

Imaging, diagnostica  
e terapia delle  
patologie retiniche

e-fad  
educational training

# Clinica e terapia delle malattie retiniche



Direttore Scientifico  
*Alfredo Pece*

## Capitolo

# Genetica

## LA GENETICA



Cosa sta succedendo nell'ambito della diagnostica e della terapia farmacologica oggi?

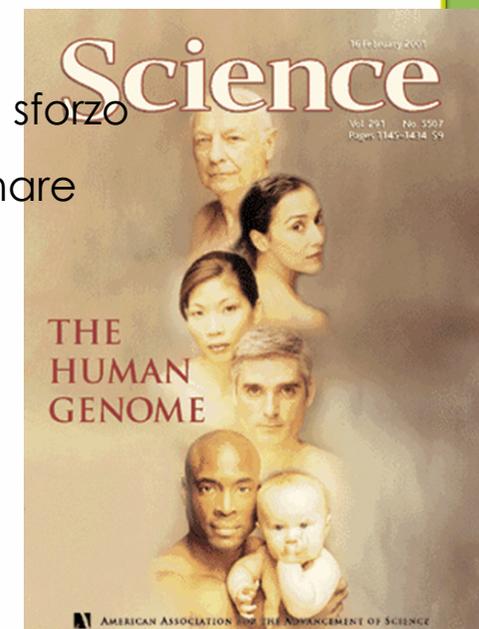
### Scoperta di geni responsabili di numerose malattie

Catalizzatore di questa innovazione è stato il

### PROGETTO GENOMA UMANO

Grazie al quale si è deciso di dare vita ad un grande sforzo collaborativo su scala internazionale e di determinare l'intera sequenza del genoma umano.

**Dal 2001 il Genoma Umano è completamente sequenziato**

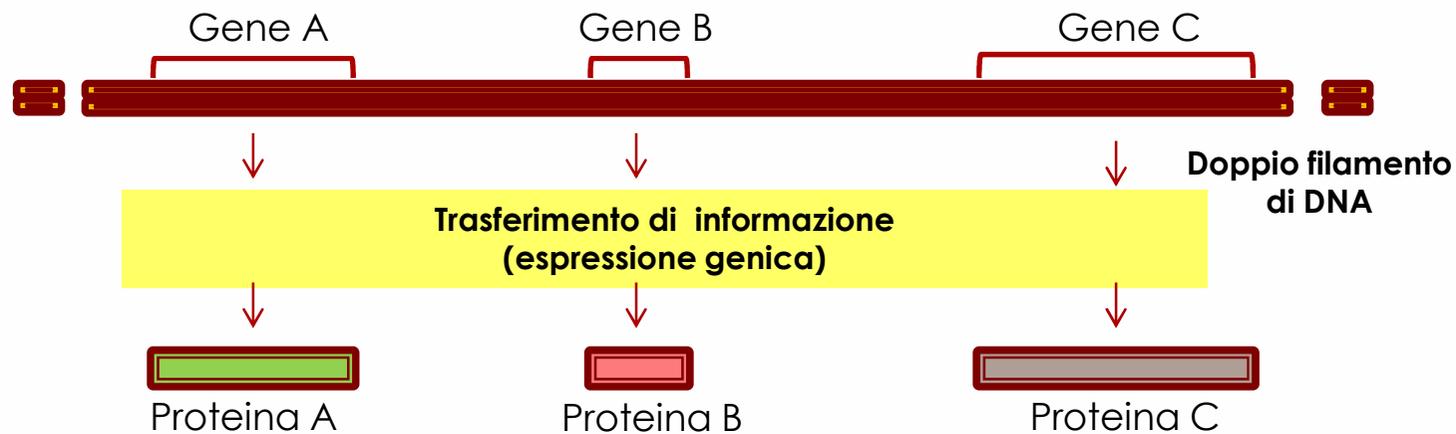
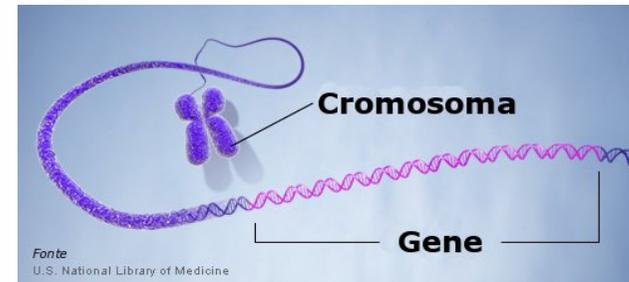


## GENI E CROMOSOMI

Il genoma umano è costituito  
da 23 coppie di **CROMOSOMI**.

