

## CONTRIBUTI DELLE SOCIETÀ SPECIALISTICHE

In questo settore della rivista pubblichiamo testi selezionati da atti di congressi organizzati da società specialistiche affiliate alla SCIVAC che riteniamo di interesse per molti soci che non avrebbero altrimenti accesso a questo tipo di informazione.

Si tratta di contributi finalizzati alla stampa su "Proceedings books" che non rispondono a tutti i requisiti di impostazione di un articolo scientifico né sono vincolati al formato imposto da Veterinaria.

È un agile mezzo di aggiornamento i cui contenuti sono comunque garantiti dalla selezione e dal controllo dei nostri esperti di settore.

*Dagli Atti del Congresso Internazionale di Oftalmologia Veterinaria organizzato dalla SOVI a Genova, 30 maggio - 3 giugno 2008, in collaborazione con il College Europeo degli Oftalmologi Veterinari (ECVO), la Società Europea di Oculistica Veterinaria (ESVO) e la Società Internazionale di Oculistica Veterinaria (ISVO).*

# LA LUCE IN FONDO AL TUNNEL: PROGRESSI NELLE MODALITÀ DI TRATTAMENTO DELLE RETINOPATIE DEGENERATIVE

**KRISTINA NARFSTROM, DVM, PhD, DipECVO**

*The Ruth M Kraeuchi Missouri Endowed Professor in Veterinary Ophthalmology*

*College of Veterinary Medicine & Mason Eye Institute - University of Missouri - Columbia, MO 65011 - USA*

Harald Magnusson ha descritto il primo caso di atrofia progressiva della retina (PRA) nel setter gordon in Svezia nel 1909. Da allora, è stato dimostrato che numerose razze canine possono essere colpite da questa malattia dello strato esterno della retina che porta progressivamente ad una cecità bilaterale e il numero di quelle affette da questo devastante disordine sembra essere in aumento. Anche nei gatti si riscontrano processi patologici simili, ma meno frequentemente. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati fatti tre enormi passi avanti nella comprensione delle malattie ereditarie che colpiscono la porzione più esterna della retina: i fotorecettori e l'epitelio pigmentato retinico (RPE). La malattia un tempo nota come PRA è stata oggi ulteriormente caratterizzata a livello biochimico, elettrofisiologico e morfologico. Sono stati compiuti grandi progressi negli studi di genetica molecolare che hanno chiarito i geni mutanti responsabili di parecchi disordini retinici ereditari in molte specie animali, compreso il cane e l'uomo. La recente disponibilità della sequenza del genoma canino ha notevolmente semplificato il compito di identificare i geni responsabili delle malattie ed i caratteri nel cane. Nei casi in cui le mutazioni responsabili della degenerazione retinica ereditaria nell'uomo sono note, gli orologi canini possono essere identificati come geni candidati per l'analisi di sequenza nei cani che presentano fenotipi patologici simili. In altri casi, il gene della malattia nel cane può essere identificato mediante la clonazione posizionale e portare all'identificazione della mutazione che causa il corrispondente disordine nell'uomo. È probabile che entro un periodo di tempo relativamente breve saranno note le mutazioni responsabili della maggior parte delle malattie ereditarie mendeliane nei cani di razza pura.

Per numerose PRA sono stati designati determinati "codici del gene" (*gene symbol*) che riflettono sia le specifiche

cellule coinvolte nella distrofia retinica ereditaria che le proteine che intervengono nella condizione degenerativa. Ad esempio, il barbone nano, il Labrador retriever e l'english ed american cocker spaniel sono fra le 19 razze attualmente note per avere forme alleliche della degenerazione lentamente progressiva dei bastoncelli e dei coni. Alla PRA di queste razze è stato assegnato il codice del gene *prcd* per la progressiva degenerazione dei bastoncelli e dei coni (*progressive rod cone degeneration*). Molto recentemente, nel cromosoma 9 del cane è stata chiarita la mutazione che causa questo difetto; in tutti i soggetti colpiti delle varie razze *prcd*-afette è stato identificato un aplotipo fenotipo-specifico. Ad oggi, sono disponibili test genici per circa 35 malattie differenti che colpiscono la retina esterna del cane.

