



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102018000003417
Data Deposito	09/03/2018
Data Pubblicazione	09/09/2019

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	16	H	50	70

Titolo

Un metodo di archiviazione ed elaborazione dei dati di pazienti affetti dalla malattia di Stargardt

Descrizione a corredo della domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

5 UN METODO DI ARCHIVIAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI DI PAZIENTI AFFETTI DALLA MALATTIA DI STARGARDT

A nome di:

10 SODI Andrea, nato a Firenze (FI) il 23/10/1957 e residente in via Pier Capponi 19, CAP 50132 Firenze (FI), C.F. SDONDR57R23D612U

rappresentato dall'Ing. Mario Emi dello Studio Brevetti Turini s.r.l., viale Matteotti n. 25, CAP 50121 Firenze (FI), iscritto all'Albo Consulenti Brevetti con il n. 1298B.

15 Inventori designati: Sodi Andrea, Virgili Gianni, Murro Vittoria, Mecocci Giulio

Arbitrio dell'invenzione

20 La presente invenzione riguarda il settore tecnico relativo alla medicina oculistica, in particolare modo quella indirizzata all'analisi della malattia di Stargardt.

25 In particolare l'invenzione si riferisce ad un innovativo metodo di classificazione dei pazienti affetti da tale malattia, e relativo data-base, in modo tale da poter ottimizzare la cura e prevedere al meglio il decorso della stessa.

Brevi cenni alla tecnica nota

30 La malattia di Stargardt è la più comune maculopatia degenerativa eredo-familiare con una prevalenza stimata attorno a 1 caso ogni 10.000 persone. La malattia esordisce di solito in età giovanile ma vi sono casi che

si presentano più tardivamente anche attorno ai 40-50 anni.

Nella sua forma tipica la maculopatia di Stargardt è caratterizzata da una riduzione progressiva della visione centrale associata all'esame del fondo da una maculopatia atrofica e spesso da caratteristiche macchie giallastre allungate, le cosiddette flecks. Nella grande maggioranza dei casi la malattia è trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è associata a varianti di sequenza patogene nel gene ABCA4, che codifica per una proteina di trasporto impegnata nel ciclo visivo, cioè nella rigenerazione dei pigmenti visivi.

Come molte malattie genetiche, essa presenta peraltro una notevole variabilità fenotipica, cioè un quadro clinico notevolmente variabile anche nei membri della stessa famiglia, quindi verosimilmente portatori delle stesse alterazioni genetiche molecolari.

Dunque, anche nello stesso nucleo familiare, i vari pazienti possono presentare notevoli differenze per quanto riguarda l'età di esordio, la velocità di progressione, la severità del quadro clinico, l'estensione dell'interessamento retinico, l'aspetto del fondo, le alterazioni perimetriche ed elettroretinografiche.

Questa variabilità rende difficile individuare dei pazienti con caratteristiche simili, cioè definire una classificazione delle varie manifestazioni della malattia. È in particolare molto dibattuta la questione se la variabilità sia diffusa (cioè ogni paziente ha caratteristiche sue proprie indipendenti dagli altri pazienti), oppure se esistano dei veri e propri sottogruppi di pazienti con specifici decorsi e prognosi, oppure ancora se le varie forme cliniche siano in realtà stadi evolutivi diversi di uno stesso processo patogenetico.

La variabilità del quadro clinico rende ovviamente difficile anche monitorizzare la progressione della malattia, in quanto questa può essere interpretata in modo diverso a seconda dei parametri (demografici, psicofisici, clinici, strumentali) considerati. A tutt'oggi non vi è accordo sulle strategie ottimali per il "follow up" di questi pazienti e quali siano i parametri più idonei a rilevare la stabilità o l'aggravamento del quadro clinico.

Sintesi dell'invenzione

Il quindi scopo della presente invenzione fornire un innovativo metodo che risolva almeno in parte i suddetti inconvenienti tecnici.

In particolare lo scopo della presente invenzione fornire un metodo che consenta una corretta classificazione dei pazienti in esame in base ad uno o più parametri rilevati, in modo tale da aiutare nell'individuazione di gruppi di soggetti con decorsi simili a cui poter applicare una terapia più idonea.

