

# L'impianto subsclerale di lipociti può essere considerato un'innovazione terapeutica nelle patologie atrofiche della retina?

Paolo Limoli MD, Renzo Carpi\* MD, Filippo Tassi\* MD, Enzo Vingolo\*\* PhD,  
Laura D'Amato\* MD, Enrico Giacomotti\* MD, Roberta Solari\*, Riccardo Di Corato\*

\* Low Vision Research Centre – Milan

\*\* La Sapienza University – Rome

## ABSTRACT

**Introduction and Purpose:** *The objective of this study is to evaluate the influence of growth factors, conveyed by the insertion of a pedicle between sclera and choroid, on the retinal condition.*

**Material and Methods:** *We considered retrospectively 33 patients suffering from atrophy pathologies of the retinal cells. For each eye was evaluated BCVA, residual visual acuity for near, sensitivity to Nidek microperimetry (MP1). The measurements were recorded at T0, T30, T90, T360 and T720.*

**Results:** *Two years after surgery the parameters improved: the BCVA of 38%, near visual acuity of 30%, and retinal sensitivity analyzed with MP1 of 41%.*

**Conclusion:** *The secretion of growth factors in choroidal space has proven capable of slowing the retinal apoptosis and the visual performances increased as consequence of the better retinal tropism.*

## KEYWORDS

*Apoptosis, Retinic Atrophy, Adipocities, Growth Factors, Microperimetry*

## RIASSUNTO

**Introduzione e Scopo:** *L'obiettivo di questo studio è valutare come i fattori di crescita, veicolati dall'inserimento di un peduncolo adiposo tra la sclera e la coroide, modifichino le condizioni retiniche.*

**Materiali e Metodi:** *Abbiamo preso in considerazione in maniera retrospettiva 33 pazienti (52 occhi) trattati con Impianto subsclerale di lipociti per patologie atrofiche della retina.*

*Per ogni occhio è stato valutato BCVA e corpi di stampa residui, sensibilità alla microperimetria Nidek MP1, prima dell'intervento T0, a 30 gg. T30, a 3 mesi T90, a un anno T360 e a 2 anni T720.*

**Risultati:** *A due anni dall'intervento i parametri analizzati sono migliorati. La BCVA del 38%, il visus per vicino del 30% e la sensibilità retinica analizzata con MP1 del 41%.*

**Conclusioni:** *L'increzione dei fattori di crescita nello spazio coroideale si è dimostrata capace di rallentare l'apoptosi cellulare retinica e come conseguenza del migliorato trofismo retinico le performance visive tendono a migliorare.*

## PAROLE CHIAVE

*Apoptosi, atrofia retinica, adipociti, fattori di crescita, microperimetria.*

**L'impianto subsclerale di lipociti può essere considerato una innovazione terapeutica nelle patologie atrofiche della retina?**

Sottoposto alla redazione  
il xxxxxxxxxx  
Accettato  
per la pubblicazione  
il xxxxxxxxxx

## Obiettivi

L'obiettivo di questo studio è valutare come i fattori di crescita, veicolati dall'inserimento di un peduncolo adiposo tra la sclera e la coroide, modifichino le condizioni retiniche. Il peduncolo adiposo viene inserito con un intervento in anestesia topica denominato "Impianto subsclerale di lipociti".

## Introduzione

La retina è una struttura complessa, programmata e guidata da espressioni multigeniche. Nell'ampio capitolo delle degenerazioni retiniche eredo-familiari, le alterazioni poligeniche non univoche e costanti nelle diverse genealogie si esprimono in quadri clinici caratterizzati da sostanziali comunanze di segni e sintomi. Prospettive di risoluzione causale derivano dalla sostituzione o neutralizzazione dei geni alterati, anche se oggi si tratta di problematiche complesse di non attuale applicazione clinica.

Alternativa alla sostituzione dei geni è la modulazione del fenotipo cellulare attraverso i fattori di crescita. Esistono evidenze che in molteplici patologie genetiche la turba metabolica causa morte cellulare per apoptosi, basti considerare la degenerazione tapeto-retinica e le degenerazioni maculari atrofici in cui la perdita dei fotorecettori si ha proprio per apoptosi.

