

# OCCHIO ALLA RETINA



## IL MAGAZINE ITALIANO SULLE MALATTIE DELLA RETINA

**p.04** PREVENZIONE E SUPPLEMENTAZIONE  
NUTRACEUTICA NEL PAZIENTE  
RETINOPATICO

**p.24** SCIENTIFIC REPORT – Melatonina e  
protezione retinica

**p.08** DEGENERAZIONE MACULARE: IL PAZIENTE  
E IL SUO RUOLO NELLA GESTIONE DELLA  
PATOLOGIA RETINICA

**p.38** SCIENTIFIC REPORT – Licopene a  
supporto della salute della retina

**p.14** SCIENTIFIC REPORT – *Ganoderma Lucidum*  
ruolo biologico nella gestione delle  
Retinopatie

**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi, Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques, Francesco Viola, Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl

# Licofor PLUS

COMPLEMENTO ALIMENTARE CON  
LICOPENE, MELATONINA E REISHI

OLTRE A  
LUTEINA, ZEAXANTINA, ZINCO  
E VITAMINE D E B

## AIUTAMO LA RETINA A CONTRASTARE IL DANNO OSSIDATIVO

Grazie alla sua formulazione, **Licofor Plus** contribuisce alla **riduzione dello stress ossidativo** e dell'insorgenza di diverse patologie consentendo di mantenere la normale capacità visiva.

Contenuti medi	Per dose max giornaliera pari a 1 capsula	%VNR*
Melatonina	1 mg	
Vit. B <sub>1</sub>	1,1 mg	100%
Vit. B <sub>2</sub>	1,4 mg	100%
Vit. B <sub>6</sub>	2 mg	143%
Vit. D	5 µg	100%
Vit. B <sub>12</sub>	1 µg	40%
Acido folico	200 µg	100%
Zinco	10 mg	100%
Pomodoro estratto	30 mg	
di cui licopene	4,5 mg	
Reishi e.s.**	100 mg	
di cui polisaccaridi	30 mg	
Tagete e.s.**	50 mg	
di cui luteina	10 mg	
Tagete e.s.**	20 mg	
di cui zeaxantina	2 mg	

\*%VNR: Valori nutritivi di Riferimento (Reg. UE 1169/2011)

\*\*Estratto Secco



Su concessione Farnigea SpA

**Licofor PLUS**

30 soft gel

Prezzo consigliato

al pubblico 25,50 €

**1 capsula al giorno dopo  
il pasto serale da deglutire  
con acqua**

Gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata ed equilibrata e di un sano stile di vita.  
Materiale riservato alla classe medica. Vietata l'esposizione e la divulgazione al pubblico Cod LPlus\_ADV

**Polifarma**

# OCCHIO ALLA RETINA



Caro lettore,

*circa 250 milioni di persone nel mondo oggi soffrono di calo o perdita della vista, principalmente dovuto a cataratta, glaucoma, degenerazione maculare legata all'età e retinopatia diabetica.*

*Queste patologie sono più diffuse nella popolazione anziana e, tenuto conto dell'invecchiamento della popolazione italiana, il problema rischia di aumentare esponenzialmente.*

*Sebbene l'eziologia delle malattie legate all'età sia complessa e multifattoriale, lo stress ossidativo è stato identificato quale causa comune delle malattie retiniche, per la particolare esposizione della retina ad agenti ossidanti.*

*Per questo motivo, è sempre più forte l'interesse della ricerca scientifica nell'impiego degli antiossidanti, che hanno dimostrato di avere potenziali benefici sulla salute dell'organismo.*

*La standardizzazione in dosi concentrate e la profilazione farmacologica di molti di questi principi attivi in preparati naturali, noti come nutraceutici, apre la strada ad un utilizzo consapevole anche nell'area della salute degli occhi e può rappresentare una strategia semplice e costo-efficace per la prevenzione e/o controllo delle malattie retiniche.*

*In questa **uscita speciale di OCCHIO ALLA RETINA**, che vede il supporto di **POLIFARMA S.p.A.**, parleremo di prevenzione primaria e gestione del paziente retinopatico, riportando le evidenze scientifiche sulle virtù terapeutiche di alcuni attivi di rilievo per le loro caratteristiche antiossidanti e antinfiammatorie nel campo delle malattie retiniche.*

Buona lettura!

Massimo Nicolò

# OCCHIO ALLA RETINA



## PREVENZIONE e SUPPLEMENTAZIONE NUTRACEUTICA nel paziente retinopatico

Degenerazione maculare legata all'età (AMD) e retinopatia diabetica (RD) rappresentano due tra le più importanti cause di cecità e ipovisione nel mondo, con un'età media di insorgenza che, per i paesi occidentali, si assesta intorno ai 50-55 anni di età.

In Europa si stima che la AMD colpisca almeno un milione di individui, di cui il 10% circa sviluppa la forma più aggressiva, rappresentata dalla AMD neovascolare (nAMD), con un trend fortunatamente in calo grazie alle terapie anti-VEGF disponibili dal 2006 (1).

Relativamente alla RD, i dati indicano una prevalenza della malattia diabetica stimata intorno al 5,3% della popolazione (2,3) e, di questi, mediamente il 35% sviluppa una forma di RD. È interessante notare che, se il diabete viene diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza della RD si assesta sul 20% dopo 5 anni di malattia; questa percentuale raggiunge il 40-50% dopo i 10 anni di malattia, superando il 90% in caso di storia di diabete ventennale (4,5). AMD, nAMD e RD rappresentano manifestazioni degenerative multifattoriali per le quali, ad oggi, non sono disponibili terapie risolutive.

Sebbene esistano protocolli terapeutici che consentono di controllare la malattia, rallentando o stabilizzandone la progressione come nel caso delle terapie anti-VEGF o steroidee, il corretto approccio alla prevenzione continua a rappresentare una strategia preziosa.

Preservare una buona condizione anatomo-funzionale retinica basale, nel paziente maculopatico o in presenza di forte predisposizione, può di fatto tradursi nella possibilità di ridurre o evitare, in frequenza ed entità, le complicanze tipiche di queste malattie unitamente alla chance di accedere a terapie che, su retine non eccessivamente danneggiate, potranno produrre risultati più soddisfacenti.

La strategia conservativa, rappresentata dalla prevenzione primaria, verte su due nodi fondamentali ovvero:

- identificazione dei fattori di rischio predisponenti (6): età, sesso, etnia, familiarità e assetto genetico, fumo, alimentazione, esposizione alla luce solare, presenza di comorbidità sistemiche (obesità, diabete) ed oculari;

# OCCHIO ALLA RETINA

- attuazione di azioni correttive: sono le misure di correzione verso quei fattori di rischio definiti "modificabili" come alimentazione, fumo, stress, esposizione al danno da radiazioni luminose.

La corretta prevenzione, però, passa soprattutto attraverso una corretta informazione rivolta sia al personale sanitario, che costituisce la prima interfaccia per i potenziali pazienti (medicina generale e farmacisti territoriali), sia ai pazienti stessi. Questa è infatti la più importante premessa per una ampia adesione ai protocolli di screening promossi dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), grazie ai quali è possibile eseguire diagnosi precoci dalle quali, in buona misura, deriva la possibilità di preservare la funzionalità visiva in sede di AMD e RD.

Recentemente è stato riportato che, ad esempio, solo un terzo dei pazienti diabetici viene regolarmente sottoposto allo screening annuale per RD (7). Si tratta di un dato che fa riflettere, in quanto l'esacerbazione dei sintomi della RD spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate. L'adozione di efficaci programmi di screening è, pertanto, l'indispensabile premessa per ridurre i casi di gravi compromissioni visive da diabete.

Esistono inoltre questionari diagnostici, come ad esempio il questionario STAR (8,9) o il *Macular Risk Scoring System* (MRSS) (10), che rappresentano veri e propri screening applicabili a un'ampia popolazione di individui. Questi strumenti sono capaci di fornire, in maniera rapida e accurata, una valutazione dello stato di rischio del soggetto nei confronti della malattia retinica.

## **Supplementazione nutraceutica e prevenzione**

In generale, la letteratura scientifica relativa al ruolo chiave che i micronutrienti possono svolgere, in tema di prevenzione, è piuttosto corposa. Esistono diversi lavori di revisione scientifica che, sulla base dell'analisi dei dati disponibili, hanno permesso di stabilire la funzione degli attivi e il loro impiego nella supplementazione nutraceutica in presenza di AMD e RD (11).

La disponibilità di preparati nutraceutici ed integratori specifici, interferendo con i processi degenerativi coinvolti nella fisiopatogenesi e nella progressione delle malattie degenerative retiniche può consentire di pianificare protocolli di trattamento finalizzati a prevenire, o quanto meno ritardare, l'insorgenza di tali patologie.

Il ricorso alla supplementazione

# OCCHIO ALLA RETINA

assume significato in particolare laddove non siano disponibili terapie farmacologiche capaci di intervenire e stabilizzare i processi patologici in atto.

È, ad esempio, il caso delle forme non essudative di AMD: per queste forme di maculopatia il trattamento terapeutico consta fondamentalmente nel controllo dei fattori di rischio, ovvero nella modificazione degli stili di vita predisponenti e nel ricorso all'integrazione per garantire un corretto apporto dei nutrienti fondamentali per il trofismo retinico. L'importanza dell'apporto dietetico e del fabbisogno per la retina di micronutrienti nella AMD è stato ampiamente dimostrato da importanti studi quali, ad esempio, gli studi AREDS e riguarda i principali nutrienti che hanno dimostrato efficacia ovvero Omega-3 (EPA, DHA), Xantine (Astaxantina e Zeaxantina), Luteina, Resveratrolo, Melatonina, Coenzima Q10 (CoQ10), Licopene, Oligoelementi (Zn, Se, Cu), Vitamina E, Vitamina D, Retinoidi, e principi attivi provenienti dalla medicina orientale quali, ad esempio, il Ganoderma Lucidum (12-20).

L'obiettivo di interferire con *onset* e progressione della malattia retinopatica è prezioso anche per le forme essudative di AMD e per le RD, perché può consentire di preservare la funzione visiva nei pazienti interessati.

La supplementazione nutraceutica

deve essere attentamente pianificata, così da poter selezionare accuratamente i livelli di intervento e i meccanismi molecolari sui quali agire. I meccanismi patogenetici alla base di RD e AMD vertono, come è noto dalla letteratura, su alcuni cardini fondamentali rappresentati da stress ossidativo, infiammazione e neoangiogenesi. Questi meccanismi sono necessariamente i target della prevenzione attuata mediante supplementazione.

Da un punto di vista fisiologico, in questo contesto integrare nutrienti specifici ha significato sia perché le fonti esogene di alcuni nutrienti possono essere relativamente esigue (le diete poi peggiorano l'apporto), sia perché attraverso l'integrazione è possibile garantire l'apporto di nutrienti con un rapporto qualitativamente e quantitativamente superiore.

È il caso, ad esempio, degli acidi grassi polinsaturi, in cui non sono tanto importanti le concentrazioni assolute di omega-3 (ad attività antinfiammatoria) quanto il loro rapporto con gli omega-6 (ad attività proinfiammatoria).

Quello umano è, per sua natura, un genotipo proinfiammatorio con un assetto metabolico fisiologicamente spostato verso la via metabolica omega-6: la sola alimentazione difficilmente riesce a garantire un corretto equilibrio da le due vie metaboliche e questo, in una condizione di infiammazione cronica sub-clinica come quella presente in

# OCCHIO ALLA RETINA

RD e AMD, assume un significato critico. Il ruolo che farmacista e medico, specialista oftalmologo o di Medicina Generale, assumono in questo contesto appare chiaramente fondamentale. La conoscenza dei processi fisiopatogenici e dei

fattori predisponenti di rischio rappresentano, senza dubbio, le fondamenta su cui costruire, insieme al paziente, la strategia di difesa e prevenzione più adeguata, personalizzandola sulla base delle peculiarità dell'individuo.

## REFERENCES

## REFERENCES

1. Colijn MJD, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* Volume 124, Issue 12, December 2017, Pages 1753-1763;
2. Istat, Indagine Multiscopo, Aspetti della vita quotidiana, 2015
3. Rapporto ARNO 2015 Volume XXIII
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-533.
6. Minnella, AM, Falsini B, Picardi M. Macular Function in Early and Intermediate Age-related Macular Degeneration: Effect of Systemic Risk Factors. ARVO 2018
7. Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete (2015)
8. Minnella, AM, Falsini B, Picardi M. Macular Function in Early and Intermediate Age-related Macular Degeneration: Effect of Systemic Risk Factors. ARVO 2018;
9. Delcourt C et al. Development and Validation of a Risk Score for Age-Related Macular Degeneration: The STARS Questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Dec 1;58(14):6399-6407. doi: 10.1167/iov.17-21819;
10. Chung-Jung Chiu et al. A risk score for the prediction of advanced age-related macular degeneration: development and validation in 2 prospective cohorts. *Ophthalmology.* 2014 Jul;121(7):1421-;
11. Bandello F, et al. Consensus - Prevenzione e Terapia Medica della Degenerazione Maculare Legata all'Età. 2009
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001 Oct;119(10):1417-1436. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD;
13. AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol* 2004 May;122(5):716-726. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB, Mares JA;
14. CAREDS Research Study Group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2006 Aug; 124(8):1151-1162. 3;
15. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 May 15;309(19):2005-15;
16. Blasiak J, et al. Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2016. 9;
17. Jiang T, et al. Protective effects of melatonin on retinal inflammation and oxidative stress in experimental diabetic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2016;2016:3528274;
18. Russo R, et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008;173:575-82;
19. Po-Min Yang et al. Lycopene inhibits ICAM-1 expression and NF-κB activation by Nrf2-regulated cell redox state in human retinal pigment epithelial cells, *Life Sci* 2016 Jun 15;155:94-101;
20. Parravano MC, et al. Effects of Macuprev® Supplementation in Age-Related Macular Degeneration: A Double-Blind Randomized Morpho-Functional Study Along 6 Months of Follow-Up. *Adv Ther.* 2019 Sep;36(9):2493-2505.