Questi ed altri scopi sono ottenuti con il presente metodo di classificazione di soggetti affetti dalla malattia di Stargardt, in accordo alla rivendicazione 1.

Tale metodo comprende le seguenti operazioni:

- Predisposizione di un Computer (1);
- Creazione di un data-base (2);
- Inserimento nel data-base (2) di uno o più dati (A, B) relativi ad uno o più soggetti (X, Y);
- Ed in cui il computer è programmato in modo tale da operare un confronto di uno o più dati (A, B) tra tutti i soggetti inseriti nel data base in modo tale da operare un raggruppamento di quei soggetti che presentano in comune uno o più di detti dati.

Tale metodo risolve i suddetti inconvenienti tecnici. Infatti, grazie al raggruppamento di pazienti aventi dati in comune, ciò consente al medico di analizzare i

raggruppamenti e ritrovare elementi a comune associabili tra i pazienti, individuando cure o linee guida comuni tra pazienti che apparentemente potrebbero apparire come tra loro non correlati.

5 E' anche qui descritto un assieme per operare una classificazione di pazienti affetti dalla malattia oculistica di Stargardt, l'assieme comprendendo:

- Un Computer (1) comprendente un data-base elettronico (2);
- 10 - Ed in cui il data-base e configurato per memorizzare uno o più dati (A, B) relativi ad uno o più soggetti (X, Y);
- Ed in cui il computer comprende un processore programmato in modo tale da operare un confronto di uno o
- 15 più dati (A, B) caricati nel data-base e relativi a tutti i soggetti inseriti nel data base in modo tale da operare un raggruppamento di quei soggetti che presentano in comune uno o più di detti dati.

20 Ulteriori vantaggi sono desumibili dalle rivendicazioni dipendenti.

Breve descrizione dei disegni

25 Ulteriori caratteristiche e i vantaggi del presente metodo, secondo l'invenzione, risulteranno più chiaramente con la descrizione che segue di alcune forme realizzative, fatte a titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento ai disegni annessi, in cui:

- La figura 1 schematizza un Personal Computer su cui vengono inseriti i dati per la creazione di un apposito
- 30 data-base;
- La figura 2 schematizza una possibile pagina di inserimento dati;
- La figura 3 e una schematizzazione della elaborazione dei dati;

- La figura 4 · un diagramma di flusso che mostra l'inserimento dei dati possibili;
- La figura 5 · un esempio di codice informatico utilizzabile.

5 Descrizione di alcune forme realizzative preferite

La possibilità di valutare contemporaneamente in modo sistematico e coordinato molti pazienti Stargardt potrebbe offrire delle soluzioni a queste problematiche. A tal scopo, la disponibilità di un software dedicato alla gestione dei pazienti affetti da malattia di Stargardt, oltre a costituire uno strumento utile per la attività clinica quotidiana nell'ambito di questa patologia, può consentire di individuare associazioni fra specifici sintomi e segni non immediatamente evidenti all'esame clinico, consentendo quindi di distinguere sottogruppi di pazienti con caratteristiche e storia clinica affini, proponendo quindi una strategia diagnostica e delle prospettive terapeutiche mirate.

Inoltre un software dedicato può consentire la valutazione comparativa dei diversi sintomi e segni dei vari pazienti e quindi individuare una strategia ottimale (parametri, tempistica, etc.) per il monitoraggio dell'evoluzione della maculopatia. A sua volta la possibilità di valutare l'evoluzione o meno della malattia fornisce uno strumento di grande impatto clinico in un momento in cui stanno emergendo le prime terapie per la malattia di Stargardt e diventa quindi molto importante selezionare in modo adeguato i pazienti da sottoporre alle sperimentazioni cliniche e poter poi valutare l'efficacia delle varie terapie nel modificare la storia naturale della malattia (ad es rallentandone o modificandone il decorso).

In accordo all'invenzione · dunque previsto un apposito sistema software di elaborazione dati di seguito

descritto.

In accordo alla figura 1 · previsto un elaboratore elettronico 1 entro cui vengono inseriti i dati del paziente.

5 La figura 2 mostra schematicamente alcuni dati che vengono inseriti.

Alcuni di questi sono fissi e comprendono anzitutto dati anagrafici :

10 A- ANAGRAFICA

Nome : testo

Cognome : testo

Luogo di nascita : testo

15 Tali dati anagrafici, in particolare il luogo di nascita, · un dato utile perche' pazienti con differenti origini geografiche potrebbero presentare differenze genotipiche o fenotipiche.

20 Data di nascita : data

Codice Fiscale : testo

Indirizzo : testo

Telefono : numerico

Professione : testo

25

Il dato relativo alla professione · utile per valutare eventuale influenza dell'ambiente di lavoro sul fenotipo;

30 Medico inviante : testo

Tale dato · utile per evidenziare una particolare attenzione del medico alla specifica patologia o una sua specifica azione in un determinato ambito geografico o

sociale.

A seguire vengono considerati i dati anamnestici, raccolti alla prima visita e se disponibili le alterazioni genetiche rilevate mediante sequenziamento del gene ABCA4:

B- ANAMNESI

Clitoride o tix

5 l t tix o tix l

{ tix tix tix o tix tix

10

Da scegliere fra i seguenti ¼ riduzione visiva da lontano, riduzione visiva periferica, discromatopsia, fotofobia, difficoltà di lettura, nessuno/riscontro occasionale.

15

Clitoride o tix

5 l t tix tix tix tix o tix

5 l t tix tix tix tix tix o tix

w t tix tix tix tix tix o tix

w t tix tix tix tix tix o tix

5 l t tix tix tix o tix

! t tix tix tix o tix

{ tix tix tix tix tix o tix

5 l t o tix tix tix tix o tix

[tix tix tix tix tix tix o tix

/ tix tix tix tix tix tix o tix

a t tix tix tix tix o tix

a t tix tix tix tix o tix

30

I successivi settori (D-Visita Oculistica e E-Accertamenti diagnostici) sono invece aggiornabili ad ogni controllo, a cominciare dal primo contatto col paziente e poi durante il follow-up. La loro valutazione

Longitudinale congiunta offre un profilo standardizzato e misurabile della progressione della malattia.

[illegible]

Da scegliere fra i seguenti: trasparente vs cataratta senile vs cataratta corticale posteriore;

Fondo oculare polo posteriore

Da scegliere fra i seguenti : distrofia EPR maculare
vs maculopatia a bronzo battuto vs atrofia
geografica;

Fondo oculare periferia

hddDIXot↑↑IXot↑↑IX
hddDIXot↑↑IXot↑↑IX

30 Da scegliere fra i seguenti : distrofia retinica periferica S/N;

Classificazione Clinica Fishman
Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico;

Da scegliere fra i seguenti: flecks perimaculari (Fishman 1), flecks diffuse (Fishman 2), flecks in
5 riassorbimento (Fishman 3), atrofia corio retinica
diffusa (Fishman 4);

Risparmio peripapillare

Occhio destro : S/N

10 Occhio Sinistro : S/N

Flecks

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Fibrosi periferica

15 Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

E- ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

Campo Visivo Goldmann

Occhio destro : testo

20 Occhio Sinistro : testo

Da scegliere fra scotoma centrale, scotoma
paracentrale, deficit diffuso;

25 Campo Visivo Humphrey

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo;

Da scegliere fra scotoma centrale, scotoma
30 paracentrale, deficit diffuso;

OCT spessore foveale

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

OCT strato fotorecettori subfoveali

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

Da scegliere fra : presente vs disorganizzato vs
5 assente.

Fluorangiografia dark choroid

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

10 Autofluo : distrofia maculare

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

Autofluo : atrofia geografica

Occhio destro : testo

15 Occhio Sinistro : testo

Autofluo : flecks ipoautofluorescenti

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Autofluo flecks iperautofluorescenti

20 Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Autofluo : anello iperfluorescente perimaculare

Occhio destro S/N

Occhio Sinistro : S/N

25 Microperimetria sensitività media

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

Microperimetria (Preferred Retinal Locus)

Occhio destro : testo

30 Occhio Sinistro : testo

Da scegliere fra: fissazione centrale vs fissazione
eccentrica superiore vs fissazione eccentrica altrove vs
fissazione instabile.

ERG (Classificazione secondo Lois)

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro: numerico

5

Da scegliere fra risposta scotopica e fotopica normale (stadio 1), fotopico alterato (stadio 2), fotopico e scotopico alterati (stadio 3).

10

ERG multifocale

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

15 Il campo registra l'ampiezza (μV) dell'onda b nel ring maculare centrale.

F- PROGRESSIONE

Riduzione visus nei primi 5 anni dalla diagnosi

Occhio destro : numerico

20

Occhio Sinistro : numerico

Riduzione visus nei primi 10 anni dalla diagnosi

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro ; numerico

Riduzione visus nei primi 15 anni dalla diagnosi

25

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

30 La raccolta sistematica dei dati di un numero significativo di pazienti affetti da malattia di Stargardt mediante il sistema descritto rende possibile la loro elaborazione con varie procedure e finalità.

35 La figura 4 riporta un diagramma di flusso strutturale del software che elabora i dati inseriti al fine di creare una classificazione di pazienti con caratteristiche similari.

L'elaboratore analizza paziente per paziente tutti i dati per cui individuando dati tra di essi in comune.

Ad esempio il paziente X può avere un dato A ed un dato B rappresentanti una certa rugosità di retina (dato A) ed una certa vascolarizzazione della stessa (dato B).

Un paziente Y può avere determinati valori di dati A e B.

Il software effettua una comparazione tra i pazienti X ed Y ed individua quali elementi sono in comune, ovvero se entrambi presentano i dati A e/o B. Ogni qual volta trovi una corrispondenza, ad esempio entrambi i pazienti X ed Y presentano il dato A diverso da 0, allora li accoppia e li associa tra loro.

I dati analizzati che determinano l'accoppiamento tra due o più soggetti sono tutti quelli sopra menzionati, tra cui anche dati relativi al lavoro effettuato.

Supponendo dunque che n pazienti presentano tutti il dato A, allora il loro raggruppamento aiuta il medico che analizza i dati a verificare quale eventuale correlazione ambientale può esserci tra il dato A dei pazienti e gli altri parametri.

Ad esempio potrebbe emergere che il dato A è tipico di pazienti che hanno passato tante ore davanti ad uno schermo di PC e questo potrebbe essere indicativo di uno sviluppo della malattia aggravato da una esposizione prolungata al pc.

Più specificamente attraverso un filtraggio selettivo il sistema consente di evidenziare le associazioni dei vari parametri fra loro e stabilire quindi delle associazioni che ricorrono con maggiore frequenza, identificando quindi dei cluster di dati che definiscono dei sottogruppi della patologia con caratteristiche cliniche specifiche (ad es. se il paziente portatore del dato a e d ed m, ha elevate probabilità di essere portatore anche dei dati g, l, p piuttosto che altri, in

quanto i dati a, d, m, g, l, p tendono ad essere associati fra loro). Di particolare importanza la possibilità di valutare l'associazione fra i dati genetici e quelli clinici (correlazione genotipo-fenotipo), suggerendo il
5 valore prognostico delle mutazioni del gene ABCA4 riscontrate nei singoli pazienti.

Inoltre la possibilità di valutazione longitudinale dei dati consente di identificare i parametri che tendono a peggiorare assieme, ed la loro sequenza di
10 peggioramento. (ad es. in genere prima peggiorano i parametri a, d, h poi quelli c, l, p etc): Questa valutazione offre una metodica affidabile (delineando stadi di severità via via più avanzati) per determinare il profilo di evoluzione della malattia monitorare la
15 progressione della malattia stessa.

La scelta ragionata dei parametri, la loro valutazione in modo quantizzabile o digitale, la loro organizzazione in modo strutturato mette a disposizione uno strumento informatico ottimale per la gestione dei
20 pazienti con malattia di Stargardt , per l'individuazione di specifici fenotipi e per il monitoraggio della progressione della malattia o della eventuale risposta a terapie.

