



in collaborazione con
*Accademia delle Scienze
di Ferrara*



*Nuove Frontiere in Oculistica
Ferrara, 28 Aprile 2023*

Terapia Genica nelle Distrofie Retiniche Ereditarie

Francesco Parmeggiani

*Professore Associato di Malattie Apparato Visivo
Università degli Studi di Ferrara*

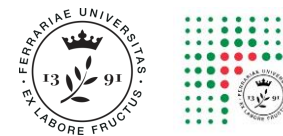
*Rappresentante Scientifico del Centro Specializzato per la Retinite
Pigmentosa della Regione Veneto presso la Rete Europea ERN-EYE*

*Responsabile Dipartimentale del Programma di Prevenzione dell'Ipovisione
e Riabilitazione Visiva presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara*

*Coordinatore del Corso di Laurea di Ortottica ed Assistenza Oftalmologica
Università degli Studi di Ferrara*

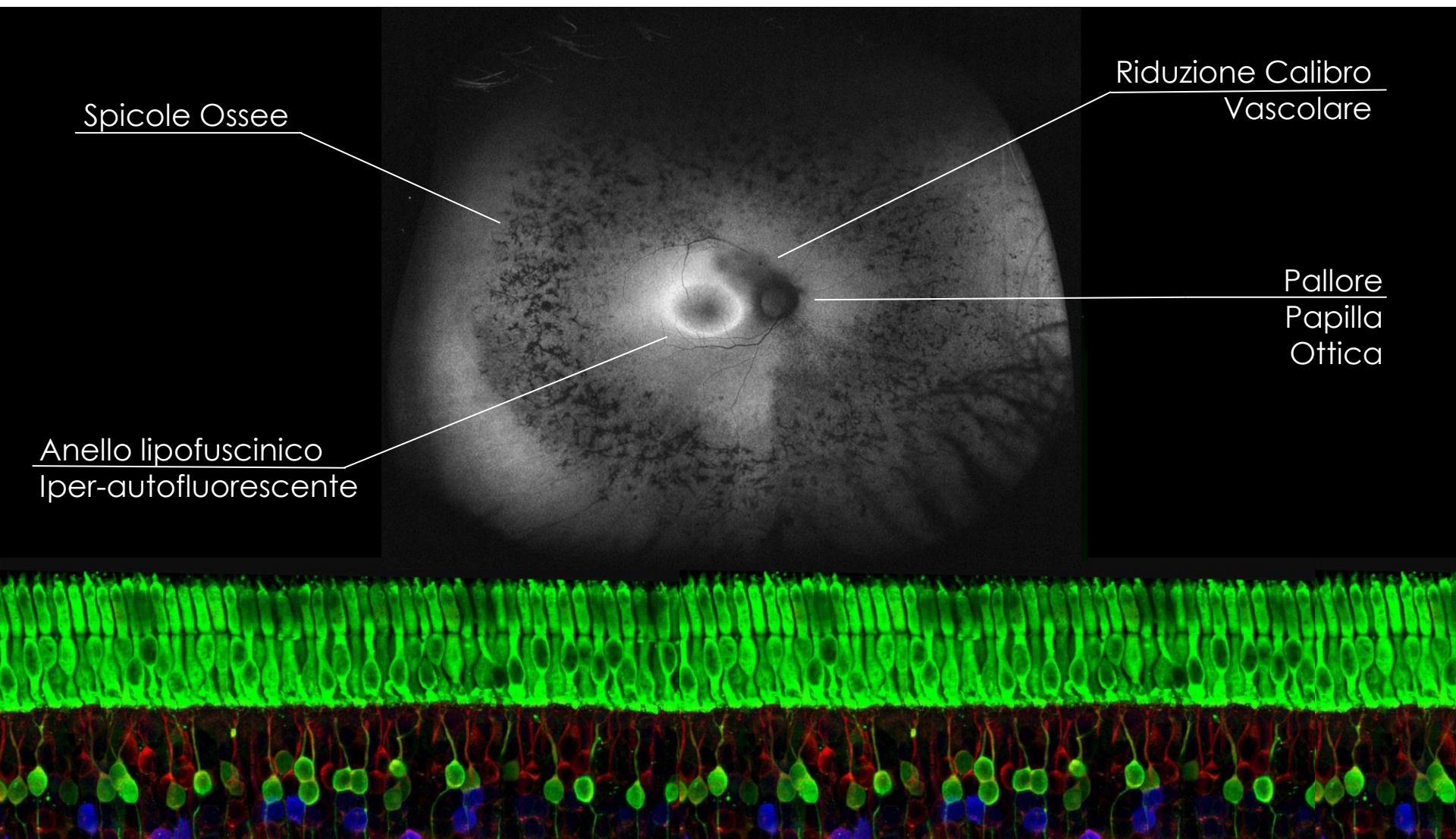
Vice Presidente della Società Italiana di Oftalmologia Genetica (SIOG)

Membro del Comitato Scientifico Nazionale dell'Associazione Retina Italia



DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE (DRE)

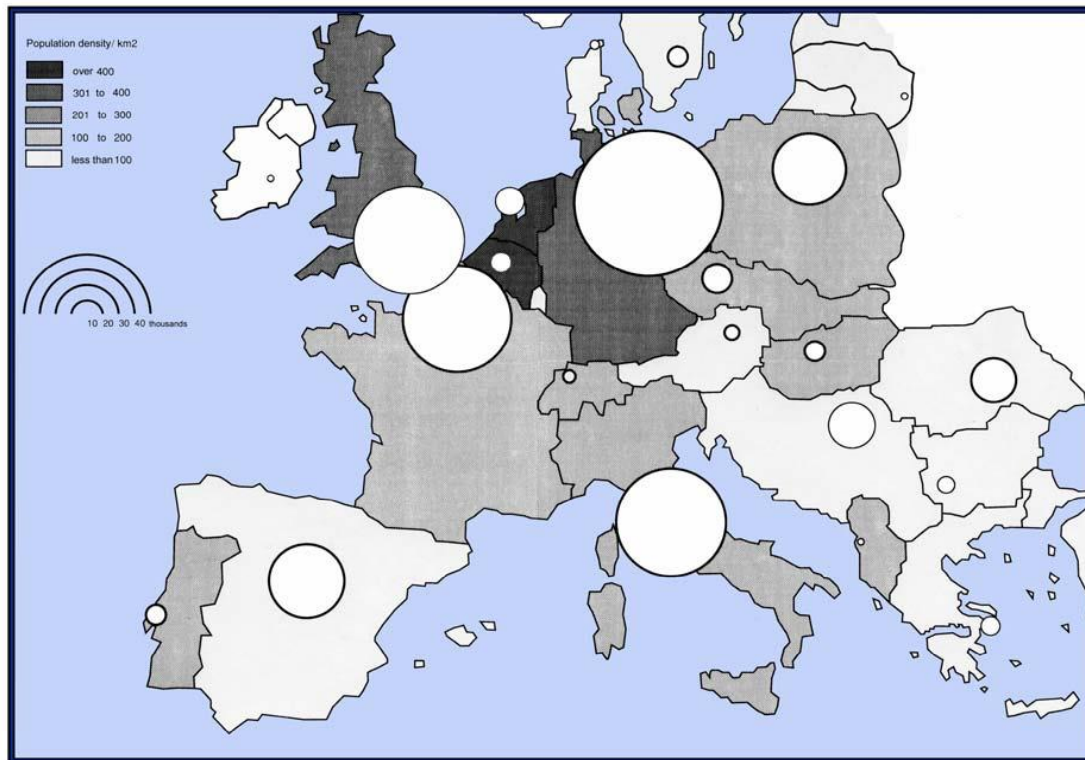
Nell'ambito della terminologia classificativa delle DRE sono raggruppate numerose malattie neuro-degenerative dell'occhio la cui forma più frequente è la retinite pigmentosa (RP)



DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE (DRE) - RETINITE PIGMENTOSA (RP)

Nel loro insieme tutte le diverse forme (semplici o sindromiche) di DRE/RP hanno una prevalenza complessiva di circa

1 CASO OGNI 3.500-4.000 NATI VIVI



Estimated number of retinal dystrophies in Europe

DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE (DRE) - RETINITE PIGMENTOSA (RP)

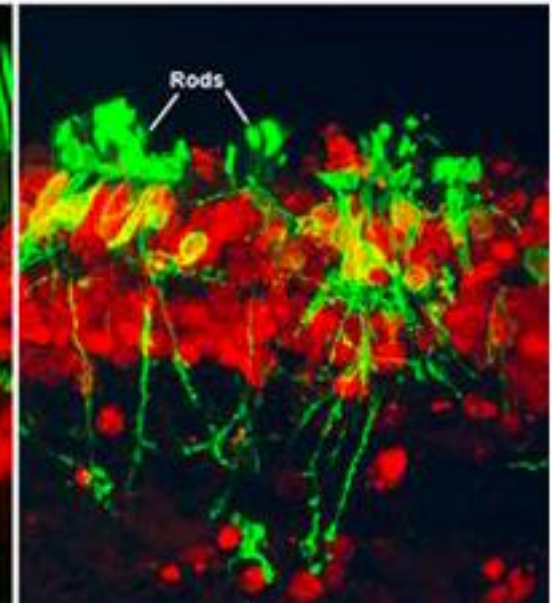
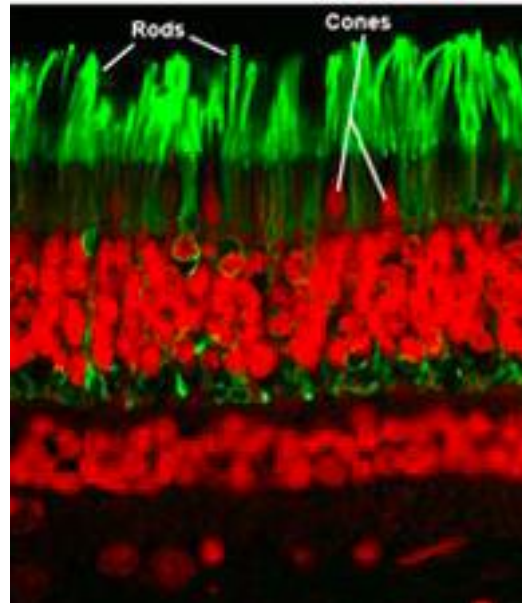
tutte accomunate dal progressivo deterioramento
primario delle

cellule fotorecettoriali della retina



con conseguente
destrutturazione dell'intero
tessuto neurale intra-oculare

Fariss RN (NEI - USA) & Milam AH
(University of Washington)



Rappresentando, in assoluto, una delle più complesse

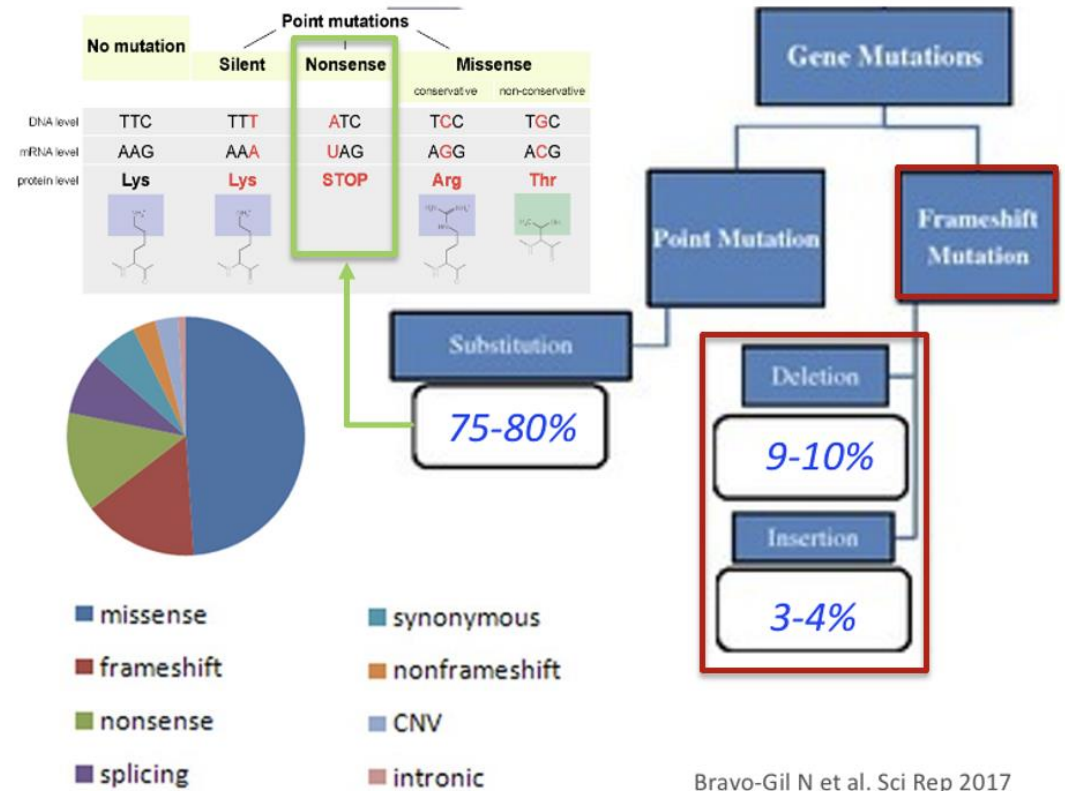
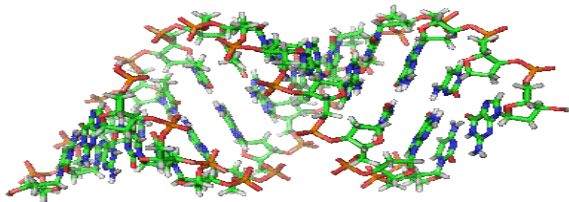
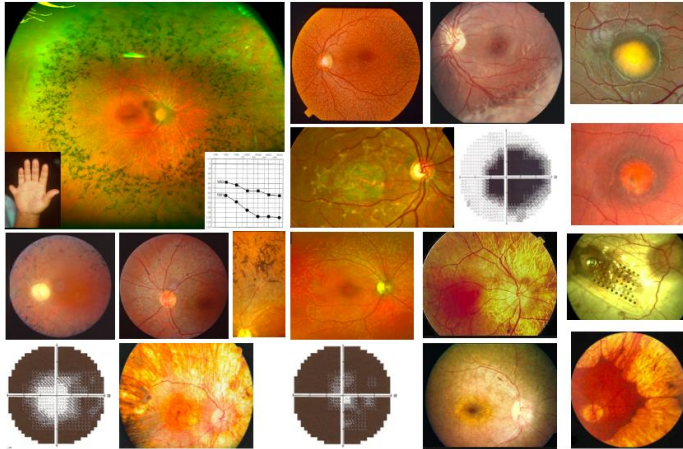
sfide terapeutiche in campo oftalmologico

anche in considerazione della loro:

- irreversibilità del danno retinico DRE/RP
- eccezionale variabilità genotipica DRE/RP
- frequenza relativamente elevata DRE/RP
- elevato numero degli anni-malattia in ciascun paziente