# OCCHIO ALLA RETINA



## DEGENERAZIONE MACULARE: il PAZIENTE e il suo RUOLO nella GESTIONE della PATOLOGIA RETINICA

La natura progressiva di malattie retiniche quali la degenerazione maculare legata all'età (AMD) o la retinopatia diabetica (RD) esige una attenta valutazione del significato che il follow-up assume. Il costante monitoraggio dei fenomeni conseguenti ai processi fisiopatogenici, caratterizzanti tali condizioni morbose, consente di attuare rapidi interventi correttivi che si traducono nella concreta possibilità di preservare fisiologia e funzionalità della retina. L'aderenza ai programmi di prevenzione ha inoltre potenziali implicazioni sia per quanto concerne il carico che grava sul paziente, e relativi caregiver, sia per quello che concerne gli aspetti socio-economici che la malattia produce a livello sanitario.

Il concetto che il paziente debba essere cosciente della propria situazione clinica, e di cosa questo comporti, è quanto mai vero nelle patologie come la AMD in forma secca o la AMD umida (nAMD). In questa logica la collaborazione tra paziente e medico assume fondamentale importanza: se il paziente comprende correttamente il significato che il regolare monitoraggio della malattia ha, imparando a conoscere anche i segni prodromici delle complicanze tipiche, riesce a permettere alla

clinica una gestione pronta di tutte le manifestazioni garantendo la possibilità di attuare interventi correttivi tempestivi ed efficaci. Da questo asse di cooperazione dipendono, in buona misura, prognosi ed esiti dei processi degenerativi retinici che, per quanto riguarda la vita del paziente, si traducono in maggiori chance di preservare a lungo un visus funzionale.

È certamente chiaro che un paziente non necessariamente potrà essere in grado di comprendere i meccanismi patogenetici alla base di RD o AMD, ma è altrettanto chiaro che un'informazione adeguata sia prerequisito fondamentale per la corretta adesione ai piani di follow-up nonché a una adeguata compliance, sia in termini di terapie preventive e di supporto (supplementazione nutraceutica), sia per i protocolli farmacologici attualmente disponibili come le terapie iniettive intravitreali a base di anti-VEGF e corticosteroidi.

Questo concetto assume significatività sia per le terapie intravitreali appena citate, che consentendo di percepire nell'immediato gli effetti sul visus possono chiaramente incoraggiare il paziente ad avere un atteggiamento



# OCCHIO ALLA RETINA

collaborativo, sia nei confronti dei protocolli di prevenzione e follow-up. In merito a questi ultimi va posta una maggiore attenzione: proprio per l'assenza di effetti terapeutici a breve termine è possibile riscontrare il maggiore rischio di una scarsa compliance. Ottenere un'aderenza terapeutica a lungo termine è pertanto possibile solo con il presupposto di un'adeguata informazione, spiegando il ruolo che paziente e prevenzione possano attivamente avere. Questo riguarda sia i preparati nutraceutici e gli integratori prescrittibili, sia l'atteggiamento verso la malattia e gli stili di vita necessari per una corretta strategia di prevenzione. Comprendendo, ad esempio, il significato che lo stress ossidativo può avere nella progressione della malattia si potrà attendere la corretta e costante assunzione di un preparato antiossidante.

Analogamente, attraverso la comprensione delle possibili complicanze e del loro impatto sulla funzione visiva sarà possibile stabilire una efficace relazione medico-paziente e una soddisfacente aderenza al piano delle visite di controllo stabilite.

## **Il paziente retinopatico e il processo decisionale**

Comunicazione e collaborazione tra paziente e clinico, in uno scenario

ideale, dovrebbe necessariamente avere caratteristiche bidirezionali. Tale reciprocità di collaborazione rappresenta lo strumento di base affinché sia possibile disegnare un protocollo di prevenzione e gestione della malattia efficace ed accessibile per il malato. Non sempre, però, quello che è accessibile può al contempo rappresentare un target raggiungibile per il paziente. Le problematiche riguardano ad esempio la sostenibilità di una terapia che, nello specifico, può dipendere da fattori logistici (distanza geografica dal presidio ospedaliero), dalla tipologia del trattamento e relativo burden emotivo (frequenza, entità ed invasività), dall'impatto sulla vita quotidiana (necessità di astensione dal lavoro, assistenza da parte di familiari e caregiver, ecc...) e ovviamente da aspetti di carattere economico (1).

Le scelte relative alle terapie e ai programmi di follow-up fanno parte di un percorso delicato, influenzato da numerosi fattori.

Ogni paziente ha peculiarità specifiche che lo rendono unico e questo ha implicazioni sulle decisioni che potrà prendere. Oltre ad aspetti concernenti genere, età ed istruzione, ci sono caratteristiche attinenti all'indole e che permettono di distinguere sostanzialmente due tipologie di soggetti (2,3):

# OCCHIO ALLA RETINA

- **Pazienti proattivi:** si tratta di quei soggetti che vogliono avere un ruolo nel processo di gestione della propria malattia, partecipando attivamente alla scelta tra i possibili percorsi terapeutici disponibili e all'attività di monitoraggio della malattia;
- **Pazienti passivi:** questa tipologia di individui desidera generalmente essere guidata dalle indicazioni del medico, a cui delegano sia le scelte delle terapie che la pianificazione del follow-up.

Il ruolo più determinante, nel percorso di gestione e orientamento del paziente, è rappresentato dall'abilità professionale e comunicativa del sanitario: comprendendo percezioni ed esperienze del paziente nel processo decisionale il medico può ottenere così una partecipazione efficace alla gestione della malattia, riducendo il carico generato dalla stessa e migliorando soddisfazione e qualità della vita. La maggior parte dei pazienti non riesce, comprensibilmente, ad accettare la prospettiva di diventare gravemente ipovedenti o di perdere la vista.

Questo, in linea di principio, dovrebbe garantire una generale tendenza seguire correttamente le terapie, anche se invasive come quelle intravitreali (4).

Tuttavia, un numero sensibile di pazienti è portato a ritenere che sia naturale avere una visione sempre peggiore con l'avanzamento dell'età. Questi soggetti accettano la natura terminale della malattia degenerativa retinica senza avvertire in modo stringente la necessità di apportare modifiche al proprio stile di vita. Il supporto da parte del clinico resta, anche per questi soggetti, fondamentale in quanto una adeguata terapia di prevenzione può comunque consentire di limitare l'insorgenza di comorbidità o complicanze contenendo, peraltro, le ripercussioni sul servizio sanitario nazionale e sulla vita del paziente.

L'imprevedibilità della prognosi tipico di malattie degenerative è un elemento fortemente condizionante. Se gestito correttamente può rappresentare un driver critico in grado di spronare i pazienti a mantenere un atteggiamento collaborativo. Tuttavia, la paura prodotta da una parziale o scorretta informazione (entità, modalità e frequenza dei trattamenti) può generare un eccessivo timore che innesca, sul lungo termine, atteggiamenti scostanti da cui può derivare una scarsa compliance. Lo spettro del dolore è, infatti, il peggiore tra gli scogli da sormontare: in questo scenario, il ruolo dell'informazione fornita dal

# OCCHIO ALLA RETINA

personale sanitario diviene ancor più determinante.

Anche la percezione di "urgenza nella scelta" può fuorviare il paziente conducendolo verso decisioni non appropriate, ma è indubbio che il senso di emergenza prodotto da una patologia degenerativa che compromette la funzione visiva implica inevitabilmente aspetti psicologici di questa natura.

Alcuni pazienti riferiscono, inoltre, che gli siano state prospettate un numero di opzioni limitate rispetto a quanto, ad esempio, possano aver sentito raccontare da conoscenti. Si tratta in genere di soggetti che non hanno un buon grado di conoscenza della malattia e, pertanto, tendono ad essere facilmente condizionabili. Nei confronti di questi soggetti l'approfondimento di conoscenza e comprensione delle ragioni alla base delle possibili opzioni terapeutiche disponibili rappresenta la risorsa più importante che il medico potrà fornire (5).

Analogamente, ai familiari è ascrivibile un marcato potere condizionante. Lo spettro del dolore e del disagio derivante dalle terapie intravitreali, dai controlli periodici e dalle terapie di supporto rappresentano un peso che viene condiviso con i propri congiunti. L'atteggiamento protettivo che ne deriva determina una rilevante azione di supporto

che, però, potrebbe influenzare in modo inopportuno le scelte del paziente. Appare pertanto evidente come anche i familiari dovrebbero disporre di un'adeguata conoscenza della malattia e del significato che i protocolli di trattamento hanno, così da fornire un supporto costruttivo ed efficace nella gestione clinica del proprio congiunto.

Per la maggior parte dei pazienti le responsabilità familiari e il proprio ruolo sociale rappresentano elementi di forte preoccupazione.

Le aspettative, pertanto, sono correlate alla speranza che i trattamenti possano stabilizzare o addirittura migliorare la propria condizione visiva, da cui dipendono poi tutti gli aspetti riguardanti le dinamiche della loro esistenza.

Un servizio di supporto psicologico, pertanto, potrebbe fornire le risposte necessarie per fugare o quanto meno gestire tali preoccupazioni, evitando il tipico effetto a pendolo che fa oscillare il soggetto tra fasi di entusiasmo verso le terapie alternate a fasi di sfiducia e sconforto profondo.

La possibilità di condividere e approfondire le esperienze con altri pazienti ha, in questo senso, un potenziale positivo di condizionamento rilevante. Comunicare con altri individui, che già vivono una condizione

# OCCHIO ALLA RETINA

clinica come la propria, permette la condivisione di aspettative e timori. Questo produce un profondo senso di comprensione e permette di raggiungere un equilibrio emotivo che può consentire un corretto approccio alla malattia e alla terapia che la propria condizione esige.

In ultima analisi è possibile affermare come, per la maggior parte dei pazienti, un supporto informativo affidabile ed efficace consenta di sviluppare aspettative

adeguate riducendo disagio, confusione e paura derivanti dalla mancata o incompleta conoscenza, consentendo di avere un ruolo attivo nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione della malattia (7).

In un simile assetto le terapie di supplementazione nutraceutica trovano le migliori premesse per fornire le risposte più adeguate consentendo di attuare un livello di prevenzione che produrrà i migliori risultati ottenibili.

## REFERENCES

1. Spooner KL et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 4;12:2483-2491
2. Danner M, et al. Comparing analytic hierarchy process and Discrete-Choice experiment to elicit patient preferences for treatment characteristics in age-related macular degeneration. *Value in Health* 2017;20:1166-73.
3. Mestre AG. Autonomy of the patient with chronic diseases: from passive patient to active patient. *Enfermería Clínica* 2014;24:67-73
4. Thetford C et al. Living with age-related macular degeneration treatment: Patient experiences of being treated with ranibizumab (Lucentis)(R) intravitreal injections. *The British Journal of Visual Impairment* 2013. 31(2) 89-101
5. Bian W et al. Patient experience of treatment decision making for wet age-related macular degeneration disease: a qualitative study in China. *Open.* 2019 Sep 3;9(9):e031020.
6. Spooner KL et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 4;12:2483-2491;
7. Joseph-Williams N, et al. Knowledge is not power for patients: a systematic review and thematic synthesis of patient-reported barriers and facilitators to shared decision making. *Patient Educ Couns* 2014;94:291-309.

# Licofor **PLUS**

COMPLEMENTO ALIMENTARE CON  
LICOPENE, MELATONINA E REISHI

OLTRE A  
LUTEINA, ZEAXANTINA, ZINCO  
E VITAMINE D E B

## AIUTAMO LA RETINA A CONTRASTARE IL DANNO OSSIDATIVO

Grazie alla sua formulazione, **Licofor Plus** contribuisce alla **riduzione dello stress ossidativo** e dell'insorgenza di diverse patologie consentendo di mantenere la normale capacità visiva.


Contenuti medi	Per dose max giornaliera pari a 1 capsula	%VNR*
Melatonina	1 mg	
Vit. B <sub>1</sub>	1,1 mg	100%
Vit. B <sub>2</sub>	1,4 mg	100%
Vit. B <sub>6</sub>	2 mg	143%
Vit. D	5 µg	100%
Vit. B <sub>12</sub>	1 µg	40%
Acido folico	200 µg	100%
Zinco	10 mg	100%
Pomodoro estratto	30 mg	
di cui licopene	4,5 mg	
Reishi e.s.**	100 mg	
di cui polisaccaridi	30 mg	
Tagete e.s.**	50 mg	
di cui luteina	10 mg	
Tagete e.s.**	20 mg	
di cui zeaxantina	2 mg	

\*%VNR: Valori nutritivi di Riferimento (Reg. UE 1169/2011)

\*\*Estratto Secco



Su concessione Farnigea SpA

 Licofor **PLUS**

30 soft gel

Prezzo consigliato  
al pubblico 25,50 €

**1 capsula al giorno dopo  
il pasto serale da deglutire  
con acqua**

Gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata ed equilibrata e di un sano stile di vita.  
Materiale riservato alla classe medica. Vietata l'esposizione e la divulgazione al pubblico Cod LPlus\_ADV

  
**Polifarma**

# GANODERMA LUCIDUM:

## ruolo biologico nella gestione delle Retinopatie



Il *Ganoderma Lucidum*, noto anche con il nome di "Reishi" (Giappone) o "Ling-Zhi" (Cina), è un grosso fungo legnoso dall'aspetto estremamente lucido impiegato, nella medicina tradizionale asiatica e orientale, da oltre 2000 anni per le sue virtù protettive nei confronti di processi degenerativi e di invecchiamento.