La via dell'apoptosi può essere evitata o comunque procrastinata, attivando il gene Bc12. I fattori di crescita hanno, fra le altre molteplici peculiarità, la capacità di attivare l'espressione del gene Bc12 indipendentemente dalla causa innescante. Questi penetrano nelle cellule attraverso specifici recettori il cui numero varia in rapporto alle condizioni metabolico-funzionali cellulari. Tale modalità di trattamento ha quindi il vantaggio di risultare efficace indipendentemente dalla mutazione genica in causa. Le iniezioni intravitreali di fattori di crescita (BDNF, CNTF, bFGF) proteggono la retina

dall'ischemia indotta da ipertono, da fototraumatismo, ritardano la degenerazione fotorecettoriale nei topi r-d e nei topi mutanti 0344 transgenici per la rodopsina. Purtroppo l'effetto dei fattori di crescita esogeni ha durata relativamente breve (circa 30 giorni) e l'esecuzione di iniezioni intravitreali espone a rischi flogistici ed emorragici.

Considerando che i fattori di crescita sono secreti dalle cellule quando il tessuto è esposto ad insulti ischemici-flogistici, o comunque quando subentrano danni cellulari, si è proposta nelle retiniti pigmentose, la fotocoagulazione delle aree periferiche. In effetti, al fototraumatismo consegue, da parte del tessuto residuo, il rilascio di fattori di crescita ed in particolare di bFGF, con effetti positivi sulla retina circostante. Si tratta, tuttavia di una procedura non ripetibile ed i cui effetti si esauriscono nel tempo. Strategia alternativa è l'impianto, a livello corioretinico, di lipociti pedunculati, secondo la tecnica messa a punto nel 1993 da Pelaez ed applicata su una casistica di 1600 pazienti. L'autore ha riferito una stabilizzazione dell'evoluzione in oltre il 60% dei casi, miglioramenti in oltre il 20%, per monitoraggi parziali di cinque anni. Il razionale dell'intervento deriva dalla particolare attitudine dei lipociti orbitari che, quando immersi in ambiente eterotopico, producono quantità elevate di fattori di crescita ed in particolare bFGF. Essendo un peduncolo con apporto nutrizionale autonomo, tali cellule si mantengono vitali, diversamente da quanto si verifica in caso di impianto cellulare libero. Inoltre, l'incompleta chiusura dello sportello sclerale, che si cicatrizza su due dei tre lati praticati, restando pervio l'ingresso del peduncolo adiposo, favorisce l'increzione continua di VeGF.

## Materiali e metodi

Abbiamo preso in considerazione in maniera retrospettiva 33 pazienti (52 occhi) tratta-

ti con Impianto subsclerale di lipociti per patologie atrofiche della retina (eredodistrofie, degenerazioni maculari legate all'età e otticopatie).

Per ogni occhio è stato valutato BCVA e corpi di stampa residui, sensibilità alla micropertimetria Nidek MP1, prima dell'intervento T0, a 30 gg. T30, a 3 mesi T90, a un anno T360 e a 2 anni T720.

A T0, T30 e T90 è stato valutato l'Erg massimale.

Obiettivo è valutare se i parametri funzionali restano stabili o sono passibili di miglioramento.

### Tecnica chirurgica

La tecnica adottata è quella di Palaez, modificata da Meduri prima e perfezionata in seguito da Limoli e Carpi, che l'hanno resa meno invasiva.

1. Incisione della congiuntiva per 8 mm sul quadrante temporale inferiore. Si identifica e si apre la capsula di

Tenone, quindi si scolla il suo foglietto viscerale rendendo reale lo spazio suprasclerotico. Si crea il campo operatorio evitando che questa interessi le inserzioni tendinee dei muscoli retto inferiore e laterale.

2. Sclerotomia. Localizzata l'inserzione del muscolo Obliquo Inferiore, l'emergenza dei vasi vorticosi ed il tessuto adiposo vascolare orbitario sottostante al piccolo obliquo, si realizza uno sportello sclerale tra i muscoli retto esterno ed inferiore, 3 mm posteriormente alla loro inserzione sclerale. La sclerotomia avrà un'estensione di 5x5 mm. La sclera è incisa a tutto spessore, così da evidenziare la colorazione scura della coroide e della lamina fusca. È importante che la superficie esterna coroidale sia libera da tralci sclerali.

3. Peduncolo adiposo. Si isola dal grasso orbitario che emerge di norma al di sotto del ventre del muscolo obliquo inferiore,

	T0	T30	T90	T360	T720	Delta 720	720%
BCVA	0,37	0,31	0,33	0,53	0,45	0,14	38%
Residual Pts	34,59	29,90	29,08	26,71	24,05	10,54	30%
Db	6,74	7,27	7,03	8,03	9,49	2,75	41%
Erg max	117,12	131,45	103,44	NE	NE	NE	NE