Ogni cromosoma è costituito da **una successione lineare di geni** intervallata da  
sequenze non codificanti.

**Un GENE è un segmento di DNA che viene “letto” per produrre proteine.**



## Mutazioni e Polimorfismi

L'espressione delle informazioni contenute nel DNA avviene in 2 stadi:

**-Trascrizione: il DNA viene trascritto in mRNA**

**-Traduzione: l'mRNA è tradotto per produrre la proteina associata**

Ogni cromosoma è costituito da **una successione lineare di geni** intervallata da sequenze non codificanti.

**DNA → RNA → PROTEINA**

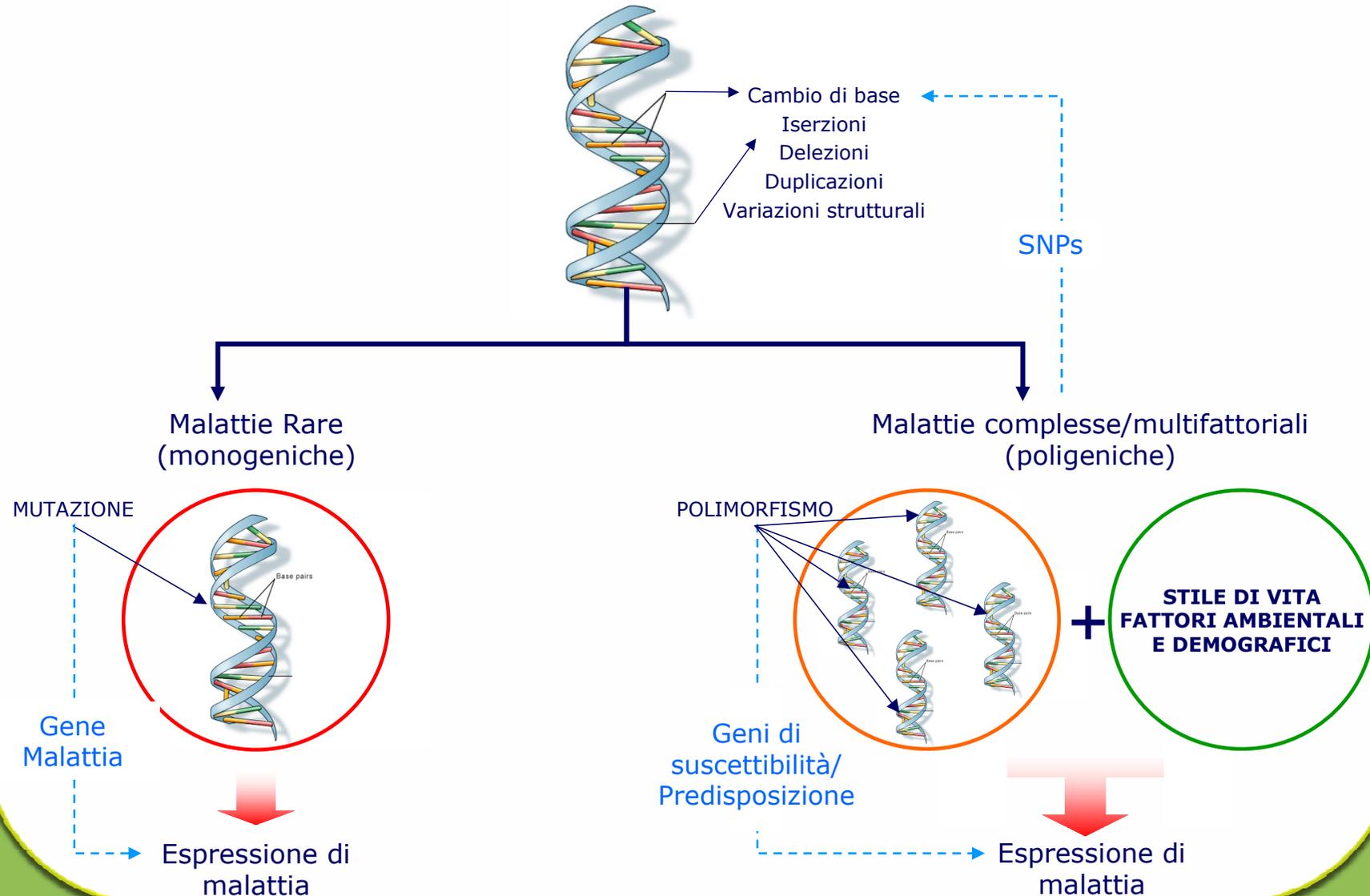