Chiamato anche "fungo dell'immortalità" o "fungo dei 10000 anni", rientra a pieno titolo tra i medicinali il cui uso, consolidato nel tempo, sta interessando anche la medicina moderna e occidentale (1,2). La droga, tradizionalmente rappresentata dal corpo fruttifero maturo, è dotata di attività biologica riconducibile a quattro costituenti principali, ovvero terpeni, polisaccaridi, peptidi e lipidi. In termini terapeutici, il significato del *Ganoderma Lucidum* può essere ricondotto alla sua attività quale agente antinfiammatorio e immunomodulatore, unitamente alle

spiccate proprietà antiangiogeniche, antiossidanti, neuroprotettive e antitumorali di cui è dotato e per le quali, in oriente, da sempre è utilizzato(3).

Il marcato trofismo per il tessuto nervoso lo rende, inoltre, un importante attivo utile a contrastare i fenomeni di invecchiamento e di senescenza dell'individuo, assumendo rilevante importanza soprattutto in ambito neurologico (es. Malattia di Alzheimer o Parkinson) (4-6) ed oculistico: nella Degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD secca o neovascolare), nella Retinopatia Diabetica (RD), come in alcune tipologie di Distrofie Retiniche Ereditarie (es. Retinite Pigmentosa RP), è possibile evidenziare meccanismi fisiopatogenetici a livello dei quali, le peculiarità biochimiche tipiche del *Ganoderma Lucidum*, possono intervenire identificando un ruolo potenzialmente terapeutico di questo antico rimedio orientale.

# GANODERMA LUCIDUM:

ruolo biologico nella gestione delle Retinopatie

## RETINOPATIE E GANODERMA LUCIDUM: RAZIONALE BIOCHIMICO

La RD e la AMD sono le più frequenti patologie degenerative e neovascolari a carico della retina.

Sono, come noto, patologie multifattoriali caratterizzate da una serie di processi degenerativi che includono infiammazione, coinvolgimento del sistema immunitario, neovascolarizzazione, stress ossidativo, apoptosi e fenomeni neurodegenerativi a carico delle strutture cellulari retiniche.

Esiste una corrispondenza tra le caratteristiche fisiopatogenetiche di queste retinopatie e le peculiarità terapeutiche da sempre ascritte al **Ganoderma Lucidum**; al di là della tradizione, però, i meccanismi di azione alla base delle virtù terapeutiche del fungo sono stati chiariti in buona misura da studi piuttosto recenti.

## RETINA: INFIAMMAZIONE E SISTEMA IMMUNITARIO

Il declino della funzionalità cellulare retinica che si osserva con l'aumentare dell'età (7,8), associato a una varietà di insulti nocivi tra cui ipossia, iperglicemia e condizioni genetiche ereditarie è accompagnato molto spesso dalla

riduzione nell'efficacia di smaltimento, da parte dei macrofagi, dei detriti cellulari fagocitati, in particolare, a livello dell'Epitelio Pigmentato Retinico (EPR) (9,10).

Queste dinamiche esigono, a livello retinico, una sorveglianza costante finalizzata al rilevamento e alla gestione di tali perturbazioni. Per soddisfare questa esigenza, la retina è dotata di un sistema immunitario innato altamente sensibile che include: (i) il monitoraggio delle cellule della microglia, che migrano verso il sito di danno e fagocitano il materiale apoptotico (11), (ii) l'attivazione del sistema del complemento, allo scopo di gestire correttamente i detriti cellulari prodotti (12), e (iii) l'assemblaggio dell'inflammasoma (13).

Quando non strettamente controllate, queste risposte rappresentano una potenziale minaccia per il tessuto circostante.

Si comprende, pertanto, come un dialogo incrociato con le cellule di Müller e i neuroni della retina, mediante il rilascio di molecole regolatrici che includono i fattori del complemento, chemochine e fattori neurotrofici, possa limitare l'attivazione immunitaria indirizzata alla porzione sana della retina (14).

In presenza di uno squilibrio transitorio nella fisiologia retinica, l'attivazione

rapida della risposta immunitaria indurrà il ripristino dell'omeostasi e della funzione dei tessuti. Tuttavia, se l'insulto persiste l'attivazione cronica della risposta infiammatoria può portare a un devastante rimodellamento dei tessuti (15).

I fattori proinfiammatori, come le specie reattive dell'ossigeno (ROS), il TNF- $\alpha$  e gli attivatori del complemento, vengono rilasciati nel citosol dalla microglia eccessivamente attivata (16). I fattori del complemento, in particolare, agiscono anche come trigger potenziati per l'assemblaggio dell'inflammasoma, che a sua volta determina l'attivazione delle citochine proinfiammatorie IL-1 $\beta$  e IL-18 (17).

La risposta infiammatoria cronica risultante è associata a un declino della funzione e della struttura dell'EPR, violazione della barriera ematoretinica (BRB), formazione di nuovi vasi e reclutamento di macrofagi a livello della coroide.

Queste circostanze richiedono, pertanto, un approccio che riesca a modulare la risposta immunitaria identificando, nell'inibizione dell'infiammazione protratta, un target terapeutico potenziale per trattare un'ampia gamma di patologie retiniche.

## ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA E IMMUNOMODULATORIA

Nel quadro appena delineato appare chiaro che un comune denominatore tra l'AMD, la retinopatia diabetica e altre forme ereditarie retinopatiche, è sicuramente un processo infiammatorio non controllato e/o massivo.

La medicina tradizionale attribuisce da sempre al **Ganoderma Lucidum** la capacità di modulare le risposte infiammatorie in un ampio ventaglio di manifestazioni morbose.

Da un punto di vista molecolare tale attività è ascrivibile sia al Polisaccaride (GLP) che al Triterpene (GLT) in esso contenuti, responsabili rispettivamente dell'effetto immunomodulatorio e antiproliferativo, così come dimostrato da diversi studi (18-22).

GLT, in particolare, ha manifestato la capacità di sopprimere la risposta infiammatoria cellulo-mediata inibendo, a livello dei macrofagi, la secrezione LPS dipendente di TNF- $\alpha$ , IL-6, NO e PGE2 (23).

L'inibizione della produzione di NO e PGE2 ha luogo, rispettivamente, mediante *down-regulation* dell'espressione genica di iNOS e COX2.



# GANODERMA LUCIDUM:

ruolo biologico nella gestione delle Retinopatie

In aggiunta, GLT ha evidenziato la capacità di inibire l'induzione LPS dipendente di NF- $\kappa$ B così come la soppressione dell'attivazione di AP-1 LPS-mediata. Considerando che l'asse NF- $\kappa$ B / AP-1 è cruciale per sostenere la risposta macrofagica che porta alla produzione di TNF- $\alpha$ , IL-6, NO e PGE2 (24,25), l'attività del GLT a questo livello si traduce in un potenziale effetto terapeutico a cui far riferimento, soprattutto in condizioni fisiopatologiche come la AMD. Il **Ganoderma Lucidum** ha dimostrato, grazie alla sua ricca composizione in triterpeni, una naturale attività anticomplemento. Seo et al. (26) hanno identificato e isolato dal composto tre steroidi e cinque triterpeni responsabili dell'attività modulante specifica sul complemento, in particolare sulla via classica. Infine, oltre che nella gestione a lungo termine delle patologie retiniche, la somministrazione di preparati a base di **Ganoderma Lucidum** può certamente assumere significato rilevante anche in sede di terapia intravitreale: pianificando un protocollo di supplementazione mirata, l'azione immunomodulatoria e antiproliferativa di GLT e GLP potrebbe risultare in un più efficace controllo dell'infiammazione e dell'ossidazione.

## ATTIVITÀ ANTIANGIOGENICA

In un recente studio, condotto su pool di cellule tumorali di carcinoma ovarico umano, è emerso che sia GLP che GLT manifestano attività antitumorale mediante meccanismo di down-regulation dose dipendente dell'espressione del VEGF (27). Questo aspetto, in un contesto fisiopatogenetico come quello dell'AMD in cui la componente di neovascolarizzazione assume un significato cruciale da un punto di vista clinico e patogenetico (28), rende il **Ganoderma Lucidum** un agente biologicamente interessante per la prevenzione nell'ambito delle distrofie retiniche legate all'età. L'angiogenesi a livello della coroide, infatti, è un elemento critico nella progressione della malattia: il passaggio dalla forma secca a quella umida, determina un significativo peggioramento del quadro del paziente, sia in termini di visus che di qualità di vita. Pertanto, nell'ottica di una supplementazione nutraceutica finalizzata alla preservazione dell'integrità coroidale, il **Ganoderma Lucidum** assume certamente un ruolo interessante.

In questo senso, un protocollo di prevenzione che preveda il trattamento sin dall'esordio della AMD secca con preparati contenenti **Ganoderma Lucidum**, può verosimilmente consentire una prognosi più favorevole della progressione di malattia che, invece, normalmente non ci si attenderebbe.

## ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE E NEUROPROTETTIVA

L'elevata attività metabolica basale e il frequente turnover cellulare, che caratterizza il sistema integrato dei fotorecettori e dell'EPR, fa comprendere quanto sensibile sia il tessuto retinico allo stress ossidativo e ai danni potenzialmente indotti dalla luce visibile e UV.

I radicali liberi e le specie reattive dell'ossigeno, prodotte dallo stress ossidativo, sono alla base di numerosi processi degenerativi e di invecchiamento, tra i quali spiccano appunto le distrofie retiniche ereditarie e legate all'età (29). Dallo studio *in vitro* condotto su estratti acquosi del **Ganoderma Lucidum** è stato possibile evidenziare la marcata attività

antiossidante della frazione terpenica contenuta nel fungo (30): il meccanismo molecolare, analizzato da studi *in vivo*, è riconducibile all'aumentata espressione ed attività di enzimi detossificanti quali superossidodismutasi, catalasi e glutatione perossidasi, sia a livello epatico che del sistema nervoso centrale (31).

**Ganoderma Lucidum**, però, si caratterizza anche per un'ulteriore peculiarità: analogamente ai semi dei vegetali, anche nelle spore di questo fungo si riscontrano frazioni nobili di acidi grassi polinsaturi (PUFA) ricche in omega 3. Tale miscela, definita come Lipide delle Spore di **Ganoderma Lucidum** (GSL), ha una composizione e un significato biologicamente sovrapponibile a quella del più noto olio di pesce, il cui ruolo neuroprotettivo e antiossidante è stato ampiamente dimostrato in letteratura (32).

A questo meccanismo si aggiunge il ruolo che gli altri componenti attivi, presenti nel **Ganoderma Lucidum**, possono avere ragionando in termini di mico-complesso il polisaccaride GLP, ad esempio, agisce aumentando le attività degli enzimi antiossidanti e modificando l'espressione di Bcl-2 e il rapporto Bax / Bcl-2 (31).

# GANODERMA LUCIDUM:

ruolo biologico nella gestione  
delle Retinopatie

## APPROFONDIMENTO

Il panel dell'**INFIAMMAZIONE** ed il suo peso nel percorso, sia diagnostico che terapeutico, delle **PATOLOGIE RETINICHE**: rilevare e monitorare l'infiammazione nella **real-life del paziente retinopatico**.

*Prof. Massimo Nicolò, Ospedale Policlinico San Martino, Genova.*



Conoscere la patogenesi e le modalità di progressione delle **malattie degenerative e vascolari**, a carico di retina e macula, è un requisito essenziale per trovare nuove cure. In linea generale, gli eventi che innescano la maggior parte delle retinopatie possono essere ricondotti allo stress ossidativo, a fattori angiogenetici e a processi infiammatori. L'**infiammazione**, in particolare, assume oggi un significato sempre più fondamentale nella patogenesi di molte retinopatie e maculopatie, con particolare riferimento alla retinopatia diabetica e all'edema maculare correlato che, attualmente, rappresentano la causa più importante di calo del visus nel paziente diabetico.

Non sono ancora del tutto note le modalità e le tempistiche di sviluppo dell'infiammazione: va chiarito, in particolare, se l'angiogenesi dovuta all'aumentata espressione di proteine, come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-vascular endothelial growth factor), sia una causa o una conseguenza dell'infiammazione. Recentemente è stato proposto che sia proprio l'attivazione del sistema immunitario della retina l'evento scatenante l'infiammazione. In questo scenario l'attivazione delle cellule della microglia, di derivazione monocito/macrofagica situate a livello dello strato plessiforme esterno ed interno della retina, appaiono quali trigger della cascata infiammatoria. Grazie ai progressi dell'OCT e alle metodiche di correlazione anatomo-cliniche è oggi possibile individuare, in vivo, le cellule attivate della microglia che assumono l'aspetto di spot iperreflettenti nello spessore della retina. Questo riscontro è particolarmente evidenziabile proprio nei pazienti con retinopatia diabetica, con o senza edema maculare diabetico.