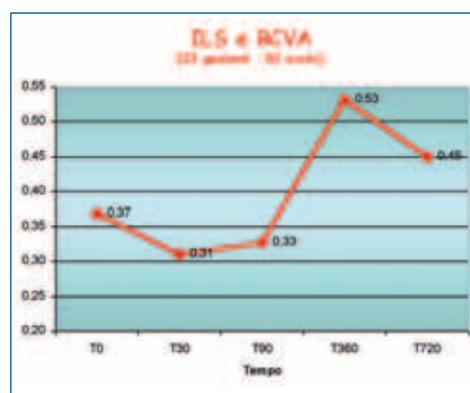


Figura 1. Andamento della miglior acuità visiva con correzione nei due anni

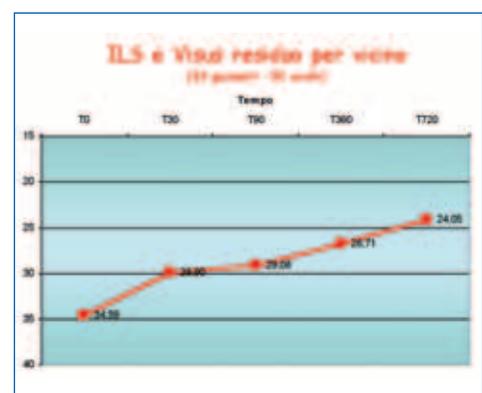
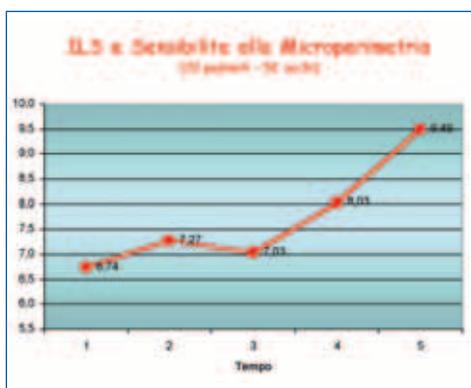


Figura 2. Andamento del visus residuo per vicino nei due anni



**Figura 3.** Andamento della sensibilità alla microperimetria nei due anni

un peduncolo adiposo vascolarizzato di grandezza tale da permettere una completa copertura della superficie uveale esposta. È importante che la vascolarizzazione del lembo sia ampiamente rappresentata e che il peduncolo stesso sia sufficientemente lungo da non creare trazione.

4. Si sutura il portello sclerale con Vicryl 7/0, avendo cura che i fili di sutura ancorino il lembo fibro-adiposo. Al fine di evitare compressione del peduncolo, è opportuno creare, nel suo punto di ingresso sotto il portello sclerale, un ostio che lo contenga.
5. Si sutura l'incisione congiuntivale.

## Risultati

Dalla nostra esperienza la BCVA a due anni ha un miglioramento del 38% (Figura 1).

Il visus residuo per vicino a due anni migliora del 30% (Figura 2).

La sensibilità analizzata con MP1 a due anni mostra un miglioramento del 41% (Figura 3).

L'elettroretinogramma massimale mostra un incremento a 1 mese ed una riduzione a 90 giorni.

## Conclusioni

I pazienti sottoposti all'intervento di impianto di lipociti subsclerali evidenziano un miglioramento dei parametri considerati nei due anni successivi al trattamento. L'increzione dei fattori di crescita nello spazio coroideale si dimostra essere capace di rallentare l'apoptosi cellulare retinica e come conseguenza del migliorato trofismo retinico le performance visive tendono a migliorare.

Il comportamento altalenante dell'elettroretinogramma potrebbe dipendere da una maggior reattività retinica nell'immediato postoperatorio (T30) quando oltre alla presenza di bFGF sono presenti altri fattori di crescita legati alla riparazione tissutale e all'infiammazione postoperatoria. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. MEDURI R, SCOROLLI L, MORARA M, SCALINCI SZ, GRECO P, MEDURI RA. *Effect of basic fibroblast growth factor on the retinal degeneration of B6(A)- Rpe rd12/J (retinitis pigmentosa) mouse: a morphologic and ultrastructure study.* 2007 ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, 6-10 May 2007.
2. FRIEDEMANN L, HEISTER M, SCHOLZ C, BORCHARDT T, BRAUN T: *Re-programming of new cardiomyocytes is induced by tissue regeneration.* Journal of Cell Science, 119 (22), 2006.
3. SCALINCI SZ, SCOROLLI L, MEDURI A, MORARA M, DEGLI ESPOSTI S, MEDURI RA. *Evaluation of basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) level in pig eyes that underwent surgical adypocytes implant under the sclera plane.* ARVO 2005, May 1-2 2005, Fort Lauderdale.
4. CHIBA C, NAKAMURA K, UNNO S, SAITO T. *Intraocular implantation of DNA-transfected retinal pigment epithelium cells: a new approach for analyzing molecular functions in the new retinal regeneration.* Neurosci Lett. 2004 Sep 23;368(2):171-5.

