

Intervista a J. Crawford Downs

di Amedeo Lucente

J. Crawford Downs, Ph.D., è Professore di oftalmologia e Vice Direttore della Ricerca del Dipartimento di Oftalmologia dell'Università dell'Alabama in Birmingham (UAB). Direttore e fondatore del Reparto di Biomeccanica oculare per lo



studio delle malattie oculari ad alto tasso di invalidità visiva, si interessa particolarmente di biomeccanica del nervo ottico nella malattia glaucomatosa. Uno dei primi bioingegneri a dedicarsi all'aspetto biomeccanico del glaucoma, ha avuto da parte del NEI, National Eye Institute, un riconoscimento di \$1,3 milioni per la sua ricerca. Sposato con l'architetto Georgia Houk Downs, ha due figli, James e Giulia.

L: Prof. Crawford, con l'occasione della sua visita in Calabria, vorrei porle alcune domande per Oftalmologia Domani, Rivista diretta dal dottor Costantino Bianchi. Da quanti anni studia la biomeccanica dell'occhio e, in particolare, del nervo ottico?

C: Ho studiato i meccanismi della biomeccanica oculare per circa 20 anni. Ho iniziato nel 1995 come dottorando del Corso di Ingegneria, lavorando sulla biomeccanica sclerale con Claude Burgoyne, MD, ma sono presto passato al nervo ottico dopo aver ricevuto il mio PhD nel 2002. Sono stato tra i primissimi ingegneri ad essere coinvolto nello studio della malattia glaucomatosa, e abbiamo lavorato duramente per espandere questo campo. Luigi Bruno, PhD, ingegnere meccanico docente nell'Università della Calabria, ci è stato di molto aiuto nei nostri sforzi e, insieme a noi, è diventato un eccellente giovane ingegnere interessato e coinvolto nello studio delle malattie oculari. Massimo Fazio, PhD, che è stato suo allievo ed è nato in Calabria, attualmente è nella mia Facoltà alla Scuola di Medicina della UAB e sta studiando biomeccanica oculare. Vi è anche un gruppo a Genova, condotto da Rodolfo Repetto, che sta stu-

diando le dinamiche del vitreo. Pertanto, l'Italia sta dando un grosso contributo allo studio della biomeccanica oculare.

L: Quale contributo può fornire la biomeccanica oculare alla diagnosi ed al trattamento precoce del glaucoma?

C: Noi crediamo che il glaucoma sia una malattia dovuta principalmente alla pressione intraoculare, anche in quei pazienti che sono soggetti a glaucoma pur avendo un valore normale di IOP (normal tension glaucoma). La IOP è fondamentalmente un trauma meccanico, a prescindere dal livello al quale essa comincia a danneggiare gli assoni del Nervo Ottico NO e, pertanto, il glaucoma è una malattia che ha le sue radici nella biomeccanica. Noi dobbiamo costruire un metodo per conoscere in quale modo le biomeccaniche del NO interagiscono con il danno assonale, e quali fattori biomeccanici rendono un particolare tipo di occhio più suscettibile ai suoi effetti. Una volta capiti i fattori biomeccanici di rischio per il glaucoma, potremo progettare test appropriati per la diagnosi clinica. Per esempio, si potrebbe immaginare un test nel quale immagini OCT siano rilevate prima ad una IOP normale e dopo un aumento acuto della IOP, per chiarire quale è la risposta del NO ad una IOP pericolosa. Questo potrebbe potenzialmente essere utilizzato come un test di provocazione non invasivo, che potrebbe anche identificare pazienti a rischio di glaucoma e determinare una IOP target specifica per ogni singolo paziente. Una volta che il glaucoma si è instaurato, terapie cliniche quali un indurimento o un indebolimento della lamina cribrosa e/o della sclera peripapillare potrebbero diventare terapie biomeccaniche standard per prevenire la progressione della malattia. Nel glaucoma sia le tecnologie d'imaging che la nostra capacità di capire il ruolo della biomeccanica del NO stanno rapidamente progredendo, per cui penso che non siamo tanto lontano dal raggiungere questi risultati.

L: Come si è sviluppata la sua ricerca e chi decide ed



ha influenza nella scelta dei risultati da raggiungere?

