

# OCCHIO AL TOPO

## Invecchiare con gli occhi sani

Gli studi sul modello animale hanno permesso progressi importanti nel campo dell'oftalmologia

Una persona su tre sopra i 70 anni soffre di degenerazione maculare. In questa malattia, per esempio, una crescita patologica dei vasi sanguigni porta al distacco della macula lutea (una «macchia gialla» che si trova al centro della retina) e al conseguente peggioramento delle capacità visive. A pochi anni dalla conferma della diagnosi i pazienti con maculopatia degenerativa legata all'età solitamente non riescono più a leggere. Solo dieci anni fa c'erano poche strade per trattare questa malattia così diffusa.

### La degenerazione maculare si stabilizza

Successivamente i ricercatori riuscirono a riprodurre il distacco patologico della retina con l'iniezione intravitreale di inibitori del VEGF (vascular endothelial growth factor). Oggi i farmaci per il trattamento della maculopatia degenerativa sono largamente utilizzati. Nella sola clinica oftalmologica dell'Università di Freiburg i.Br. (Germania), che ha avuto un ruolo principale nello sviluppo di questa terapia, vengono trattati ogni anno 10.000 pazienti anziani con maculopatia degenerativa attraverso

l'iniezione nel corpo vitreo di anticorpi contro il VEGF. Nella maggior parte di questi pazienti il deterioramento della vista si può arrestare e, in molti casi, è addirittura possibile ottenere un miglioramento a lungo termine. Un così importante risultato sarebbe stato impensabile senza lo studio preliminare di questi farmaci sul modello animale.

«Abbiamo bisogno della sperimentazione animale in tutti gli ambiti dell'oftalmologia se vogliamo in futuro raggiungere altri risultati», afferma il Prof.



Fig. 1 Trapianto corneale chiaro dopo cheratoplastica. Foto: Clinica Oftalmologica della Clinica Universitaria di Freiburg

Thomas Reinhard, direttore della clinica oftalmologica dell'Università di Freiburg i.Br. Un attuale campo di ricerca sono i trapianti di cornea. Per evitare reazioni di rigetto, gli oculisti solitamente usano colliri al cortisone per un periodo limitato. Il trattamento risulta efficace ma ha effetti collaterali importanti: infezioni, secchezza oculare, opacizzazione della cornea trapiantata, cataratta (opacizzazione del cristallino). Nel 20-25% dei pazienti cosiddetti «steroid responders» (ossia sensibili ai corticosteroidi), l'uso a lungo termine del cortisone può addirittura distruggere il nervo ottico.

### Trapianto di cornea senza cortisone

Per questi motivi i ricercatori stanno studiando alternative al cortisone. I ricercatori guidati dal Prof. Reinhard concentrano le loro speranze sull'azitromicina. Questo collirio con azione antibiotica è in commercio da lungo tempo. Da qualche anno si sospetta che l'azitromicina abbia anche proprietà antinfiammatorie e quindi possa essere utilizzata in sostituzione al cortisone per il trapianto di cornea. A Freiburg, la ricercatrice Dr. Katrin Wacker ha recentemente dimostrato che nel ratto il principio attivo inibisce la risposta immune, bloccando in particolare le citochine ad azione proinfiammatoria (fattori di crescita cellulari che promuovono la risposta infiammatoria). «In base a questi studi sugli animali, l'azione immunomodulatoria dell'azitromicina è efficace in modo analogo a quella del cortisone», afferma il Prof. Reinhard «questa sostanza previene il richiamo delle cellule immunitarie che possono provocare una risposta di rigetto ed evitare l'opacizzazione della cornea trapiantata».

I ricercatori di Freiburg hanno ottenuto questi risultati attraverso un modello consolidato di trapianto di cornea (modello di cheratoplastica su ratto). In questo modello, la cornea dei ratti Fischer è stata trapiantata nei ratti Lewis. Nel trapianto singenico di cornea, ossia un trapianto tra ceppi consanguinei (geneticamente identici), l'operazione non provoca né rigetto né una reazione infiammatoria perché il sistema immunitario non aveva identificato il tessuto trapiantato come estraneo. Ma gli effetti del rigetto indotti dal sistema immunitario si verificano, dall'altra parte, nel caso di un trapianto allogenico di cornea (per esempio nel caso di ceppi differenti dal punto di vista genetico). E' su questa base che sono stati condotti studi in passato sull'efficacia

di potenziali farmaci come la ciclosporina A o, in questo caso, l'azitromicina. Gli studi sul modello di ratto hanno mostrato come, con l'uso dell'azitromicina, due terzi dei trapianti attecchiscono e solo un terzo mostrano ancora rigetto. Questo corrisponde circa al successo terapeutico ottenuto col cortisone. Studi clinici devono essere ora condotti per capire fino a che punto il collirio con l'azitromicina può ridurre l'uso del cortisone nel trapianto di cornea.