Disporre di un simile biomarker dell'infiammazione, individuabile in vivo nelle scansioni OCT è estremamente importante, in quanto potrebbe permettere di personalizzare le terapie intravitreali e la conseguente somministrazione della terapia più idonea. È noto, infatti, che in presenza di edema maculare diabetico il riscontro di spot iperreflettenti, così come la concomitante presenza di un sollevamento sieroso del neuroepitelio, costituiscono biomarker decisivi per avviare la terapia intravitreale a base di corticosteroidi (desametasone), somministrata sotto forma di impianto biodegradabile con rilascio del farmaco in 4-5 mesi. L'evoluzione del trattamento corticosteroidico ha portato inoltre alla formulazione di un altro dispositivo a lento rilascio (fluocinolone acetone), ingegnerizzato all'interno di un involucro non biodegradabile che rilascia concentrazioni costanti del farmaco, per una durata che può arrivare fino a tre anni. Entrambe le formulazioni sono in commercio da diverso tempo e stanno dando ottimi risultati. È chiaro che l'infiammazione, in questo contesto patologico, è un meccanismo caratterizzato da bassa intensità, che impiega tempo prima di indurre modificazioni tissutali. In quest'ottica assume rilevante importanza la possibilità di disporre di preparati a base di Ganoderma Lucidum in virtù della documentata attività antinfiammatoria nelle fasi precoci della malattia diabetica, quando ancora non si sono accumulati danni al tessuto retinico.

**L'infiammazione**, però, non gioca un ruolo patogenetico solo nella retinopatia diabetica: il suo significato è tutt'ora in fase di comprensione anche nella Degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD).

Esiste, ad esempio, un fenotipo distintivo della AMD, denominato pseudodrusen reticolare (RPD): rispetto alle drusen, le pseudodrusen reticolari hanno localizzazione tipicamente sovra-retinica e si caratterizzano per una composizione che include un'abbondante quantità di cellule immunitarie, principalmente cellule della microglia e macrofagi immuno-reattivi. Questo aspetto conferma il ruolo determinante che l'infiammazione assume anche nella AMD. Considerando, infine, che le RPD evidenziano un'associazione con l'assottigliamento della coroide e una spiccata tendenza all'evoluzione verso l'atrofia geografica, per la quale ad oggi non esistono cure, si può facilmente comprendere quanto possa essere importante assumere sostanze naturali con elevata attività antinfiammatoria **(33-36)**.

# GANODERMA LUCIDUM:

ruolo biologico nella gestione  
delle Retinopatie

## CONCLUSIONI

Nella gestione di patologie degenerative retiniche come l'AMD, la retinopatia diabetica o altre forme di degenerazione retinica, il **Ganoderma Lucidum** appare un componente con una significatività biologica di rilievo. In virtù della sua attività di immunomodulazione, antinfiammatoria, antiossidante, antiangiogenica e neuroprotettiva rappresenta uno strumento di assoluto interesse nella gestione e nel

trattamento del paziente retinopatico con ambiti di applicazione che possono potenzialmente essere estesi alle distrofie retiniche ereditarie.

Le evidenze scientifiche confermano i meccanismi biochimici a cui si riconducono le proprietà terapeutiche che ne hanno fatto, per millenni, un ingrediente prezioso della medicina orientale e che, oggi, consegna alla medicina moderna un ingrediente di assoluto interesse.



Scarica l'estratto completo dello  
**Scientific Report**

# BIBLIOGRAFIA

1. Berovič M. et al. Submerged cultivation of *Ganoderma lucidum* biomass and immunostimulatory effects of fungal polysaccharides. *Journal of Biotechnology*, 2003, 103(1), 77-86;
2. Zhou X. Et al. Ganodermataceae: natural products and their related pharmacological functions. *The American journal of Chinese medicine*, 2007, 35(04), 559-574;
3. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Chapter 9, Wachtel-Galor S. et al - CRC Press/Taylor & Francis; 2011;
4. Huang et al. Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* Promote Cognitive Function and Neural Progenitor Proliferation in Mouse: Model of Alzheimer's Disease. *Stem Cell Reports*, 2017 Jan 10;8(1):84- 94;
5. Wang GH et al. Spore powder of *Ganoderma lucidum* for the treatment of Alzheimer disease: A pilot study. *Medicine*, 2018 May;97(19);
6. Zhang R et al. *Ganoderma lucidum* Protects Dopaminergic Neuron Degeneration through Inhibition of Microglial Activation. *Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:156810;
7. Knickelbein J.E. et al. Inflammatory mechanisms of age-related macular degeneration - *Int Op thalmol Clin*. 2015 ; 55(3): 63–78;
8. Damani MR et al. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell* (2011)10: 263 – 276;
9. Wang AL et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to Drusen formation and age-related macular degeneration. *PLoS One* (2009) 4: e4160;
10. Gu X et al. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE). *PLoS One* (2012) 7: e38673;
11. Karlstetter M et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* (2015) 45: 30 – 57;
12. Xu H et al. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol* (2016) 787: 94 – 104;
13. Gao J et al. NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm* (2015): 690243;
14. Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration. *J Leukoc Biol* (2007) 81: 1345 – 1351;
15. Chen M, et al. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* (2015) 98: 713 – 725;
16. Scholz R et al. Targeting translocator protein (18 kDa) (TSPO) dampens pro-inflammatory microglia reactivity in the retina and protects from degeneration. *J Neuroinflammation* (2015)12: 201;
17. Nebel C et al. Activated microglia trigger inflammasome activation and lysosomal destabilization in human RPE cells. *Biochem Biophys Res Commun* (2017)484: 681 – 686;
18. Sliva D. Cellular and physiological effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi). *Med Chem* 2004;4:873–9 ;
19. Hua KF et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance CD14 endocytosis of LPS and promote TLR4 signal transduction of cytokine expression. *J Cell Physiol* 2007;212:537–50;
20. Ji Z et al. Immunomodulation of RAW264.7 macrophages by GLIS, a proteopolysaccharide from *Ganoderma lucidum*. *J Ethnopharmacol* 2007;112:445–50;
21. Hiang J, Slivova V et al. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation of human breast cancer cells by down-regulation of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Int J Oncol* 2006;29:695–703;
22. Thyagarajan A et al. Inhibition of oxidative stress- induced invasiveness of cancer cells by *Ganoderma lucidum* is mediated through the suppression of interleukin-8 secretion. *Int J Mol Med* 2006;18:657–64;
23. Harris SG et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002;23:144–50;
24. S.Dudhgaonkar et al - Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum* – *International Immunopharmacology* 9 (2009) 1272–1280;
25. Lapa e Silva JR et al. Endotoxins, asthma and allergic immune responses. *Toxicology* 2000;152:31–5;

26. Seo, H.W et al. Steroids and triterpenes from the fruit bodies of *Ganoderma lucidum* and their anti-complement activity. *Arch. Pharm. Res.* 32, 1573 (2009)
27. Gwairi O et al. Cellular and Molecular Pathology of Age-Related Macular Degeneration: Potential Role for Proteoglycans - *Journal of Ophthalmology*, Vol 2016, Article ID 2913612;
28. Mitter SK et al. Autophagy in the retina: a potential role in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* (2012) 723: 83 – 90;
29. Zhu, M et al. Triterpene antioxidants from *Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.* 1999, 13, 529–531;
30. Hasnat, M.A. et al. Acetylcholinesterase Inhibition and In Vitro and In Vivo Antioxidant Activities of *Ganoderma lucidum* Grown on Germinated Brown Rice. *Molecules* 2013, 18, 6663–6678;
31. J. W. Fetterman and M. M. Zdanowicz. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 66, no. 13, pp. 1169– 1179, 2009;
32. Gao Y. et al. The Comparative Protective Effects of *Ganoderma* Spores Lipid and Fish Oil on N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Photoreceptor Cell Lesion in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2011, 10;
33. Rosa R et al. Choroidal changes in intermediate age-related macular degeneration patients with drusen or pseudodrusen. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Apr 27:1120672120914530.
34. Framme C et al. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2010) 51: 5965 – 5969;
35. Stela Vujosevic et al. Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An In Vivo Study Using Spectral Domain OCT. *Journal of Diabetes Research* Volume 2013, Article ID 491835, 5 pages.
36. Coscas G et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* (2013) 229:32 – 37.

# MELATONINA e protezione retinica



La N-acetil-5-metossi-triptamina, meglio nota come **melatonina**, è una molecola biologicamente attiva diffusa in maniera ubiquitaria tra i viventi (1). Dotata di un profilo di sicurezza elevato (2) si caratterizza con attività sia recettore dipendente che recettore indipendente (3); in particolare, oltre al ben noto ruolo di regolazione dei ritmi circadiani e del ciclo sonno/veglia, la melatonina interviene nei meccanismi di detossificazione dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) (4-6). Ha anche un importante ruolo protettivo nei confronti dell'infiammazione ed è coinvolta nella modulazione dell'attività dei macrofagi e dell'apoptosi in numerosi processi fisiopatologici (7-12). Sebbene si tenda ad assumere che la **melatonina** venga principalmente secreta a livello della ghiandola pineale, sotto il controllo circadiano dei nuclei soprachiasmatici (NSC) (13), è stato dimostrato come la sua sintesi abbia luogo anche in altri

distretti quali pelle, tubo digerente e retina (14,15). La **melatonina** manifesta carattere di anfifilia grazie al quale riesce ad attraversare le barriere ematoencefalica e placentare (16,17), nonché diffondere liberamente a livello citoplasmatico (18). La sintesi pineale è regolata dai nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo e risponde ai cicli di luce e oscurità (19): viene principalmente prodotta in assenza di luce e raggiunge la sua massima concentrazione plasmatica a circa 4 ore dall'inizio della fase giornaliera di oscurità (20). Il ritmo circadiano della retina, indipendente da quello del sistema nervoso centrale, influenza numerosi processi biochimici retinici quali la sintesi di dopamina, la regolazione del pH extracellulare, la regolazione della pressione intraoculare e la secrezione di melatonina (21). La sintesi di **melatonina** retinica nei vertebrati ha principalmente luogo a livello dei



mitocondri dei fotorecettori (22): prodotta in quantità esigue rispetto alla componente pineale, appare svincolata dal controllo dei nuclei soprachiasmatici (23) venendo bensì regolata in funzione dell'orologio circadiano proprio della retina, che ne determina alta concentrazione di notte e basso livello durante il giorno<sup>(24, 25)</sup>.

## MELATONINA: ANTIOSSIDANTE AD AMPIO SPETTRO

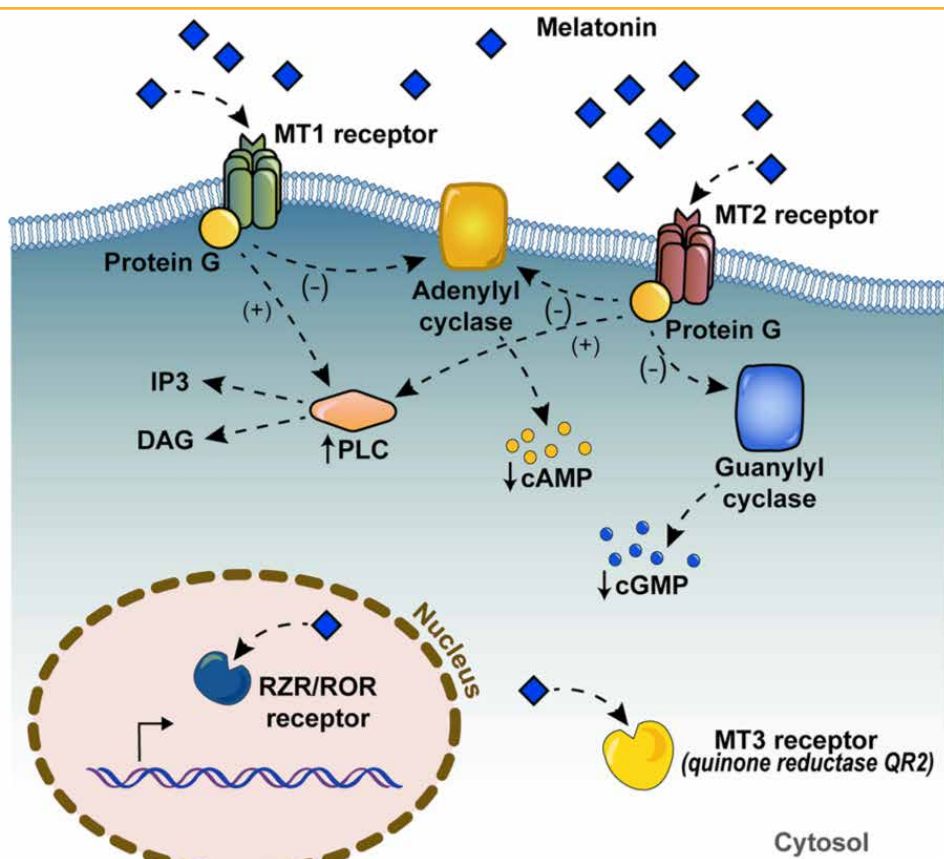
Sebbene le proprietà antiossidanti della melatonina siano state dimostrate da circa tre decenni (5,26) il suo utilizzo appare ancora troppo spesso vincolato al ruolo di molecola regolatrice del ritmo veglia/sonno. Grazie alla sua natura chimica, caratterizzata da un anello aromatico ad elevata densità elettronica, la melatonina agisce come donatore di elettroni esplicando un'attività di antiossdante diretto, un vero e proprio scavenger di radicali liberi dotato di elevata efficienza in virtù della sua elevata diffusibilità.