La malattia può essere paragonata ad un complesso patologico che colpisce l'uomo, la retinite pigmentosa (RP). I primi sintomi sono rappresentati da cecità notturna e perdita della visione periferica. Alla fine, si ha la scomparsa dell'acutezza visiva con difetti della visione centrale ed i pazienti arrivano alla "cecità giuridica" (acutezza visiva pari o inferiore a 20/200 per l'occhio che vede meglio) ad un'età variabile che dipende dal tipo genetico della RP. La trasmissione ereditaria della malattia può essere sia autosomica dominante che autosomica recessiva, legata al sesso, mitocondriale o isolata, cioè apparentemente non ereditaria. Su base mondiale, fino ad una persona su 3000 risulta colpita da questo disordine. Benché l'esatto meccanismo delle differenti forme di RP sia ancora oggetto di indagine, molti geni differenti sono mutati nei pazienti colpiti da questa malattia. Ad esempio, soltanto nel gene rodopsina sono state identificate più di 100 mutazioni, che portano alla produzione di una proteina aberrante.

Per molti anni è stato ipotizzato che le forme canine di PRA si potessero trasmettere ereditariamente soltanto attraverso semplici caratteri autosomici recessivi. In seguito è stata scoperta l'ereditarietà legata al sesso (*x-linked*) per la retinopatia degenerativa in due razze, ed in particolare nel siberian husky e nel samoiedo, con il codice del gene *xL-PRA*, dovuta a due differenti mutazioni del gene *RPGR*. Inoltre, recentemente è stata chiarita un'interessante malattia a trasmissione ereditaria dominante nel bull mastiff e nell'old english mastiff. È stata descritta una mutazione del gene della rodopsina con conseguenze inusuali. La ricerca ha dimostrato che i cani colpiti erano sensibili all'esposizione alla luce e che il processo degenerativo retinico poteva essere accentuato a livello focale dalla semplice fotografia del fondo dell'occhio! Questo riscontro può avere importanti implicazioni sia nei pazienti umani colpiti da RP che nei cani con PRA affetti dalla mutazione della rodopsina. Può darsi che siano necessarie delle raccomandazioni relative alle procedure di esame, al fine di non causare involontariamente un rapido e non necessario incremento della progressione della malattia. Quasi vent'anni fa, in cani di razza Briard con cecità notturna congenita è stato scoperto uno specifico disordine dell'esterno della retina. I cani colpiti presentavano un fondo di aspetto normale fino all'età di 3-5 anni e mostravano gravi problemi della visione, sempre di notte, ma in molti casi anche alla luce diurna. Tuttavia, i riflessi pupillari erano anormali e talvolta si osservava un nistagmo nei cani colpiti. La ricerca morfologica ed elettrofisiologica ha dimostrato che nel processo patologico erano colpite principalmente le cellule dell'epitelio pigmentato della retina (RPE). La genetica molecolare ha fatto progressi e, attraverso l'analisi dei geni candidati, è stata riscontrata la delezione della coppia di basi 4 nel gene *RPE65*, che provoca una perdita della proteina *RPE65*. Questa è una proteina da 61 KD, espressa preferenzialmente nell'epitelio pigmentato della retina e coinvolta in un complesso di enzimi e proteine che partecipano al riciclaggio della vitamina A (il ciclo della visione), che si verifica normalmente nell'epitelio stesso, nello spazio sottoretinico e nei segmenti esterni dei fotorecettori.

È nota una malattia simile che colpisce l'uomo, l'amaurosi congenita di Leber (LCA). Il 10% circa dei casi di questa malattia presenta anche una mutazione nulla nel gene *RPE65*. Di conseguenza, la distrofia della retina del cane dovuta alla mutazione nulla della *RPE65* è diventata un importante modello animale per lo studio della LCA. In effetti, sulla base del successo della terapia genica dei cani Briard colpiti, si è attualmente passati allo stadio successivo: quello delle prove cliniche in pazienti umani con LCA utilizzando metodi terapeutici simili che erano stati impiegati con successo in gruppi di cani ciechi!