5. MA W, YAN RT, XIE W, WANG SZ. *bHLH genes cath5 and cNSCL1 promote bFGF-stimulated RPE cells to transdifferentiate toward retinal ganglion cells*. *Developmental Biology*, 2004 Jan 15;265(2):320-8.
6. ZIGIOTTI GL, MEDURI R, SCOROLLI L. *Subscleral Adipocytes Implantation in retinitis pigmentosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(4):B393. 2001.
7. ZIGIOTTI GL, MEDURI RA, SCOROLLI L, DELLA VALLE V, MORARA M, RICCI R, SCOROLLI L, SCALINCI SZ, PERRONE M. *Subscleral adipocytes implantation in retinitis pigmentosa*. Arvo Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida. April 29-May 4, 2001.
8. JABLONSKI MM, TOMBRAN TINK J, MRAZEK DA, IANNACCONE A. *Pigment epithelium-derived factor supports normal development of photoreceptor neurons and opsin expression after retinal pigment epithelium removal*. *The Journal of Neuroscience*, 2000 Oct 1;20(19):7149-57.
9. ZIGIOTTI GL, PORSIA L, SCOROLLI L. *Apporto clinico sull'impianto sottosclerale di lipociti nella degenerazione tapeto-retinica*. *Ann Oftalmologia Clin Ocul*, CXXV (11/12), 341-356. 1999.
10. GARGINI C, BELFIORE MS, BISTI S, CERVETTO L, VALTER K, STORIE J. *The impact of basic fibroblast growth factor on photoreceptor function and morphology*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 Aug; 40(9): 2088-99.
11. SAKAGUCHI DS, REH TA, JANICK LM. *Basic fibroblast growth factor (FGF-2) induced transdifferentiation of retinal pigment epithelium: generation of retinal neurons and glia*. *DEV DYN*. 1997 Aug; 209(4):387-98.
12. KARSAN A, YEE E, POIRIER GG, ZHOU P, CRAIG R & HARLAN JM. *Fibroblast growth factor-2 inhibits endothelial cell apoptosis by Bcl-2-dependent and independent mechanisms*. *Am J Pathol* 1997; 151: 1775-1784.
13. LI ZY, CHANG JH, MILAM AE. *A gradient of in rod photoreceptors in the non-nal human retina*. *Vis Neurosci* 1997 Jul - Aug; 14(4): 671-9.
14. PELAEZ O. *Retinosis pigmentaria. Experiencia cubana*. Editorial Científico Técnica. La Habana, 1997.
15. PARK CM, HOLLENBERG MJ. *Growth factor-induced retinal regeneration in vivo*. *International Review of Cytology*, 1993; 146:49-74 (ISSN: 0074-7696).
16. SENSENBRENNER M. *The neurotrophic activity of fibroblast growth factors*. *Progress in neurobiology* vol. 421, 683-704 (1993).
17. MASCARELLI F, MASCARELLI F, COURTOIS Y, MATHIS A, HICKS D. *Recepteurs au facteur de croissance des fibroblastes et retinopathie pigmentaire*. *Ophthalmologie* 1992; 6: 170173.
18. PARK CM, HOLLENBERG MJ. *Induction of retinal regeneration in vivo by growth factors*. *Developmental Biology* 1991 Nov;148(1):322-33.
19. FAKTOROVICH EG, STEINBERG RH, YASUMURA D, MATTHES MT, LAVAIL N. *Photoreceptor degeneration in inherited retina dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor*. *Nature* 347, 83 - 86 (06 September 1990).
20. PARK CM, HOLLENBERG MJ. *Basic fibroblast growth factor induces retinal regeneration in vivo*. *Developmental Biology*, 1989 Jul;134(1):201-5.
21. BURGESS W, MACIAG T. (1989): *The heparin binding (fibroblast) growth factor family*. *Ann. Rev. Biochem.* 575-606.
22. MASCARELLI F, RAULAIS D, COURTOIS Y. *Fibroblast growth factor phosphorylation and receptors in rod outer segments*. *INBO J*. 8: 2265-2273 (1989).
23. ABRAHAM J, WHANG J. *Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization*. *EMBO J* 2523-8 (1986).
24. BARRITAU D ET AL. *Purification, characterization and biological properties of the evederived grown factor from retina: analogies with brain-derived gaTowth factor*. *J Neurosci, Res* 477-490 (1982).