Una volta neutralizzati i radicali la melatonina produce metaboliti a loro volta attivi nei confronti dello stress ossidativo (27).

La melatonina ha dimostrato di agire sinergicamente con la vitamina E per ridurre il livello di perossidazione lipidica indotta dai radicali NO nella retina del ratto (28): assume quindi maggior significatività l'associazione formulativa nel contesto di un preparato ad azione antiossidante. La melatonina protegge dalla perossidazione lipidica indotta nei PUFA nelle cellule del segmento della membrana esterna dei bastoncelli (29). A queste attività dirette si associa, inoltre, un'azione di regolazione dei sistemi endogeni antiossidanti (Figura 1): la melatonina aumenta indirettamente l'attività di enzimi antiossidanti quali superossido dismutasi, glutatione reduttasi, catalasi, ossido nitrico sintasi e glutatione perossidasi, incrementandone sia attività enzimatica che espressione (30,31) mediante interazione con i suoi specifici recettori di membrana, ovvero MT1 e MT2 (32,33). Inoltre, un terzo sito di legame alla melatonina (MT3) è stato caratterizzato e identificato a livello dell'enzima citosolico chinone reduttasi 2 (QR2), un noto enzima disintossicante che riduce il menadione e altri chinoni (34,35). A livello nucleare, infine, la melatonina è anche un ligando per i recettori Z dei retinoidi ROR / RZR $\alpha$  e ROR / RZR $\beta$ (36-38).

Queste peculiarità rendono pertanto la melatonina un potente antiossidante molto più efficace rispetto alle più

comuni molecole impiegate a questo scopo, quali ad esempio glutazione, acido ascorbico, tocoferolo e mannitolo (39).



**Figura 2A** – Meccanismi di interazione recettoriale e cascata di eventi conseguenti al legame di melatonina con i siti recettoriali MT1-2-3. [modificata da Tarocco A et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. Cell Death and Disease (2019)10:317]

## MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE

Numerosi studi hanno evidenziato come la **melatonina** sia capace di modulare l'attivazione del sistema immunitario, intervenendo nei processi infiammatori sia acuti che cronici (40-42). L'azione si esplica mediante modulazione dell'equilibrio tra citochine proinfiammatorie ed antiinfiammatorie in diversi sistemi fisiopatologici (43, 44).

Inibisce inoltre l'espressione della ciclossigenasi (COX) e della ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS)(45), limitando la produzione di quantità eccessive di prostanoidei, leucotrieni e NO, nonché altri mediatori del processo infiammatorio, come le chemochine e le molecole di adesione (46).

## MELATONINA E MALATTIE DEGENERATIVE: PREVENZIONE IN AMD

L'attività antiossidante e antinfiammatoria della melatonina può avere interessanti applicazioni per quanto riguarda tutte quelle condizioni patologiche degenerative, caratterizzate da un elevato livello di stress ossidativo.

È stato ampiamente dimostrato come uno squilibrio nell'omeostasi dei radicali liberi agisca da trigger in patologie quali AMD, Glaucoma (GL) e Retinopatia Diabetica (RD) (47).

I meccanismi fisiopatogenetici, in queste manifestazioni, si accomunano in termini di effetti indotti dall'azione fuori controllo delle specie reattive dell'ossigeno.

Sia a livello cellulare che nucleare, i sistemi biologici rispondono agli insulti prodotti dai radicali liberi innescando una serie di reazioni che culminano, se la perturbazione non viene corretta, in apoptosi e attivazione della risposta macrofagica.

Il ruolo neuroprotettivo che la **melatonina** esplica in questo scenario è stato ampiamente dimostrato da uno studio recente, condotto su cellule gangliari retiniche *in vivo* e *in vitro* (48). La concomitante somministrazione di **melatonina** ad agenti ossidanti ha prodotto un rallentamento e una inibizione del danno cellulare e della frequenza di apoptosi, sia per azione di scavenger diretto che, come già visto, tramite modulazione dell'attività degli enzimi antiossidanti e detossificanti del sistema cellulare interessato.

L'effetto antiapoptotico osservato può essere meglio interpretato considerando l'attività che la **melatonina** esplica a livello mitocondriale:

riducendo i livelli di stress ossidativo e migliorando la respirazione cellulare agisce positivamente sulla genesi di ATP (49,50). Considerando che la retina è ricca in mitocondri, nonchè soggetta a livelli straordinari di stress ossidativo, è possibile comprendere il significato che l'effetto neuroprotettivo di melatonina può avere nella gestione di patologie degenerative come AMD, RD e GL. È stato dimostrato come la somministrazione di 3mg di melatonina, per almeno 3 mesi, possa proteggere la retina e ritardare la progressione dell'AMD (51). In particolare, Schmid-Kubista et al. (52) hanno evidenziato una relazione diretta tra melatonina, ritmi circadiani e AMD, scoprendo che i pazienti pseudofachici con AMD producono più melatonina durante il giorno rispetto ai soggetti senza AMD. Ciò può essere causato dalla ridotta acuità visiva nei pazienti con AMD, per cui meno luce raggiunge i fotorecettori, consentendo alla secrezione di melatonina di continuare durante il giorno.

## MELATONINA E RETINOPATIA DIABETICA

Analogamente all'AMD, la RD è una delle cause più diffuse di cecità nel

mondo (53,54) e si caratterizza in due distinte forme, non proliferativa e proliferativa (55).

Una complicazione importante di entrambe le tipologie di RD è rappresentata dall'edema maculare diabetico, che frequentemente si associa alla compromissione dell'integrità della barriera ematoretinica esterna e all'infiltrazione di liquidi (56,57).

In questo assetto patologico si riscontra anche un elevatissimo livello di stress ossidativo associato a una condizione di infiammazione cronica a bassa intensità e ad alterazioni immunitarie che includono disfunzioni autofagiche. In termini molecolari quello che si osserva è un profondo squilibrio dell'attività degli enzimi detossificanti e antiossidanti, che generalmente nella retina diabetica mostrano una ridotta attività (58). Diretta conseguenza di questo assetto alterato è una disfunzione a carico della catena respiratoria, con conseguente aumento dei livelli di ROS endocellulari (59,60). Anche la produzione di ATP viene compromessa, inducendo così incrementi di permeabilità della membrana mitocondriale e rilascio di fattori proapoptotici come il citocromo C nel citoplasma (61).

Come già discusso in precedenza, la melatonina ha la capacità di

contrastare questi fenomeni di stress mediante la sua attività di scavenger radicalico e di attivazione dei sistemi enzimatici antiossidanti endogeni. Limitando la sintesi di mediatori proinfiammatori, inoltre, la **metionina** è in grado di prevenire l'attivazione di NF- $\kappa$ B, responsabile dell'espressione di diversi geni infiammatori come IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  **(43,62-63)**. La supplementazione orale di melatonina è in grado di esercitare un effetto complessivo positivo nelle retine su modelli *in vivo* di pre-diabete. Già a dosi di 85  $\mu$ g giornalieri è possibile evidenziare la riduzione significativa

dei processi di perossidazione lipidica e ossidazione proteica, unitamente alla marcata modulazione del rilascio di VEGF, iNOS e di metalloproteinasi della matrice MMP9 **(64)**.

Prese insieme, queste evidenze indicano che la **melatonina** esercita un effetto complessivo positivo sullo stress ossidativo e sui meccanismi proangiogenetici che interessano la retina diabetica. La sua supplementazione orale, pertanto, dovrebbe essere attentamente considerata nella prevenzione dei fenomeni degenerativi retinici associabili all'onset del diabete **(65)**.



## APPROFONDIMENTO

Proteggere la RETINA come strategia integrata nel PERCORSO TERAPEUTICO del paziente a rischio di degenerazione maculare legata all'età e di retinopatia diabetica.

*Prof. ssa Mariacristina Parravano, IRCCS Fondazione Bietti, Roma.*

La Degenerazione Maculare Legata all'Età (AMD) è una malattia caratterizzata da una cascata di eventi in cui l'attore principale è il sistema immunitario che va ad interfacciarsi con una serie di fattori che alterano il normale metabolismo cellulare retinico. La AMD, è l'evoluzione di molteplici eventi patofisiologici che possiamo riassumere in: - formazione di drusen, ossia accumuli di materiale extracellulare che si deposita a livello retinico e rimaneggiamento pigmentario, - incremento dello stress ossidativo intracellulare, - aumento dell'attività mitocondriale con produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e disregolazione degli scambi tra le cellule, - formazione di zone di perdita cellulare ossia alterazioni a carico dell'epitelio pigmentato retinico (EPR), che è il pavimento della retina che regola gli scambi dei fotorecettori, - atrofia dei fotorecettori.

La risposta tempestiva che l'organismo mette in atto dinanzi a questi eventi, ha l'obiettivo di ripristinare l'omeostasi retinica; è nel momento in cui questa risposta fallisce e/o il burden ossidativo diventa preponderante che si innesca il processo patologico.

Queste evidenze si traducono in importanti considerazioni dal punto di vista clinico.

**Prendiamo ad esempio la AMD.** Questa patologia è caratterizzata da una progressione a stadi molto ben classificati. Si distinguono **forme precoci** in cui il paziente è asintomatico e il clinico riconosce caratteristici segni all'esame del fondo oculare e all'esame tomografico (OCT), **forme intermedie**

in cui le drusen si presentano di dimensioni maggiori e spesso associate ad altri tipi di depositi extracellulari tra cui le reticular pseudodrusen, che predispongono maggiormente a fenomeni di atrofia, fino a **forme avanzate** di malattia in cui si sviluppano estese aree di atrofia a livello retinico o si ha la formazione di neovascolarizzazioni maculari che rientrano nella AMD essudativa anche nota come "forma umida o neovascolare".

Per quest'ultimo tipo, le iniezioni intravitreali di sostanze anti-VEGF rappresentano il gold standard terapeutico.

**La progressione attraverso questi stadi avviene in maniera molto differente tra i pazienti e spesso si registra un'asimmetria tra i due occhi**, per cui nello stesso paziente si può ritrovare un occhio affetto da AMD allo stadio intermedio e l'occhio controlaterale in uno stadio avanzato come ad esempio in forma essudativa in corso di trattamento con iniezioni intravitreali che avvengono in maniera periodica e programmata.

Ecco, **l'utilizzo di sostanze con attività antiossidante** per esempio, diventa fortemente consigliato in **questa popolazione anziana con segni di AMD** allo scopo di supportare la risposta immunitaria, già parzialmente compromessa con il fisiologico processo di invecchiamento, evitando il peggioramento del quadro clinico.

La melatonina è una sostanza che ha mostrato una spiccata attività contro lo stress ossidativo intracellulare tipico della AMD sia nelle fasi iniziali che più avanzate, grazie alla detossificazione dei ROS, alla modulazione dell'attività dei macrofagi e dei processi apoptotici che portano a morte cellulare e all'effetto diretto sui disordini dell'EPR.

Se volessimo tracciare un **"identikit del paziente"**, per il quale **l'utilizzo della melatonina** potrebbe essere un utile **alleato nel potenziamento del sistema immunitario**, possiamo pensare al paziente affetto da AMD **nelle fasi precoci asintomatiche** con drusen e rimaneggiamento pigmentario, destinato alla progressione della degenerazione retinica verso le forme più severe di patologia; **ma potrebbe essere interessante l'utilizzo anche nelle forme avanzate**, sia nel caso di atrofia geografica sia nel caso di forme neovascolari, in cui **l'azione antiossidante e di stimolazione del sistema immunitario** della melatonina può rappresentare un valido aiuto

nella gestione della patologia e di supporto alle terapie intravitreali nei casi di AMD essudativa.

Tra le patologie retiniche di più frequente riscontro nella popolazione anziana e non solo, c'è la retinopatia diabetica (RD).

Il **diabete** oltre ad essere caratterizzato da un dismetabolismo dei glucidi, **si accompagna a bassi livelli sierici di melatonina.**

Come già ampiamente discusso, la melatonina è un agente antinfiammatorio, antiossidante e immunomodulatore ad attività anti-apoptotica.

Recenti studi animali e umani hanno dimostrato come la melatonina svolga un ruolo benefico sul controllo glicemico e sulla sensibilità tissutale all'insulina.

Normalmente i pazienti con diabete di tipo 2 hanno livelli notturni di melatonina più bassi rispetto alla popolazione non diabetica.

Il diabete può causare numerose complicanze micro e macrovascolari tra cui cardiomiopatia, neuropatia, nefropatia e **retinopatia**. Quest'ultima è la **principale causa di perdita visiva a livello mondiale** con milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno.

Nella patogenesi della RD, l'infiammazione e lo stress ossidativo svolgono un ruolo cruciale.

La RD è infatti caratterizzata dalla presenza di segni clinici peculiari tra cui microaneurismi, emorragie, essudati ed aree di non-perfusione retinica. Lo stato della retina rispecchia lo stato microvascolare sistemico del paziente e molto spesso, dinanzi ai primi segni di RD, l'unico passo da poter intraprendere è l'ottenimento di un buon equilibrio glico-metabolico associato alla riduzione dei fenomeni infiammatori che sostengono lo sviluppo e la progressione della retinopatia.