## TERAPIA GENICA PER LE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

La terapia genica è volta ad apportare materiale genetico correttivo alle cellule con un difetto genetico esclusivo. Le cellule che esprimono la mutazione nella maggior parte dei casi sono quelle colpite, ma può anche darsi che specifici difetti cellulari scatenino una cascata di eventi che portano alla perdita di altri elementi, inizialmente normali. Attra-

verso la specifica terapia genica è possibile attivare o disattivare e persino sostituire specifici geni. L'occhio è particolarmente suscettibile a questa forma di trattamento, dal momento che sono stati compiuti molti progressi nel delineare le basi molecolari di numerose malattie retiniche. Anche il trattamento ed il successivo *follow-up* sono semplificati, dal momento che i tessuti oculari possono essere osservati direttamente e seguiti nel tempo per rilevare i segni della malattia valutandone obiettivamente la funzione mediante elettroretinografia (ERG). La terapia genica non può ripristinare efficacemente e completamente una retina in via di degenerazione. Però, può arrestare la progressione della malattia e in teoria sarebbe in grado di preservare i fotorecettori che non sono ancora stati distrutti.

Il materiale genetico viene diretto alla retina avvolgendo il materiale genetico (acidi nucleici) in un complesso contenente lipidi o, nella maggior parte dei casi, incorporandolo in un vettore virale. Quest'ultima metodica è più efficace e con l'uso di vettori virali ricombinanti, come il virus adeno-associato (AAV), si ottiene una prolungata espressione transgenica retinica. L'AAV ricombinante si è dimostrato molto promettente nella terapia genica oculare, dal momento che risulta comparabilmente sicuro e replicazione-difettivo, ha un'ampia gamma di ospiti e non è stato associato a malattia sistemica nell'uomo. Inoltre, l'AAV non sembra provocare una significativa risposta immunitaria nell'occhio, nei fotorecettori bersaglio e nell'RPE, ed è efficace a lungo termine. Per il trattamento intraoculare si realizza un costrutto che incorpora il materiale genetico necessario insieme al vettore virale e ad un promotore, cioè un virus *helper*, come il *Citomegalovirus* (CMV).

La prova del principio che la tecnologia funziona è stata ottenuta da due gruppi di ricerca indipendenti, utilizzando differenti linee canine con mutazione nulla *RPE65*. Il primo studio in vivo con cani colpiti e trattati è stato effettuato da Acland *et al.* nel 2001. Tre cani sono stati sottoposti all'iniezione sottoretinica di un costrutto genico rAAV-*RPE65* all'interno di un occhio, mentre l'altro non è stato toccato o è stato sottoposto ad un'iniezione intravitreale. Circa tre mesi dopo il trattamento, la valutazione obiettiva mediante elettroretinografia ha dimostrato dei risultati postoperatori abbastanza stupefacenti: negli occhi dei cani trattati con trasferimento genico sottoretinico si era avuto un significativo miglioramento funzionale nelle risposte dell'ERG. Lo studio del secondo gruppo è stato eseguito utilizzando un trattamento simile in 12 cani colpiti. Anche in questo caso, sono stati ottenuti risultati sorprendentemente buoni e il miglioramento funzionale è stato dimostrato clinicamente, mediante registrazioni ERG bilaterali e studi comportamentali. Solo tre mesi dopo il trattamento il miglioramento è stato anche dimostrato per la prima volta a livello morfologico in base alla riduzione dei corpi inclusi nell'RPE. Apparentemente, dopo la terapia si è verificato un miglioramento della funzione del ciclo retinoide, inducendo il processo visivo almeno localmente nell'area trattata. Attraverso studi comportamentali, nei cani colpiti è stata dimostrata una visione funzionale. Le indagini a lungo termine hanno dimostrato una certa riduzione della capacità visiva con il tempo, benché gli animali fossero in grado di vedere per più di quattro anni dopo il trattamento.

Anche se i primi studi hanno dimostrato risultati notevoli per quanto riguarda la funzione visiva, non è ancora chiaro

se la morte cellulare per apoptosi (morte cellulare programmata) continui dopo il trattamento. Tuttavia, è molto interessante il fatto che la ricerca condotta sino ad ora abbia dimostrato che è possibile attuare una terapia genica correttiva per le malattie degenerative ereditarie della retina quando sia nota una specifica mutazione responsabile del disordine.

## TRAPIANTO RETINICO

Le malattie che colpiscono la retina esterna sono incurabili una volta avvenuta la perdita dei fotorecettori. Queste malattie di solito causano anche effetti dannosi sull'epitelio pigmentato, lo strato di cellule più esterno della retina. La retina interna, d'altro canto, può rimanere funzionale per un periodo di tempo prolungato, anche se è noto che in associazione con la morte dei fotorecettori va incontro ad un significativo rimodellamento. Se le cellule visive degenerate possono essere rimpiazzate, è possibile evitare la perdita della vista. La sperimentazione in questo campo comprende la sostituzione delle cellule visive morte o morenti con elementi neuroblastici progenitori (fetali) e cellule dell'RPE sotto forma di foglietti di tessuto normale. In effetti, è stato dimostrato che i trapianti retinici sono in grado di ricostruire parzialmente dal punto di vista morfologico una retina danneggiata e persino di ripristinarne la sensibilità. Connessioni sinaptiche fra trapianti e retina ospite sono state indicate mediante tracciato transinaptico. È stato anche accertato mediante esperimenti in ratti ciechi che trapianti retinici sotto forma di foglietti possono ripristinare e preservare le risposte visive in una piccola area del collicolo superiore, corrispondente al posizionamento del trapianto nella retina. Sembra che il benefico effetto di questo tipo di innesto sia dovuto a due meccanismi principali: a) effetti trofici o positivi per la sopravvivenza che comprendono il recupero parziale dei coni ospiti (preservando i fotorecettori, il rimodellamento retinico viene di per sé rallentato) e b) connettività sinaptica fra trapianto e retina ospite, necessaria per un benefico effetto sulla funzione visiva.

Si è iniziato a condurre prove cliniche con trapianto di foglietti di retine fetale in pazienti umani con RP o degenerazione maculare età-correlata (AMD, *age-related macular degeneration*). Questi studi hanno compreso valutazioni di sicurezza in cinque soggetti con malattia avanzata (*"light perception patients"*). Attualmente si stanno operando pazienti con una capacità visiva meno ridotta, valutando l'uso dei trapianti di foglietti. È stato dimostrato che il tessuto donatore è ben tollerato nello spazio sottoretinico, può sopravvivere senza immunosoppressione ed è sicuro da utilizzare nei pazienti umani. Dal momento che i trapianti di foglietto retinico si sono dimostrati dotati di benefici effetti in diversi tipi di degenerazioni retiniche nei modelli animali, questa opzione è stata quindi considerata come una realistica opportunità terapeutica per le retinopatie degenerative in stadio terminale. Il tempo dirà se il trapianto retinico consentirà di ottenere un'utile visione funzionale. Una paziente con RP che presentava una visione di 20/800 al momento del trapianto ha migliorato la propria acutezza visiva fino a 20/160 un anno dopo la chirurgia, mentre la visione nell'occhio non operato era rimasta la stessa, pari a 20/400. Questa paziente ha mantenuto il miglioramento della visione per almeno 2,5 anni dopo l'intervento.

## TERAPIA CON CELLULE STAMINALI PER LE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

In termini generali, si possono definire come cellule staminali i tipi cellulari ancestrali istospecifici associati ad un particolare tessuto e dotati della capacità di autorinnovarsi. Quest'ultima caratteristica significa che queste cellule, anche dette progenitrici, hanno la capacità di generare un gran numero di elementi che costituiscono una progenie multipotente identica mediante amplificazione clonale. Le cellule progenitrici neuronali multipotenti possono essere derivate dal proencefalo dei mammiferi e dal neuroepitelio oculare (in quest'ultimo caso, in modo specifico dall'epitelio ciliare). È stato dimostrato che le cellule progenitrici neurali trapiantate migrano estensivamente attraverso la retina dei mammiferi in via di degenerazione, differenziandosi in neuroni ed estendendo dei processi sino nella retina interna e persino nel nervo ottico.