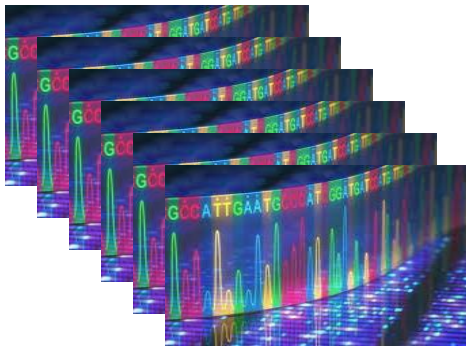
I molteplici quadri clinico-fenotipici che si osservano nelle diverse DRE/RP sono causati da **mutazioni del DNA nucleare o mitocondriale dei fotorecettori**



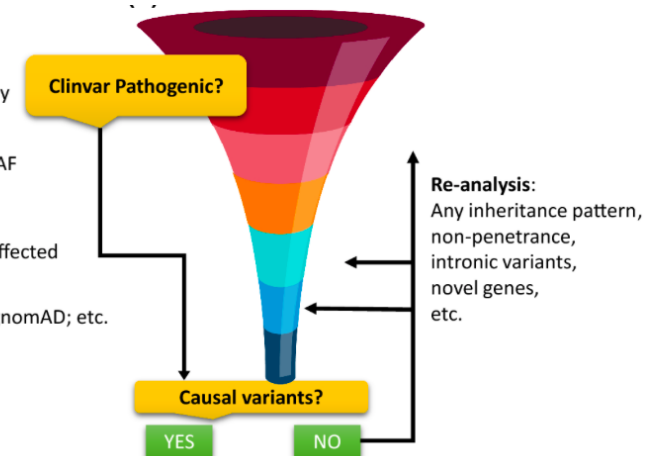
ma la formidabile numerosità di tali mutazioni ha di fatto impedito una sistematica analisi molecolare dei pazienti con DRE/RP fino a 15-20 anni fa, quando

innovative tecniche di sequenziamento del DNA

- Next Generation Sequencing (NGS)
- Whole Exome Sequencing (WES)
- Whole Genome Sequencing (WGS)

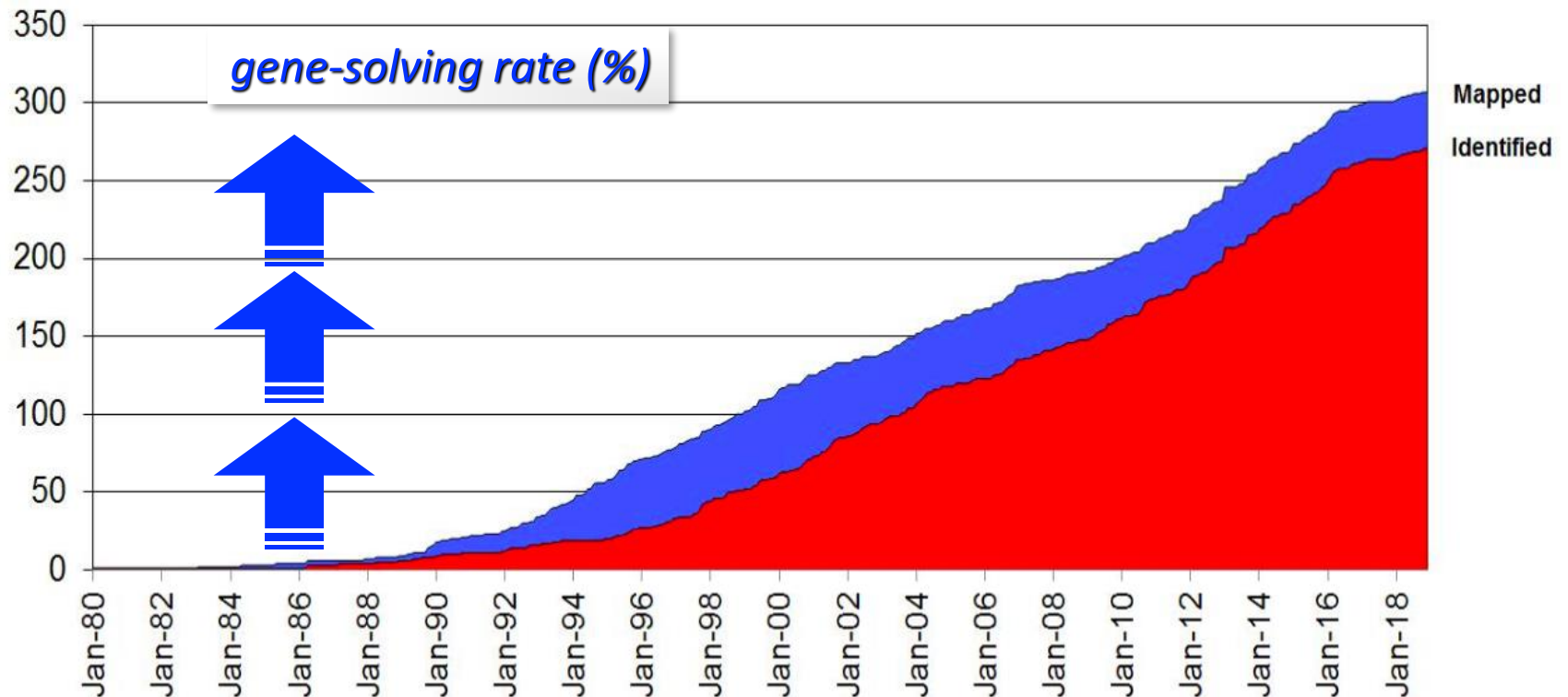


- **Total number of variants of the combined VCF**
- **Recurrence filtering:** Variants exclusive of the family in study (absent in homozygosis in the pseudo-control cohort)
- **Frequency filtering:** Variants with $MAF < 0.01$ or without MAF
- **IRD genes filtering:** Variants located in RetNet genes
- **Pedigree filtering:** Remove variants homozygous in the unaffected individuals and missing in the affected individuals
- **Manual filtering:** Exonic or splicing; not in homozygosis in gnomAD; etc.
- **Segregation analysis**



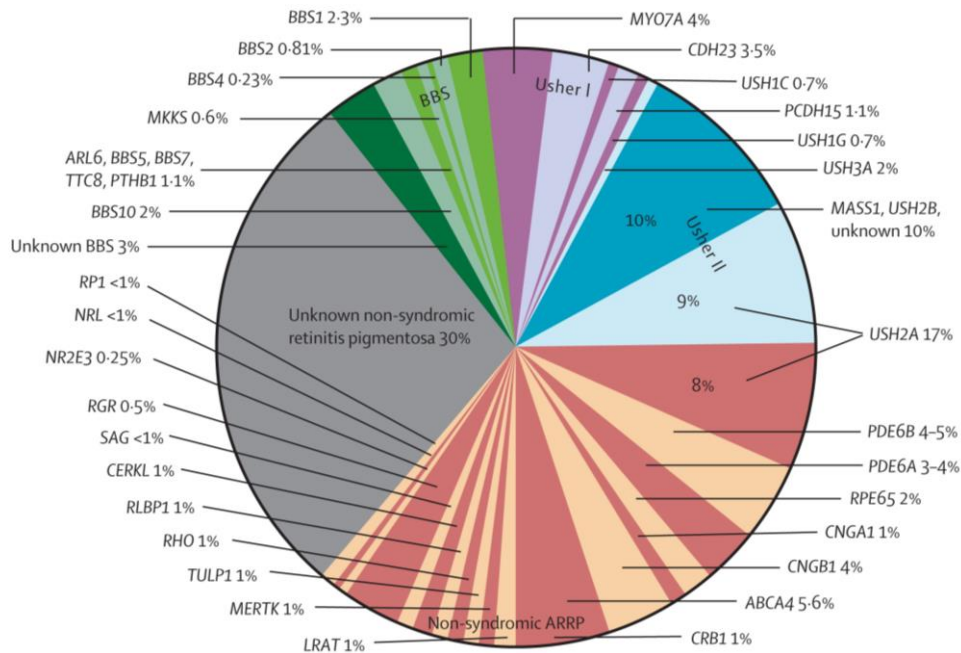
hanno consentito la simultanea e rapida indagine su decine, centinaia, migliaia di *loci* genici accertati o sospettati essere causa di DRE/RP

CONTINUO AUMENTO DEI "CASI GENETICAMENTE RISOLTI"

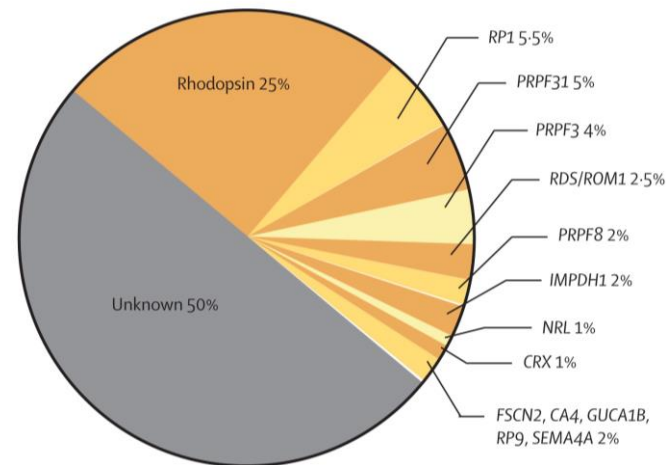


Daiger SP and The University of Texas Health Science Center, Houston, Texas (1996-2020)

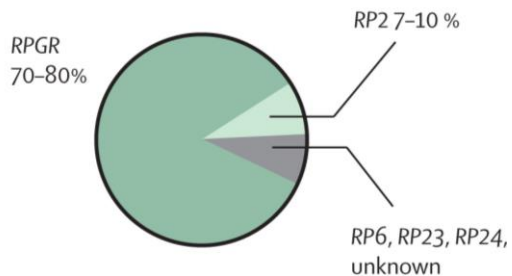
❖ Autosomica Recessiva (50%)



❖ Autosomica Dominante (30%)



❖ X-Linked (10%)



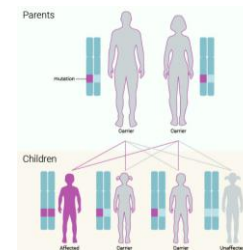
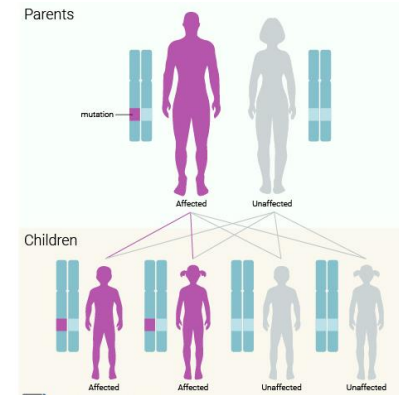
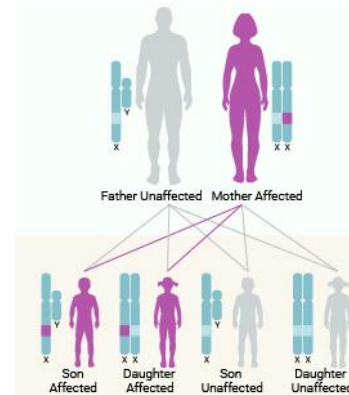
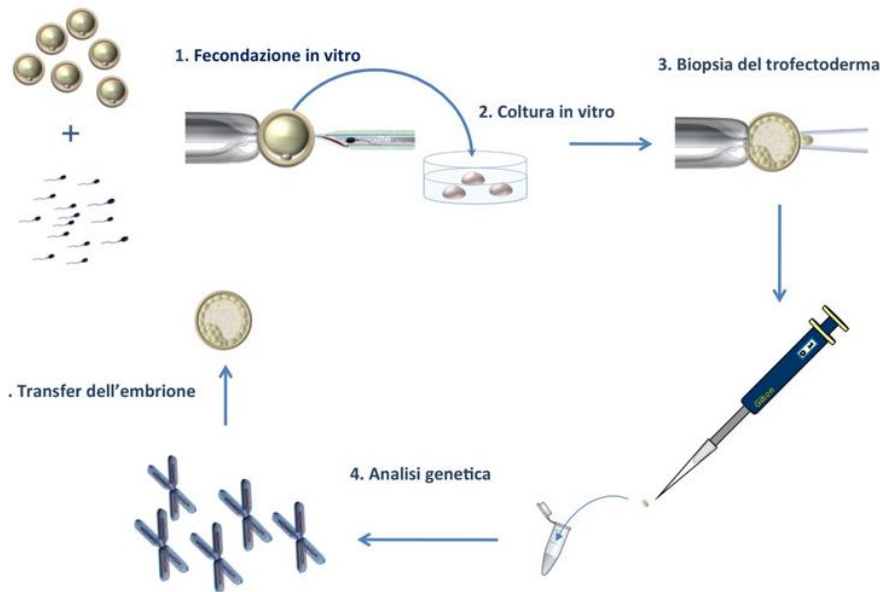
costante riduzione delle aree sconosciute di grigio

1

permettendo finalmente l'accesso a possibili percorsi di **fecondazione assistita con diagnosi genetica pre-impianto**



È una tecnica che, in caso di procreazione assistita, consente di **selezionare gli embrioni non affetti da gravi anomalie genetiche prima dell'impianto in utero**



PREVENZIONE

**unmet
needs**

The image shows a screenshot of the PubMed website. At the top, the PubMed logo is visible. Below it, a search bar contains the text "Medical Assisted Procreation, Retinal". To the right of the search bar is a "Search" button. Below the search bar, there are links for "Advanced", "Create alert", and "Create RSS". To the right of these links is a "User Guide" link. Below the search bar, there are buttons for "Save", "Email", and "Send to". To the right of these buttons is the text "Sorted by: Publication". At the bottom of the screenshot, there is a box that says "16 results". A red dashed line connects the word "PREVENZIONE" to the "16 results" box.

> [J Assist Reprod Genet.](#) 2019 May;36(5):989-994. doi: 10.1007/s10815-019-01434-9. Epub 2019 Mar 19.

Journal of assisted reproduction and genetics

The clinical application of preimplantation genetic diagnosis for X-linked retinitis pigmentosa

Xinghua Huang¹, Yun Liu², Xiurong Yu¹, Qiuxiang Huang², Chunli Lin², Jian Zeng¹, Fenghua Lan¹, Zhihong Wang³

Affiliations + expand

PMID: 30887160 PMID: PMC6541692 DOI: 10.1007/s10815-019-01434-9

[Free PMC article](#)



> [Med Law Rev.](#) 2013 Summer;21(3):474-86. doi: 10.1093/medlaw/fwt010. Epub 2013 Apr 3.

Access to medical-assisted reproduction and pgd in Italian law: a deadly blow to an illiberal statute? commentary to the European Court on Human Rights's decision *Costa and Pavan v Italy* (ECtHR, 28 August 2012, App. 54270/2010)

[Stefano Biondi](#)¹

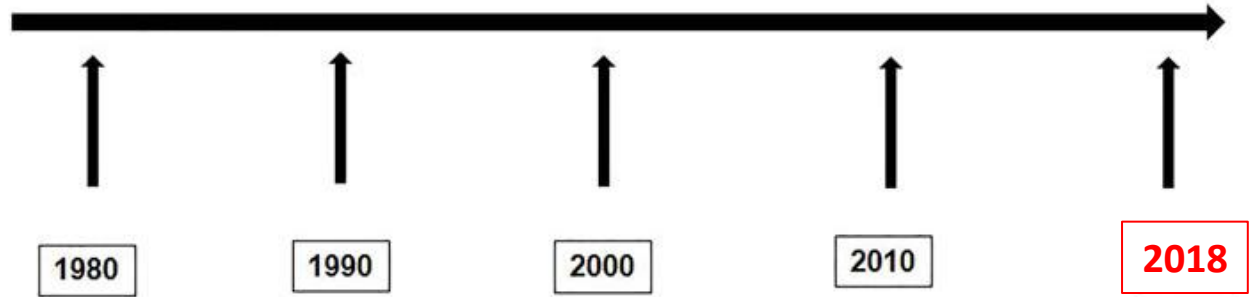
> [Med Sci Law.](#) 2015 Jul;55(3):194-200. doi: 10.1177/0025802414532245. Epub 2014 Apr 28.

The European Court legitimates access of Italian couples to assisted reproductive techniques and to pre-implantation genetic diagnosis

Emanuela Turillazzi¹, Paola Frati², Francesco Paolo Busardò², Matteo Gulino², Vittorio Fineschi³

TRATTAMENTO

unmet
needs



2

mediante la prima

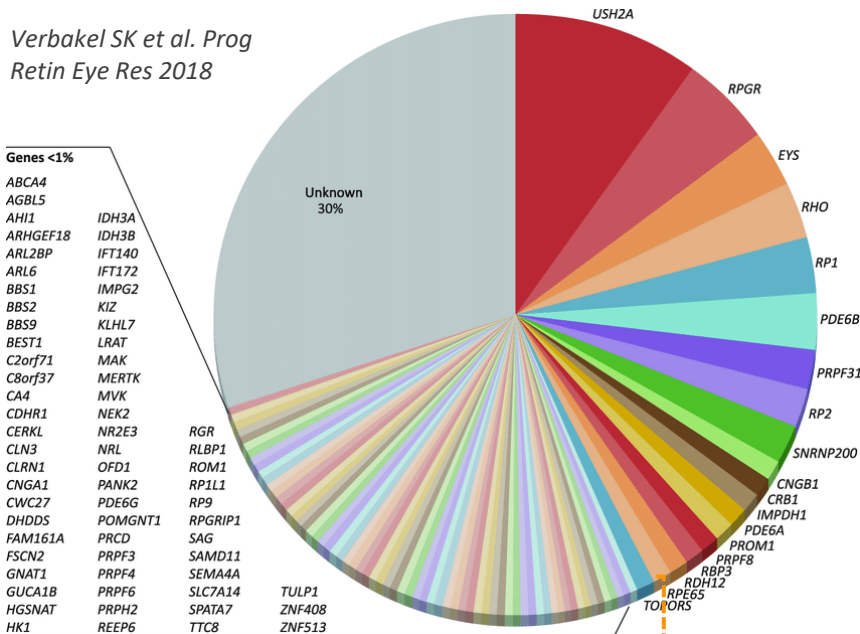
terapia transfettante genica

direttamente correttiva della mutazione causa della malattia



GENE (somministrazione)	FENOTIPO	PREVALENZA	ERED	CLINICA
RPE65 (SR - AAV)	LCA, RP infantile	≈ 1 %	AR	Luxturna

Verbakel SK et al. Prog Retin Eye Res 2018



Retina

RPE65-Associated Retinopathies in the Italian Population: A Longitudinal Natural History Study

Francesco Testa,¹ Vittoria Murro,² Sabrina Signorini,³ Leonardo Colombo,⁴ Giancarlo Iarossi,⁵ Francesco Parmeggiani,^{6,7} Benedetto Falsini,⁸ Anna Paola Salvetti,⁹ Raffaella Brunetti-Pierri,¹ Giorgia Aprile,⁷ Chiara Bertone,¹⁰ Agnese Suppiej,¹¹ Francesco Romano,⁹ Marianthi Karali,^{1,12} Simone Donati,¹³ Paolo Melillo,¹ Andrea Sodi,² Luciano Quaranta,¹⁰ Luca Rossetti,⁴ Luca Buzzonetti,⁵ Marzio Chizzolini,⁷ Stanislao Rizzo,⁸ Giovanni Staurenghi,⁹ Sandro Banfi,^{13,14} Claudio Azzolini,¹³ and Francesca Simonelli¹

¹Eye Clinic, Multidisciplinary Department of Medical, Surgical and Dental Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy
²Eye Clinic, Neuro-muscular and Sense Organs Department, Careggi University Hospital, Florence, Italy
³Developmental Neuro-ophthalmology Unit, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy
⁴Eye Clinic, ASST Santi Paolo e Carlo Hospital, University of Milan, Milan, Italy
⁵Department of Ophthalmology, Bambino Gesù IRCCS Children's Hospital, Rome, Italy
⁶Department of Translational Medicine and for Romagna, University of Ferrara, Ferrara, Italy
⁷ERN-EYE Network Center for Retinitis Pigmentosa of Veneto Region, Camposampiero Hospital, Padova, Italy
⁸Institute of Ophthalmology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy
⁹Eye Clinic, Department of Biomedical and Clinical Science, Luigi Sacco Hospital, University of Milan, Milan, Italy
¹⁰Department of Surgical and Clinical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Section of Ophthalmology, University of Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
¹¹Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy
¹²Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italy
¹³Unit of Ophthalmology, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Dei Sette Laghi, Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy
¹⁴Medical Genetics, Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

≈ 120 pazienti candidabili

2019 → 2023 (ultimi 36 mesi)

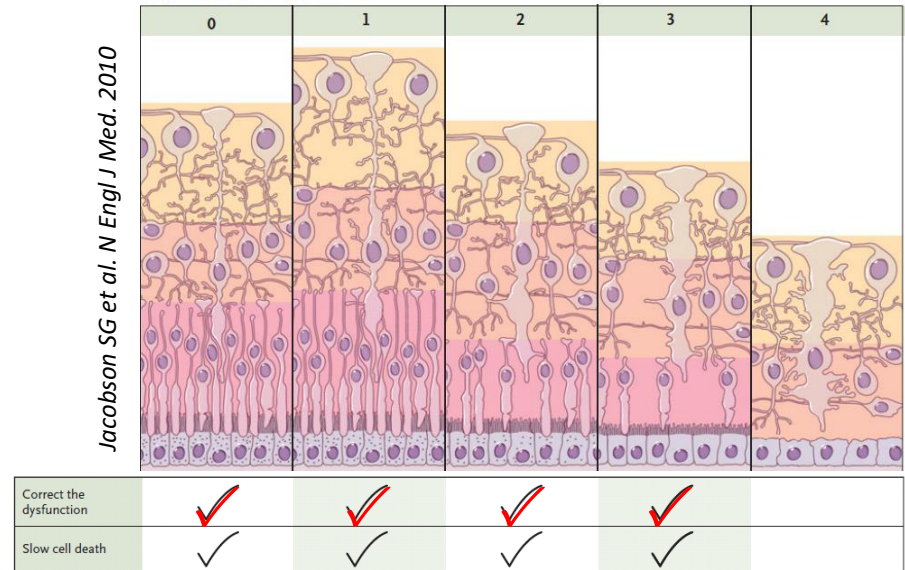
cura di circa la metà dei pazienti Italiani con

DRE/RP non terminale RPE65-related

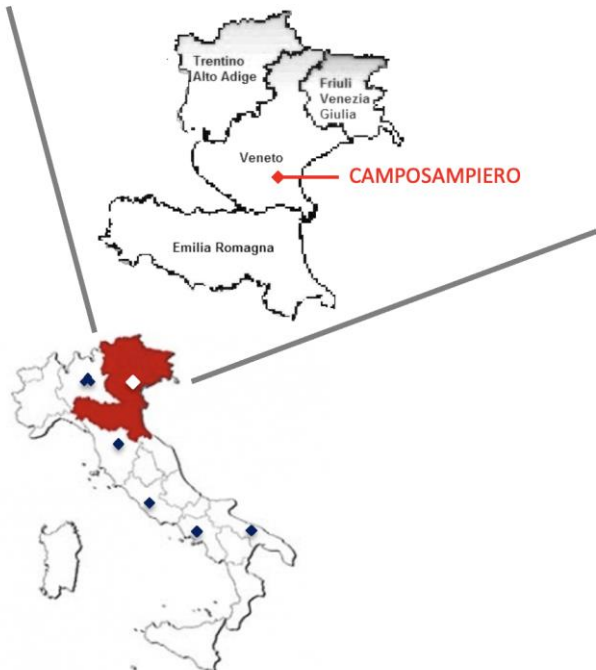
con indicazione alla terapia genica con Luxturna

(Determine AIFA 84805/2019 e DG/1344/2020)

Stages of Retinitis Pigmentosa



Jacobson SG et al. N Engl J Med. 2010



- Milano ASST San Paolo
- Milano ASST Fatebenefratelli Sacco
- Milano IRCCS Ospedale San Raffaele
- **Camposampiero AULSS6 Euganea + UNIFE**
- Firenze AOU Careggi
- Roma Policlinico Gemelli
- Napoli AOU Vanvitelli
- Bari AOU Policlinico di Bari



Certified LUXTURNA® Treatment Center

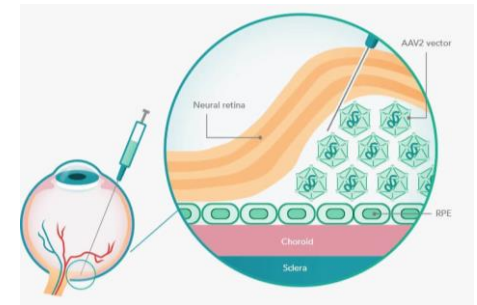
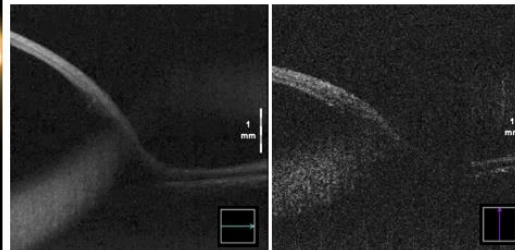
THIS IS TO CERTIFY THAT
Camposampiero Hospital-AULSS6 Euganea

has met the criteria within the EMA LUXTURNA® Risk Management Plan (V1.5 October 2018) and whose surgeons and pharmacy personnel have attended the mandatory RMP Education Programs required by the EMA to minimise risk prior to the supply of LUXTURNA®

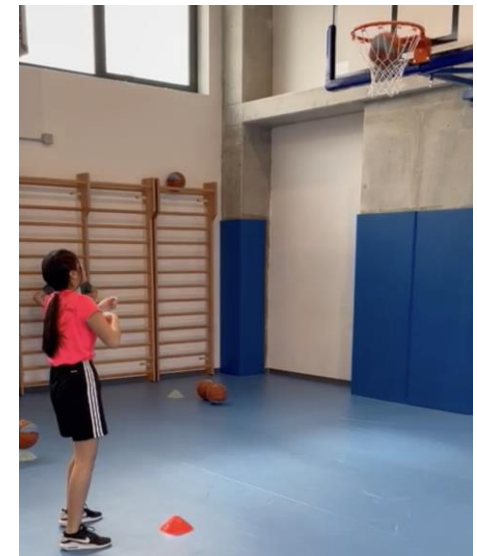
Dicembre 2022 già attivo nell'ambito della normale pratica clinica avendo effettuato le prime procedure di chirurgia sottoretinica con Luxturna (4 occhi di 2 pazienti di 14 e 17 anni)



OCT intra-operatorio in corso di iniezione sotto-retinica di Luxturna



Mura M, De Geronimo F, Milan E, Salvatico E, Sconza F, Parmeggiani F (AULSS6-UNIFE; 19 DEC 2022)



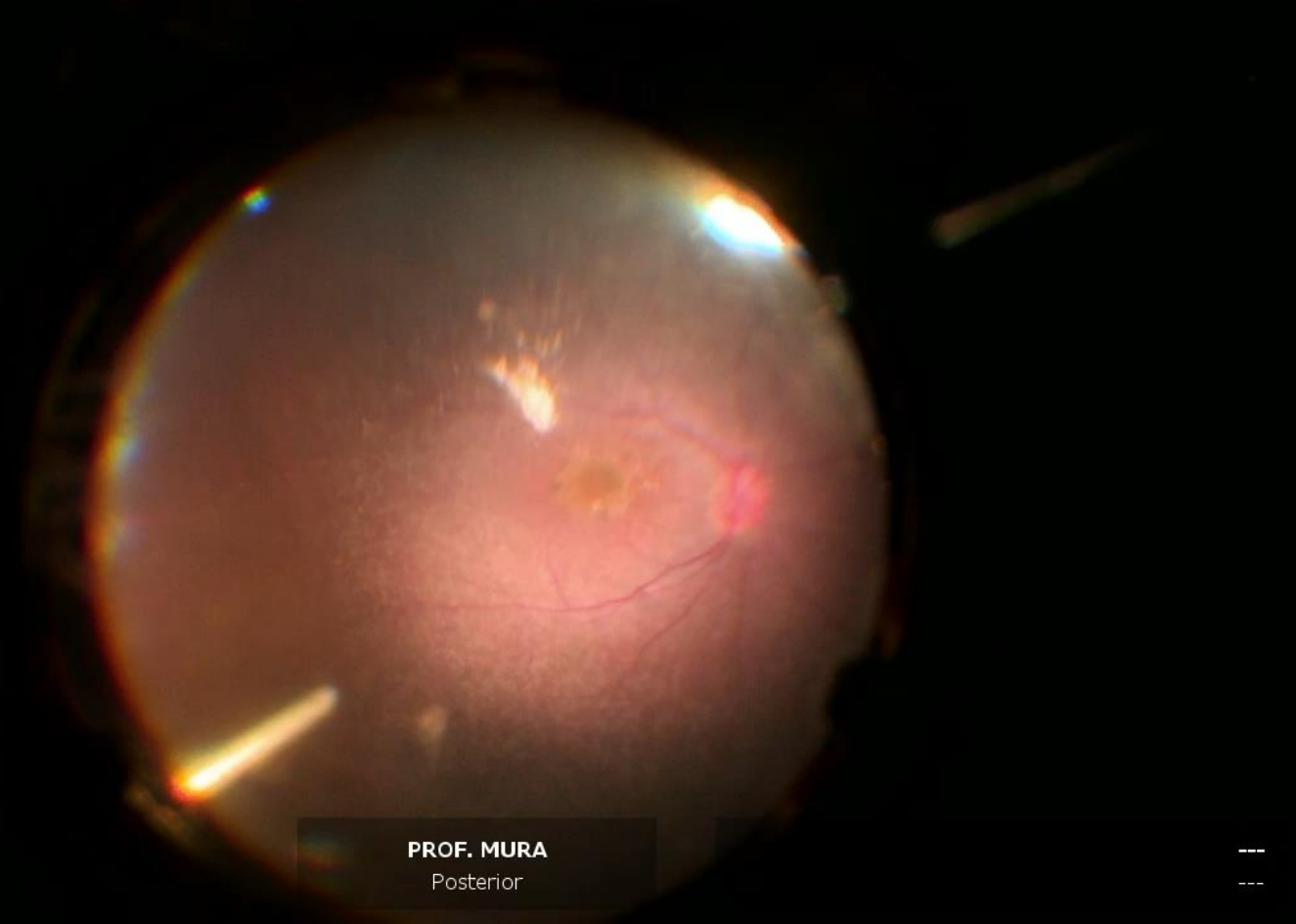


6.4x

60%
XENON

100:50

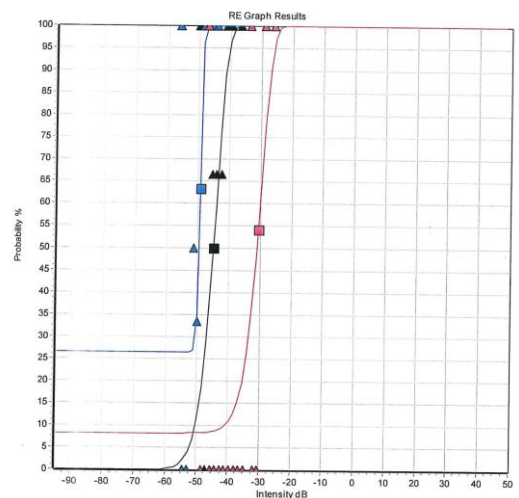
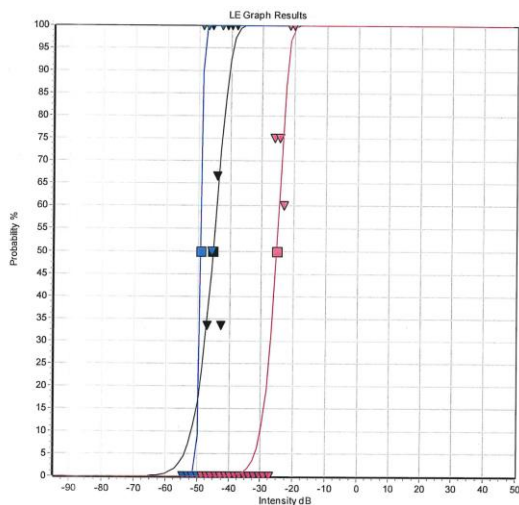
HAMODE



PROF. MURA
Posterior



RISULTATI



Paziente 1: Q.M.Y. / F / 14 anni / Occhio Destro operato in data 05/12/2022
 Patologia: Distrofia Retinica Ereditaria (eterozigosi composta RPE65 c.991T>C + c.1040G>C)

Occhio Destro	Nistagmo	Acuità visiva	FST test - intensità percepita (dB)			Campo visivo cinetico (V-4)
			luce bianca	luce blu	luce rossa	
Pre-Op 30/11/2022	severo	1/50	0.0	-6.0	0.1	non attendibile
Post-Op 15/02/2023	intermedio	1/50	-45.0	-49.3	-30.6	appare ↑↑

Paziente 1: Q.M.Y. / F / 14 anni / Occhio Sinistro operato in data 19/12/2022
 Patologia: Distrofia Retinica Ereditaria (eterozigosi composta RPE65 c.991T>C + c.1040G>C)

Occhio Sinistro	Nistagmo	Acuità visiva	FST test - intensità percepita (dB)			Campo visivo cinetico (V-4)
			luce bianca	luce blu	luce rossa	
Pre-Op 30/11/22	severo	1/50	-0.4	-3.1	3.6	non attendibile
Post-Op 15/02/23	intermedio	1/30	-45.2	-49.2	-25.3	appare ↑↑

Paziente 2: Q.J.Y. / M / 17 anni / Occhio Destro (ODX) operato in data 05/12/2022
 Patologia: Distrofia Retinica Ereditaria (eterozigosi composta RPE65 c.991T>C + c.1040G>C)

Occhio Destro	Nistagmo	Acuità visiva	FST test - intensità percepita (dB)			Campo visivo cinetico (V-4)
			luce bianca	luce blu	luce rossa	
Pre-Op 30/11/2022	severo	1/20	0.8	-2.5	7.1	non attendibile
Post-Op 15/02/2023	intermedio	1/20	-28.2	-37.2	-17.8	appare ↑

Paziente 2: Q.J.Y. / M / 17 anni / Occhio Sinistro (OSX) operato in data 19/12/2022
 Patologia: Distrofia Retinica Ereditaria (eterozigosi composta RPE65 c.991T>C + c.1040G>C)

Occhio Sinistro	Nistagmo	Acuità visiva	FST test - intensità percepita (dB)			Campo visivo cinetico (V-4)
			luce bianca	luce blu	luce rossa	
Pre-Op 30/11/2022	severo	1/30	-2.8	-5.7	3.8	non attendibile
Post-Op 15/02/2023	intermedio	1/30	-24.1	-31.7	-18.2	appare ↑

Risultati in linea con quanto descritto nella Letteratura Scientifica internazionale

[Stingl K et al. Prog Retin Eye Res 2023]

A cui sono corrisposte

ricadute molto positive sulla qualità di vita dei pazienti

riferite dai ragazzi che si sono soggettivamente resi conto

(dopo 20-30 giorni)

- **maggiore facilità di svolgimento di molte attività quotidiane**

- **maggiore serenità rispetto al futuro** → *«Ora non ho più paura di vivere diventando cieca»*



ma anche dalle loro **Assistenti alla Comunicazione ed Autonomia**

che seguendoli da quando erano bambini di appena 6-7 anni

si sono accorte di un

oggettivo incremento delle capacità visive dei nostri pazienti nell'ambito degli impegni scolastici e/o sportivi

3

aprendo nuove prospettive di breve-medio termine
riguardanti altre forme genotipiche di DRE
 con prevalenza molto più elevata rispetto a quella delle
 forme RPE65-related



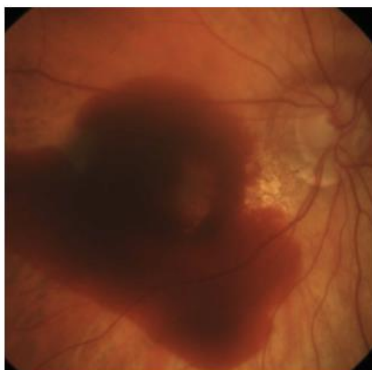
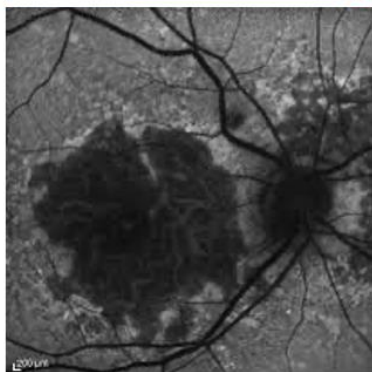
GENE (somministrazione)	FENOTIPO	PREVALENZA	ERED	CLINICA
CHM (SR - AAV)	CHM	< 1 %	XL	Fase III
RPGR (SR - AAV)	RP	✓ 6-8 %	XL	✓ Fase III
USH2A (IVT - RNA antisense oligonucleotide)	RP - Usher 2 (ex-13)	✓ 10-12 %	AR	✗ Fase II - III
CEP290 (IVT - RNA antisense oligonucleotide)	LCA (p.Cys998X)	< 0.5 %	AR	Fase II - III
PDE6B (SR - AAV)	RP - CSNB	✓ 3-5 %	AR	Fase II -III


ma anche con risultati e stati di avanzamento delle
 sperimentazioni cliniche **non sempre positivi**
 nonostante i promettenti dati preliminari