Avere a disposizione una sostanza come la melatonina che, da una parte interferisce con questi trigger di malattia e, dall'altra, riesce a migliorare l'attività sistemica dell'insulina, ha risvolti clinici molto interessanti.



# GANODERMA LUCIDUM:

ruolo biologico nella gestione  
delle Retinopatie

**L'utilizzo della melatonina negli stadi precoci** della RD non proliferante potrebbe rappresentare una strategia da attuare in concomitanza al controllo glico-metabolico, pressorio e lipidico per stabilizzare il quadro clinico ed **evitare la progressione verso le forme più severe di malattia.**

Inoltre, in molti casi, la RD si complica con lo sviluppo di edema maculare, dovuto a fenomeni di alterazione della barriera emato-retinica su base infiammatoria e conseguente accumulo di fluido a livello maculare. La presenza di edema ha un impatto negativo sull'attività fotorecettoriale e può in alcuni casi essere responsabile di importante declino visivo. Nei confronti dell'edema maculare abbiamo diverse armi terapeutiche, da trattamenti fotocoagulativi maculari, molto più usati in passato, a moderne e innovative terapie con iniezioni intravitreali di anti-VEGF o steroidi. L'efficacia di queste terapie si esplica chiaramente a livello locale e anche in questo caso può essere notevolmente migliorata da una riduzione dell'attività antinfiammatoria sistemica, con l'obiettivo di prolungare l'effetto che i farmaci a somministrazione intravitreale possono svolgere, riducendo il numero di iniezioni/anno cui il paziente deve sottoporsi.

Quindi **l'utilizzo di molecole con potente azione antinfiammatoria ed anti-ossidante come la melatonina** possono essere un **valido aiuto da utilizzare nei pazienti con RD complicata da edema maculare** ed in trattamento con iniezioni intravitreali.

## CONCLUSIONI

Sebbene sia stato sempre relegato al solo ruolo di agente *anti-jetlag*, l'ormone melatonina evidenzia peculiarità biologiche di assoluto interesse in un contesto fisiopatogenetico che include processi degenerativi a carico delle strutture retiniche.

Grazie all'azione diretta e indiretta nei confronti della genesi e detossificazione

dei radicali liberi, la melatonina si caratterizza quale agente antiossidante ad elevatissima efficacia: essendo capace di agire a differenti livelli nella correzione degli effetti che lo stress ossidativo può produrre, modulando infiammazione e attivazione del sistema immunitario e dei processi apoptotici, questo derivato indolico può rappresentare uno strumento di prevenzione di assoluto interesse.



Scarica l'estratto completo dello

 **Scientific Report**

# BIBLIOGRAFIA

1. Blasiak J et al, "Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration" *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2016,
2. Andersen LP et al, "The safety of melatonin in humans," *Clinical Drug Investigation*, vol. 36, no. 3, pp. 169–175, 2016
3. Reiter RJ et al, "Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions" *Advances in Medical Sciences*, vol. 52, pp. 11–28, 2007
4. Liu S et al, "Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy" *Journal of Pineal Research*, vol. 59, no. 4, pp. 508–517, 2015.
5. Poeggeler B et al, "Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis," *Journal of Pineal Research*, vol. 14, no. 4, pp. 151–168, 1993.
6. Torres F et al, "Melatonin reduces oxidative stress and improves vascular function in pulmonary hypertensive newborn sheep," *Journal of Pineal Research*, vol. 58, no. 3, pp. 362–373, 2015.
7. Garcia-Navarro, A. et al, "Cellular mechanisms involved in the melatonin inhibition of HT-29 human colon cancer cell proliferation in culture" *J. Pineal Res.* 43, 195–205 (2007).
8. Tan, DX et al, "Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism" *Molecules* 20, 18886–18906 (2015).
9. Jiang T et al, "Protective effects of melatonin on retinal inflammation and oxidative stress in experimental diabetic r retinopathy" *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:3528274.
10. Reiter RJ et al, "Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers" *Journal of pineal research*. 2016;61(3):253-78.
11. Mahabady MK et al, "Melatonin and vitamin E protects against sodium arsenite-induced skeletal malformations in rats". *American-Eurasian J Toxicol Sci.* 2011;3:184-9. 26
12. Hosseinzadeh A et al, "Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin". *Journal of pineal research*. 2016;61(4):411-25
13. Stehle JH et al, "A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases," *Journal of Pineal Research*, vol. 51, no. 1, pp. 17–43, 2011.
14. Acuna-Castroviejo D et al, "Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 71, no. 16, pp. 2997–3025, 2014.
15. Reiter RJ et al, "Melatonin in the biliary tract and liver: health implications," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 30, pp. 4788–4801, 2014
16. Carloni, S et al, "Melatonin acts in synergy with hypothermia to reduce oxygen-glucose deprivation- induced cell death in rat hippocampus organotypic slice cultures. *Neonatology* 114, 364–371 (2018).
17. Motta-Teixeira, LC et al, "The absence of maternal pineal melatonin rhythm during pregnancy and lactation impairs offspring physical growth, neurodevelopment, and behavior" *Horm. Behav.* 105, 146–156 (2018).
18. Do Amaral F, "A brief review about melatonin, a pineal hormone", *Arch. Endocrinol. Metab.* vol.62 no.4
19. Pandi-Perumal SR et al, "Melatonin: Nature's most versatile biological signal?" *FEBS J.* 273, 2813–2838 (2006)
20. Chatteraj, A et al, "Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives" *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 10, 237–243 (2009).]
21. Ruan GX et al, "Circadian organization of the mammalian retina," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, no. 25, pp. 9703–9708, 2006.
22. Sakamoto K et al, "Circadian rhythms in the retina of rats with photoreceptor degeneration," *Journal of Neurochemistry*, vol. 90, no. 4, pp. 1019–1024, 2004.
23. Reiter RJ et al, "Melatonin: exceeding expectations," *Physiology*, vol. 29, no. 5, pp. 325–333, 2014
24. Iuvone PM et al, "N- Acetylserotonin: circadian activation of the BDNF receptor and neuroprotection in the retina and brain," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 801, pp. 765–771, 2014.
25. G. Tosini et al, "The circadian clock system in the mammalian retina," *BioEssays*, vol. 30, no. 7, pp. 624–633, 2008
26. Hardeland, R et al, "The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and

- formation of bioactive substances" *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993, 17, 347–357
27. Tan, DX et al, "One molecule, many derivatives: A neverending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?" *J. Pineal Res.* 2007, 42, 28–42
  28. Siu AW et al, "Pineal indoleamines and vitamin E reduce nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat retinal homogenates," *Journal of Pineal Research*, vol. 27, no. 2, pp. 122–128, 1999
  29. Guajardo MH et al, "Protective effect of indoleamines on in vitro ascorbate-Fe<sup>2+</sup> dependent lipid peroxidation of rod outer segment membranes of bovine retina," *Journal of Pineal Research*, vol. 35, no. 4, pp. 276–282, 2003
  30. Fischer TW et al, "Melatonin Enhances Antioxidative Enzyme Gene Expression (CAT, GPx, SOD), Prevents Their UVRinduced Depletion, and Protects Against the Formation of DNA Damage (8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine) in Ex Vivo Human Skin", *J Pineal Res.* 2013 Apr;54(3):303-12.
  31. Coto-montes A et al, Mini Review. "A Proposed Mechanism to Explain the Stimulatory Effect of Melatonin on Antioxidative Enzymes", *J Pineal Res.* 2005 Sep;39(2):99-104
  32. Moniruzzaman M et al, "Melatonin ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress through modulation of Erk/Akt/NFκB pathway". *Biol. Res.* 2018, 51, 17
  33. Reppert SM et al, "Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor". *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8734–8738.
  34. Boutin, J. A. "Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions" *Expert. Opin. Ther. Targets.* 20, 303–317 (2016)
  35. Dubocovich, ML et al, "Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors". *Front. Biosci.* 8, d1093–d1108 (2003)
  36. Becker-Andre, M. et al, "Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily". *J. Biol. Chem.* 269, 28531–28534 (1994)
  37. Dubocovich, M. L. et al, "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors". *Pharmacol. Rev.* 62, 343–380 (2010)
  38. Paparrigopoulos, T. et al, "Melatonin response to clonidine administration in depression: indication of presynaptic alpha2-adrenoceptor dysfunction". *J. Affect. Disord.* 65, 307–313 (2001).
  39. Acuna-Castroviejo, DN et al, "Melatonin actions in the heart; more than a hormone". *Melatonin Res.* 2018, 1, 21–26
  40. Cao Z. et al, "Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome". *J. Pineal Res.* 62, e12389 (2017)
  41. Dong, Y et al, "Melatonin attenuated early brain injury induced by sub-arachnoid hemorrhage via regulating NLRP3 inflammasome and apoptosis signaling". *J. Pineal Res.* 60, 253–262 (2016)
  42. Fenini G et al, "Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases". *Front. Pharmacol.* 8, 278 (2017)
  43. Mauriz, J. L. et al, "A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives". *J. Pineal Res.* 54, 1–14 (2013)
  44. Yu, GM et al, "The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. *PLoS ONE* 12, e0178525 (2017)
  45. Tocharus J et al, "Melatonin inhibits amphetamine-induced nitric oxide synthase mRNA overexpression in microglial cell lines". *Neurosci. Lett.* 439, 134–137 (2008)
  46. Deng WG et al, "Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding". *Blood* 108, 518–524 (2006)
  47. Khandhadia S et al, "Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology," *Expert Reviews in Molecular Medicine*, vol. 12, article e34, 2010
  48. Del Valle Bessone C. et al. "Protective role of melatonin on retinal ganglionar cell: In vitro an in vivo evidences". *Life Sciences* 218 (2019) 233–240
  49. R.J. Reiter, "Melatonin-mitochondria Interplay in Health and Disease" *Darío Acuña Castroviejo*, (2011), pp. 221–240
  50. D. Acuna-castroviejo, G. Escames, M.I. Rodriguez, L.C. Lopez, Departamento de Fisiología, Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, Avenida de Madrid 11, E-18012 Granada, Spain, (2007) 947–963

# BIBLIOGRAFIA

51. Yi C et al, "Effects of melatonin in age-related macular degeneration". *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1057: 384-92
52. Schmid-Kubista KE et al, "Daytime levels of melatonin in patients with age-related macular degeneration". *Acta Ophthalmol* 2009; 87(1): 89-93
53. Yau JW et al, "Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy". *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556-64
54. Cai J, Boulton M. "The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions". *Eye (Lond)* 2002; 16(3): 242-60
55. Wilkinson CP et al, "Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales". *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-82
56. Bandello F et al, "Diabetic macular edema". *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 73-110
57. Fehér J et al, "Ultrastructure of neurovascular changes in human diabetic retinopathy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 31
58. Kowluru RA et al, "Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of longterm administration of antioxidants on the development of retinopathy". *Diabetes* 2001; 50(8): 1938-42
59. Murphy MP. "How mitochondria produce reactive oxygen species". *Biochem J* 2009; 417(1): 1-13
60. Bek T. "Mitochondrial dysfunction and diabetic retinopathy. *Mitochondrion* 2017; 36: 4-6
61. Scarpulla RC. "Nucleus-encoded regulators of mitochondrial function: integration of respiratory chain expression, nutrient sensing and metabolic stress. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819(9-10):1088-97
62. Jahanban-Esfahlan R et al, "Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes". *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3230-8
63. Jung KH et al, "Melatonin downregulates nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB during prevention of oxidative liver injury in a dimethylnitrosamine model". *J Pineal Res* 2009; 47(2): 173-83
64. Djordjevic B et al, "Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes". *Eur J Pharmacol* 2018; 833: 290-7
65. Dehdashtian E et al. "Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress" *Life Sciences Volume* 193, 15 January 2018, Pages 20-33

# LICOPENE

## a supporto della salute della retina

Il licopene si caratterizza, da un punto di vista molecolare, come un idrocarburo ad elevato grado di insaturazione: grazie ai suoi 13 doppi legami, di cui solo due non coniugati, manifesta una elevatissima reattività nei confronti delle specie reattive dell'ossigeno (**Figura 1**) (3-5).

A differenza del beta-carotene, il licopene manca dell'anello betaionone e, pertanto, non ha alcuna attività

quale precursore della Vitamina A. La sua elevata lipofilia lo rende capace di attraversare la barriera emato encefalica e di distribuirsi a livello di tutte le strutture retiniche (4). Numerose evidenze scientifiche ed epidemiologiche suggeriscono come, un elevato apporto di licopene, sia associato a una marcata riduzione del rischio di malattie croniche degenerative, oncologiche e cardiovascolari (5). Studi preclinici e sperimentali hanno dimostrato le molteplici funzioni biologiche del licopene, tra cui spiccano l'attività antiossidante (6), antimetastatica (7-9), antiproliferativa (10,11) nonché di induzione della comunicazione intercellulare con *gap junction* (GJIC) (12). Il licopene ha, inoltre, dimostrato una marcata capacità di inibire la formazione e la migrazione delle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (13) riducendo i livelli plasmatici del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)(14).