### **MUTAZIONE VS POLIMORFISMO**

Variazioni nella sequenza dei geni che si distinguono per frequenza nella popolazione e per le loro conseguenze funzionali

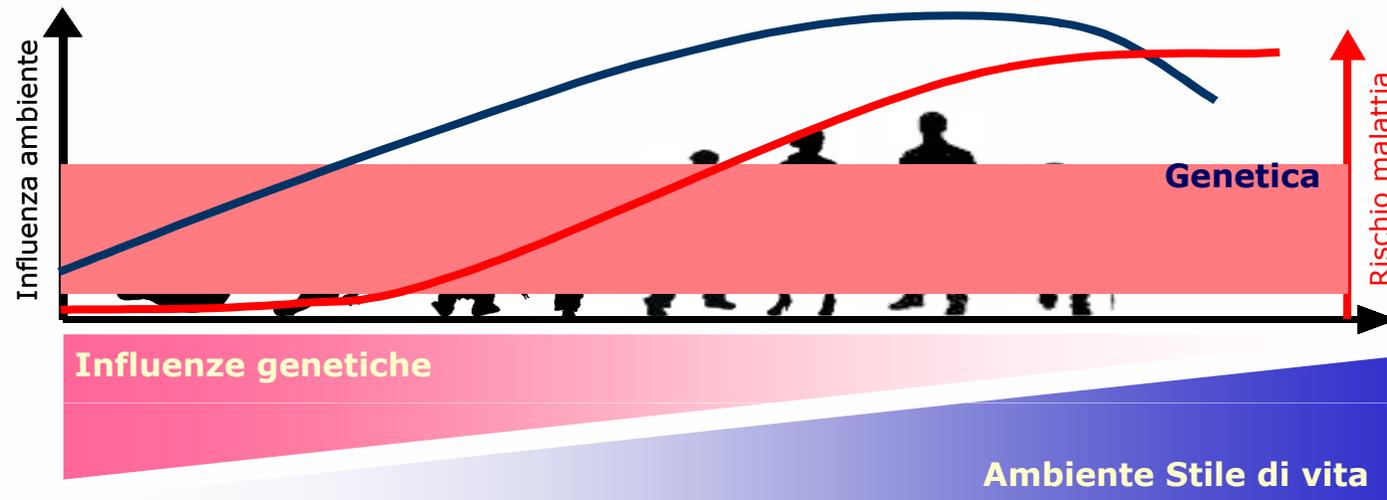
**MUTAZIONE:** presente in meno dell' 1% della popolazione, la sua presenza provoca una alterazione patologica delle funzione proteica.

**POLIMORFISMO** (SNP: single nucleotide polimorfism): presente in più dell' 1% della popolazione, la sua presenza caratterizza la funzione proteica, senza per questo determinare una patologia.

