



Congress Reports

Notizie da congressi, simposi, workshop, meeting e convegni medico-scientifici

Anno XX - n. 1/2015 - Reg. del Trib. di Roma n. 544 dell'8/11/1996

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma - Periodicità bimestrale - ©2014 Mediprint S.r.l. a socio unico



IRCCS - Fondazione "G.B. Bietti"
per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia ONLUS



GLAUCOMA A BRAIN DISEASE: 2014

From Experimental Models to Clinical Recommendation

ROMA, 11-12 APRILE 2014



VILLA MIANI

Via Trionfale 151

PRESIDENTE:

M.G. Bucci

COORDINATORE

SCIENTIFICO:

G.L. Manni



omikron

Basi farmacologiche della citicolina nelle patologie oftalmiche neurodegenerative

Vincenzo Parisi

Fondazione G.B. Bietti – Roma

La patologia glaucomatosa viene sempre più inquadrata come un processo neurodegenerativo che coinvolge, oltre al sistema oculare, le cellule retiniche e altre strutture delle vie ottiche. Tale ipotesi è supportata dai risultati dei test elettrofunzionali, che hanno consentito una valutazione oggettiva delle funzioni dei diversi strati retinici mediante registrazione del segnale elettroretinografico evocato da stimoli flash (Flash ERG) o pattern (pattern ERG, pERG) e della funzione delle vie ottiche mediante la registrazione di risposte corticali evocate attraverso stimoli da pattern (Potenziali Evocati Visivi, PEV) (91). La registrazione simultanea di PEV e PERG ha consentito, invece, di valutare l'indice di conduzione nervosa post-retinica, ovvero il tempo retinocorticale (RCT). Gli esami elettrofisiologici, eseguiti in pazienti affetti da ipertensione oculare o glaucoma, hanno evidenziato un'alterazione di PERG e PEV e un ritardo di RCT (92-94).

È sempre più evidente un coinvolgimento di meccanismi fisiopatologici, indipendenti dalla IOP, coinvolti nell'insorgenza e nella progressione del glaucoma, unitamente alla necessità di proporre, in aggiunta alla classica terapia ipotensiva oculare, un approccio neuroprotettivo con molecole con azione diretta a livello del nervo ottico. Tra le varie molecole neuroprotettrici la citicolina ha certamente un ruolo preponderante grazie al caratteristico meccanismo d'azione e alle consistenti evidenze cliniche disponibili.

Una review pubblicata nel 2014 su CNS conferma che la citicolina, per le sue proprietà neuroprotettive, esplica effetti benefici in diverse patologie neurodegenerative e in particolare nel glaucoma, assicurando il miglioramento della funzione retinica e della condizione neuronale (95). Inoltre gli autori hanno confermato che il trattamento con tale molecola, per un periodo com-

preso tra 2 e 8 anni riduce, stabilizza o migliora significativamente il difetto visivo (96,97).

La citicolina, come è noto, è caratterizzata da un'azione neurotrofica di rigenerazione delle membrane cellulari danneggiate e da un'azione neuromodulatrice prevalentemente a carico del sistema dopaminergico (98,99). Tale molecola è da tempo ampiamente utilizzata in campo neurologico per aumentare il livello di coscienza in numerose sindromi cerebrali causate da problemi vascolari, traumatici o degenerativi o come complemento della levodopa nella terapia del morbo di Parkinson (86) oppure nel trattamento del glaucoma.