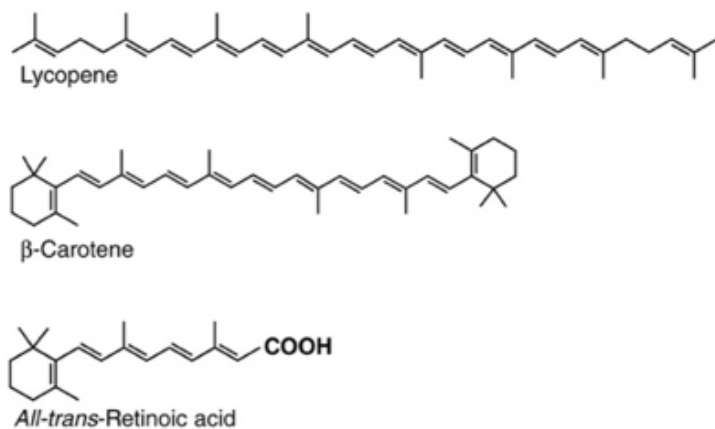


Figura 1 - Struttura chimica del licopene.

## **STRESS OSSIDATIVO: AZIONE DIRETTA E INDIRETTA DEL LICOPENE**

Il **licopene** è un potente antiossidante capace di intercettare i radicali dell'ossigeno singoletto e perossilici; in aggiunta, recentemente è stato dimostrato come questo carotenoide abbia un importante ruolo nello scavenging delle specie reattive dell'azoto, quali biossido di azoto e perossinitrito (15), in particolare a livello delle lipoproteine a bassa densità (16-18).

È inoltre dotato di attività antiossidante indiretta, riconducibile all'azione di stimolazione dei sistemi enzimatici antiossidanti endogeni: a livello delle cellule dell'EPR, il **licopene** ha evidenziato la capacità di incrementare la sintesi cellulare di glutatione, uno degli antiossidanti endogeni più critici coinvolti nella regolazione dei sistemi ossidoriduttivi.

Uno studio su linee cellulari di EPR ha evidenziato come, il pre-trattamento con **licopene**, sia in grado di stimolare la sintesi *de novo* di glutatione in risposta all'aumento dello stress ossidativo prodotto mediante esposizione a TNF- $\alpha$  (19). Il meccanismo biochimico, alla base di questa azione, implica la modulazione del fattore di

trascrizione nucleare eritroide-2 (Nrf2) (20): il **licopene** è in grado di attivare Nrf2 determinando l'aumento dell'espressione della glutammato-cisteina ligasi, enzima limitante la velocità di sintesi del glutatione (21, 22).

A questa attività antiossidante indiretta si associa un ruolo antinfiammatorio riconducibile all'amplificazione della soppressione dell'interazione tra EPR e TNF- $\alpha$  attraverso un meccanismo di *down-regulation* dell'espressione della molecola di adesione ICAM-1(23), che culmina con il rilascio del fattore nucleare  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), potente regolatore di trascrizione genica (24). L'azione antiossidante esercitata dal **licopene**, pertanto, riduce l'espressione di citochine proinfiammatorie e chemochine a livello macrofagico (25,26) modulando la via di segnalazione della proteina NF- $\kappa$ B (27) e le conseguenti interazioni tra monociti e cellule endoteliali (28). Tale cascata di eventi determina, come risultato complessivo, un'azione di modulazione delle risposte infiammatorie prodotte in presenza di stress ossidativo. La regolazione dell'omeostasi redox cellulare prodotta dal **licopene**, il cui squilibrio è implicato nella progressione dell'AMD (29), suggerisce che questo nutriente possa chiaramente fornire un obiettivo

terapeutico per il trattamento di questa malattia degenerativa, la cui rilevanza epidemiologica è oggi quanto mai significativa.

## LICOPENE E ANGIOGENESI

Il processo di angiogenesi è un complesso sistema di meccanismi a cascata mediato da un'ampia gamma di fattori di regolazione che includono, principalmente, citochine (30) e chemochine (31-33).

Com'è noto, la principale citochina coinvolta nei processi di neovascolarizzazione appare essere l'IL-12, un eterodimero prodotto principalmente da cellule del sistema immunitario quali i macrofagi (34, 35). Il meccanismo con cui IL-12 regola i processi di neoangiogenesi passa anche attraverso la regolazione della secrezione di IFN- $\gamma$  (36) a livello del tessuto interessato. Questo meccanismo culmina con la riduzione complessiva dei livelli circolanti di VEGF (37) e, di conseguenza, con l'inibizione dei processi di angiogenesi (38).

Diverse linee di evidenza supportano l'ipotesi che il licopene possa esercitare indirettamente la sua attività antiangiogenica attraverso un meccanismo di immunomodulazione. È stato dimostrato che il trattamento con licopene, su cellule mononucleate

da sangue periferico, incrementa significativamente la secrezione di IL-12 e IFN- $\gamma$ , indicando come sia capace di migliorare complessivamente la risposta immunitaria dell'ospite (39).

Tra i tre diversi recettori per VEGF isolati, ovvero VEGFR1, R2 e R3, quello che principalmente è coinvolto nella regolazione dell'attività angiogenica è il VEGFR2. Il meccanismo sottende a differenti vie di signaling cellulare tra le quali spiccano, senza dubbio, quelle che coinvolgono la famiglia delle Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAPK) e l'asse PI3K-Akt (fosfoinositide 3-chinasi/ Protein-kinasi B), entrambi attivi nella regolazione di proliferazione, migrazione e formazione di tubuli delle cellule endoteliali (40). La migrazione cellulare gioca un ruolo importante sia nelle dinamiche fisiologiche che patologiche dell'angiogenesi (41, 42). Sono numerose le evidenze che sostengono come i membri della famiglia MAPK, ad esempio ERK1 / 2, JNK1 / 2 e p38, siano le principali molecole che mediano la migrazione delle cellule endoteliali attivate nell'angiogenesi (43). Nello studio di Chen et al. (44) è stato, inoltre, dimostrato come il licopene sia in grado di inibire la via VEGFR2-ERK / p38 seguita dalla successiva inibizione dell'espressione della proteina Rac1: questo meccanismo si traduce nella



ridotta migrazione e formazione dei tubuli nelle cellule endoteliali della vena ombelicale umana.

Nello studio di Elgass et al. (45) è stata evidenziata l'intercettazione della neovascolarizzazione da parte del **licopene** sia nel potenziale angiogenico a livello delle cellule endoteliali della vena ombelicale, mediato da TNF- $\alpha$ , sia da quello indotto da VEGF. Con l'aumento dei livelli circolanti di TNF- $\alpha$ , relativamente al cancro alla prostata (46,47), il **licopene** ha evidenziato una possibile utilità nel ridurre l'azione proangiogenica del TNF- $\alpha$ . Dati epidemiologici prospettici e studi

caso-controllo dietetici suggeriscono che elevati livelli plasmatici di licopene circolante sono associati a una riduzione altamente significativa del rischio di cancro alla prostata (48). Analogamente a quanto accade in questi tumori, dove la comparsa di angiogenesi segna il viraggio da una fase quiescente ad una più aggressiva (49), è legittimo ipotizzare un ruolo chiave del **licopene** nel prevenire, o quanto meno ritardare, il viraggio di una AMD dalla forma secca a quella umida, caratterizzata propriamente da comparsa di neovasi a livello della coroide.

## APPROFONDIMENTO

**Il corretto approccio diagnostico e terapeutico, aggiustato in accordo alla stratificazione del rischio retinico del paziente con AMD, eseguito al momento giusto.**

*Prof.ssa Stela Vujosevic, Ospedale San Giuseppe, Milano.*



L'AMD è presente nel 10% della popolazione di età superiore ai 65 anni e si stima un aumento pari a circa il 40% entro il 2040. Oggi giorno, l'AMD viene considerata una "malattia sociale", con un impatto economico rilevante. Nelle fasi iniziali ed intermedie della malattia i pazienti possono preservare una vista normale, anche se gli altri test diagnostici possono rilevare dei deficit significativi della funzione visiva.

L'acuità visiva (tipicamente) subisce una brusca riduzione nelle fasi avanzate della malattia (soprattutto nella forma neovascolare essudativa). L'AMD interessa entrambi gli occhi anche se con un'insorgenza non sempre contemporanea. Nel caso di presenza della forma neovascolare in un'occhio, l'incidenza di sviluppare la stessa forma nell'altro occhio è di circa il 27%, nell'arco di 4 anni(50). Per questo risulta fondamentale eseguire delle visite oculistiche con cadenza regolare in entrambi gli occhi onde garantire la diagnosi tempestiva di un'eventuale forma neovascolare.

***Un ritardo diagnostico e, conseguentemente, terapeutico si ripercuote negativamente sulla funzione visiva di pazienti affetti da AMD, determinando gravi deficit funzionali e disturbi invalidanti che hanno inevitabilmente un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente.***

**Il precoce invio dallo specialista e una tempestiva diagnosi rappresentano un passaggio fondamentale nella gestione dell'AMD.**

In caso di sospetta AMD, la diagnosi corretta può essere fatta dallo specialista mediante l'esame del fondo oculare. L'esame del fondo oculare è volto all'identificazione dei segni tipici della malattia e alla sua stadiazione.

La classificazione clinica recentemente proposta da Ferris et al.<sup>(50)</sup> suddivide l'AMD in 5 stadi:

**stadio 1** assenza di malattia;

**stadio 2** normali segni di invecchiamento (presenza di drusen piccole, dimensioni < 63 µm, senza alterazioni pigmentarie dell'epitelio pigmentato retinico);

**stadio 3** AMD iniziale (drusen di dimensioni comprese tra 63 e 125 µm, senza alterazioni pigmentarie dell'epitelio pigmentato retinico);

**stadio 4** AMD intermedia (drusen grandi, dimensioni > 125 µm, con/ senza alterazioni pigmentarie dell'epitelio pigmentato retinico);

**stadio 5** AMD avanzata per la presenza di neovascolarizzazione coroideale o atrofia geografica (AG)**(51)**. Le drusen soft grandi e alterazioni pigmentarie dell'EPR sono considerati fattori di rischio sequenziali ed indipendenti per lo sviluppo di forme avanzate**(50)**.

## Definire il rischio: i 3 parametri

Per arrivare alla diagnosi di AMD e ad una corretta definizione dello stadio (fondamentale per definire il rischio per lo sviluppo/progressione della forma avanzata) è necessaria un'attenta valutazione del paziente che comprende:

1. *accurata raccolta dell'anamnesi;*
2. *esame clinico (funzionale e morfologico) del paziente;*
3. *valutazione strumentale approfondita con tecniche diagnostiche non-invasive e/o invasive.*

L'accurata **raccolta dell'anamnesi** comprende la valutazione di:

- presenza della tipica sintomatologia dell'AMD (metamorfopsie, diminuzione del visus, scotoma centrale, difficoltà nell'adattamento al buio, fotopsie);
- fumo di sigaretta;
- assunzione di farmaci, e supplementi nutrizionali;
- familiarità per l'AMD;
- ipersensibilità all'utilizzo di farmaci;
- patologie sistemiche e oculari pregresse.

I principali fattori di rischio non modificabili per lo sviluppo della forma avanzata di AMD includono: l'età, l'ascendenza nordeuropea e i fattori genetici. Invece, il fumo di sigaretta e la dieta sono tra i principali fattori di rischio sui quali possiamo intervenire per ridurre la velocità di progressione verso la forma avanzata di AMD. Pertanto, smettere di fumare viene altamente consigliato ai pazienti già affetti da AMD o a rischio di sviluppare l'AMD.

**Inoltre, l'eziopatogenesi multifattoriale dell'AMD, considera lo stress ossidativo e l'elevata produzione di radicali liberi, uno tra i più importanti fattori di rischio, dimostrando la rilevanza dei processi metabolici che coinvolgono l'ossigeno in queste strutture e la possibilità di agire a questo livello tramite la terapia antiossidante.**

A tal proposito, gli studi AREDS e AREDS 2, due grossi trials clinici sponsorizzati dal *National Eye Institute* (Stati Uniti) hanno dimostrato come la regolare assunzione di vitamine e minerali ad alte dosi possa ridurre

la velocità di progressione verso la forma neovascolare, in particolare in pazienti con AMD intermedia bilaterale, oppure con AMD intermedia in un occhio e la forma neovascolare nell'altro occhio. Quindi l'assunzione di vitamine antiossidanti e minerali può aiutare nel rallentare la progressione verso la forma avanzata se il paziente presenta AMD intermedia bilaterale, oppure la progressione da AMD intermedia verso la forma avanzata se nell'altro occhio vi è già presente AMD neovascolare.

L'**esame clinico** inizia con una approfondita valutazione dell'acuità visiva (AV), eseguita con idonea correzione refrattiva al fine di valutare la cosiddetta acuità visiva meglio corretta (*best corrected visual acuity*, BCVA), sia per lontano che per vicino. Il miglior metodo consiste nella valutazione dell'AV utilizzando le tavole ETDRS che consentono di assegnare un punteggio a seconda del numero di lettere correttamente letto dal paziente. Questo tipo di valutazione permette di avere una migliore accuratezza nel definire le variazioni di AV durante il *follow-up* di pazienti con maculopatia, indipendentemente dal grado di AV di partenza.

L'esame dell'AV è accompagnato dall'esecuzione del test di Amsler, il primo e più frequentemente utilizzato test funzionale per rilevare la presenza di metamorfopsie e/o scotomi. La griglia di Amsler, rappresenta anche il metodo più semplice per l'automonitoraggio della progressione della maculopatia a domicilio, alla quale si aggiungono i nuovi metodi automatici basati sul concetto di iperacuità come la *preferential hyperacuity perimetry* (PHP) e la *shape discrimination hyperacuity* (SHP).