4

future terapie geniche dedicate a malattie retiniche “acquisite” di
riscontro clinico molto comune e di notevole impatto socio-sanitario
forme GA e NV di degenerazione maculare legata all’età



 The ROYAL COLLEGE of OPTHALMOLOGISTS

Eye (2022) 36:303–311; <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01842-1> www.nature.com/eye

Check for updates

REVIEW ARTICLE

Review of gene therapies for age-related macular degeneration

Arshad M. Khanani^{1,2,✉}, Mathew J. Thomas², Aamir A. Aziz^{1,2}, Christina Y. Weng³, Carl J. Danzig^{4,5}, Glenn Yiu⁶, Szilárd Kiss⁷, Nadia K. Waheed⁸ and Peter K. Kaiser⁹

TRIAL NAME: A Phase 2b, Randomized, Double-masked, Multicenter, Dose-ranging, Sham-controlled Clinical Trial to Evaluate Intravitreal JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) Compared to Sham Procedure for the Treatment of Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-related Macular Degeneration (AMD)

Re: REGENXBIO – RGX-314-3101 – A Randomized, Partially Masked, Controlled, Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD – 263303

Dear Dr. Mura,

Thank you for attending the on-site Qualification Visit I conducted on 28-Feb-2023

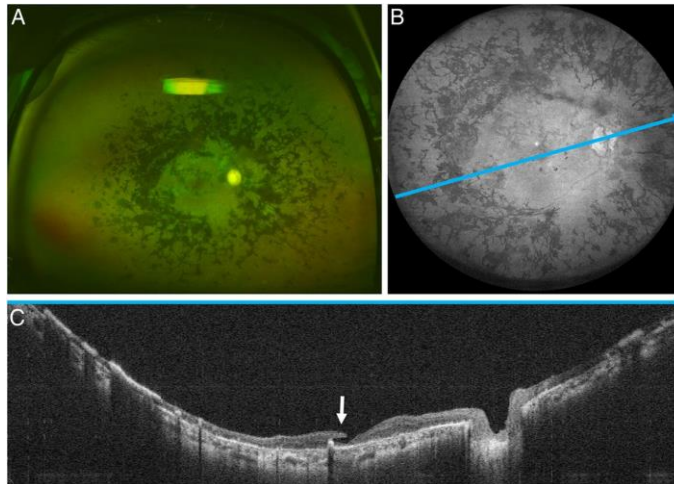
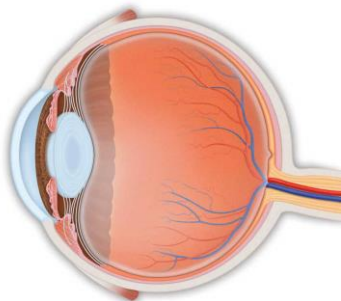
The following attendees were present:

Prof. Mura (PI, site), Prof. Parmeggiani (SI, Site), Dr. Pacetti (SI, Site), Carlo Astarita (MSL Abbvie, Sponsor), Marco Bombelli (CRA, Parexel).

It is with great pleasure that I can inform you that your site has been accepted by REGENXBIO to participate in the above mentioned nAMD gene therapy trial. We look forward to working with you.

L'occhio costituisce un organo "ideale" per la terapia genica

- ❖ esterno e facilmente accessibile chirurgicamente
- ❖ volume piccolo che dunque richiede un dosaggio minore di materiale genico
- ❖ facilmente esplorabile tramite diverse tecniche di imaging
- ❖ dotato di privilegio immunologico e quindi relativamente inerte
- ❖ in cui conosciamo le basi genetiche di varie malattie oculari (specie retiniche)



OCULAR IMMUNE PRIVILEGE:
THERAPEUTIC OPPORTUNITIES
FROM AN EXPERIMENT OF NATURE

J. Wayne Streilein

NATURE REVIEWS - 2003

RetNetTM
Retinal Information Network

Daiger SP and The University of Texas Health
Science Center, Houston, Texas (1996-2023)

nonostante gli attuali limiti di applicazione clinica

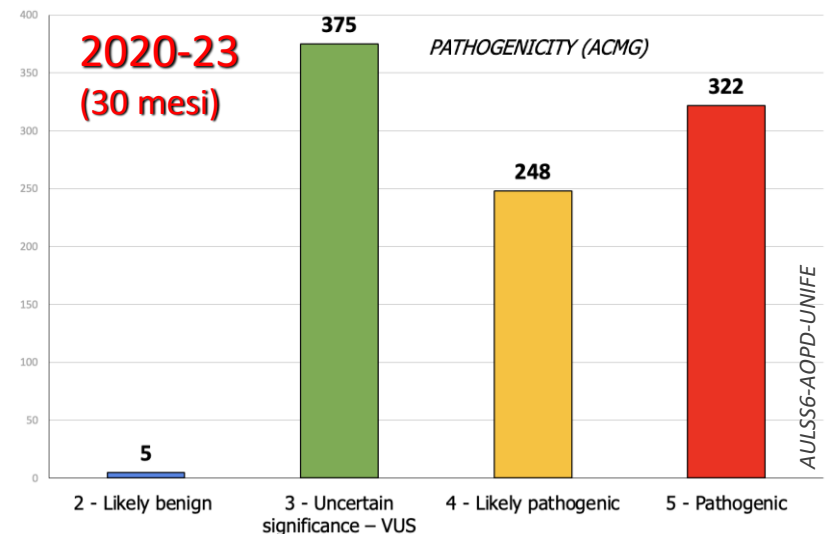
- ❖ la terapia genica agisce su cellule che non rigenerano (i.e. fotorecettori) → *danno già instauratosi non è reversibile*
- ❖ le DRE/RP presentano una marcata eterogeneità genotipica → *difficoltà / lentezza nello sviluppo di vettori per molte decine di geni diversi*
- ❖ la precisa identificazione della mutazione genetica alla base della malattia nel singolo paziente o nella singola famiglia è spesso complessa → *difficoltà / lentezza nell'interpretazione dei dati NGS, WES e WGS*

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

GENETICS in MEDICINE | Volume 17 | Number 5 | May 2015

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee



prospettive di cura sempre più vicine e numerose



Gene therapy of inherited retinal diseases

Fact Sheet

Reporting

Project Information

EYEGET

Grant agreement ID: 694323

DOI

10.3030/694323 [↗](#)

Closed project

Start date

1 January 2017

End date

31 December 2022

Funded under

EXCELLENT SCIENCE - European Research Council (ERC)

Total cost

€ 2 499 564

EU contribution

€ 2 499 564



Hosted by

FONDAZIONE TELETHON ETS

 Italy

3rd Annual
**Gene Therapy for
Ophthalmic Disorders**

September 13-16, 2022
Boston, MA

**Revolutionizing
Genetic Therapy
Development &
Delivery to the Eye**

REGISTER NOW!

che avranno presto la necessità di essere gestite presso

Centri di Riferimento specializzati in Percorsi Assistenziali Complessi

in grado di garantire elevati standards qualitativi e quantitativi nei principali SSR italiani



per un tempestivo screening dei soggetti candidabili ad attuali e future terapie geniche intraoculari



Grazie per l'attenzione

francesco.parmeggiani@unife.it