Oltre a rappresentare un importante intermedio nella biosintesi dei fosfolipidi di membrana, la conversione della citicolina in numerosi metaboliti, coinvolti in diversi processi metabolici, potrebbe giustificare una sua ulteriore attività non correlata alla biosintesi dei fosfolipidi, ma ad esempio alla stimolazione del sistema dopaminergico. La dopamina, difatti, è tra i principali neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione del segnale visivo, sia a livello retinico che post-retinico. La citicolina è una delle poche molecole che ha scalato la piramide delle evidenze: dagli studi su colture cellulari, agli studi sperimentali, fino agli studi clinici (100). Numerose evidenze di base hanno confermato l'effetto protettivo della molecola in colture di cellule ganglionari retiniche (RGC) (101,102). Il ritardo nella conduzione del segnale visivo, rilevato nei pazienti glaucomatosi, è stato imputato alla riduzione della trasmissione assonale a livello del nucleo genicolato laterale (NGL), confermando quindi l'ipotesi che il glaucoma non sia semplicemente una patologia retinica (101,103). Sembrerebbe che la disfunzione transinaptica, a livello del NGL, rappresenti la causa del difetto visivo. In condizioni

fisiologiche, difatti, l'assone afferente della cellula ganglionare retinica rilascia neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico attivando la cellula target (ovvero il NGL), ad attività elettrica dipendente (cioè dipende dal rilascio di neurotrasmettitori) che rilascia, a sua volta, fattori neurotrofici (NGF, BDNF) per nutrire l'assone. In caso di glaucoma, invece, si riduce il rilascio di neurotrasmettitori da parte dell'assone afferente, con conseguente danno anatomico e funzionale a livello del NGL e, in generale, degenerazione transinaptica (Fig. 1).

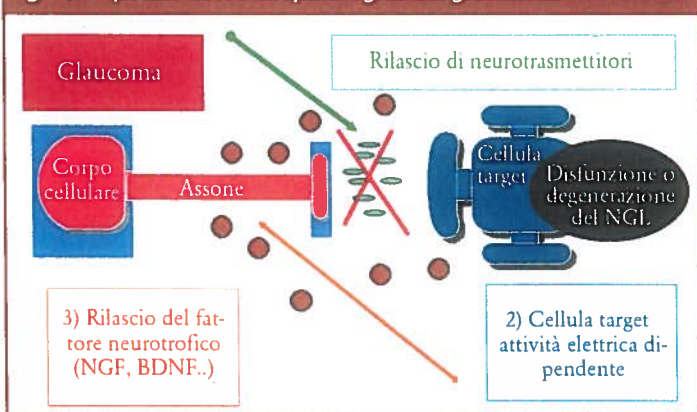
Sulla base di tali premesse è evidente che il glaucoma deve essere trattato come una patologia neurologica.

La citicolina è attualmente disponibile per somministrazioni per uso iniettivo (fiale), per uso orale (soluzione bevibile, granuli) per uso topico oftalmico (collirio). Gli studi condotti da M. Virno e collaboratori hanno evidenziato per primi gli effetti benefici della citicolina sulla progressione del danno perimetrico nel glaucoma, evidenziando una riduzione dell'area scotomatoso (104). Ulteriori studi hanno successivamente dimostrato, mediante ERG da pattern (pERG) e PEV, il miglioramento della risposta retinica e post-retinica in seguito a somministrazione di citicolina nei pazienti glaucomatosi (90-105). Altri studi, eseguiti con pazienti glaucomatosi, hanno confermato l'utilità del trattamento con citicolina somministrata per via intramuscolo od orale, in aggiunta alla terapia ipotonizzante (90,106). Più recentemente è stato dimostrato che il trattamento per 2 anni con citicolina in soluzione orale ad alta biodisponibilità (Neukron Ofta[®], Omikron Italia

S.r.l.) consente di arrestare la velocità di progressione del danno visivo in pazienti affetti da glaucoma con elevata velocità di progressione (97). Una review pubblicata su *Ophthalmology* nel 2012 ha evidenziato inoltre come la citicolina, incrementando la funzione delle RGC, funzioni come neuroenhancement (107). La valutazione elettrofisiologica di pazienti glaucomatosi trattati con citicolina, rispetto ai controlli, ha evidenziato un minore trend di peggioramento del difetto visivo, suggerendo un effetto neuroprotettivo della molecola (105).