# PATOLOGIE E VARIAZIONI GENETICHE



## MALATTIE EREDITARIE



### Malattie rare (monogeniche)

- Rare
- Insorgenza precoce
- Ereditarietà semplice**

Le mutazioni coinvolgono un unico gene e vengono ereditate di generazione in generazione con insorgenza dominante o recessiva secondo le regole di ereditarietà mendeliana

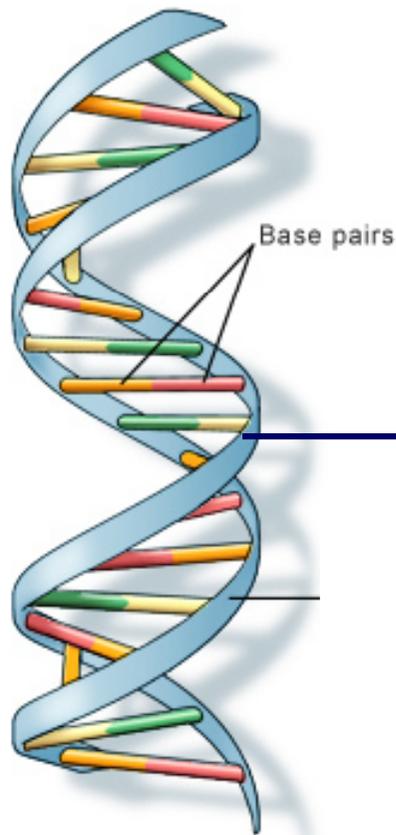
### Malattie complesse (poligeniche)

- Frequenti
- Insorgenza tardiva
- Ereditarietà complessa**

Le variazioni genetiche sono multiple e seguono percorsi ereditari mendeliani indipendenti.

La progenie svilupperà la patologia a seconda della combinazione delle varianti ereditate dai genitori assieme all'influenza dei fattori ambientali e lo stile di vita

## ...IN OFTALMOLOGIA



### Malattie Rare (monogeniche)

- Retinite pigmentosa
- Amaurosi congenita di Leber
- Distrofia dei coni/bastoncelli

### Malattie complesse o multifattoriali

- Degenerazione maculare legata all'età (AMD)
- Glaucoma
- Distrofia corneale endoteliale di Fuchs

## Genetica della AMD: identificazione della correlazione genetica

Negli ultimi anni sono stati identificati quasi tutti i geni correlati all'insorgenza della **Degenerazione Maculare legata all'età**. La loro identificazione è passata attraverso complessi studi di ASSOCIAZIONE GENETICA.

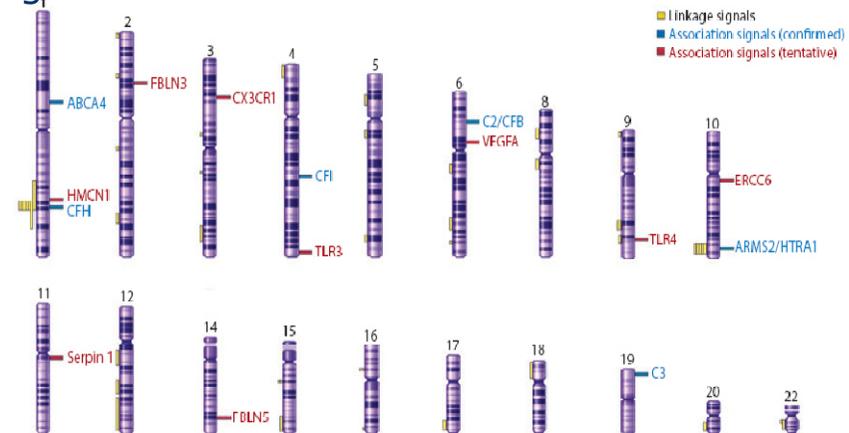
Studi epidemiologici di familiarità →

Figli di genitori con AMD hanno un rischio di sviluppare la malattia da 3 a 6 volte maggiore rispetto a figli di genitori non affetti da AMD