Anche se si sono avute chiare dimostrazioni della sopravvivenza degli innesti e dello sviluppo morfologico *in situ* di trapianti di cellule retiniche utilizzando tessuti oculari fetali, ed anche semplici risposte funzionali visive alla stimolazione luminosa dopo trapianto, sono state incontrate delle difficoltà nello stabilire la sostanziale connettività innestospite nella retina dopo trapianto di cellule retiniche. Questi problemi sono stati frequentemente attribuiti alla formazione di una barriera gliale reattiva che si oppone alla rigenerazione. Da questo punto di vista, è importante che siano stati segnalati dei benefici funzionali quando invece sono state impiegate cellule progenitrici neurali. Quando sono state trapiantate, queste ultime non si sono solo dimostrate capaci di integrarsi nella retina distrofica di roditori adulti, ma anche di differenziarsi in fotorecettori dopo il trapianto in topi con distrofia retinica. Sembra che la migrazione e l'integrazione delle cellule vengano accentuate nelle retine traumatizzate o in via di degenerazione, in contrasto con quanto avviene in quelle normali. Inoltre, studi comportamentali hanno indicato che le cellule progenitrici innestate alleviano la perdita di identificazione della luminanza nei topi distrofici a bassi livelli di illuminazione. Questa preservazione della funzione visiva è stata osservata per un periodo di 25 settimane e, simultaneamente, è stata rilevata una limitata sopravvivenza dei fotorecettori. Questi riscontri sono estremamente incoraggianti nella ricerca di metodi di recupero dei fotorecettori, e, in particolare, nella ricerca di metodi per rimpiazzare le cellule visive degenerate.

## PROTESI RETINICHE ARTIFICIALI

Un'altra modalità terapeutica che è in via di sviluppo per ripristinare la visione nei pazienti divenuti ciechi per malattia dei fotorecettori è l'impianto intraoculare di protesi retiniche. Più specificamente, le protesi vengono di solito impiantate a livello epi- o sottoretinico; nel primo caso in genere vengono fissate alla parete sclerale con piccoli punti. Gli elettrodi di queste protesi emettono corrente elettrica che stimola le cellule funzionali bipolari o gangliari che rimangono nonostante la distruzione dei fotorecettori. Queste cellule bipolari o gangliari trasmettono poi il segnale attraverso le vie visive afferenti, come farebbero in un occhio normale, e generano una sensazione visiva. La prova della

funzionalità delle protesi è il fatto che la stimolazione degli elettrodi retinici suscita un'attività elettrica registrabile nella corteccia visiva dei pazienti sottoposti all'impianto. Ciò esita in una sensazione visiva indotta elettricamente, detta *fosfene*, comunemente descritta come piccole macchie di luce nel campo visivo. Le protesi retiniche sono state impiantate con successo nell'uomo, nel gatto e nel cane.

Attualmente, si ipotizza che l'effetto degli impianti posti a livello sottoretinico sia duplice. In primo luogo, possono rimpiazzare i fotorecettori morti o morenti e attraverso l'attività elettrica influire direttamente sul processo della visione. In secondo luogo, l'attività elettrica dell'impianto può stimolare la retina superstite attraverso la produzione di fattori retinici neuroprotettivi. Nei ratti con retinopatia degenerativa generalizzata, gli interventi di chirurgia impiantistica hanno dimostrato il salvataggio dei fotorecettori a lungo termine nell'occhio trattato in confronto a quello controlaterale, non trattato, anche in sedi distanti dal punto effettivo dell'impianto.

Ovviamente, perché i pazienti percepiscano (o visualizzino) più di semplici macchie di luce, le protesi devono essere stimulate secondo un quadro graduato e complesso in modo da poter visualizzare delle immagini. Questa stimolazione si può ottenere in numerosi modi diversi. Un approccio, adottato nelle protesi sottoretiniche, è quello di montare un gran numero di fotodiodi che catturano la luce in ingresso e ne trasferiscono l'energia trasformandola in corrente che influisce sulle cellule che circondano l'impianto. Un altro approccio, adottato dalle protesi epiretiniche, si fonda sull'input visivo derivante da una piccola videocamera montata sulla testa, su un paio di occhiali o persino inserita a livello intraoculare nella lente. Alla protesi vengono trasmesse delle immagini in tempo reale del mondo, insieme all'energia necessaria per l'operazione, in modo da suscitare la visione. Quando si utilizzano queste minicamere, tuttavia, è necessario realizzare una connessione via cavo per trasmettere gli impulsi all'impianto retinico.