### La ricerca oftalmologica si affida al topo

«Gli esperimenti sugli animali sono principalmente utilizzati nella ricerca farmacologica, mentre la ricerca in ambito chirurgico di solito utilizza altre opzioni per studiare eventuali procedure, come l'occhio prelevato da cadavere», aggiunge il Prof. Thomas Kohnen, Direttore della clinica oftalmologica dell'Università di Francoforte. Kohnen parla di un progetto di ricerca su primati riguardante il processo di accomodazione dell'occhio, condotto recentemente da un medico della sua clinica negli Stati Uniti. Nel 1970 l'oftalmologo tedesco Rainer Sundmacher usò le scimmie nella sua ricerca sulle cheratiti causate da Herpes Simplex Virus. Ma il più importante modello animale nella ricerca oftalmologica rimane di gran lunga il topo, afferma Thomas Reinhard. Il topo è largamente conosciuto e facile da allevare. In aggiunta vengono utilizzati ratti ed occasionalmente anche conigli. Quest'ultimo viene utilizzato, per esempio, nello studio della cataratta. Questa patologia legata all'età si associa con l'opacizzazione del cristallino. Normalmente viene trattata chirurgicamente con l'impianto di una protesi artificiale di cristallino. Poiché si ha nel coniglio un sacco capsulare del cristallino con un tasso di proliferazione cellulare relativamente elevato, questo modello animale, per il Prof. Kohnen, è un'ottima soluzione per simulare una cataratta nell'uomo.

L'operazione si basa su una procedura sicura e semplice. In ogni caso l'operazione comporta un rischio di infezione batterica a livello di cristallino. Questa complicanza, che si verifica in un caso su 1000, può portare alla perdita dell'occhio. Negli esperimenti sui conigli, la ricerca si sta concentrando per stabilire se sia possibile prevenire queste infezioni in modo più efficace rispetto ad oggi, ricoprendo il cristallino artificiale. Gli scienziati usano un modello di coniglio perché il cristallino, presente nell'oc-

chio di questo animale, è molto più simile a quello dell'occhio umano, rispetto a quello murino. Grazie alla loro dimensione le lenti artificiali sono facilmente impiantabili.

### Vincolati al principio delle 3R

La ricerca oftalmologica si sta enormemente impegnando per rimpiazzare gli studi sul modello animale e per ridurre il numero degli animali utilizzati e lo stress a cui sono sottoposti in accordo con il principio delle 3R. Un esempio ce lo fornisce l'Aachen Center of Technology Transfer in Ophthalmology (ACTO). Grazie al test sull'irritazione oculare ex vivo (EVEIT) sviluppato in questa struttura, gli studi sugli animali vivi possono essere evitati. Per questo test una cornea di coniglio, recuperata dal macello, viene inserita in una camera artificiale oculare riempita con un liquido. Attraverso questa tecnica, l'ACTO può simulare e studiare, per esempio, i processi fisiologici associati alla somministrazione di un farmaco (farmacocinetica) sulla superficie dell'occhio.

«Con questa metodica, siamo all'avanguardia a livello mondiale» afferma il Dr. Michael Dutescu, specialista in oftalmologia e ricercatore associato all'ACTO. Attraverso l'EVEIT, i ricercatori stanno studiando, per esempio, come i farmaci o i prodotti per la cura dell'occhio possono aiutare a ripristinare la cornea quando questa è stata danneggiata in modo lieve sulla superficie. Un altro percorso per evitare l'uso del modello animale è stato seguito dai ricercatori al Werner Reichardt Center for Integrative Neurosciences (CIN) all'Università di Tubinga. Stanno studiando

infatti metodiche per trattare la cecità e altri disturbi del campo visivo direttamente su materiale umano. Questo proviene da donatori di cornea deceduti o da pazienti che hanno subito la rimozione di un occhio.

### La ricerca sul Glaucoma con e senza modello animale

«Per molte malattie dell'occhio, come il glaucoma normoteso, non abbiamo alcun modello animale ideale» riferisce il Prof. Josef Flammer, medico dirigente alla Eye Clinic dell'Ospedale Universitario di Basilea e ricercatore nel campo del glaucoma. Il glaucoma normoteso è una forma di glaucoma non caratterizzata da un aumento della pressione intraoculare. Ma questa malattia del nervo ottico, che si manifesta solitamente in età avanzata, comprende anche una forma associata ad un aumento della pressione all'interno dell'occhio. La ricerca si affida ancora al modello animale per studiare questa condizione clinica, per esempio per misurare la pressione intraoculare, che è alla base sia per una migliore comprensione della malattia, sia per trovare trattamenti efficaci. L'azienda Implantada Ophthalmic Products, specializzata nella produzione di strumentistica medica, ha sviluppato un sensore pressorio grande come un pisello che può essere impiantato nell'occhio e usato per misurazioni telemetriche della pressione intraoculare. Questo sensore è stato testato su animali. Attualmente uno studio osservazionale sul sensore è in corso in sei cliniche oculistiche universitarie in Germania.