Studi comparati in gemelli monozigoti e dizigoti →

Frequenza patologia doppia in monozigoti rispetto dizigoti

Studi di *Genome Wide Linkage Analysis* in famiglie con AMD →



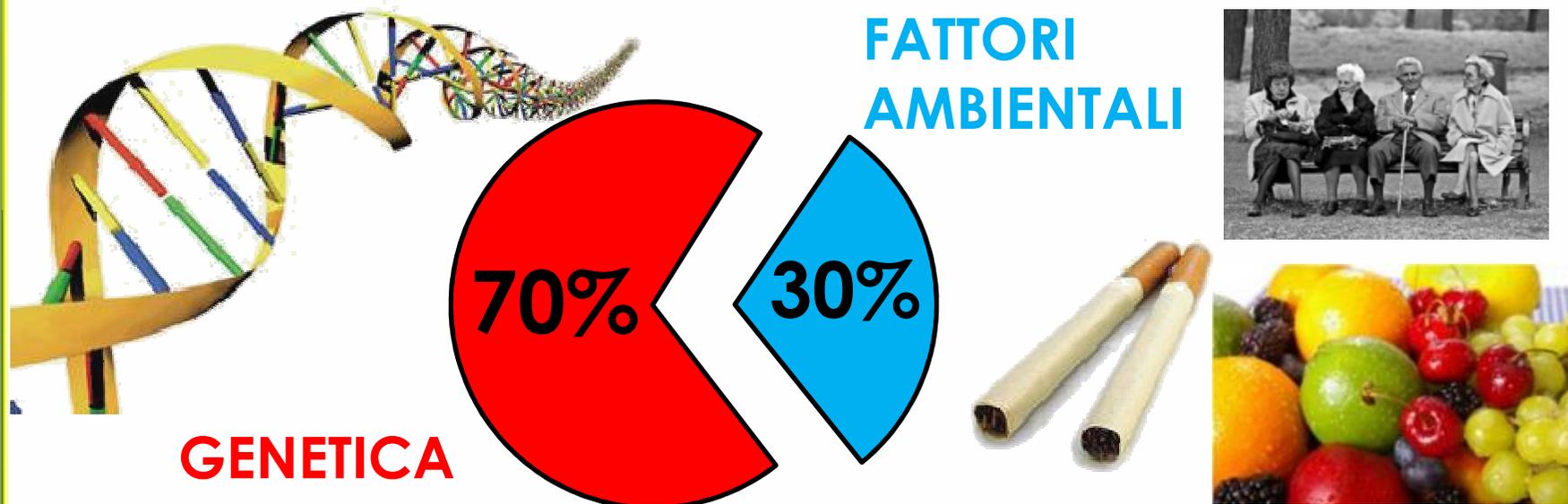
Studi di *Genome Wide Association Studies* in casi/controllo →

## Genetica della AMD: identificazione della correlazione genetica

2005	2005	2005	2005	2007
<p><b>ARMS2 (10q26)</b> <i>Age-related maculopathy susceptibility protein 2</i></p> <p>Codifica per una proteina mitocondriale con attività non nota</p> <p>SNP principale rs10490924</p>	<p><b>CFH (1q32)</b> <i>Complement Factor H</i></p> <p>Codifica per una proteina appartenente al sistema del complemento, meccanismo basilare nella difesa immunitaria innata.</p> <p>SNP principali rs1061170 rs1410996 rs403846</p>	<p><b>CFB (6p21)</b> <i>Complement Factor B</i></p> <p>Codifica per una proteina appartenente al sistema del complemento alternativo</p> <p>SNP principale rs641153</p>	<p><b>C2 (6p21)</b> <i>Complement Component 2</i></p> <p>Codifica per una proteina appartenente al sistema del complemento classico</p> <p>SNP principale rs9332739</p>	<p><b>C3 (19p13)</b> <i>Complement Component 3</i></p> <p>Codifica per una proteina critica per la formazione del complesso MAC che porta alla lisi cellulare in risposta a stimoli del sistema immunitario</p> <p>SNP principale rs2230199</p>

	N° Studies	N° of studies with positive associations	Case	Controls	O.R*
<b>ARMS2</b>	30	30	13718	10363	3.10-16.3
<b>CFH</b>	46	46	18931	14372	1.60-3.64
<b>CFB</b>	17	17	6240	3875	0.24-0.65
<b>C2</b>	16	16	9775	6579	0.22-0.66
<b>C3</b>	11	11	10069	6160	1.43-1.66