C: Noi studiamo la biomeccanica del NO utilizzando il più avanzato approccio ingegneristico e molti dei dati che otteniamo sono completamente nuovi. Mentre stiamo costruendo la nostra comprensione del ruolo della biomeccanica del NO nel glaucoma, è della massima importanza fare in modo che i dati scientifici ottenuti indirizzino sia le conclusioni che otteniamo, sia le nuove direzioni in cui proseguire al ricerca. Per esempio, non si sapeva ancora che la IOP fosse così dinamica sino a che non abbiamo inserito dei sistemi di telemetria senza fili per monitorare in continuo la IOP negli occhi dei nostri animali. La conoscenza della dinamica della IOP ha aperto al nostro team nuove strade di ricerca che sino a pochi anni fa non immaginavamo lontanamente. Anche se in linea di principio io personalmente prendo le decisioni riguardo le direzioni da seguire, sono i dati ed i risultati ottenuti ad indirizzare avanti la ricerca.

L: Quanti ricercatori, oftalmologi ed ingegneri lavorano nel suo dipartimento?

C: Abbiamo 11 ricercatori a tempo pieno, 4 dei quali sono ingegneri, e circa 30 oftalmologi clinici nella facoltà della UAB. Abbiamo anche 15 MD specializzandi in oftalmologia (5 per ognuno dei 3 anni di durata del programma di addestramento clinico) e 3 oculisti MD fellows per le sub specialità della retina e del glaucoma. Infine, abbiamo alcuni fellows post laurea in ingegneria, che lavorano nei laboratori della facoltà di ricerca ingegneristica.

L: In che modo la forma della papilla ottica influisce sulla evoluzione del glaucoma con IOP costante?

C: In linea generale, le papille più ovali dovrebbero essere a rischio maggiore di un danno da IOP. Tuttavia, ogni occhio è differente, per cui è difficile tirare conclusioni generali senza avere un maggior numero di dati.

Ci si potrebbe immaginare che un occhio con una papilla ovale ma una lamina cribrosa spessa e robusta possa “opporsi” alla IOP meglio che una papilla rotonda ma con lamina cribrosa sottile e debole. Sarebbe meglio pensare al NO e alla lamina cribrosa come un sistema strutturale, nel quale la morfologia e la rigidità sia della lamina cribrosa che della sclera circum-papillare si combinino per resistere alla IOP. Vi sono molte possibili combinazioni di questi fattori che determinano la suscettibilità alla IOP, e non vi è nessuna caratteristica morfologica che abbia la prevalenza sulle altre.

L: Quali sono gli studi che ha in corso?

C: Siamo molto interessati alle dinamiche della IOP e a come gli spikes della IOP causati da ammiccamento, saccadi oculari e riempimento vascolare possono influire sul NO, per cui stiamo iniziando uno studio per verificare quale ruolo giochino nel glaucoma le dinamiche della IOP. Un progressivo rimodellamento ed una escavazione della lamina cribrosa è un aspetto tipico del glaucoma, per cui stiamo anche lavorando per comprendere meglio i meccanismi di rimodellamento della lamina cribrosa e della sclera, con la speranza di sviluppare un trattamento che possa rallentare la progressione del glaucoma. Infine, stiamo lavorando per chiarire la relazione tra biomeccanica del NO e suscettibilità al glaucoma, con l'intento di sviluppare migliori strumenti di screening clinico per identificare pazienti a rischio di glaucoma e definire una target IOP sicura.

L: Durante la sua brillante carriera, quali sono stati i risultati scientifici più rilevanti?

C: Probabilmente il più importante risultati sinora ottenuto è stato il primo, e cioè che aree focali di bassa densità laminare sono verosimilmente più sensibili a subire insulti meccanici, per cui la densità laminare può servire come “bersaglio” per l'imaging clinico riguardo a una suscettibilità focale alla IOP. La seconda cosa che ci ha molto entusiasmato è stata di aver dimostrato che la IOP è estremamente dinamica e cambia continuamente, per cui misurazioni della IOP istantanee non sono una buona valutazione della vera IOP del paziente. Infine, stiamo costruendo l'ipotesi che spikes della IOP svolgano un ruolo nella patogenesi del glaucoma, oltre al valore della IOP media, e la conferma che il glaucoma possa essere correlato con fluttuazioni della IOP potrebbe aprire nuove strade quali la riduzione degli spikes di IOP.

L Grazie, Prof. Crawford

C. Grazie a voi, ho molto apprezzato la vostra bellissima Italia e spero di tornarci al più presto.