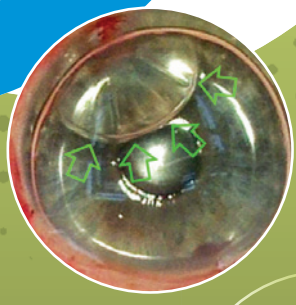
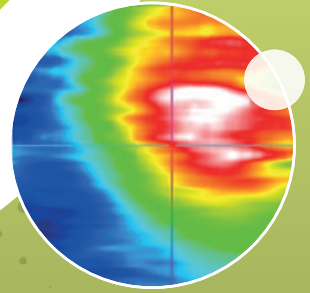
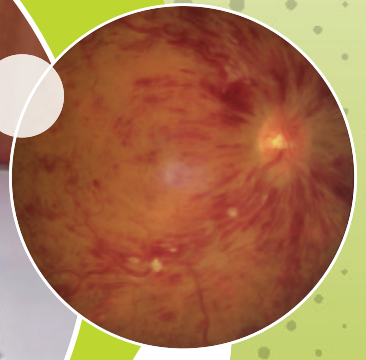
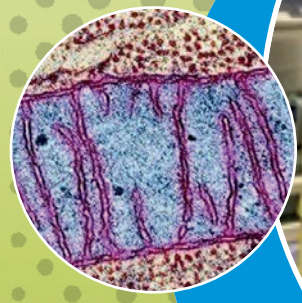
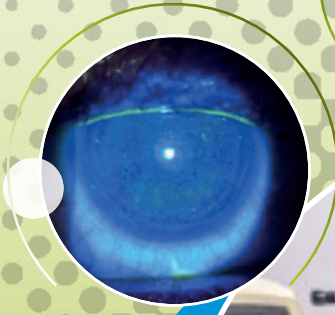


Oftalmologia Domani.it

DOPPIO
NUMERO





Pier Luigi Esposti¹, Giulia Esposti¹, Francesco Costantino²

¹Studio Oculistico Esposti, Siena - ² Scuola di Specializzazione in Oftalmologia
Università di Siena



La fotobiomodulazione nel trattamento della degenerazione maculare senile atrofica: una nuova prospettiva terapeutica

Abstract: Questo articolo prende lo spunto dalla coesistenza di due situazioni: da un lato, una delle patologie retiniche a più alta incidenza quale la degenerazione maculare atrofica (DRY AMD), causa più frequente di cecità legale al di sopra dei 55 anni nei paesi industrializzati, dall'altro, la mancanza, al momento, di valide opportunità terapeutiche per il suo trattamento.

L'avvento dei farmaci anti VEGF ha rivoluzionato il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (NVAMD), ma non altrettanto è avvenuto per la degenerazione maculare atrofica, sia per quanto riguarda il trattamento che per ritardarne la progressione.

L'evoluzione dell'imaging e la nuova comprensione dei meccanismi della malattia hanno aperto la strada allo sviluppo di nuovi farmaci, ancora in fase di studio.

Tali farmaci dovranno risolvere un'esigenza finora in gran parte disattesa in quanto, ad oggi, possiamo offrire ai pazienti esclusivamente integratori alimentari e modifiche dello stile di vita.

In considerazione di tale premessa ritengo giusto prendere in considerazione la fotobiomodulazione (PBM), recentemente posta all'attenzione degli oftalmologi come un nuovo promettente approccio per il trattamento della degenerazione maculare atrofica.

Oggi la fotobiomodulazione per il trattamento delle patologie retiniche è resa possibile dalla realizzazione di strumentazioni idonee e approvate per tale uso.

Keywords and abbreviations: DRY AMD age related macular degeneration, CCO cytochrome-c oxidase, LED light emitting diode, PBM photobiomodulation, NIR near infrared, NVAMD neovascular age related macular degeneration, VEGF vascular endothelial growth factor, Wavelength.

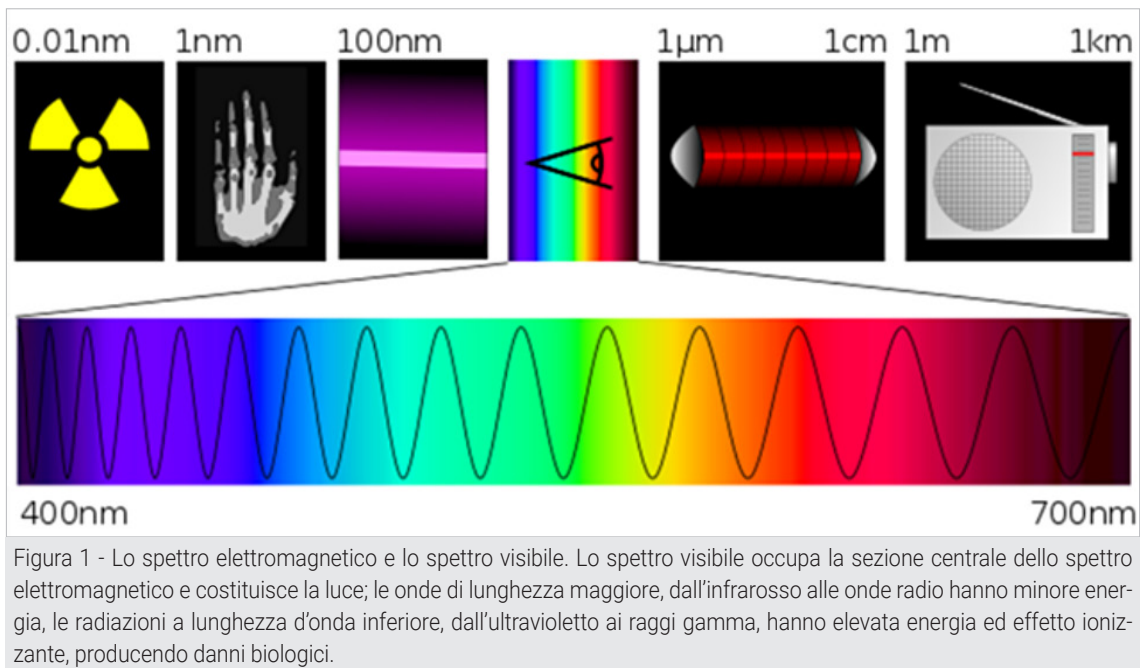
Introduzione

Lo spettro elettromagnetico: le onde elettromagnetiche vanno da 0,0001 nm (raggi gamma e raggi X) a più di centimetri e metri (radar e onde radio).

Una piccola parte di questo spettro (da circa

400 nm a 700 nm) è visibile all'occhio umano (Fig. 1).

L'occhio presenta in media la sua sensibilità massima alla lunghezza d'onda di circa 556 nm dello spettro elettromagnetico corrispondente al giallo.



Name/abbreviation	Wavelength	Photon energy (THz)
Near infrared/IR-A	0.7– 1.4 µm (700– 1400 nm)	215– 430
Mid infrared/IR-B	1.4– 3.0 µm (1400– 3000 nm)	100– 215
Farinfrared/IR-C	3.0– 100 µm (3000 nm– 0.1 mm)	3– 100

Tabella 1 - Infrarosso vicino, medio e lontano e relative lunghezze d'onda.

All'estremità più alta dello spettro visibile si trova la luce rossa, che va da poco più di 600 nm a circa 700 nm.

Al di sopra dello spettro visibile c'è l'infrarosso che va da circa 700 nm a 0,1 mm (Tab. 1).

Lo spettro visibile occupa la sezione centrale dello spettro elettromagnetico e costituisce la luce; le onde di lunghezza maggiore, dall'infrarosso alle onde radio hanno minore energia, le radiazioni a lunghezza d'onda inferiore, dall'ultravioletto ai raggi gamma, hanno elevata energia ed effetto ionizzante, producendo danni biologici.

Sono le lunghezze d'onda del rosso e infrarosso che hanno effetti positivi sul nostro corpo.

La maggior parte delle ricerche che hanno dimostrato l'efficacia terapeutica della luce rossa

e dell'infrarosso vicino (near infrared - Tabella 1), hanno principalmente utilizzato lunghezze d'onda tra 630 – 680nm e 800 – 889 nm dello spettro elettromagnetico.

La fotobiomodulazione

Le qualità terapeutiche della luce sono note all'umanità da secoli [1].

L'utilità della luce rossa sembra essere "riscoperta" alla fine del XVIII secolo da Finsen [2], che in seguito divenne noto come il "padre della fototerapia contemporanea" per i suoi sorprendenti risultati nella cura di patologie della pelle, come le vesciche con la luce rossa, e il lupus vulgaris con luce UV.

Fu la sua una dimostrazione scientifica pionieristica che i raggi concentrati della luce solare

potevano essere battericidi e stimolanti i tessuti circostanti.

Questi successi gli valsero nel 1903 il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia *“in riconoscimento del suo contributo alla cura delle malattie, in particolare del lupus vulgaris, con radiazioni luminose concentrate, con cui ha aperto una nuova strada per la scienza medica”* [3]. L'utilità della luce rossa e infrarossa è stata *“riscoperta”* per la seconda volta con l'invenzione del laser negli anni '60.

È successo grazie a un risultato inaspettato della ricerca in cui Mester et al. [4] hanno tentato di utilizzare la luce a 694 nm derivata dal laser per indurre il cancro della pelle nei topi.

Prima dell'esperimento, la pelliccia del topo in corrispondenza della posizione in cui sarebbe stata applicata la luce era stata rasata.

Con sorpresa dei ricercatori, il successivo trattamento con luce a 694 nm non solo non è riuscito a indurre il cancro, ma ha invece fatto ricrescere il pelo più velocemente nei topi trattati rispetto al controllo non trattato.

Questa è stata la prima dimostrazione documentata di *“biostimolazione laser”*.

Da allora, lo studio e l'applicazione della luce rossa/infrarossa è stato di costante interesse per la comunità medica.

Nel corso degli anni le applicazioni della PBM sono notevolmente aumentate, gli studi sono stati effettuati sia su modelli animali che sull'uomo.

Le lunghezze d'onda maggiori consentono un'elevata penetrazione nei tessuti e la PBM viene attualmente utilizzata per la guarigione delle ferite [5] – [6], la riduzione del dolore neurologico [7], per molte patologie del cavo orale (lichen planus, stomatiti, iposalivazione, pemfigo, herpes simplex) [8], per il trattamento di patologie conseguenti a lesioni dei nervi periferici, per la nevralgia trigeminale e la paralisi del nervo fac-

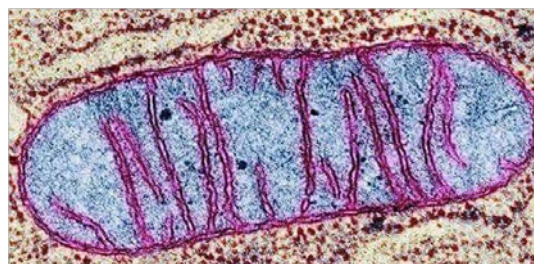


Figura 2 - Mitocondrio al microscopio elettronico: organello cellulare di forma allungata, reniforme; sono evidenti la membrana esterna e interna, le creste e la matrice.

ciale [9].

Inizialmente si pensava che la luce dovesse essere coerente e polarizzata e quindi veniva generata da sorgenti laser He-Ne.

Nomi precedentemente utilizzati per questa terapia erano terapia laser a basso livello (LLLT), terapia laser a bassa intensità, terapia laser a bassa potenza.

Oggi queste proprietà non sono più ritenute essenziali e vengono ampiamente utilizzati dispositivi LED il cui costo è nettamente inferiore a quello di un laser [1].

Riscontrato che non era necessario, utilizzare un laser monocromatico coerente per ottenere questi effetti biologici benefici, ma piuttosto diodi emettitori di luce (LED) non coerenti, si è deciso di cambiare il nome in *“fotobiomodulazione”*. Una delle applicazioni più recenti della PBM offre un approccio terapeutico innovativo e non invasivo a una delle patologie retiniche più frequenti quale la degenerazione maculare legata all'età.

Cenni di biologia e meccanismo di azione della fotobiomodulazione

I mitocondri (Fig. 2) sono organelli cellulari presenti negli organismi uni o pluricellulari provvisti di nucleo e sono considerati la centrale energetica della cellula.

Al loro interno avviene la respirazione cellulare con cui sono in grado di produrre grandi quanti-

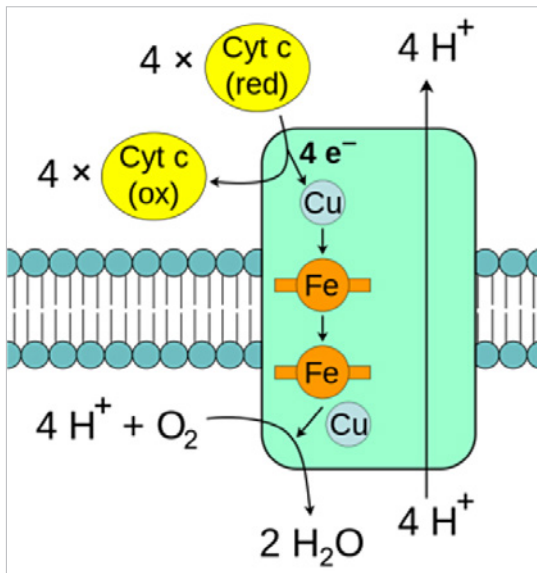


Figura 3 - La PBM a lunghezze d'onda selezionate può stimolare direttamente la produzione di energia mitocondriale attraverso l'assorbimento dei fotoni da parte dei fotoaccettori nel tessuto mirato; Il fotoaccettore principale della luce è la proteina citocromo C ossidasi complesso enzimatico coinvolto nella 4 ferrosocitocromo c + O₂ + 4 H⁺ → 4 ferricocitocromo c + 2 H₂O. È una proteina della membrana mitocondriale interna e contiene ioni Fe²⁺ (se il citocromo è ridotto) o Fe³⁺ (se il citocromo è ossidato). La riduzione dell'ossigeno è accompagnata dall'estruzione di quattro protoni dal compartimento intramitocondriale.

tà di energia sotto forma di molecole di adenosina trifosfato (ATP).

Il citocromo C è una molecola proteica implicata nel trasporto di elettroni durante la respirazione cellulare (Fig. 3).

Lo stress ossidativo e la compromissione della funzione mitocondriale possono contribuire a diversi disturbi oculari in quanto le cellule della retina sono tra le più dipendenti dall'energia nel corpo.

Il meccanismo d'azione della PBM è molto diverso da quello della terapia laser retinica convenzionale (fotocoagulazione) dove l'elevazione termica e la necrosi cellulare sono i meccanismi d'azione prevalenti.

Ovviamente tale meccanismo d'azione non riguarda un altro tipo di laserterapia retinica quale la fotostimolazione con laser micropulsato

sottosoglia dove l'elevazione termica non raggiunge un livello letale per la cellula

La PBM non fa affidamento sull'attività termica, anche sottosoglia; questo nuovo approccio alla terapia della luce sfrutta il potenziale di conversione fotochimica della luce rossa e infrarossa a bassa intensità (630-1000 nm).

Va considerato infatti che l'applicazione della luce ai tessuti e agli organismi può suscitare risposte sia stimolatorie che inibitorie, a seconda dei parametri di luce utilizzati.

Una reazione fotobiologica avviene quando l'assorbimento di luce di una specifica lunghezza d'onda da parte di molecole fotorecetttrici modifica o modula la loro funzione.

Tali molecole fotorecetttrici possono essere distinte in due classi:

- Molecole fotorecetttrici specializzate

1. Rodopsina (è la principale molecola fotorecetttrice presente in migliaia di unità sulla membrana dei dischi dei segmenti esterni dei coni e bastoncelli).
2. Batteriorodopsina (proteina di membrana fotoassorbente che cattura energia luminosa e la utilizza per spostare protoni attraverso la membrana, dalla cellula batterica verso l'esterno, il gradiente protonico risultante viene utilizzato per la sintesi dell'ATP).
3. Clorofille (classe di pigmenti presenti in piante e alghe coinvolti nei processi di fotosintesi determinando la trasformazione dell'energia luminosa in energia chimica).
4. Fitocromo (proteina avente il ruolo di fotorecettore nelle piante, i fitocromi riconoscono due distinte lunghezze d'onda, il rosso (650÷670 nm) e il rosso-lontano (730 nm).

Un momento fondamentale nella storia

del fitocromo fu la scoperta che gli effetti della luce rossa (650-680 nm) sulla morfogenesi potevano essere rovesciati da una successiva irradiazione mediante luce di una lunghezza d'onda maggiore (710-740 nm).

- **Molecole fotorecetrici non specializzate, dette fotoaccettori**

1. Citocromo C ossidasi

Diversamente dai fotorecettori, i fotoaccettori normalmente prendono parte a reazioni metaboliche cellulari che non sono connesse con una risposta alla luce, però la loro attività può essere modulata da un'eventuale stimolazione luminosa.

Quindi, un fotoaccettore è una molecola parte di strutture-chiave implicate nella regolazione di un percorso metabolico, che in seguito all'assorbimento della luce, si attiva, assumendo uno stato elettronico eccitato, e innesca dei processi molecolari primari.

Questi ultimi possono a loro volta modificare la regolazione del percorso metabolico e indurre risposte metaboliche cellulari riconducibili alla stimolazione luminosa effettuata.

Le prime intuizioni sul meccanismo della PBM provenivano da studi alla fine degli anni '80 e '90 che coinvolgevano i mitocondri come bersagli subcellulari della luce rossa e infrarossa [10] - [13].

È stato proposto da Karu [14] che la citocromo C ossidasi all'interno dei mitocondri funge da fotoaccettore primario.

La citocromo C ossidasi è l'enzima che catalizza il trasferimento di elettroni dal citocromo C all'ossigeno molecolare, passaggio finale nella catena respiratoria mitocondriale ed essenziale per la disponibilità sostenuta di energia all'interno delle cellule.

Ulteriori studi sullo spettro d'azione della luce rossa / infrarossa (definita come risposta biologica in funzione della lunghezza d'onda) hanno indicato la citocromo C ossidasi come principale mediatore dei fotoaccettori [15] - [16].

Evidenze sperimentali mostrano che i mitocondri sono sensibili all'irraggiamento con luce monocromatica con lunghezze d'onda del rosso e vicino-infrarosso.

Un irraggiamento con luce alla lunghezza d'onda di 633 nm incrementa il potenziale di membrana mitocondriale, il gradiente protonico, la velocità di scambio ADP/ATP, così come la sintesi di RNA e proteine mitocondriali, e causa cambiamenti nelle proprietà ottiche dei mitocondri.

L'irradiazione del fotoaccettore genera una cascata di reazioni cellulari con conseguente modulazione della funzione delle cellule, la proliferazione cellulare, e la riparazione delle cellule compromesse.

Questo processo di *"aumento di funzione cellulare"* è chiamato fotobiomodulazione.

Si ritiene che i mitocondri siano il target primario quando intere cellule vengono irraggiate con luce a 630, 632, e 820 nm, in quanto rispondono al trattamento con una perturbazione della produzione di energia e del potenziale di membrana [17].

La fotobiomodulazione nella degenerazione maculare senile atrofica

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è la principale causa di cecità nel mondo sviluppato in soggetti di età maggiore di 55 anni.

La perdita irreversibile della vista centrale è altamente invalidante, la diagnosi precoce e il trattamento sono fondamentali.

I meccanismi della patogenesi dell'AMD sono ancora poco definiti in quanto la natura multifattoriale della malattia, la complessità del sistema visivo e l'enigma dei processi di invecchiamento fanno

CLASSIFICATION	CHARACTERISTICS
NO ABNORMAL FINDINGS	<p>No aging changes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence of drusen • No pigmentary abnormalities <p>Normal aging changes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drupelets only (small drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) • No pigmentary abnormalities
EARLY AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Medium-sized drusen $>63 \mu\text{m}$ and $\leq 125 \mu\text{m}$ • No pigmentary abnormalities
INTERMEDIATE AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Large drusen $>125 \mu\text{m}$ and/or pigmentary abnormalities
LATE AMD	<ul style="list-style-type: none"> • Neovascular AMD and/or any geographic atrophy

Tabella 2 - Ferris FL, III, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–851

dell'AMD una patologia complessa, in cui una diagnosi corretta e tempestiva è un punto chiave.

Sono stati ampiamente descritti due tipi di AMD, le forme "atrofica" e "neovascolare" [18]-[19].

La AMD allo stadio iniziale è per lo più asintomatica, caratterizzata da drusen, depositi al di sotto dell'epitelio pigmentato (EPR), pseudodrusen reticolari (depositi al di sopra dell'EPR) e irregolarità pigmentarie.

La disfunzione e l'atrofia dell'EPR precede le fasi finali della AMD (geographic atrophy GA o Neovascular Age Related Macular Degeneration NVAMD).

L'attuale classificazione clinica dell'AMD definisce tre fasi in base alla gravità della lesione del fondo oculare (dimensione della drusen e anomalie pigmentarie) valutate entro 2 diametri papillari dalla fovea [20].

Questa classificazione clinica che definisce l'AMD precoce, intermedia e tardiva, comprese l'atrofia geografica e la neovascolarizzazione, è anche utile per predire il rischio di progressione verso gli stadi più avanzati [20].

La causa iniziale dell'AMD è sconosciuta, sebbene l'età, i fattori genetici e il fumo siano stati chiaramente identificati come fattori di rischio.

Uno dei fattori più significativi associati all'età è la deposizione focale di detriti acellulari tra l'epitelio pigmentato retinico (EPR) e la membrana di Bruch.

Questi depositi noti come drusen appaiono come piccoli punti gialli nella macula e nella retina periferica.

Con l'età, l'EPR diventa meno efficiente e l'accumulo di materiale extracellulare favorisce la perdita di cellule.

I cambiamenti nello spessore e nella composizione della membrana di Bruch associati all'età determinano un'importante riduzione del trasporto di liquidi e nutrienti, che sono vitali per la funzione dei fotorecettori.

L'accumulo del materiale extracellulare, in forma di drusen, nello spazio sottoretinico contribuisce all'atrofia dei fotorecettori.

Classificazione

Una classificazione clinica dell'AMD ha dimostrato di essere uno strumento molto prezioso nell'approccio terapeutico [20].

Questo sistema di classificazione si concentra sull'aspetto clinico associato allo sviluppo di drusen e anomalie pigmentarie, che portano all'

AMD neovascolare, all'atrofia geografica o a entrambe (Tab. 2)

Ispirati dai numerosi risultati positivi nei modelli animali, i ricercatori clinici hanno iniziato a valutare l'utilità della PBM per il trattamento della degenerazione maculare senile.

La prima prova per l'applicazione della PBM per il trattamento dell'AMD negli esseri umani è diventata disponibile nel 2008 da uno studio prospettico su 348 occhi di 203 pazienti in cui Ivandic e Ivandic [21] hanno dimostrato un miglioramento dell'acuità visiva in pazienti con forme atrofiche e neovascolari di AMD.

328 occhi di 193 pazienti hanno ricevuto quattro irradiazioni di 40 secondi per due settimane (lunghezza d'onda 780 nm, emessa da un diodo laser a semiconduttore con fluenza di 0,3 J/cm² erogata nella regione maculare durante ogni trattamento, senza effetti avversi).

20 occhi di 10 pazienti avevano ricevuto trattamenti simulati e quindi utilizzati come controlli. L'acuità visiva (AV) è migliorata nel 97% dei pazienti trattati in media di 2 linee, senza alcun cambiamento nell'AV nei pochi occhi trattati rimanenti o nei controlli.

L'unico limite di questo studio era il numero dei controlli estremamente limitato.

Un ulteriore supporto all'utilità della PBM nel trattamento dei pazienti con AMD deriva da una serie di casi (18 occhi di 9 pazienti con AMD atrofica) trattati da Merry G. et al.: "Treatment of dry age-related macular degeneration with photobiomodulation" presentati alla riunione annuale 2012 dell'ARVO a Fort Lauderdale.

Il trattamento con PBM consisteva nell'irradiazione da parte dei dispositivi basati su LED a 670 nm, per 88 secondi, che erogavano 4-7,7 J/cm², a 590 e 790 nm, per 35 secondi, che erogavano 0,1 J/cm² per trattamento.

Tutti i 18 occhi sono stati trattati in sequenza con entrambi i dispositivi ogni volta per un to-

tale di 18 trattamenti (3 volte a settimana per 6 settimane), senza effetti negativi.

Il miglioramento dell'AV era statisticamente significativo, 1,5 linee in media.

In un altro studio Merry G et al. hanno trattato 42 occhi con AMD atrofica (stadio AREDS 2-4) utilizzando LED di diverse lunghezze d'onda, giallo (590 nm), rosso (670 nm) e infrarosso vicino (790 nm).

È stato osservato un miglioramento significativo della AV media di 5,90 lettere (p <0,001) al termine del trattamento di 3 settimane e di 5,14 lettere (p <0,001) dopo 3 mesi. La sensibilità al contrasto è migliorata in modo significativo (miglioramento dell'unità logaritmica di 0,11 (p = 0,02) a 3 settimane e 3 mesi (miglioramento dell'unità logaritmica di 0,16 (p = 0,02) .

Il volume delle drusen è diminuito di 0,024 mm³ (p <0,001) e lo spessore della drusen centrale è



Figura 4 - LumiThera Valeda utilizza diodi emettitori di luce (LED) per stimolare la funzione cellulare, portando a una migliore produzione di energia all'interno dei mitocondri.

Valeda emette lunghezze d'onda di 590, 660 e 850 nm; le lunghezze d'onda 660 e 850 nm per la loro interazione con i fotoaccettori cellulari (citocromo c ossidasi) promuovono il trasferimento di elettroni e il legame dell'ossigeno riattivando la funzione dei mitocondri; aumentano inoltre l'attività metabolica ed inibiscono gli eventi infiammatori e la morte cellulare.

La lunghezza d'onda 590 nm inibisce il VEGF.

stato significativamente ridotto in media di 3,78 μm ($p < 0,001$), mentre lo spessore della retina centrale e il volume della retina sono rimasti stabili [22].

Lo studio più recente è quello di Markowitz S. et al. (LIGHTSITE I study).

L'obiettivo principale era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della PBM in soggetti con AMD atrofica utilizzando Valeda Light Delivery System (Fig. 4), specificamente progettato per l'uso oftalmico della PBM.

Sono stati trattati 46 occhi (AMD atrofica categorie AREDS da 2 a 4), due serie di trattamenti (3 alla settimana per 3-4 settimane) in 1 anno.

I soggetti con PBM hanno mostrato un aumento medio della AV di 4 lettere subito dopo ciascuna serie di trattamenti al primo e al settimo mese.

Circa il 50% dei soggetti trattati con PBM ha mostrato miglioramenti di circa 5 lettere contro il 13,6% dei controlli al primo mese.

Miglioramenti statisticamente significativi sono

stati ottenuti riguardo la sensibilità al contrasto, e la riduzione del volume delle drusen.

Nessun effetto indesiderato correlato al dispositivo è stato osservato [23]

Lo studio clinico prospettico, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, nell'Unione Europea (LIGHTSITE II) includeva 32 occhi nel gruppo PBM e 19 occhi nel gruppo di controllo. I risultati hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della AV.

La fotobiomodulazione della degenerazione maculare atrofica con il sistema Valeda Lumithera

Valeda light delivery system è il primo trattamento approvato per la AMD atrofica ad utilizzare la fotobiomodulazione.

Dispone di più lunghezze d'onda per stimolare obiettivi critici della funzione cellulare, generando una migliore produzione di energia all'interno dei mitocondri: 590, 660 e 850 nm (Tab. 3).

Light Sources	Light emitting diodes (LEDs)
Light Emission	590 nm output: 5 mW/cm ² 660 nm output: 65 mW/cm ² 850 nm output: 8 mW/cm ²
Beam Diameter	30 mm (nominal) at treatment plane
Treatment	A total of 250 seconds (4 minutes 10 seconds). There are 4 phases: Phase 1 – 35 seconds, patient's eyes open pulsed yellow and near-infrared (NIR) wavelengths Phase 2 – 90 seconds, patient's eyes closed continuous red light wavelength Phase 3 – 35 seconds, patient's eyes open pulsed yellow and NIR wavelengths Phase 4 – 90 seconds, patient's eyes closed continuous red light wavelength

Tabella 3 - Technical specifications

Nella letteratura scientifica, queste lunghezze d'onda riguardano meccanismi cellulari indipendenti che sono importanti nella degenerazione maculare legata all'età.

Le lunghezze d'onda 660 e 850 nm in base alla loro interazione nota con i fotoaccettori cellulari (Citocromo C ossidasi) promuovono il trasferimento di elettroni e il legame dell'ossigeno nella CCO, riattivando la funzione dei mitocondri ed aumentando l'attività metabolica che inibisce gli eventi infiammatori e la morte cellulare.

La lunghezza d'onda 590 nm inibisce il VEGF che contribuisce allo sviluppo della forma neovascolare. Aumenta anche la proteina ossido nitrico, che riduce la lesione mediata dallo stress ossidativo nella cellula e aumenta l'erogazione locale di ossigeno. I trattamenti vengono erogati con la seguente modalità: 3 sessioni per occhio a settimana per tre settimane consecutive per un totale di 9 trattamenti per occhio; ogni sessione di trattamento dura circa di 5 minuti per occhio. È con-

sigliabile eseguire 3 trattamenti alla settimana e non più di un trattamento nelle 24 ore.

Conclusioni

I primi promettenti rapporti clinici riportati in letteratura, associati ai numerosi studi preclinici su modelli animali, inquadrano la PBM come un trattamento non invasivo per la degenerazione maculare atrofica, utile ed efficace specie se utilizzata negli stadi iniziali.

Quindi la PBM potrebbe divenire un attore importante nel trattamento di tale patologia con cui dobbiamo confrontarci giornalmente.

Tuttavia, saranno necessari studi clinici su larga scala per stabilire l'efficacia della PBM, nonché per acquisire una più profonda comprensione dei suoi meccanismi di azione.

In tal caso la PBM offrirebbe un approccio non invasivo ed economico per il trattamento di questa patologia retinica così diffusa e fortemente invalidante.

REFERENCES

- 1 Karu TI. Effects of visible radiation on cultured cells. *Photochem Photobiol.* 1990;52(6):1089–1098.
- 2 Finsen N. *La Phototherapie.* Paris: Carre ed Naud, Finsen Medicinske Lysinstitut de Copenhague; 1899
- 3 "Physiology or Medicine 1903-Presentation Speech" *Nobelprize.org.* Nobel Media AB 2014. Web. 24 Nov 2015.
- 4 Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1968;9(5):621–626.
- 5 Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(3):291–325.
- 6 Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):334–340.
- 7 Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9705):1897–1908.
- 8 Kalhori KAM, Vahdatinia F, Jamalpour MR, Vescovi P, Fornaini C, Merigo E, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Medicin, Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Dec;37(12):837861
- 9 Fitzgerald M, Hodgetts S, Van Den Heuvel C, Natoli R, Hart NS, Valter K, Harvey AR, Vink R, Provis J, Dunlop SA. Red/near-infrared irradiation therapy for treatment of central nervous system injuries and disorders. *Rev Neurosci.* 2013.
- 10 Hilf R, Murrant RS, Narayanan U, Gibson SL. Relationship of mitochondrial function and cellular adenosine triphosphate levels to hematoporphyrin derivative-induced photosensitization in R3230AC mammary tumors. *Cancer Res.* 1986;46(1):211–217
- 11 Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 1995;27(3):219–223.
- 12 Bakeeva LE, Manteifel VM, Rodichev EB, Karu TI. Formation of gigantic mitochondria in human blood lymphocytes under the effect of an He-Ne laser. *Mol Biol (Mosk)* 1993;27(3):608–617.

- 13 Manteifel V, Bakeeva L, Karu T. Ultrastructural changes in chondriome of human lymphocytes after irradiation with He-Ne laser: appearance of giant mitochondria. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38(1):25–30.
- 14 Karu TI. *Photobiology of Low-Power Laser Therapy.* United Kingdom: The Universities Press (Belfast) Ltd; 1989.
- 15 Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999;49(1):1–17.
- 16 Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2005;81(2):98–106
- 17 Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. *Photochem Photobiol.* 2004;80(2):366–372.
- 18 Khandhadia S, Cherry J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:15–36.
- 19 Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull.* 2008;85:127–149.
- 20 Ferris FL, III, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844–851.
- 21 Ivandic BT, Ivandic T. Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(3):241–245,
- 22 Merry GF, MR, RS, MG, and Devenyi RG. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2017 Jun; 95(4): e270–e277.
- 23 Markowitz S, Robert G., Devenyi R, Munk M, Croissant C, Tedford S, Rückert R, Walker M, Patino B, Chen L, Nido M, Tedford C. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age related macular degeneration. *Retina* 00:1–12, 2019