

## Progetti innovativi per le malattie rare

### **Storia naturale di pazienti affetti da distrofia retinica correlata a mutazione dei geni AIPL1, PDE6A, PDE6B, PRPH2, CNGB1**

Vittoria Murro<sup>1</sup>, Dario Pasquale Mucciolo<sup>2</sup>, Dario Giorgio<sup>3</sup>, Laura Pavese<sup>1</sup>, Andrea Sodi<sup>1</sup>, Ilaria Passerini<sup>4</sup>, Irene De Rienzo<sup>4</sup>, Elisabetta Pelo<sup>4</sup>, Fabrizio Giansanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze

<sup>2</sup>Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze e UOC Oculistica Ospedale San Jacopo, Pistoia

<sup>3</sup>Centro di Riferimento Regionale (CRR) Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze e UOC Oculistica Spedali Riuniti di Livorno

<sup>4</sup>SOD Diagnostica Genetica, AOU Careggi, Firenze

#### **Abstract**

La retinite pigmentosa (RP) è caratterizzata dalla perdita progressiva della funzione visiva legata alla progressiva degenerazione e morte dei fotorecettori, le cellule dell'occhio che rispondono alla luce. La maggior parte delle forme di RP sono ad oggi non trattabili e, sebbene singolarmente siano rare, insieme costituiscono una delle principali cause di perdita della vista e cecità nella popolazione in età lavorativa. Poiché la RP può essere causata da mutazioni in più di 90 geni diversi, è importante indirizzare i processi comuni in modo che i pazienti con mutazioni diverse possano beneficiare di un trattamento efficace atto a bloccare il processo degenerativo alla base della morte dei fotorecettori retinici.

Alti livelli della molecola guanosina-3'-5'-mono-fosfato ciclico (cGMP) all'interno dei fotorecettori causano la morte cellulare e di conseguenza la cecità in alcune forme di RP. Alti livelli di cGMP sembrano inoltre agire come fattore scatenante la morte cellulare in diversi modelli animali di RP. IL GMP ciclico è un secondo messaggero generato dalla ciclizzazione di una molecola di guanosin-trifosfato (GTP) ad opera di alcuni enzimi; il GMP ciclico insieme al Ca<sup>++</sup> è coinvolto nel processo di fototrasduzione retinica.

In particolare, recentemente è stato sviluppato un nuovo composto capace di ritardare il processo degenerativo fotorecettoriale in alcuni modelli animali di retinite pigmentosa correlata a mutazione di alcuni geni specifici quali il AIPL1, PDE6A, PDE6B, PRPH2 e CNGB1.

Ad oggi uno studio dettagliato su pazienti affetti da RP dovuta a mutazioni dei geni AIPL1, PD6A, PD6B, CNGB1 e PRPH2 non è disponibile anche se alcuni dati clinici e genetici sono stati descritti e sono riportati su gruppi limitati di pazienti.

L'obiettivo di tale studio è quello di reclutare una serie di pazienti affetti da retinite pigmentosa correlata a mutazioni di questi geni e di studiarne in maniera estensiva il loro fenotipo clinico. I pazienti verranno reclutati presso il centro di riferimento regionale (CRR) per le degenerazioni retiniche ereditarie dell'Azienda Universitaria di Careggi (AOUC) e saranno sottoposti a esame oftalmologico completo, esami di imaging del fondo oculare (fotografia del fondo a colori e in autofluorescenza a largo campo, tomografia a coerenza ottica, angiografia OCT e ottica adattiva) e test funzionali quali (il campo visivo, microperimetria ed elettroretinografia standard). Lo studio del fenotipo clinico permetterà di ampliare le nostre conoscenze sulle principali alterazioni morfo-funzionali in questo tipo di pazienti (RP correlata a mutazione dei geni AIPL1, PD6A, PD6B, CNGB1 e PRPH2) in modo da favorire una futura sperimentazione clinica utilizzando un inibitore del GMP ciclico. Lo studio si svolgerà nell'ambito dell'European Joint Programme rare disease 2020 (EJPrare 2020).