La pressione intraoculare, essenziale per la funzionalità dell'occhio, è regolata dall'umor acqueo. Que-

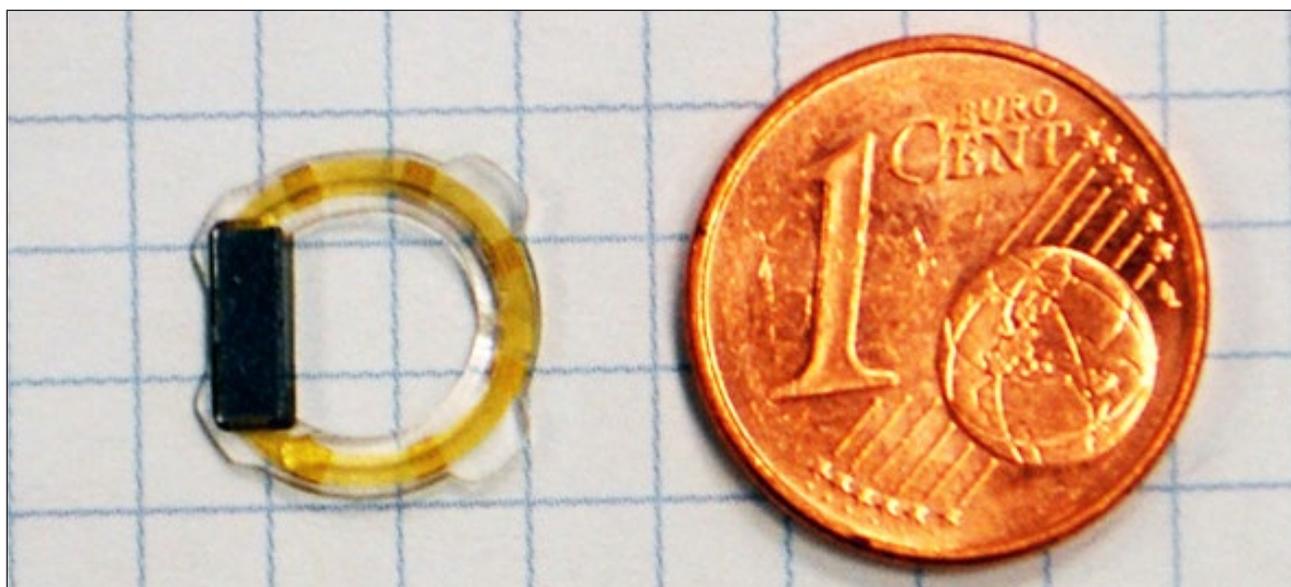


Fig. 2 L'impianto oculare a forma di anello, sviluppato dalla Implantada Ophthalmic Products  
Foto: Uwe Seidenfaden / Clinica Universitaria di Magdeburg

sto viene prodotto dal corpo ciliare e, nei soggetti sani, fluisce dalla camera posteriore a quella anteriore dell'occhio e da qui, attraverso il trabecolato e il canale di Schlemm, nel flusso sanguigno. Se la fuoriuscita dell'umor acqueo è alterata, la pressione intraoculare aumenta e danneggia il nervo ottico, cosa che si verifica tipicamente nel glaucoma. Per trattare il glaucoma, i medici attualmente prescrivono farmaci per cercare di ridurre la pressione all'interno dell'occhio. Un altro approccio consiste nel creare un canale di drenaggio artificiale attraverso la sclera e la congiuntiva. Un progetto di ricerca in corso all'Università di Freiburg sta utilizzando un modello murino per studiare come possano essere creati drenaggi artificiali a lunga durata attraverso rivestimenti speciali.

### Un modello murino per la secchezza oculare

Un altro progetto di ricerca della Clinica oculistica di Freiburg si concentra sulla secchezza oculare. «Sorprensamente sappiamo veramente poco riguardo la fisiopatologia della secchezza oculare» dice il Prof. Thomas Reinhard. Per ottenere una migliore comprensione della malattia, i ricercatori stanno ideando un modello murino appropriato in collaborazione con l'istituto per la ricerca sugli animali. I ricercatori, in primis, stanno cercando di stabilire i meccanismi immunologici basilari che portano alla secchezza oculare. In secondo luogo si vuole comprendere come si possa trattare questa condizione mediante sostanze immunomodulatorie, in modo più efficace rispetto a quanto sia possibile oggi. «Grazie alla sperimentazione animale, possiamo con sicurezza stabilire i benefici e rischi di nuove terapie nei pazienti», conclude Prof. Reinhard. «In molti casi non mi sentirei sicuro a provare nuovi approcci terapeutici direttamente nell'uomo».

Sarebbe ideale se potessimo comprendere i complicati meccanismi del corpo umano senza stressanti esperimenti sugli animali. Sfortunatamente oggi non è ancora possibile. Ma il dilemma rimarrà per lungo tempo: la ricerca di base senza esperimenti sugli animali vorrebbe dire abbandonare ogni progresso medico. Mice Times si pone l'obiettivo di spiegare il perché e per questo motivo racconta storie di successi medici che sono stati possibili solo grazie alla sperimentazione animale.

#### INFORMAZIONI EDITORIALI

Redattori:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

Recherche pour la vie

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autore: Dott. Benedikt Vogel

Traduzione: Dott. Marco Delli Zotti

Redazione: Astrid Kugler, direttore amministrativo