

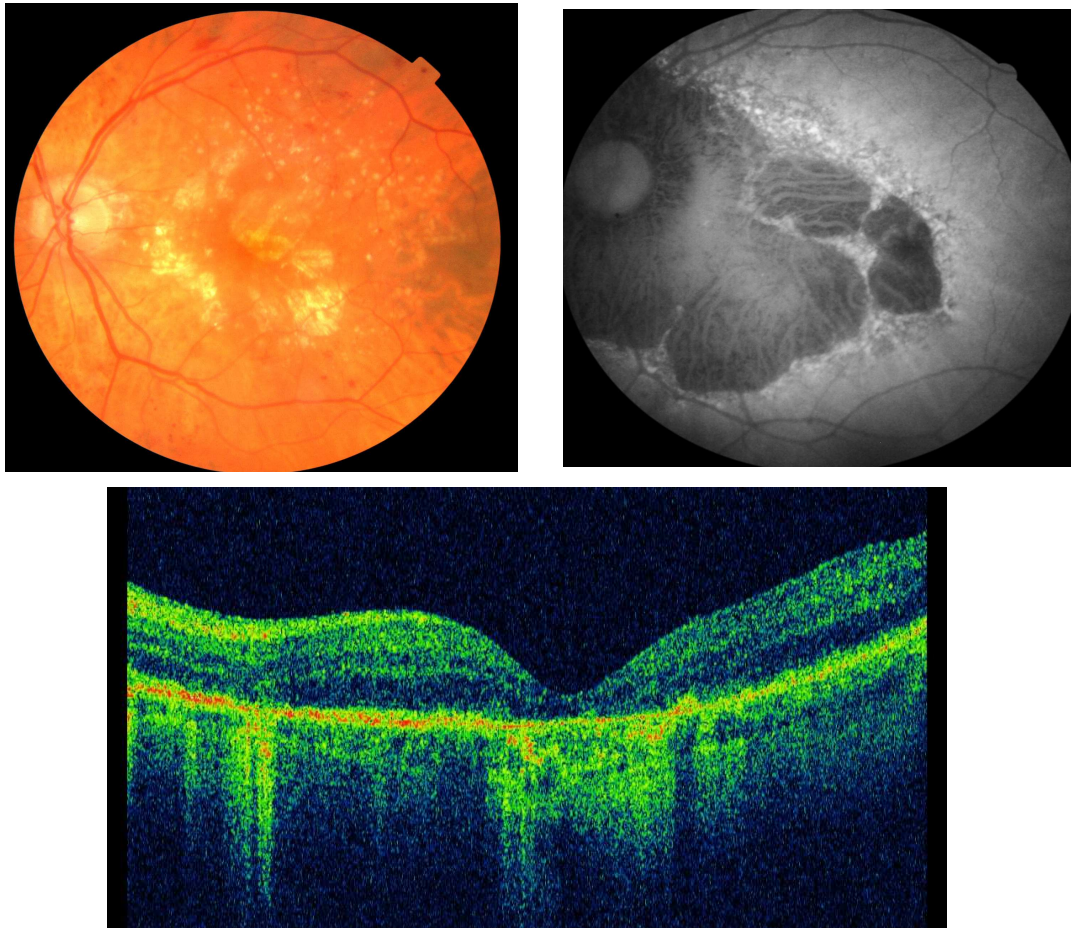
Trattamento con Fenretinide per l'atrofia geografica nella DMLE secca

Risultati preliminari

Massimo Nicolo', Daniela Zoli

La Fenretinide è un derivato sintetico della vitamina A e le sue caratteristiche sono state studiate in numerose malattie. E' stata dimostrata avere proprietà chemioprotettive, apoptotiche, antinfiammatorie, e antiangiogenetiche, e i suoi effetti collaterali includono una lieve a moderata secchezza mucosa, e un ritardo nell'adattamento al buio.

La patogenesi della degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è multifattoriale, e comprende, in aggiunta all'infiammazione e all'angiogenesi, l'accumulo nella retina di lipofuscina e di tossine del retinolo



(vitamina A)-derivate, come l'A2E.

Sparrow e colleghi hanno dimostrato che alte concentrazioni di A2E e di tossine relative, compromettono i processi cellulari nell'epitelio pigmentato retinico (EPR), portando a morte le cellule dell'EPR e di conseguenza i fotorecettori.

La Fenretinide ha dimostrato la sua capacità di ridurre l'accumulo di lipofuscina e di tossine retinolo-

derivate nel modello di malattia animale Stargardt. La Fenretinide riduce i livelli circolanti di retinolo e della sua proteina carrier, retinolo binding protein (RBP). Poiché l'A2E e le tossine correlate sono derivate dal retinolo, la riduzione dei livelli circolanti di RBP-retinolo porta a ridotti livelli di tossine retinolo-derivate negli occhi.

SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE 2

Questi risultati hanno costituito il razionale per uno studio di fase 2 per determinare se la fenretinide (RT-101, ReVision Therapeutics) è efficace nel trattamento dell'atrofia geografica (AG) in pazienti con DMLE secca (*Study of Fenretinide in the Treatment of Geographic Atrophy Associated With Dry Age-Related Macular Degeneration NCT00429936*)

In questo studio di fase 2, multicentrico, in doppio cieco, con placebo, 246 soggetti arruolati sono stati randomizzati a una dose per via orale di 100 mg/die di fenretinide, 300 mg di fenretinide, o placebo. I soggetti inclusi erano pazienti di età superiore ai 50 anni la cui acuità visiva variava da 20/20 a 20/100 che presentavano una atrofia geografica > a 2 o < a 8 aree disco. I pazienti con neovascolarizzazione coroideale (CNV) sono stati esclusi, insieme a quelli con malattia infiammatoria della retina, glaucoma, retinopatia diabetica e altre malattie vascolari. La misura dell'outcome primario di efficacia era la dimensione della atrofia geografica. Gli endpoint secondari comprendevano l'acuità visiva, l'instaurarsi di CNV durante lo studio, e gli endpoint di sicurezza. Le valutazioni sono state effettuate a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi.

RISULTATI PRELIMINARI

L'età media nella popolazione in studio era di 80 anni, con età equamente distribuite tra i tre gruppi. Anche l'acuità visiva al basale era equamente distribuita tra i tre gruppi. La dimensione della lesione media era leggermente maggiore nei gruppi trattati con fenretinide, ma all'interno della deviazione standard. I risultati per il primo 30% dei pazienti, arruolati nello studio, sono discussi qui di seguito. Lo studio, in questo rapporto, non è sufficientemente forte, per quel che riguarda i risultati, per avere un significato statistico. Una tendenza verso una risposta dose-dipendente di fenretinide è stata vista per la crescita della atrofia geografica. L'effetto si è manifestato a 6 mesi ed è aumentato a 12 e 18 mesi. A 24 mesi, il gruppo in cui erano stati somministrati 300 mg di fenretinide mostrava una riduzione di circa il 40% nella progressione della atrofia geografica rispetto al gruppo placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza, come anticipato, c'è stata una riduzione nell'adattamento al buio in circa il 10% dei pazienti che hanno ricevuto fenretinide, rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo. Vi è stato anche un lieve aumento della funzione epatica in alcuni pazienti. È interessante notare che, l'occhio secco è stato meno grave nei gruppi trattati rispetto al gruppo di controllo. È stato ipotizzato che ciò potrebbe essere dovuto all'anzianità della popolazione in studio.

DISCUSSIONE

I ricercatori hanno cercato di determinare se la riduzione della progressione dell'atrofia geografica, nei pazienti trattati con fenretinide, si correlasse ad una riduzione nel siero di RBP, come ipotizzato. Pertanto, alterazioni della crescita della lesione a 24 mesi sono stati riportati in funzione della riduzione della RBP. Nel gruppo dei 300 mg, una relazione lineare è stata osservata tra la riduzione nel siero di RBP e la riduzione di progressione dell'atrofia geografica.

In questa analisi ad interim, i ricercatori hanno anche osservato una riduzione nello sviluppo della DMLE essudativa nei pazienti trattati con fenretinide. Nuovi casi di DMLE essudativa sono stati osservati nel gruppo placebo (20% circa) rispetto ai due gruppi di trattamento (circa il 10%). Questa risposta non era dose-dipendente.

Questa scoperta suggerisce che ci potrebbe essere un meccanismo angiogenetico in azione, in aggiunta all'effetto della fenretinide sulla RBP ed è stato così avviato un altro lavoro sperimentale. In un modello di coltura cellulare umana di EPR, l'espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) in risposta allo stress ossidativo, è stata ridotta con il pretrattamento con fenretinide. In un modello murino iperglicemico, l'espressione di VEGF è stata ridotta negli animali che hanno ricevuto fenretinide per 30 giorni, rispetto ai topi di controllo.

Per valutare se questa riduzione di espressione di VEGF abbia portato a un effetto sulla neovascolarizzazione, è stato condotto un altro studio animale. In un modello murino di neovascolarizzazione corneale, i topi pretrattati con fenretinide hanno sviluppato una neovascolarizzazione corneale minore rispetto al gruppo di controllo. Nel complesso, questo lavoro suggerisce che la fenretinide ha un effetto sulla produzione di VEGF e conseguentemente ha un effetto antiangiogenetico.

CONCLUSIONI

I risultati provvisori di questo studio di fase 2 suggeriscono che il trattamento con fenretinide rallenta la crescita della lesione in pazienti con atrofia geografica, endpoint primario dello studio. La riduzione Fenretinide-mediata della RBP è correlata con la crescita ridotta dell'atrofia geografica, suggerendo che la riduzione della RBP è il meccanismo d'azione del farmaco. La Fenretinide ha anche mostrato un trend di riduzione del tasso di conversione da DMLE secca a essudativa. Tale riduzione non era dose-dipendente, suggerendo un secondo meccanismo di azione, che è stato confermato in studi animali. Il trattamento con Fenretinide è stato generalmente ben tollerato, con effetti collaterali previsti.

L'efficacia apparente della fenretinide nei confronti sia delle forme essudative che secche di DMLE, se confermata in ulteriori studi, sarebbe unica, rendendo la fenretinide un promettente agente per il trattamento delle fasi iniziali della DMLE.

I risultati finali dello studio qui discussi saranno presentati entro la fine dell'anno.