

## Settimo congresso nazionale SITeCS: nuovi farmaci e nuovi approcci terapeutici

Il Settimo Congresso Nazionale della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS), svoltosi a Brescia dal 7 al 9 marzo 2013, ha fornito l'occasione di discutere degli approcci terapeutici più innovativi nella cura di patologie croniche di particolare rilevanza clinica ed epidemiologica, quali l'ipercolesterolemia (approfondita in questo contributo), il diabete mellito e l'ipertensione.

### IPERCOLESTEROLEMIA

Le ipercolesterolemie costituiscono un gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico che si manifestano con variazioni della concentrazione o con modifiche qualitative delle lipoproteine presenti nel plasma. Le lipoproteine sono molecole derivanti dalla combinazione di una proteina con particolari lipidi che hanno la funzione di trasportare nel torrente ematico le sostanze grasse, sia esogene (da fonti alimentari) sia endogene (prodotte dall'organismo) in quanto insolubili in ambiente acquoso. L'apolipoproteina B (apoB) è una componente strutturale di tutte le lipoproteine aterogene ed essenziale per il legame con il recettore. Le lipoproteine aterogene di origine epatica portano una molecola di apoB100 per particella. L'inibizione della sintesi di apoB è un possibile obiettivo terapeutico soprattutto nei pazienti con ipercolesterolemia familiare poco sensibili alle statine. Mipomersen è un farmaco progettato per inibire la sintesi di apolipoproteina B100; si tratta di un oligonucleotide antisense, cioè un breve frammento di DNA che contiene la sequenza nucleotidica complementare del filamento di DNA codificante (sen-

so) o di RNA messaggero (mRNA). Il legame di mipomersen alla sequenza mRNA codificante per l'apolipoproteina B provoca la degradazione della sequenza mRNA da un enzima specifico, inibendo così la traduzione della apoB e riducendone efficacemente le concentrazioni.

Sono stati completati i quattro studi di fase III previsti per il dossier iniziale per la richiesta a EMA (European Medicines Agency) di autorizzazione alla commercializzazione. Lo studio di fase III su mipomersen in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote ha raggiunto l'endpoint primario con il 25% di riduzione del colesterolo LDL, mentre lo studio di fase III in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote ha raggiunto l'endpoint primario con il 28% di riduzione. Gli studi sperimentali hanno già dimostrato la sua buona tollerabilità; tuttavia, gli effetti indesiderati, che comprendono sintomi parainfluenzali e possibili danni epatici, hanno portato a un'elevata percentuale di interruzioni della terapia, anche nel gruppo di pazienti con la forma più severa della malattia. La ridotta disponibilità di apoB risulta infatti in una ridotta secrezione di VLDL da parte del fegato, con possibile accumulo di trigliceridi nel fegato stesso.

L'inibizione della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), che è responsabile del trasferimento di lipidi sulla apoB nell'intestino e nel fegato, riduce la produzione di lipoproteine contenenti apoB, tra cui le LDL. Tuttavia, a dosi terapeutiche in pazienti con ipercolesterolemia familiare, l'inibizione può provocare aumenti delle concentrazioni delle aminotransferasi sieriche e accumulo di grasso epatico. L'inibitore MTP lomitapide, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard, ha dimostrato in un trial di fase III di ridurre efficacemente il colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, con un profilo di sicurezza accettabile. Lo studio ha coinvolto 29 pazienti che sono stati trattati con lomitapide, iniziando con 5 mg e aumentando il dosaggio fino ad arrivare alla dose massima

### CARATTERISTICHE DELLE LIPOPROTEINE

Lipoproteine	Chilomicroni	VLDL	LDL	HDL
Composizione				
proteine %	<2	8	22	50
lipidi %	98	92	78	50
Lipide maggiore	Trigliceridi	Trigliceridi	Colesterolo	Colesterolo
Origine	Intestino	Fegato	Metabolismo delle VLDL	Intestino, fegato
Funzione principale	Trasporto trigliceridi esogeni (assunti con gli alimenti)	Trasporto trigliceridi endogeni (sintetizzati dall'organismo)	Trasporto colesterolo ai tessuti periferici	Trasporto colesterolo dai tessuti periferici al fegato

tollerata di 60 mg/die. Dopo 26 settimane di trattamento, i livelli di colesterolo LDL erano ridotti del 40% rispetto al basale e questa riduzione si manteneva fino alla 56<sup>a</sup> settimana. Il farmaco era generalmente ben tollerato. I sintomi gastrointestinali erano gli eventi avversi più comuni, tra cui diarrea, nausea, vomito e dolore addominale. Quattro pazienti hanno mostrato aumenti delle transaminasi epatiche che si sono risolti riducendo la dose o sospendendo temporaneamente il farmaco in studio.