Benché la ricerca sulle protesi retiniche abbia compiuto considerevoli progressi nell'ultimo decennio, restano numerosi problemi. Questi riguardano la biocompatibilità dei materiali della protesi, l'effetto della sollecitazione elettrica a lungo termine sul tessuto retinico stimolato e la possibile erosione o degradazione dell'impianto, che richiederebbe ripetuti interventi chirurgici di riposizionamento. Inoltre, dal momento che gli impianti retinici si fondano su una retina interna funzionale, non possono essere utilizzati nei pazienti resi ciechi da un glaucoma o da una malattia del nervo ottico. Tuttavia, questi soggetti possono beneficiare di impianti corticali.

È stato stimato che sia necessaria una gamma di 60 elettrodi per poter effettuare la lettura delle macchie e riconoscere gli oggetti, benché la maggior parte dei dispositivi attualmente impiantati nei pazienti disponga solo di una gamma di 16-25 elettrodi. L'immagine risultante che può essere prodotta da queste protesi è molto grossolana, ma sono stati comunque effettuati degli impianti in pazienti umani ciechi per RP avanzata. Dopo l'intervento, il paziente è stato in grado di individuare la luce ambientale, localizzare un lampo e percepire il movimento (ma non la forma). Può darsi che questo non sembri una gran cosa, ma per il soggetto umano che era cieco da 10 anni questa percezione offre un barlume di speranza. Un altro gruppo di

sei pazienti è stato sottoposto all'impianto di un dispositivo che raccoglie fino a 50 elettrodi. Uno di essi è stato ripreso in un video mentre esamina uno sfondo buio e arriva a discernere lentamente una tazza di plastica bianca sul davanzale di una finestra.

## STRATEGIE DI NEUROPROTEZIONE PER LE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

Per il trattamento delle distrofie retiniche ereditarie si possono anche utilizzare i fattori neurotrofici, le molecole che promuovono la sopravvivenza neuronale e la divisione cellulare. In modo specifico, sono stati somministrati a livello oculare in modelli animali di retinopatia degenerativa il fattore di crescita neuronale (NGF), il fattore neurotrofico di derivazione encefalica (BDNF), il fattore neurotrofico ciliare (CNTF), la neurotrofina 3 (NT3), la neurotrofina 4-5 (NT4-5) e i fattori di crescita; fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), interleuchina (IL)-1b e fattore di crescita trasformante (TGF-beta 2).

Negli ultimi anni è stata sviluppata una nuova tecnologia, quella di apporto di fattori neurotrofici incapsulati su base cellulare. Usando questa tecnica, sono stati condotti degli studi iniziali nel cane relativi all'apporto di CNTF nel vitreo. I risultati hanno dimostrato il risparmio dei fotorecettori nei cani con mutazione *rd1* con insorgenza iniziale della degenerazione retinica. Al momento attuale, sono in corso studi di sicurezza con tecniche simili in pazienti umani con RP.

Le cellule staminali possono essere mantenute in coltura e manipolate. Questi elementi progenitori ottenuti per ingegneria genetica possono essere utilizzati per indirizzare i prodotti genici verso le sedi della degenerazione retinica. I prodotti genici possono anche comprendere fattori di promozione della sopravvivenza, come FGF2, NGF, CNTF e BDNF. Tutti si sono dimostrati capaci di rallentare in modo significativo il processo della morte cellulare nei modelli animali di degenerazione retinica. Analogamente, mediante trasferimento genico, è possibile apportare degli agenti neuroprotettivi in costrutti adatti iniettati in sede intraoculare. Infine, un approccio che si può dimostrare efficace è la combinazione dell'apporto genico *ex vivo* con il trapianto cellulare. Le cellule RPE, ad esempio, sono facili da prelevare, far crescere in coltura, infettare e poi trapiantare nello spazio sottoretinico, vicino ai fotorecettori morenti. Infettando queste cellule con il virus terapeutico, portatore di fattori neurotrofici, è possibile promuovere la sopravvivenza degli elementi neuronali quando questi vengono riportati al loro ambiente circostante nativo. Le cellule trapiantate possono quindi essere modificate con ingegneria genetica per apportare fattori trofici discernibili.

## INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE NELLA RETINOPATIA EREDITARIA

L'intervento nutrizionale è attualmente un argomento importante della ricerca sia in medicina umana che veterinaria. Va costantemente crescendo la consapevolezza del fatto che l'integrazione della dieta con antiossidanti, come la vitamina E ed il betacarotene, insieme agli acidi grassi omega-3, accentua lo sviluppo della funzione cognitiva e

visiva. Vi sono risultati che indicano che il mantenimento con cibi rinforzati con miscele di antiossidanti è parzialmente in grado di contrastare gli effetti deleteri dell'invecchiamento e sembra svolgere un ruolo per la longevità. Gli studi hanno dimostrato un significativo incremento della durata della vita dei gatti alimentati con una dieta integrata, nonché positivi indicatori di riduzione dell'incidenza delle malattie e di miglioramento della salute intestinale.

Una serie di prove cliniche condotte nell'uomo ha valutato gli integratori nutrizionali e di altro tipo come potenziali terapie della RP. Dal momento che è stato accertato che l'acido docosaesanoico (DHA) svolge un ruolo dimostrabile nello sviluppo della visione negli infanti, è stato studiato clinicamente il possibile ruolo dei suoi livelli nei pazienti con gravi forme di degenerazione retinica ereditaria. Durante un periodo di quattro anni, i pazienti con DHA hanno mostrato meno modificazioni della progressione fondoscopica della malattia, benché la valutazione della funzione dei coni nei gruppi sottoposti ad integrazione ed in quelli trattati con placebo non abbia fatto riscontrare un beneficio statisticamente significativo di un gruppo rispetto all'altro. Inoltre, nei pazienti con RP sono state condotte indagini sull'integrazione con vitamina A ed E. I risultati hanno dimostrato un benefico effetto di 15.000 UI/die di vitamina A, ma hanno suggerito un effetto avverso di 400 UI/die di vitamina E sul decorso clinico della RP. Tuttavia, i pazienti colpiti da RP e trattati con una combinazione di vitamina A (al dosaggio sopraccitato) e 12 mg/die di DHA, un acido grasso omega-3, non hanno mostrato una riduzione della progressione della malattia.

## CONCLUSIONI E FUTURI SVILUPPI

Il miglioramento della conoscenza della patogenesi della perdita della vista ha portato allo sviluppo di nuove ed affascinanti modalità terapeutiche. Attraverso i chiarimenti delle mutazioni responsabili e dei loro effetti dannosi sulla funzione delle cellule retiniche, è stato possibile effettuare nuove scoperte e formulare nuove intuizioni sui meccanismi delle retinopatie degenerative. È oggi possibile mirare a terapie volte a correggere direttamente o indirettamente nell'occhio le mutazioni patologiche. La prova di principio è stata ottenuta attraverso il successo della terapia genica correttiva attuata in cani ciechi per distrofia e degenerazione retinica ereditaria.

Le future ricerche saranno focalizzate in più di una direzione; la terapia genica continuerà ad essere una delle aree principali degli ulteriori lavori per la correzione dei processi patologici di cui è nota una specifica mutazione. Per le altre malattie in cui sia stato chiarito il meccanismo preciso, ma non il difetto genico esatto, probabilmente in futuro si evolverà la terapia neuroprotettiva. Per queste malattie verrà anche avviata l'integrazione nutrizionale. Per le degenerazioni retiniche in stadio terminale, verranno ulteriormente sviluppate le strategie di ripristino cellulare, come il trapianto retinico, le terapie con cellule staminali e l'applicazione di protesi retiniche artificiali. Senza dubbio, c'è un po' di luce in fondo al tunnel!



# l'unica linea antimicotica davvero completa

Se il vostro problema ha un nome solo e si ripresenta con facce diverse, anche la soluzione ha solo un nome, con una gamma di prodotti diversi ma tutti mirati al trattamento delle micosi.

**Solo Janssen Animal Health ha una gamma di prodotti per i test, diagnosi e trattamento locale e ambientale specifici antimicotici**



## Itrafungol®

Antimicotico sistemico per via orale

**RICETTA SEMPLICE RIPETIBILE**



## Imaverol®

Soluzione antimicotica per uso topico

**SENZA OBBLIGO DI PRESCRIZIONE**



## Clinafarm®

Trattamento fungicida e sporicida di oggetti ed ambienti

**PRESIDIO MEDICO-CHIRURGICO**



## InTrayDM®

Test per la diagnosi di dermatofiti a viraggio di colore

120\_MAD8

Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23  
20093 • Cologno Monzese  
Tel. 0225101 • Fax 022510500

JANSSEN  
ANIMAL HEALTH