## Patogenesi della AMD: interazione tra genetica e ambiente

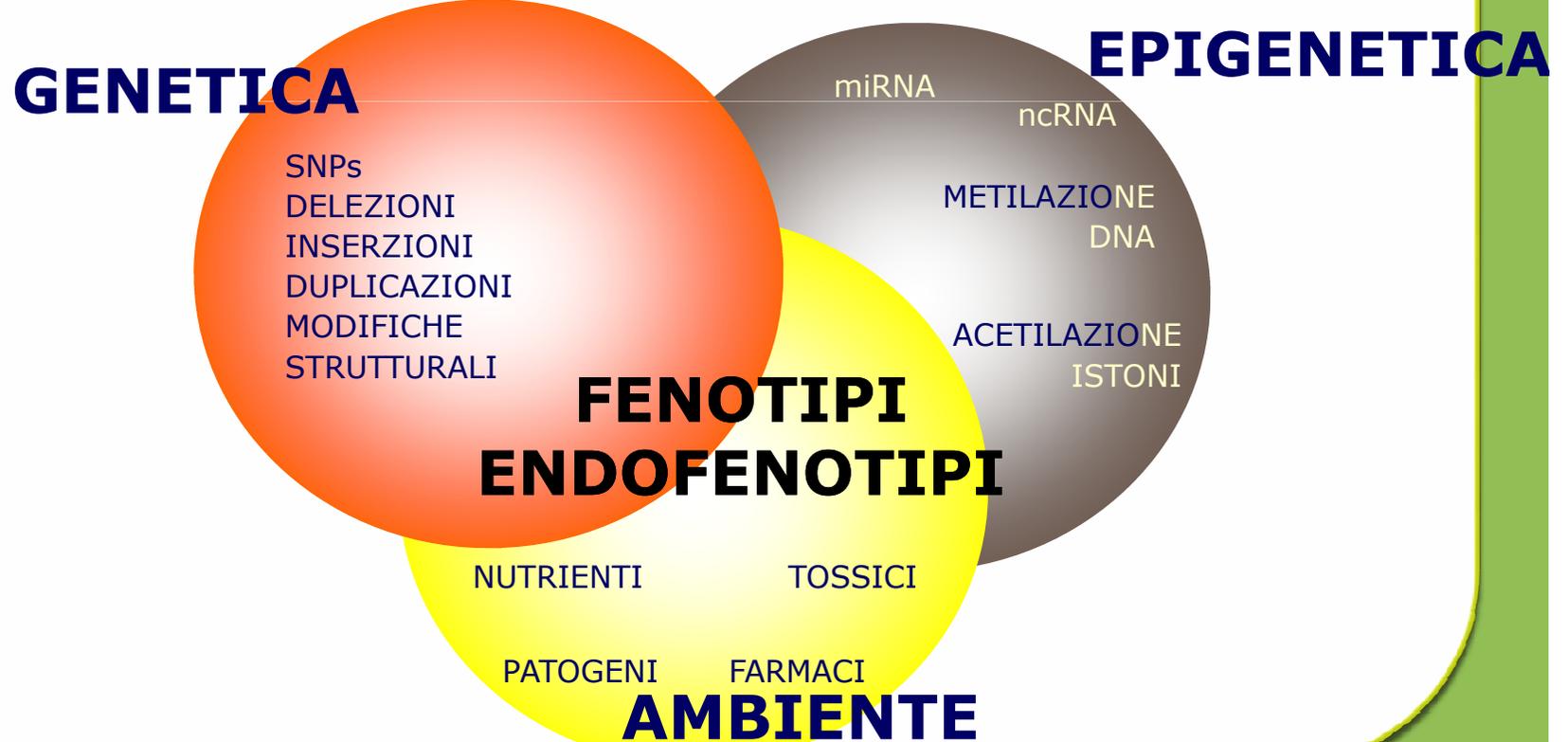


**La AMD è una patologia complessa, la cui patogenesi è legata  
all' interazione tra FATTORI GENETICI e FATTORI AMBIENTALI**

# PATOGENESI DELLA AMD: interazione tra genetica e ambiente

Nelle patologie complesse e quindi nella AMD, si instaura un  
meccanismo di CROSS-TALK TRA:

GENETICA-EPIGENETICA-AMBIENTE = FENOTIPO/ENDOFENOTIPO DI MALATTIA



- La patogenesi della AMD è legata sia a fattori di carattere genetico ( non modificabili) sia a fattori di carattere ambientale (in parte modificabili).
- **Un'analisi dei geni correlati alla AMD può essere utile:**
  - In **soggetti asintomatici** per identificare i soggetti a rischio
  - In **soggetti sintomatici** per l'effettuazione di una prognosi più accurata.
- In ogni caso la conoscenza della sfera genetica di un paziente ad elevato rischio genetico deve portare ad una maggiore sorveglianza e personalizzazione dell'approccio medico/terapeutico:
  - In **soggetti asintomatici** → PREVENZIONE PRIMARIA
  - In **soggetti sintomatici** → PREVENZIONE SECONDARIA

#### **Fumo**

Eliminare il fumo

#### **Dieta**

Integrare con antiossidanti (es. luteina, vitamine e minerali (es. Zn)  
Controllo dell'obesità  
Ecc.

#### **Problemi cardiovascolari**

Controllo  
medico/farmacologico

#### **Terapie specifiche**

In Italia esiste un **Test Genetico predittivo per la AMD** che unisce l'analisi dei geni maggiormente correlati all'insorgenza della patologia e alla sua evoluzione in forma avanza, con quella dei fattori ambientali legati alla patologia

### Polimorfismi indagati

ACRONIMO	SNP
ARMS 2	rs10490924
CFH	rs1061170
CFH	rs403846
CFH	rs1410996
C3	rs2230199
CFB	rs641153
C2	rs9332739

### Fattori ambientali considerati

Età  
Sesso  
Abitudine al fumo  
Indice di massa corporea  
Familiarità

## TEST GENETICI

La pura analisi genetica può essere integrata a fattori di tipo demografico e ambientale attraverso **l'uso di Software dedicati** basati su algoritmi di calcolo specifici.

Genetic data	
ARMS2 (rs10490924) TT	CFH (rs1061170) TC
C3 (rs2230199) CG	CFH (rs403846) GG
CFB (rs6411153) GA	C2 (rs9332739) GC
CFH (rs14109996) CC	

Clinical data	
Age	66
Family History	No
Smoker	Current
Body Mass Index	22.15
Weight (kg)	64
Height (cm)	170
Advanced AMD in a eye	No

**Genetic Predisposition**



MIN MAX

**2** What is the risk of developing advanced AMD in one eye? (in patients older than 55 years and over)

**Clinical Risk**



Low | Slight | Medium | Medium-High | High

## Applicazione clinica dei Test Genetici predittivi per la AMD

I pazienti a rischio devono intervenire sui fattori di rischio modificabili:

- Fumo
- Indice di Massa Corporea
- Ipertensione
- Esposizione alla luce solare

E' consigliabile sottoporsi con regolarità a **visite oculistiche** ad intervalli sempre più stringenti in relazione al livello di rischio clinico emerso.

E' importante seguire una dieta ricca di **alimenti ad azione antiossidante** ed assumere integratori alimentari specifici.

*«l'elevata assunzione con la dieta di nutrienti con proprietà antiossidanti riduce il rischio di AMD iniziale nei soggetti esposti ad alto rischio genetico».*

*Rotterdam Study, 2011*

## Applicazione clinica dei Test Genetici predittivi per la AMD

Il test genetico identifica i soggetti low responders alla terapia intravitreale con anti-VEGF. In caso di pazienti low responders sarà opportuno intervenire con percorsi terapeutici particolarmente mirati e, ove necessario, alternativi alla terapia con anti-VEGF.

Una recente pubblicazione divulgata dalla AAO, conferma lo stretto legame esistente tra il polimorfismo del gene CFH e la più bassa risposta al trattamento con anti-VEGF.

*I pazienti che presentavano questi polimorfismi in omozigosi:*

- *Non manifestavano alcun miglioramento in termini di acuità visiva dopo il trattamento*
- *Richiedevano il trattamento in media 5,2 anni prima rispetto ai soggetti che non presentavano i polimorfismi*

*Smailhodzic, Ophthalmology 2013*