

Prof. Leonardo Matropasqua, Dott. Mario Nubile, Dott.ssa Manuela Lanzini
Centro Nazionale di Alta tecnologia, Università degli studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara

Bibliografia

1. Mastropasqua L et al. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. *J Cell Physiol.* 2017 Apr;232(4):717-724.
2. Dua H et al. Neurotrophic Keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:107-131.
3. Mastropasqua L et al. In vivo microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):6108-6115.

Reinnervazione corneale: una nuova era in oftalmologia

La cheratite o cheratopatia neurotrofica (NK) è una patologia della superficie oculare causata da una compromissione dell'innervazione trigeminale, che comporta ridotta sensibilità corneale. Il danno al plesso nervoso corneale innesca un circolo vizioso caratterizzato da instabilità epiteliale, alterazioni della funzione lacrimale e dell'ammiccamento, e tendenza alla formazione di ulcere trofiche che possono progredire fino a melting e perforazione corneale. Sebbene sia annoverata tra le patologie rare, in realtà l'incidenza della NK è maggiore di quanto atteso perché spesso non diagnosticata correttamente. Il ruolo fondamentale dei nervi nel trofismo corneale risiede nel fatto che la cornea è avascolare, ed è il tessuto più densamente innervato del corpo umano. Non sorprende dunque che un danno all'innervazione corneale possa dar luogo alla perdita dell'integrità anatomica e funzionale della cornea e della superficie oculare (1). E' chiaro dunque perché la grande ambizione di tutti coloro che si sono occupati di ricerca di base e clinica nell'ambito della NK sia stata l'identificazione di nuove terapie atte a ripristinare non solo l'integrità epiteliale ma anche l'innervazione corneale.

LA CHERATOPATIA NEUROTROFICA

La gran parte delle fibre nervose corneali è di origine sensoriale e sono derivate dalla branca oftalmica del nervo trigemino. Qualsiasi patologia oculare o sistemica che possa determinare una lesione del trigemino può portare ad una riduzione (ipoestesia) o perdita (anestesia) della sensibilità corneale e, di conseguenza, all'insorgenza di NK. Le cause più comuni di questa patologia sono: infezioni da HSV, causticazioni, alcuni esiti di chirurgia corneale o di neurochirurgia. A queste si aggiungono cause iatrogene quali l'abuso di medicamenti topici (in particolare con conservanti) e di lenti a contatto, e patologie sistemiche quali il diabete, che si associa a polineuropatia periferica diffusa. A prescindere dalla patologia sottostante, il quadro clinico dell'NK si presenta inizialmente con segni di modesta instabilità epiteliale e dislacrimia, che può essere erroneamente assimilata ad occhio secco, ma che non tende a migliorare con terapie convenzionali quali l'uso di lacrime artificiali senza conservanti. Al contrario, la NK si caratterizza per essere una patologia tipicamente degenerativa

in cui l'epitelio, inizialmente distrofico, arriva a rompersi dando luogo a difetti epiteliali persistenti che progrediscono fino ad ulcerazione e melting corneale.

Storicamente, la patologia è stata classificata in base alla severità con la stadiazione di Mackie: lo stadio 1 è caratterizzato da epitelopatia puntata superficiale e alterazione del film lacrimale, lo stadio 2 dalla presenza di un difetto epiteliale persistente (PED) con margini arrotondati, e lo stadio 3 dal coinvolgimento dello stroma (figura 1).

Questa classificazione non teneva tuttavia conto del livello di compromissione dell'innervazione corneale. Proprio nello sforzo di sottolineare l'importanza dell'innervazione corneale nell'NK, nel 2018 il prof. Dua e colleghi hanno proposto di integrare la classificazione di Mackie includendo la valutazione della sensibilità corneale come misura indiretta del danno al plesso nervoso subepiteliale (2). Questa riclassificazione ha proposto di mantenere tre stadi di NK in base al grado di ipoestesia corneale: nella NK lieve, l'irregolarità epiteliale è presente senza un chiaro difetto epiteliale ed è associata a una sensibilità ridotta o assente; nella NK moderata è presente un PED associato a un grado variabile di ipoestesia o anestesia corneale; nella NK grave è presente un'ulcerazione stromale associata a ipoestesia o anestesia corneale, che può progredire fino alla perforazione. Recentemente abbiamo proposto un nuovo sistema di classificazione, evoluzione dei precedenti unicamente clinici, basato sull'imaging in vivo delle fibre nervose corneali e delle strutture stromali in OCT, con evidente valore prognostico terapeutico (3).

Figura 1
Presentazione clinica di cheratopatia neurotrofica iniziale (A), moderata (B) e severa (C).

Figura 2
Evoluzione clinica di cheratopatia neurotrofica moderata (A) guarita dopo 8 settimane di terapia con NGF topico (B).

Figura 3
Assenza di nervi in microscopia confocale sul piano subepiteliale in paziente affetto da cheratopatia neurotrofica (A). Segni di reinnervazione documentati dopo 8 settimane di terapia con NGF topico.



Fig. 1

Con il contributo non condizionante di **Dompé Farmaceutici Spa**

IL FATTORE DI CRESCITA NERVOSO (NGF)

NGF è la prima molecola conosciuta nella famiglia delle neurotrofine, proteine che svolgono una funzione essenziale nella crescita e nel mantenimento del sistema nervoso centrale e periferico. Fu scoperto e caratterizzato negli anni '50 dalla professoressa Levi Montalcini, che in virtù dell'importanza delle sue ricerche è stata insignita del Premio Nobel per la medicina nel 1986.

Da allora, il potenziale uso di NGF in patologie neurodegenerative ha attratto l'interesse di molti ricercatori e aziende farmaceutiche, che hanno dedicato grandi sforzi alla comprensione della sua attività biologica.

Nel campo dell'oftalmologia, per molti anni i ricercatori hanno studiato approcci farmacologici per il trattamento della NK, tra cui lo stesso NGF, nel tentativo di ripristinare sia l'integrità epiteliale, sia l'innervazione corneale, restituendo sensibilità e trofismo corneale.

Finalmente, in seguito a un lungo percorso di sviluppo clinico, è stato approvato dalle autorità regolatorie ed è oggi disponibile un nuovo farmaco per uso topico a base di NGF ricombinante umano (rhNGF o Cenergermin). L'introduzione di questo collirio offre una risposta ad un elevato bisogno clinico e apre al tempo stesso un nuovo capitolo nella ricerca sulla reinnervazione corneale.

Infatti, l'approvazione di Cenergermin per uso clinico in pazienti con NK si basa su studi multicentrici randomizzati e controllati, in cui è stato dimostrato come un singolo ciclo di trattamento di 8 settimane sia sicuro ed efficace nell'indurre la guarigione completa di PED ed ulcere corneali neurotrofiche. La grande aspettativa che il mondo medico-scientifico riserva a questo nuovo farmaco non si esaurisce, tuttavia, nella gestione delle lesioni corneali, ma guarda alla possibilità di ripristinare una normale innervazione, andando quindi a eliminare la causa sottostante della patologia. Questa aspettativa è alimentata dai risultati dei trial clinici, che hanno evidenziato una lunga durata dell'effetto farmacologico, una scarsa tendenza alle recidive e una tendenza al miglioramento della funzione lacrimale riflessa e della sensibilità corneale.

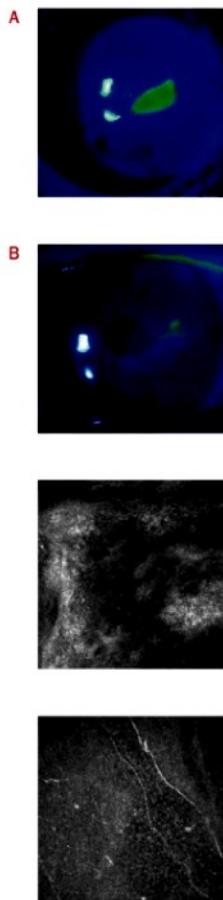


Fig. 2, 3

NGF E INNERVAZIONE CORNEALE

La possibilità di utilizzare tecniche non invasive e ad alta risoluzione di microscopia confocale in vivo (IVCM) per la valutazione morfologica dell'innervazione corneale offre l'opportunità di stabilire una correlazione tra innervazione e severità dell'NK. A questo fine, il nostro gruppo ha recentemente proposto una riclassificazione della patologia che tenga conto del grado di compromissione del plesso nervoso corneale, consentendo una stadiazione più accurata in grado di identificare i pazienti a maggior rischio di progressione (3). Proprio in quest'ottica, la disponibilità di un trattamento rivoluzionario come NGF, ci ha spinto a valutare con IVCM l'efficacia della terapia nel ripristinare una normale innervazione in pazienti con NK. I risultati completi di questo studio saranno a breve oggetto di una pubblicazione dedicata, ma possiamo anticipare che supportano le speranze che NGF possa agire efficacemente sulla rigenerazione del plesso nervoso corneale, aprendo le porte ad una nuova era nell'oftalmologia.

A In particolare, l'analisi IVCM è stata utilizzata per valutare densità, numero delle diramazioni e diametro delle fibre nervose subepiteliali su alcuni pazienti NK trattati con Cenergermin (Oxervate, Dompé Farmaceutici Spa). Coerentemente con i risultati dei trial clinici, abbiamo osservato una risoluzione completa del difetto epiteliale entro 8 settimane (figura 2) ed un miglioramento dell'ipoestesia corneale. Grazie alla valutazione con IVCM, siamo riusciti per la prima volta a dimostrare che questi segni clinici sono correlati ad un aumento significativo di densità, numero delle diramazioni, e diametro dei nervi (figura 3).

B Dopo molti anni di ricerca, le scoperte di Rita Levi Montalcini si sono quindi trasformate in una concreta risposta ad un bisogno terapeutico precedentemente insoddisfatto. Inoltre, la dimostrazione della capacità di NGF di favorire la rigenerazione nervosa nel tessuto corneale è sicuramente rivoluzionaria per l'oftalmologia, ma ha anche delle importantissime implicazioni per altre branche terapeutiche che cercano risposte a gravi patologie neurodegenerative.

L'impegno di Dompé per la cura della cheratite neurotrofica

Dompé, azienda biofarmaceutica italiana fondata nel 1940, è fra le prime aziende italiane ad aver intuito il valore e l'importanza delle biotecnologie applicate alla salute umana, realizzando già nel 1996 il primo impianto biotecnologico dedicato alla produzione di principi biotecnologici, nel suo polo di ricerca, sviluppo e produzione dell'Aquila.

A partire dal 2017 il polo Dompé de L'Aquila è il primo al mondo a produrre un principio biotecnologico a base di nerve growth factor, la neurotrofine che portò il riconoscimento del premio Nobel alla professoressa Montalcini. L'elevato livello innovativo del principio biotecnologico sviluppato da Dompé è stato riconosciuto da parte della Food and Drug Administration in USA con l'attribuzione dello status di procedura prioritaria (Fast Track e Priority Review) e quello di Breakthrough Therapy Designation. Nel luglio 2017 EMA in Europa e nell'agosto 2018 FDA in USA hanno autorizzato la commercializzazione del farmaco. La nuova terapia è rivolta al trattamento di una malattia rara dell'occhio (la cheratite neurotrofica), fino ad ora orfana di cura. Questo risultato è stato possibile grazie alla forte focalizzazione dell'azienda nella ricerca e sviluppo, che si articola operativamente in una piattaforma integrata, "Drug Design and Discovery Platform" e "Early Clinical Development Platform", inserita in un contesto di open innovation che si avvale di un network nazionale ed internazionale di oltre 200 realtà quali l'Università di Harvard, Houston Methodist Hospital, Stanford University, Columbia University, Karolinska Institute (Svezia), il National Institute of Health (NIH), il CNR, Università dell'Aquila, il Politecnico di Milano. L'attività sviluppata negli anni si è concretizzata in 27 clinical trials per oltre 2000 pazienti coinvolti.

Con questa nuova terapia riteniamo di aver dato un forte contributo innovativo: si tratta del primo trattamento biotecnologico topico in oftalmologia, della prima terapia a base di NGF ricombinante, del primo trattamento efficace per la cheratite neurotrofica. Pensiamo che questo trattamento stia cambiando radicalmente l'approccio alle terapie per la cornea



Flavio Mantelli Chief Medical Officer - Dompé