Un altro target della terapia ipocolesterolemizzante è PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), la cui azione più nota è relativa al suo coinvolgimento nella regolazione della colesterolemia. L'enzima agisce principalmente nel fegato, degradando i recettori per le LDL e, in alcune situazioni genetiche caratterizzate da un guadagno di funzione, è responsabile di ipercolesterolemia. Viene prodotto dal fegato e, attraverso il circolo, raggiunge altri organi e tessuti. Inoltre, mutazioni nel gene del PCSK9 con alterazione della funzione dell'enzima proteolitico PCSK9 sono tra le responsabili di ipercolesterolemie monogeniche a trasmissione co-dominante. Un nuovo approccio ipocolesterolemizzante può perciò essere rappresentato dal blocco di PCSK9, tramite silenziamento genico o con anticorpi monoclonali anti-PCSK9. Il blocco di PCSK9 comporta una più lunga durata e perciò una maggiore efficienza dei recettori LDL, con conseguente riduzione del colesterolo LDL. Questo vale anche per le forme di ipercolesterolemia familiare eterozigoti, in particolare in quella più comune da difetto recettoriale, nella quale il difetto genetico non abolisce completamente la produzione e la funzione recettoriale, come avviene nell'omozigote, ma lascia attiva una parte dei recettori. Se la residua capacità recettoriale può svolgere la sua funzione per un tempo più lungo, grazie alla soppressione di PCSK9, la colesterolemia si riduce.

In un trial di fase I randomizzato in singolo cieco e controllato verso placebo, 20 soggetti sani con elevati valori di LDL al basale, trattati con un farmaco agente sul gene che codifica la proteina PCSK9, hanno evidenziato un marcato silenziamento del gene che codifica per PCSK9, fino al 66%, e una riduzione fino al 50% dei livelli di LDL. Il farmaco ha anche dimostrato buona tollerabilità.

In un trial di fase II, i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, già in terapia con dosi massimali di statine, con o senza ezetimibe, cui sono stati somministrati gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 mostravano una riduzione del colesterolo LDL variabile dal 43% al 55%, a seconda della dose dell'anticorpo somministrata, con eventi avversi lievi e buona tollerabilità.

Le HDL sono la classe di lipoproteine contenenti colesterolo coinvolte nel "trasporto inverso" del colesterolo, dai distretti periferici, dove si deposita, al fegato. L'aumento dei livelli circolanti di HDL si configura quindi come ulteriore strategia terapeutica delle dislipidemie. La Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) è una glicoproteina idrofoba, secreta prevalentemente a livello epatico, che si ritrova in circolo principalmente legata alle HDL;

essa promuove lo scambio e la redistribuzione degli esteri del colesterolo, dei trigliceridi e dei fosfolipidi fra le lipoproteine plasmatiche. Gli studi condotti con gli inibitori della CETP hanno evidenziato un sostanziale aumento dei valori di colesterolo HDL (circa 40% nei soggetti in monoterapia e circa 60% nei pazienti cui è stata co-somministrata atorvastatina) e decremento dei valori di colesterolo LDL (17% nei soggetti in terapia di associazione). La sperimentazione sull'uomo di torcetrapib, molecola appartenente a tale categoria di farmaci, è però stata precocemente interrotta a causa del riscontro di un aumento significativo di mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato, probabilmente a causa di un'azione ipertensivante del farmaco. Altri inibitori CETP successivamente sviluppati, come dalcetrapib e anacetrapib, non hanno mostrato gli stessi effetti avversi e sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione.

**Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano**

*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*

## BIBLIOGRAFIA

1. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and LP(A) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013; 34 (24): 1783-1789.
2. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, Yu RZ, Chuang E, Graham MJ, Crooke RM. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114 (16): 1729-1735.
3. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 148-156.
4. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (2): e000028.
5. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126 (20): 2408-2417.
6. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B, ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357 (21): 2109-2122.
7. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Determining the efficacy and tolerability investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (25): 2406-2415.
8. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-2099.