La figura 5 mostra un estratto di programmazione possibile per l'inserimento dei dati.

Tecnologie utilizzabili per la realizzazione del software sono:

Amazon AWS (infrastruttura)
PostgreSQL (database)
30 Scala + Atmosphere + Jetty + ScalaJS + Highcharts
(web- app)

Amazon AWS consente di operare databases e servers a basso costo e senza doversi preoccupare di manutenzione o backup (Amazon gestisce tutto ciò).

35 Avere una webapp invece che un software su desktop consente la collaborazione di più ricercatori senza

bisogno di complicate procedure per lo scambio e l'aggiornamento di dei dati inseriti, nonché la possibilità di condividere query / analisi, senza bisogno di mandarsi emails.

5 PostgreSQL è un efficiente database relazionale comunemente utilizzato sia in ambito di ricerca che aziendale.

Scala è un linguaggio conciso ed efficiente, basato sulla JVM (come Java), che si sta diffondendo sempre più sia in ambito accademico che aziendale.

10 L'utilizzo di ScalaJS consente di avere type-safety anche nel codice dell'interfaccia grafica, riducendo il numero di potenziali errori di programmazione.

Jetty è un semplice HTTP server, comunemente
15 utilizzato in ambito aziendale.

Atmosphere e Highcharts consentono di visualizzare cambiamenti ai dati in tempo reale, senza bisogno di aggiornare la pagina.

L'interfaccia grafica consente al medico
20 (ricercatore) sia di inserire dati che di esplorarli in modo intuitivo tramite pochi click (invece di dover formulare complesse query SQL direttamente sul database).

La pagina seguente contiene il diagramma rappresentante lo schema del database. Segue poi il codice
25 SQL per la creazione dello stesso.

- 35

/ 9b9L/! a h[9/h[! w9

a 9LIX L% 3oIX

a 9LIX L% woIX

5

5 9 L! h/- [L!

5 L oL

! d 9L

h d d IX o t IX o I t IX L L IX L IX h

h d d IX (IX o I t IX L L IX L IX h

10

o t IX t IX L

h d d IX o t IX o I t IX

h d d IX (IX o I t IX

/ IX L

h d d IX o t IX o t IX

15

h d d IX (IX o t IX

Fondo oculare polo posteriore

h d d IX o t IX o t IX

h d d IX (IX o t IX

20

Fondo oculare periferia

h d d IX o t IX o t IX

h d d IX (IX o t IX

25

Classificazione Clinica Fishman

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico;

Risparmio peripapillare

30

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Flecks

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Fibrosi periferica

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

E- ACCERTAMENTI DI AGNOSTICI

5

Campo Visivo Goldmann

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

Campo Visivo Humphrey

10

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo;

OCT spessore foveale

Occhio destro : numerico

15

Occhio Sinistro : numerico

OCT strato fotorecettori subfoveali

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

20

Fluorangiografia dark choroid

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Autofluo : distrofia maculare

Occhio destro : testo

25

Occhio Sinistro : testo

Autofluo : atrofia geografica

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

Autofluo : flecks ipoautofluorescenti

30

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Autofluo flecks iperautofluorescenti

Occhio destro : S/N

Occhio Sinistro : S/N

Autofluo : anello iperfluorescente perimaculare

Occhio destro S/N

Occhio Sinistro : S/N

Microperimetria sensibilità media

5 Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

Microperimetria (Preferred Retinal Locus)

Occhio destro : testo

Occhio Sinistro : testo

10

ERG (Classificazione secondo Lois)