Alla valutazione funzionale, segue quella morfologica con esame del fondo oculare alla lampada a fessura (LAF) da eseguire rigorosamente in condizioni di midriasi farmacologica e in entrambi gli occhi. L'esame alla LAF è supportato da una serie di esami strumentali diagnostici mirati ad una dettagliata valutazione della retina.

**Gli esami strumentali** disponibili (in particolare tomografia a coerenza ottica (OCT), **angiografia OCT**, **autofluorescenza** del fondo oculare, ed **angiografia retinica** con fluoresceina ed ICG) vengono utilizzati per confermare la diagnosi e differenziare le forme secche da quelle essudative e i diversi sottotipo di quest'ultima.

Per quanto riguarda il **follow-up** di pazienti affetti da **AMD iniziale ed intermedia** le più recenti raccomandazioni dell'*American Academy of Ophthalmology (Age Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern* pubblicati nel 2020) includono: una **rivalutazione oculistica completa a 6-24 mesi (con esame del fondo oculare in midriasi/foto del fundus a colori)** di entrambi gli occhi in pazienti con **AMD iniziale bilaterale e assenza di sintomi visivi associata eventualmente ad esami strumentali (in primis l'OCT).**

Nessun tipo di trattamento viene indicato in questo stadio della malattia(52).

Invece, **nel caso di AMD intermedia bilaterale, oppure AMD avanzata in un occhio ed intermedia nell'altro, una rivalutazione oculistica completa va eseguita a 6-18 mesi (in assenza di sintomi) associata ad esami strumentali** (foto a colori del fondo oculare/autofluorescenza del fondo oculare, OCT e, se necessari, esame angiografico e angio-OCT).

**In questi casi, i pazienti devono eseguire auto-monitoraggio domiciliare attraverso test di lettura monoculari e/o griglie di Amsler e, dove possibile ed appropriato, attraverso nuove tecnologie con smartphone e tablet.**

**La terapia antiossidante con supplementi di vitamine e minerali secondo la formulazione di AREDS/AREDS 2 viene indicata nel caso di AMD intermedia bilaterale, oppure AMD avanzata in un occhio ed intermedia nell'altro, perchè considerati ad alto rischio (52).**

**La mia pratica clinica, prevede una rivalutazione a 6 mesi in pazienti con AMD intermedia bilaterale, e a 3-4 mesi in quelli con AMD essudativa nell'occhio controlaterale, più in linea con recenti raccomandazioni del panel di esperti internazionali (50).**

**Inoltre, la cadenza almeno semestrale delle visite oculistiche permette di valutare meglio l'aderenza del paziente alla terapia integrativa anti-ossidante.**

Sia nell'AMD iniziale che intermedia, in presenza dei sintomi, si raccomanda una valutazione oculistica urgente (52).

## Conclusioni

I pazienti con AMD precoce e/o una storia familiare di AMD dovrebbero essere incoraggiati a valutare la propria vista (ad esempio con griglia di Amsler o monitoraggio domestico elettronico con modalità monoculare) e a programmare una valutazione del fondo oculare in midriasi onde rilevare un'eventuale presenza di forma intermedia dell'AMD. Il trattamento antiossidante con vitamine e minerali, come descritto precedentemente nei trials clinici AREDS2/AREDS, dovrebbe essere consigliato a pazienti che hanno sviluppato AMD intermedia oppure AMD avanzata in almeno un occhio. I pazienti con un fenotipo ad alto rischio di AMD presentano un aumentato rischio di progressione verso la forma avanzata e dovrebbero essere istruiti circa la rilevazione di nuovi sintomi dovuti alla comparsa di forma neovascolare e sulla necessità di segnalarli tempestivamente all'oculista, il quale valuterà (mediante una visita approfondita) se ci sono i segni clinici di membrane neovascolari sottoretiniche e necessità di trattamento.

**Gli esami di follow-up dei pazienti ad aumentato rischio di progressione all'AMD avanzata possono consentire(50) la diagnosi precoce di lesioni neovascolari asintomatiche e trattabili che potrebbero migliorare o preservare l'acuità visiva, (51) educazione circa il possibile beneficio di integrazione nutrizionale con antiossidanti e vitamine secondo l'AREDS 2 (52) rafforzamento della necessità di automonitoraggio e tempestiva valutazione dell'insorgenza di nuovi sintomi.**

## CONCLUSIONI

Nello studio sulle cellule endoteliali della vena ombelicale umana è stato possibile determinare che, alla concentrazione finale di 1,15 mmol/L, è possibile utilizzare il licopene allo scopo di inibire in modo significativo i processi angiogenetici. Livelli plasmatici di quest'ordine di grandezza sono, ad esempio, ottenibili con l'uso di integratori alla dose di 15 mg di licopene / die, equivalenti a 600 g di pomodori crudi o 100 g di concentrato di pomodoro, assunti per 3 mesi (53).

È importante notare che, sebbene sia possibile raggiungere livelli plasmatici di licopene fino a 1,2 mmol/L attraverso la dieta, il ricorso a un protocollo di integrazione specifico possa a tutti gli effetti fornire una risposta concreta per garantire l'apporto giornaliero di licopene sufficiente per ottenere gli effetti angiogenetici desiderati.

Una forma altamente biodisponibile di licopene, garantendo il raggiungimento di livelli plasmatici adeguati al mantenimento del controllo sui processi

di angiogenesi può, in relazione alla patologia retinica neovascolare, costituire certamente uno strumento terapeutico o protettivo.

Nel contesto epidemiologico della AMD secca, la pianificazione di una supplementazione nutraceutica a base di preparati di **licopene** altamente biodisponibile può, senza ombra di dubbio, rappresentare un elemento di prevenzione per ritardare o scongiurare il viraggio alla ben più aggressiva forma di AMD umida nei soggetti trattati.

Da un punto di vista strettamente pratico, l'attività di antiossidante lipofilo unitamente alle sue proprietà antiangiogeniche, rendono il licopene un interessante strumento che, anche nel contesto di una potenziale associazione, assume un significato rilevante.

È possibile, quindi, immaginare un approccio sinergico basato sull'associazione formulativa con molecole quali, ad esempio, la Melatonina in virtù delle sue peculiarità antinfiammatorie e di scavenger anfifilico.



Scarica l'estratto completo dello  
**Scientific Report**



# BIBLIOGRAFIA

1. Clinton, S. K., Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr. Rev.* 1998, 56,35–51.
2. Ribaya-Mercado, J. D. et al. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J. Nutr.* 1995, 125, 1854–1859.
3. Miller, N. J. et al. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett.* 1996, 384, 240–242.
4. A.V. Rao, L.G. Rao, Carotenoids and human health, *Pharmacol. Res.* 55 (2007) 207-216
5. Heber, D. et al. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2002, 227, 920–923
6. Muzandu, K. et al., Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 2006, 215, 330–340.
7. Huang, C.S. et al. Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1. *J. Nutr. Biochem.* 2007, 18, 449–456.
8. Huang, C. S. et al. Lycopene inhibits cell migration and invasion and upregulates Nm23-H1 in a highly invasive hepatocarcinoma, SK-Hep-1 cells. *J. Nutr.* 2005, 135, 2119–2123.
9. Huang, C. S. et al. Lycopene inhibits experimental metastasis of human hepatoma SK-Hep-1 cells in athymic nude mice. *J. Nutr.* 2008, 138, 538–543.
10. Livny, O., et al., Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J. Nutr.* 2002, 132, 3754–3759
11. Levy J et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr. Cancer* 1995, 24, 257–266.
12. Zhang, L. X. et al. Upregulation of gap junctional communication and connexin43 gene expression by carotenoids in human dermal fibroblasts but not in human keratinocytes. *Mol. Carcinog.* 1995, 12, 50–58.
13. Sahin, M. et al. Effects of lycopene and apigenin on human umbilical vein endothelial cells in vitro under angiogenic stimulation. *Acta Histochem.* 2012, 114, 94–100.
14. Yang, C. M. et al. Growth inhibitory efficacy of lycopene and beta-carotene against androgen-independent prostate tumor cells xenografted in nude mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010, 55, 606–612.
15. Kikugawa et al., Beta-Carotene effectively scavenges toxic nitrogen oxides: nitrogen dioxide and peroxynitrous acid. *FEBS Lett.* (1997) 404, 175-178
16. Panasenko et al., Interaction of peroxynitrite with carotenoids in human low density lipoproteins. *Arch. Biochem. Biophys.* (2000)373, 302-305,
17. Pannala et al., Interaction of peroxynitrite with carotenoids and tocopherols within low density lipoprotein. *FEBS Lett.* (1998)423, 297-301
18. Muzandu K. et al. Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 Sep 15;215(3):330-40
19. Po-Min Yang et al. Lycopene inhibits ICAM-1 expression and NF- $\kappa$ B activation by Nrf2-regulated cell redox state in human retinal pigment epithelial cells, *Life Sci* 2016 Jun 15;155:94-101
20. K. Itoh et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236 (1997) 313-322.
21. Alarm J et al. Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene, *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 26071-26078.
22. M. McMahon et al. The Cap'n'Collar basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2) controls both constitutive and inducible expression of intestinal detoxification and glutathione biosynthetic enzymes, *Cancer Res.* 61 (2001) 3299-3307
23. H.C. Ledebur et al. Transcriptional regulation of the intercellular adhesion molecule-1 gene by inflammatory cytokines in human endothelial cells. Essential roles of a variant NF-kappaB site and p65 homodimers, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 933-943
24. Tak PP, et al. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases, *J. Clin. Invest.* 107 (2001) 7-11

25. Simone RE, et al. Lycopene inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 expression and changes redox and PPAR $\gamma$  signalling in cigarette smoke-stimulated macrophages, *PLoS One* 6 (2011).
26. Marcotorchino J, et al. Lycopene attenuates LPS-induced TNF- $\alpha$  secretion in macrophages and inflammatory markers in adipocytes exposed to macrophage-conditioned media, *Mol. Nutr. Food Res.* 56 (2012) 725-732.
27. Armoza A, et al. Tomato extract and the carotenoids lycopene and lutein improve endothelial function and attenuate inflammatory NF- $\kappa$ B signaling in endothelial cells, *J. Hypertens.* 31 (2013) 521-529.
28. K.R. Martin, et al. The effect of carotenoids on the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells, *Atherosclerosis* 150 (2000) 265-274.
29. Samiec PS, et al. Glutathione in human plasma: decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes, *Free Radic. Biol. Med.* 24 (1998) 699-704.
30. Bessler H, et al. In vitro effect of lycopene on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Invest* 2008;37:183-90.
31. Li A, et al. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 2003;170:3369-76.
32. Ferrara N, et al. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438: 967-74.
33. Yancopoulos GD, et al. Vascular specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
34. Tsuzuki T, et al. Conjugated eicosapentaenoic acid inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by suppressing the migration of human umbilical vein endothelial cells. *J Nutr* 2007;137:641-6.
35. Brunda MJ, et al. Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. *J Exp Med* 1993;178:1223-30.
36. Sgadari C, et al. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10. *Blood* 1996;87:3877-82.
37. Dias S, et al. IL-12 regulates VEGF and MMPs in a murine breast cancer model. *Int J Cancer* 1998;78:361-5
38. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 2005;69:11-6.
39. Huang CS, et al. Anti-angiogenic effects of lycopene through immunomodulation of cytokine secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Nutritional Biochemistry* 24 (2013) 428-434.
40. Yi, T, et al. Gambogic acid inhibits angiogenesis and prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling. *Cancer Res.* 2008, 68, 1843-1850.
41. Bland, M. L. et al. Tissue growth and remodeling of the embryonic and adult adrenal gland. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003, 995, 59-72.
42. Yamaguchi, H, et al. Cell migration in tumors. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2005, 17, 559-564.
43. Lamalice, L. et al. Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circ. Res.* 2007, 100, 782-794.
44. Man-Ling Chen et al. Lycopene inhibits angiogenesis both in vitro and in vivo by inhibiting MMP-2/uPA system through VEGFR2-mediated PI3K-Akt and ERK/p38 signaling pathways, *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 889-899. 48.
45. Elgass S, et al. Lycopene inhibits angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells and rat aortic rings, *British Journal of Nutrition* (2012), 108, 431-439.
46. Nakashima J, et al. (1998) Association between tumor necrosis factor in serum and cachexia in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 4, 1743 - 1748.
47. Michalaki V, et al. (2004) Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 90, 2312 - 2316.
48. Giovannucci E (2002) A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene and prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood) 227, 852 - 859.
49. Cavallaro U & Christofori G (2000) Molecular mechanisms of tumor angiogenesis and tumor progression. *J Neurooncol* 50, 63-70.
50. Tien Y Wing et al. Current concepts and modalities for monitoring the fellow eye in neovascular age-related macular degeneration: An expert panel consensus. *RETINA.* 2020. 40(4): 599-611.
51. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K & Sadda SR (2013): Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120: 844-851.
52. Flaxel, CJ et al. Age-related Macular Degeneration Preferred Practice Patter. *Ophthalmology* 2020. 127(1): P1-P65.
53. Olmedilla B, et al. (2002). A European multicentre, placebo controlled supplementation study with a-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses. *Clin Sci* 102, 447 - 456.

# OCCHIO ALLA RETINA



**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi,  
Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques,  
Francesco Viola,  
Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl