il ruolo sia VEGF che del FGF-2. L'angiogenesi patologica invece comporta la crescita incontrollata di microvasi in differenti tessuti affetti da malattia (tumori, flogosi cronica, psoriasi, arteriosclerosi, cirrosi, vasculopatie retiniche come la microangiopatia diabetica, la retinopatia del pretermine, le occlusioni venose retiniche ischemiche, le degenerazioni maculari essudative).

## Angiogenesi patologica in oftalmologia

La comunità scientifica mondiale ha unanimamente accettato il ruolo fondamentale dell'ipossia nello *starting* dell'angiogenesi patologica che si verifica nelle malattie retino-vascolari associate a non perfusione capillare ed ischemia.

Nel 1948, grazie alla geniale intuizione di Michelson, fu proposta per la prima volta la possibilità che un fattore diffusibile rilasciato da aree retiniche ischemiche potesse essere alla base dello sviluppo di neovascolarizzazioni intraoculari.

Quasi 50 anni dopo, la ricerca clinica di laboratorio ha condotto all'identificazione di numerosi fattori correlati al controllo dell'angiogenesi (D'Amore 1994, Casey e Li 1997) che è *un processo multistep controllato dall'equilibrio dinamico tra fattori endogeni positivi pro-angiogenici e fattori endogeni negativi anti-angiogenici*. La tabella 1 riassume i fattori endogeni che stimolano o inibiscono il processo dell'angiogenesi.

<b>Tabella 1.</b> Fattori endogeni angiogenici ed anti-angiogenici	
Pro-angiogenici	Inibitori dell'angiogenesi
VEGF	PEDF
FGF-1 e 2	TGF- $\beta$
Angiopoietina-1	Angiostatina
TGF- $\alpha$	Endostatina
HGF	TSP-1

CTGF	TIMP
PDGF	
TNF- $\alpha$	
IL-8	

I fattori pro-angiogenici includono una serie di sostanze ben studiate come: il *VEGF-A*, il *FGF*, le *angiopoietine*, il *transforming growth factor alpha* (TGF-alfa), l'*hepatocyte growth factor* (HGF), il *connective tissue growth factor* (CTGF), *platelet derived-growth factor* (PDGF), il *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), e l'*interleuchina-8* (IL-8).

### **Il VEGF-A è il principale modulatore dell'angiogenesi.**

I fattori anti-angiogenici includono il *pigment epithelium-derived growth factor* (PEDF), il *transforming growth factor beta* (TGF-beta), l'*angiostatina*, l'*endostatina*, *trombospondina* (*TSP-1*), (Chader 2001, Talks e Herreris 2000, Carmeliet a Jain 2000). Nel momento in cui l'innesco di un processo neovascolare è sufficiente a far fronte alla domanda locale di ossigeno e micronutrienti, i fattori angiogenici si trovano in uno stato di down-regulation e la concentrazione locale di inibitori dell'angiogenesi aumenta.

### **Fattori angiogenici per induzione diretta: Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

Il VEGF, conosciuto anche come VEGF-A ha un ruolo fondamentale nella controllo dell'angiogenesi fisiologica e patologica. Inizialmente fu scoperto come fattore di permeabilità vascolare, ma studi successivi condotti soprattutto da *Ferrara et al.* nei laboratori di biologia molecolare della Genentech (CA, USA) hanno sottolineato il stimolo angiogenico come fattore mitogeno specifico per le cellule endoteliali.

Dal punto di vista biochimico, e' una proteina glicosilata dimerica a basso peso molecolare (36-46 KD). Nell'uomo sono state isolate diverse isoforme di VEGF, rispettivamente di 121, 165, 189, e 206 amminoacidi. La specie molecolare principale che stimola la crescita della neovascolarizzazione oculare patologica retinica e corioideale è VEGF<sub>165</sub> che si presenta come una glicoproteina omodimerica basica con elevata affinità per l'eparina.

Il VEGF è espresso in diversi tessuti come quello cerebrale, retinico, epatico, e renale, ed è stato ritrovato anche nell'ovaio durante la formazione del corpo luteo, nell'utero durante la crescita dell'endometrio e nella fase proliferativa della cicatrizzazione e riparazione di una ferita.

Nella retina, studi in vitro hanno dimostrato che il VEGF può essere secreto da diverse tipi di cellule retiniche come: cellule dell'EPR, periciti, astrociti, cellule di Muller e cellule endoteliali.

Sono stati anche identificati 4 geni strutturalmente correlati a VEGF i cui prodotti sono conosciuti come PlGF (placental growth factor), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e VEGF-E. Il VEGF-A e il VEGF-E (Mayer et al. 1999) sono considerati potenti fattori angiogenici; in particolare il VEGF-A determina un'aumento della permeabilità vascolare e angiogenesi. Studi in vitro hanno recentemente dimostrato che le cellule dell'EPR secernono il VEGF-A.

Il VEGF-B (Olofsson et al. 1996) è coinvolto nella progressione dei tumori non angiogenici; il VEGF-C e il VEGF-D sono oggetto di studio per il loro ruolo nella angiogenesi e nella linfoangiogenesi.

### **Fattori che aumentano l'espressione del VEGF**

Studi su colture cellulari hanno evidenziato che l'espressione del VEGF è accresciuta essenzialmente nelle seguenti condizioni: 1) ipossia e 2) ischemia. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che ampie aree di ischemia retinica producono una proteina di trascrizione nota come fattore di induzione dell'ipossia (HIF-1, hypoxia inducible factor 1, sub-unità  $\alpha$  e  $\beta$ ) che stimola una up-regulation della secrezione del VEGF-A.

### **Effetti del VEGF**

Il VEGF stimola le cellule endoteliali a degradare la loro membrana basale e migrare con concomitante rilascio di MMPs e di integrine . Il VEGF pertanto agisce come propulsore angiogenico naturale capace di:

- stimolare la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali
- formare tubuli endoteliali
- provocare vasodilatazione
- inibire l'apoptosi
- mantenere uno stato di sopravvivenza neovascolare
- neuroprotezione

Altri fattori che inducono l'espressione di VEGF sono:

- il TGF-a, il TGF-b
- l'EGF (epidermal growth factor)
- fattori infiammatori quali interleuchine e prostaglangine
- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- l'attivazione delle protein- Kinase A e C

## **I recettori del VEGF**

Il VEGF umano ha una forte affinità di legame con 3 classi di recettori della famiglia delle tirosin-kinasi (**Tabella 2**) identificati sulle membrane delle cellule endoteliali, il cui legame condiziona la cascata pro-angiogenica.

- **VEGFR-1 (Flt-1** o *fms*-like tyrosine kinase), recettore con maggiore affinità espresso sui periciti e sulle fibrocellule muscolari lisce endoteliali.
- **VEGFR-2 (Flk-1/KDR** o fetal liver kinase), recettore identificato sulle cellule endoteliali, tumorali e sui monociti; in condizioni sperimentali ha elevate funzioni di mediazione del segnale funzionale del VEGF sulle cellule endoteliali in vitro e sull'angiogenesi in vivo. Il VEGFR-2 ha un ruolo distintivo nell'attivazione della via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3)/Akt, identificata come segnale di trasduzione cruciale responsabile del processo che porta alla sopravvivenza della proliferazione delle cellule endoteliali indotta da VEGF-A (Thakker et al. 1999; Gerber et al. 1998a).
- **VEGFR-3** (*fms*-like tyrosine kinase – 4 o **Flt-4**): è espresso principalmente sull'endotelio venoso ed è comunque coinvolto, anche se in misura minore, nell'angiogenesi.

I recettori VEGFRs sono simili dal punto di vista strutturale e sono distribuiti:

- nella *vascolarizzazione retinica*
- negli *elementi neuronali*
- nell' *endotelio della coriocapillare* a contatto con l'epitelio pigmentato

(Blaauwgeers et al. (1999))

<b>VEGFR-1</b>	<input type="checkbox"/> VEGF-A, <input type="checkbox"/> VEGF-B, <input type="checkbox"/> PlGF
<b>VEGFR-2</b>	<input type="checkbox"/> VEGF-A, <input type="checkbox"/> VEGF-E, <input type="checkbox"/> VEGF-C, <input type="checkbox"/> VEGF-D
<b>VEGFR-3</b>	<input type="checkbox"/> VEGF-C, <input type="checkbox"/> VEGF-D

Questi recettori sono organizzati in 3 domini: 1) una regione extracellulare formata da 7 domini; 2) una regione transmembrana; e 3) una intracellulare responsabile dell'attività tirosin-kinasica. L'interazione con entrambi i recettori è fondamentale per esprimere lo spettro completo di risposte biologiche attivate dal VEGF, i cui effetti biologici dipendono dal tipo di recettore con il quale interagisce.

L'interazione del VEGF-A con il **VEGFR-2** o **Flk-2** è fondamentale per mediare l'azione angiogenica ed è seguita da **proliferazione delle cellule endoteliali**, mentre nessun effetto mitogeno scaturisce dal linkage del VEGF con Flt-1 che invece sembra determinare una migrazione di periciti e fibrocellule muscolari lisce necessari per l'assemblaggio e la maturazione di un neovascolo stabile.

### **Il VEGF nelle patologie oculari**

Gli studi compiuti nell'ultimo decennio hanno portato ad una migliore comprensione del ruolo fondamentale che ha il VEGF-A nello sviluppo dell'angiogenesi patologica associata con alcune malattie retiniche caratterizzate da neovascolarizzazione intraoculare e nella patogenesi dell'iperpermeabilità endoteliale associata con l'accumulo di fluido intra e sottoretinico tipico delle malattie vascolari retiniche caratterizzate da edema ed essudazione che spesso interessano la regione maculare e comportano una riduzione globale delle funzioni visive centrali. Le retinopatie ischemiche e quelle essudative generalmente condividono diversi patterns clinici ed angiografici come essudati, rarefazione della rete capillare retinica tipica delle aree ischemiche di non perfusione, dilatazioni microaneurismatiche, teleangiectasie microvascolari, neovascolarizzazione retinica e/o del disco ottico, emorragie retiniche e/o endovitreali, vasi retinici iperpermeabili con essudazione e precipitati lipidici intraretinici, neovascolarizzazione del segmento anteriore.

Tuttavia, è anche vero che ci sono alcuni effetti del VEGF ancora poco conosciuti e correlati all'attività non vascolare di questa molecola come per esempio le interazioni biologiche cellulari a livello dei neuroni retinici e delle connessioni sinaptiche inter-fotorecettoriali che sono tutt'oggi oggetto di studio nell'ambito di programmi di ricerca clinica applicata alla biologia molecolare di laboratorio.

### **Angiogenesi per induzione indiretta: Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) e chemiotassi di cellule infiammatorie**

La risposta pro-infiammatoria indotta dalla crescita neovascolare comporta anche la migrazione chemiotattica di macrofagi che secernono il Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-  $\alpha$ ), una citochina che in vivo induce l'angiogenesi attraverso un aumento dei recettori del VEGF (VEGFR-2) sulla membrana endoteliale che rende la cellula ancora più sensibile all'azione del VEGF-A; inoltre è un potente attivatore della produzione di PDGF e di FGF.

I macrofagi hanno un ruolo importante nella modulazione dell'angiogenesi in fase regressiva dove attraverso l'attivazione di fibroblasti che sintetizzano collagene e la loro differenziazione in miofibroblasti (TGF  $\beta$ , PDGF), e la secrezione di inibitori delle MMP tessutali possono bloccare la formazione dei neovasi portandoli allo stadio inattivo con diversa matrice fibrotica.

La riparazione del tessuto retinico in risposta all'angiogenesi può coinvolgere diversi tipi di cellule (fibroblasti, macrofagi, cellule endoteliali, granulociti neutrofilari, mastociti, astrociti) proteine della matrice extracellulare, proteine plasmatiche e fattori solubili di crescita (diverse citochine e proteasi). Le citochine sono i direttori d'orchestra del processo di riparazione. Per comprendere i meccanismi di riparazione che avvengono nella retina è necessario avere la consapevolezza che alla stregua di quanto succede nella riparazione delle ferite, dopo il danno la prima fase riparativa consiste nella coagulazione plasmatica attivata attraverso il pathway estrinseco che porta alla formazione di una cicatrice vascolarizzata con presenza di fibroblasti e di tessuto fibroso di diversa densità. Quello che succede nella retina maculare in corso di un stimolo angiogenico che porta alla neovascolarizzazione coroideale o retinica evolve verso una risposta di riparazione tessutale che produce generalmente una cicatrice fibrotica intraretinica che in relazione all'intensità dei fenomeni di rigenerazione fibrosa può compromettere le funzioni visive centrali dell'area maculare. Tale processo di riparazione che è accompagnato da una risposta fibrotica più o meno intensa risulta in una riduzione della visione per la presenza di lamine di tessuto ricco di fibrille collagene davanti allo strato dei fotorecettori retinici in sede maculare centrale.

In quest'ultimo decennio abbiamo assistito all'introduzione di trattamenti rivoluzionari molto

selettivi nel trattamento della CNV subfoveale soprattutto secondaria alla DMLE e alla miopia patologica nel tentativo di obliterare mediante la terapia fotodinamica i neovasi patologici con il minimo danno alla retina neuro sensoriale.

Tuttavia uno dei principali obiettivi delle sperimentazioni cliniche è quello di perfezionare la selettività dello shutdown della neovascolarizzazione patologica attraverso meccanismi di inibizione angiogenica che, modulando la regressione dei vasi neoformati, minimizzano la risposta fibrotica e migliorano la ripresa funzionale. Pertanto la conoscenza sulla formazione dei neovasi e le relazioni intercorrenti tra il processo angiogenico e gli altri caratterizzanti la risposta della retina maculare al danno tessutale costituiranno le basi razionali per disegnare i nuovi approcci al trattamento farmacologico anti-angiogenico moderno della neovascolarizzazione intraoculare.

### **Famaci anti VEGF oculari**

Le molecole attualmente impiegate a scopo antiangiogenico somministrate per via intravitreale sono il pegaptanib, il ranibizumab, l'aflibercept ed il bevacizumab.

Il Pegaptanib(Macugen®) sodico è un aptamero di acido ribonucleico peghilato prodotto per bloccare in modo selettivo l'isoforma VEGF<sub>165</sub> senza interessare la altre isoforme, composto da oligonucleotidi (28-nucleotide RNA) sintetici con proprietà simili agli anticorpi, In tal modo inibisce l'interazione del VEGF con i recettori presenti sulle cellule endoteliali, impedendo gli effetti angiogenici e l'aumento di permeabilità vasale, senza tuttavia bloccare gli effetti fisiologici del VEGF nell'occhio come in altri distretti. Gli aptameri inoltre non sono immunogeni.

L'inibizione selettiva negli animali trattati con pegaptanib ha dimostrato la stessa efficacia di un pan-VEGF nel sopprimere la neovascolarizzazione patologica; tuttavia pegaptanib non ha avuto effetti sulla vascolarizzazione normale, contrariamente al pan-VEGF .

Le pubblicazioni relative allo studio VISION dimostrano la capacità di pegaptanib non solo di prevenire la perdita di vista, ma anche di stabilizzare/migliorare l'acuità visiva. Esse dimostrano ad un anno che il 70% circa dei pazienti che hanno ricevuto pegaptanib perdono meno di 15 lettere di AV, contro il 55% dei pazienti del gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Alla 54<sup>a</sup> settimana, la stabilizzazione o il miglioramento dell'AV si è verificata nel 33% dei pazienti in trattamento con pegaptanib 0,3 mg rispetto al 23% del gruppo di controllo ( $p < 0,005$ ); il miglioramento dell'acuità visiva di almeno 3 linee ( $\geq 15$  lettere) nel 6% dei pazienti rispetto al 2% del gruppo di controllo ( $p < 0,05$ ); la perdita grave della vista, ( $\geq 30$  lettere si è verificata nel doppio dei pazienti del gruppo di controllo rispetto al gruppo pegaptanib 0.3 mg (22% vs. 10%,  $p < 0,001$ ).

Ai risultati visivi si associa una riduzione della crescita della dimensione totale della lesione

neovascolare in fluorangiografia. Il Pegaptanib ha evidenziato un beneficio indipendentemente dal sottotipo di lesione di base, dalla dimensione della lesione e dall'acuità visiva, come anche dall'età. Il beneficio del trattamento con pegaptanib si è mantenuto anche nel secondo anno di trattamento. La percentuale di pazienti che ha ottenuto un miglioramento della vista è aumentata nel secondo anno dello studio rispetto al primo anno (10% vs. 6%). Inoltre, un minor numero di pazienti trattati continuativamente con pegaptanib è progredito verso la cecità legale (VA < 20/200) rispetto a quelli trattati con la usual care, rispettivamente il 35% vs. il 55%.

Il Ranibizumab (Lucentis®) è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante capace di legarsi a tutte le cinque isoforme umane del VEGF. E' stato sviluppato da un precursore di anticorpo monoclonale murinico anti-VEGF da cui è derivato anche il bevacizumab.

La FDA (Food and Drug Administration) americana ha autorizzato l'utilizzo di ranibizumab in tutti i tipi di lesione da DMLE essudativa negli USA dal mese di luglio 2006. L'EMA ha concesso l'autorizzazione in Europa dal gennaio 2007.

Il Ranibizumab esercita l'attività inibitrice del VEGF legandosi al receptor-binding domain comune a tutte le isoforme di VEGF-A impedendo l'interazione tra VEGF-A e i suoi recettori presenti sulle cellule endoteliali .

Numerosi studi clinici randomizzati hanno valutato prima l'efficacia terapeutica, poi protocolli terapeutici differenti in monoterapia o in associazione con la terapia fotodinamica. Lo studio MARINA di fase III, dimostra che la somministrazione mensile di ranibizumab il 90-95% circa di pazienti trattati hanno perso meno di 15 lettere (<3 linee) in 12 e 24 mesi rispetto alla visita iniziale., in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo (p<0,001). L'acuità visiva migliora di 15 o più lettere rispetto alla visita iniziale a 12 e a 24 mesi nel 30% circa dei pazienti contro il 5% dei pazienti che hanno ricevuto una finta iniezione (p<0,001). Lo studio ANCHOR ha mostrato che a 12 mesi di trattamento il 95% circa dei pazienti trattati con Lucentis perde meno di 15 lettere rispetto al 64% dei pazienti trattati con Visudyne (p<0,001) (13). Il 37% circa dei pazienti trattati ha migliorato l'acuità visiva di 15 o più lettere rispetto al 6% del gruppo di controllo con Visudyne (p<0,001).

Lo studio PrONTO introduce il concetto di trattamento a richiesta dopo la "dose di carico" di tre iniezioni mensili consecutive, protocollo terapeutico oggi più seguito rispetto alla modalità di somministrazione mensile continua; questo protocollo risulta efficace in circa il 60% dei pazienti, e prevede che il trattamento su richiesta risponda alle necessità cliniche dettate da riattivazione della neovascolarizzazione indicata da riduzione del visus, incremento dell'essudazione intra o sottoretinica (maggiore di 100 micron rispetto al controllo precedente) e/o nuove emorragie intra o sottoretiniche.

L'Aflibercept (Eylea®) ha una azione da un lato simile agli altri anti VEGF inattivando e legandosi



al VEGF-A dall'altro si lega anche al VEGF-B e al fattore di crescita placentare.

Gli studi VIEW1 e VIEW 2 hanno dimostrato come l'Aflibercept abbia una efficacia a uno e due anni simile al ranibizumab con percentuali simili di miglioramenti. Lo studio CLEAR ha invece evidenziato come il risultato visivo tra ranibizumab con una iniezione ogni mese e Aflibercept invece ogni due mesi fosse sovrapponibile.

Infine riguardo agli eventi avversi i due gruppi erano simili.

Nello studio nordamericano VIEW 1, il 96% dei pazienti curati con VEGF Trap-Eye 0.5mg a somministrazione mensile, il 95% di quelli curati con VEGF Trap-Eye 2mg mensili e il 95% dei pazienti curati con VEGF Trap-Eye 2mg ogni due mesi, ha mostrato il mantenimento della acuità visiva rispetto al 94% dei pazienti in cura con ranibizumab 0,5mg con dosaggio mensile.

Nello studio internazionale VIEW 2, il 96% dei pazienti curati con VEGF Trap-Eye 0.5 mg a somministrazione mensile, il 96% di quelli curati con VEGF Trap-Eye 2mg a somministrazione mensile e il 96% dei pazienti curati con VEGF Trap-Eye 2 mg somministrato ogni 2 mesi, ha mostrato un mantenimento dell'acuità visiva rispetto al 94% dei pazienti in cura con ranibizumab 0,5mg con dosaggio mensile. L'acuità visiva è stata misurata come punteggio basato sul numero totale di lettere lette correttamente sulla tabella ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), una tabella standard usata per misurare l'acuità visiva, in un periodo di 52 settimane. Il mantenimento dell'acuità visiva è stato definito come perdita inferiore a 3 righe (per un equivalente di 15 lettere) sulla tabella ETDRS.

Il Bevacizumab(Avastin®) è un anticorpo monoclonale umanizzato. E' il primo farmaco anti-VEGF prodotto come terapia endovenosa per la oncologia. Attualmente il farmaco è approvato, in associazione con chemioterapia standard, per il trattamento del cancro colo-rettale metastatico e del carcinoma mammario metastatico.

Il meccanismo di azione del bevacizumab è analogo a quello del ranibizumab, mediante legame al recettore di tutte le isoforme di VEGF-A ed inibizione del legame tra VEGF-A ed i suoi recettori presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. Anche il bevacizumab è quindi utilizzato per il trattamento della DMLE essudativa e per le altre forme di neovascolarizzazione intraoculare (retinopatia diabetica, occlusione venosa retinica). Nonostante non vi siano studi clinici controllati ed una specifica approvazione per le patologie oculari, dal 2005 viene fatto largo uso di bevacizumab in oftalmologia in tutto il mondo nonostante sia off-label, soprattutto per il basso costo del farmaco rispetto alle altre due molecole e per la sua iniziale maggiore disponibilità sul mercato.

La terapia con farmaci anti-VEGF ha dimostrato la sua efficacia nel prevenire la perdita visiva, rispetto alla storia naturale e alla sola terapia fotodinamica, sia nelle forme di neovascolarizzazione occulta che in quelle classiche legate alla DMLE, così come dimostrato da studi clinici

randomizzati a due anni. Ulteriori conferme di efficacia vengono dallo studio che confronta l'efficacia della sola PDT con l'associazione PDT-antiVEGF (studio FOCUS): quest'ultima sembra prevenire la riduzione visiva nel 90% circa dei casi a fronte del 68% dei casi trattati con sola PDT.

### **Nuove Terapie**

**Sirolimus.** E' ben conosciuto come rapamicina e già utilizzato in medicina nella prevenzione dei rigetti d'organo, prevenzione della restenosi coronariche e nel trattamento del carcinoma renale. E' efficace in oncologia come inibitore della mTOR una chinasi che occupa un punto chiave nei meccanismi di molte sequenze cellulari. Come inibitore di tali meccanismi l'mTOR inibisce l'infiammazione, l'angiogenesi e l'iperpermeabilità. In particolare blocca il fattore 1 alfa una proteina che attiva i fenomeni dell'angiogenesi stimolando la produzione di VEGF. La formulazione del Sirolimus (Macusight) per via oculare prevede una somministrazione per via sottocongiuntivale (come un farmaco slow release) o intravitreale da solo o in combinazione.

**Radiazioni.** Scopo della terapia radiante è inibire la proliferazione e stabilizzare le cellule endoteliali, i fibroblasti e altre cellule infiammatorie. Le radiazioni inducono delle rotture della catena del DNA all'interno dei nuclei cellulari. Il risultato di questa alterazione cromosomiale è l'impossibilità della replicazione e divisione delle cellule. Beta radiazioni a bassa dosi inibiscono la fibrosi, l'infiammazione e le reazioni infiammatorie. Già in passato sono state utilizzate con scarso successo, ma attualmente vengono proposte in modi diversi: brachiterapia epimaculare con stronzio-90 (NeoVista) e raggi x con IRay system (Oraya ther). Neovista ha sviluppato un applicatore che permette una singola dose di 24Gy per un periodo da 2 a 4 minuti dopo vitrectomia minimizzando il danno a livello retinico. Il sistema IRay utilizza un sistema robotico di posizionamento ed un sistema di stabilizzazione dell'occhio usando radiazioni x o gamma sono fotoni ad alta energia e penetrano profondamente nei tessuti.

Lo studio CABERNET consiste nel valutare le beta radiazioni associate a IV di Lucentis contro Lucentis in monoterapia, sia nel migliorare l'efficacia della cura sia nel diminuire il numero di ritrattamenti.

L'utilizzo di sistemi di emissione targeted indirizzate sulla macula e che risparmiano i tessuti adiacenti permettono di diminuire il pericolo di una retinopatia da radiazioni che rappresenta la complicanza più temibile di irradiazioni ampie e non focalizzate.

- **SiRNA.** Oggi è noto che gli RNA a doppio filamento introdotti nelle cellule vengono riconosciuti da un enzima specifico e tagliati in piccoli frammenti, definiti *small interfering RNA* (siRNA). Gli siRNA così prodotti agiscono da regolatori dell'espressione genica.

Acronimo per small interfering RNA, è una classe di molecole a doppia catena di RNA che interferisce con l'espressione di geni specifici attraverso il processo di interferenza con il RNA. E' una molecole di 19 nucleotidi di lunghezza, che inibisce in particolare il gene deputato all'induzione dell'ipossia (gene RTP801).Il tutto attraverso la mediazione dell'mTOR. I primi studi indicano una efficacia di tale terapia intravitreale con una bioattività presente nel senso di una stabilizzazione nel 90% dei casi ed un miglioramento nell'11% dei pazienti. IL Bevasiranib (Cand 5) in mono terapia o con Lucentis (COBALT e CARBON study) appare come il primo siRNA studiato e in corso di validazione

Anti VEGf e anti PDGF. Scopo della combinazione è effettuare un rimodellamento vascolare dopo terapia cosa che non avviene dopo anti VEGF. Il fattore di crescita indotto dalle piastrine (PDGF) è una proteina che regola la crescita cellulare ed è coinvolto anche nel processo di angiogenesi. Un aptamero anti PDGF (E10030, Ophthotech) viene utilizzato per ora in una fase 1 in combo terapia con Lucentis dà effetti incoraggianti ma come per tutti gli studi in sperimentazione dobbiamo attendere risultati più conclusivi.

Numerosi sono gli studi ongoing:

- Inibitori del recettore della tirosin chinasi come Vatalanib/PTK 787 e Imatinib mesylate
- Antagonisti delle integrine come la Squalamina, il Vitaxin e Cilengitide e Volociximab (M200)
- POT-4 che è un piccolo peptide ciclico sintetico che si lega alla componente C3 del complemento
- Terapie topiche TG100801 ,801 kinase inhibitor (TargeGen), ATG2 (Mecamylamine) (CoMentis), OC-10X (Ocucure), OT-551 (Othera), Pazopanib (Glaxo-Smith-Kline)
- Impianti intraoculari, biodegradabili (Ozurdex, Medidur) e non biodegradabili (Retisert, Vitrasert). L'Ozurdex, impianto di desametasone, ha appena ottenuto la certificazione dell'FDA e si prevede un suo utilizzo sistematico, anche se per ora limitato agli edemi maculari refrattari, sin dal prossimo futuro. Infatti sono stati minimizzati gli effetti collaterali negativi che appaiono al momento ridotti e inferiori agli altri farmaci. Il vitrasert, gangliclovir intravitale per la retinite da citomegalovirus. Il retisert, impianto di fluocinolone intravitreale, riporta complicanze elevate come glaucoma del 30 %, e cataratta nel 75%.

- Tecnologia a cellule incapsulate. Capsula di 6 mm iniettata nell'occhio contenente *ARPE-19 EPR* che produce una proteina chiamata Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) (Neurotech). La proteina tende a conservare integri ed efficienti i fotorecettori, preservando la visione. In studio nella degenerazione maculare atrofica.
- Microsfere PKC 412. Farmaco disperso in una matrice polimerica di acido polilattico e poliglicolico, anche sottocongiuntivale.
- Ionofresi transclerale Tecnica innovativa e non-invasiva che impiega una debole corrente elettrica per diffondere molecole attraverso la sclera nella coroide, retina e vitreo. La variazione del campo elettrico permette di determinare in modo preciso la dose del farmaco che deve essere rilasciata.

### **La riabilitazione e gli ausili ottici**

La degenerazione maculare anche se evoluta non porta mai alla cecità assoluta ma comunque crea una notevole difficoltà soprattutto per la lettura. Oggi però è spesso possibile aiutare il paziente fornendogli quel supporto tecnologico, come occhiali, lenti particolari, binocoli, televisori ingrandenti, scanner parlanti, che possono permettere di leggere in modo autonomo.

---