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro: numerico

15

ERG multifocale

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

F- PROGRESSIONE

20

Riduzione visus nei primi 5 anni dalla diagnosi

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

Riduzione visus nei primi 10 anni dalla diagnosi

Occhio destro : numerico

25

Occhio Sinistro ; numerico

Riduzione visus nei primi 15 anni dalla diagnosi

Occhio destro : numerico

Occhio Sinistro : numerico

30

35

4. Un assieme per operare una classificazione di pazienti affetti dalla malattia oculistica di Stargardt, l'assieme comprendendo:
- 5 - Un Computer (1) comprendente un data-base elettronico (2);
- Ed in cui il data-base è configurato per memorizzare uno o più dati (A, B) relativi ad uno o più soggetti (X, Y);
- 10 - Ed in cui il computer comprende un processore programmato in modo tale da operare un confronto di uno o più dati (A, B) caricati nel data-base e relativi a tutti i soggetti inseriti nel data base in modo tale da operare un raggruppamento di quei
- 15 soggetti che presentano in comune uno o più di detti dati.
5. Un assieme, secondo la rivendicazione 4, in cui il processore è programmato con un software con
- 20 programmazione:
- Amazon AWS (infrastruttura);
- PostgreSQL (database);
- Scala + Atmosphere + Jetty + ScalaJS + Highcharts (web-app).
- 25
6. Un software atto a girare su un assieme come da rivendicazione 4.
- 30

FIG. 1

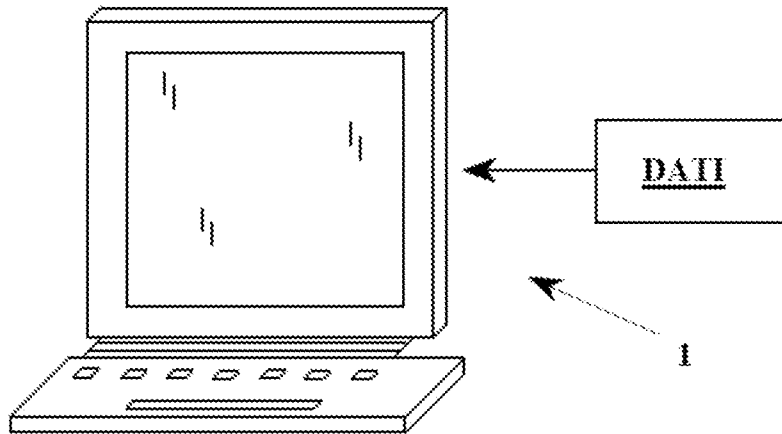


FIG. 2

<u>PAZIENTE - X</u>	<u>2</u>
- Nome:	
- Cognome:	
- Et�:	
.	
.	
.	
Genetica Molecolare:	
- Mutazione Allele 1:	
.	
.	
.	

FIG. 3

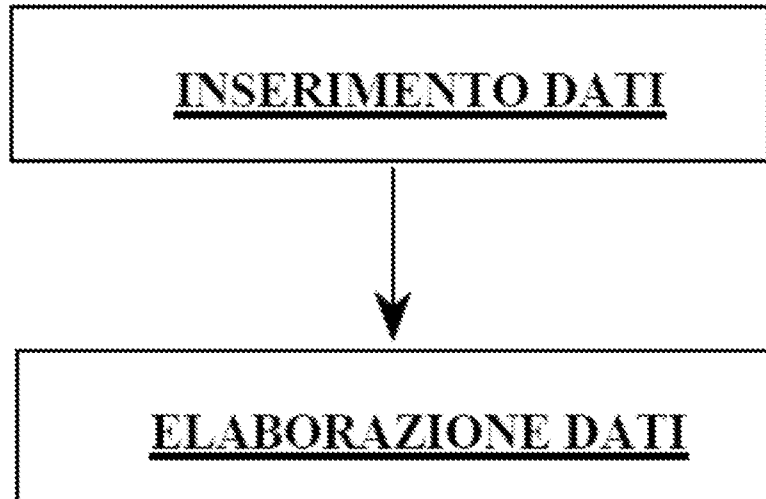


FIG. 4

FIG. 5

Codice SQL per la creazione dello SCHEMA:

```
CREATE TABLE `anagrafica` (  
    `id` INT NOT NULL AUTO_INCREMENT,  
    `nome` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `cognome` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `luogo_di_nascita` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `data_di_nascita` DATE NOT NULL,  
    `codice_fiscale` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `indirizzo` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `telefono` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `professione` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    `medico_inviante` VARCHAR(255) NOT NULL,  
    PRIMARY KEY (`id`)  
);
```