La citicolina ha dimostrato effetti benefici anche nel trattamento della neurite ottica ischemica non arteritica (NION), patologia oftalmica caratterizzata da consistente peggioramento dell'acuità visiva e difetto perimetrico rilevabile mediante pERG e PEV. Dopo solo due mesi di trattamento la citicolina ha permesso di evidenziare un miglioramento di acuità visiva e dei valori di PEV e pERG, che si mantengono stabili anche in seguito a sospensione del trattamento (108,109). La citicolina, somministrata per via orale, ha dimostrato effetti benefici in termini di acuità visiva oltre che di sensibilità al contrasto (110) anche in caso di ambliopia, patologia con un quadro neurofisiopatologico assimilabile a quello glaucomatoso, caratterizzata da ritardo della conduzione neuronale postretinica (111). Anche la RD rappresenta una patologia fortemente invalidante. In questo caso è ugualmente evidente la presenza di un processo neurodegenerativo che coinvolge *in primis* le RGC (112). Risalgono al 1981 i primi esperimenti che hanno consentito di comprendere che la porzione interna della retina, ovvero fotorecettori ed epitelio pigmentato, possa essere studiata mediante l'ERG da flash e che la porzione più interna, le cellule ganglionari, possa essere valutata mediante pERG (113). La durata della malattia e il controllo metabolico, in termini di emoglobina glicosilata e glicemia, sono i fattori che maggiormente influenzano la funzionalità delle RGC nei soggetti con diabete mellito tipo 1 (DMT1). L'ampiezza dei potenziali oscillatori dell'ERG da flash si riduce generalmente dopo 5-10 anni di malattia in pazienti diabetici che non presentano segni fluoroangiografici evidenti di retinopatia. Tale riduzione appare invece immediatamente nei pazienti con segni precoci di retinopatia (114-117). I pERG

Figura 1. Ipotesi neurofisiopatologica del glaucoma.



risultano visibilmente alterati anche in pazienti diabetici di nuova diagnosi, con ampiezza ridotta e concomitante ritardo dell'RCT (117-119). I test elettrofunkzionali hanno mostrato, inoltre, che la disfunzione delle diverse componenti retiniche avviene con tempistiche diverse: entro 6 mesi dalla diagnosi di diabete mellito avviene con maggiore probabilità una disfunzione delle RGCs e, generalmente dopo alcuni anni, quella delle cellule amacrine. Sembra che sia l'ERG da flash che il pERG siano influenzati dal controllo metabolico. Studi sperimentali hanno dimostrato l'effetto neuroprotettivo della citicolina su RGC nei modelli *in vitro* oltre che nei modelli *in vivo* di RD (120,121).

In conclusione il deterioramento del campo visivo, in pazienti affetti da patologie glaucomatose o ischemiche del nervo ottico, può essere attribuito a due fonti di danno funzionale riguardante retina (PERG alterato) e strutture post-retiniche (RCT e VEP ritardati). La citicolina ha dimostrato di migliorare notevolmente le risposte retiniche e corticali in pazienti con malattie glaucomatose o ischemiche del nervo ottico. I risultati ottenuti suggeriscono di impiegare la citicolina in soluzione orale come trattamento aggiuntivo nei pazienti con malattie del nervo ottico glaucomatoso o ischemico. La molecola, inoltre, ha il vantaggio di avere un otti-

mo profilo di tollerabilità e sicurezza (assenza di effetti collaterali). In maniera analoga al trattamento intramuscolo, anche la somministrazione orale di citicolina è dose-dipendente. Tuttavia l'effetto farmacologico persiste a distanza di 120 giorni dalla fine del trattamento. Le evidenze disponibili testimoniano che la citicolina in collirio possiede un'azione di neuroenhancement sulle RGC, favorendo il rilascio di neurotrasmettitori a livello transinaptico, che garantisce conseguentemente un'azione neuroprotettiva sulla cellula target, rappresentata dal NGL (Fig. 2).

Figura 2. Ipotesi del meccanismo di neuroenhancement della citicolina in collirio.

