

AGONISTA RECETTORIALE DELL'ORMONE TIROIDEO RIDUCE ACCUMULO INTRA-EPATICO DI GRASSO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

In passato sono stati sviluppati e sperimentati analoghi dei recettori per gli ormoni tiroidei per le loro proprietà ipolipemizzanti, ma il loro sviluppo clinico è stato sospeso per effetti collaterali rilevanti.

Nel corso del 53° *International Liver Congress* dell'*European Association for the Study of the Liver*, tenutosi a Parigi nello scorso aprile, sono stati presentati i risultati di uno **studio di fase 2** multicentrico **randomizzato in doppio cieco**, nel quale pazienti con **steato-epatite non alcolica** (NASH) sono stati trattati con una piccola molecola agonista del recettore β dell'ormone tiroideo, attiva per via orale, altamente selettiva per il fegato e identificata con la sigla MGL-3196 (1).

Lo studio è stato condotto su **125 soggetti** con NASH confermata dalla biopsia (punteggio di attività NAS > 4, fibrosi F1-F3) e frazione di grasso epatico (FF) > 10%. I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere una volta al giorno per **36 settimane** placebo o MGL-3196 80 mg (con possibile aggiustamento \pm 20 mg a 4 settimane).

L'**end-point primario** (riduzione relativa di FF) è stato raggiunto, con riduzione significativa nei pazienti trattati con MGL-3196, sia relativa (-36.3% vs -9.6%) sia assoluta (-7.6% vs -2.4%) ($p < 0.0001$). Nei soggetti trattati con dosi elevate le percentuali di riduzione sono state, rispettivamente, del 42% e dell'8.8%. È stata registrata una riduzione di FF > 30% nel 60.3% del gruppo MGL-3196 (75% se trattati con dosi elevate) e nel 18.4% del gruppo placebo ($p < 0.0001$).

Il miglioramento della fibrosi con MGL-3196 è stato dimostrato dalla significativa riduzione (fino al 40%), dei livelli sierici di pro-peptide del collagene di tipo III e dei punteggi dell'ELF test (*Enhanced liver fibrosis*).

La MRI multi-parametrica ha evidenziato una riduzione della cardioproteina 1, una citochina correlata all'infiammazione e in grado di predire il NASH *Activity Score*, con significativo miglioramento (44%) nello stato infiammatorio del fegato.

L'analisi degli enzimi epatici ha evidenziato una significativa ($p < 0.01$) riduzione delle transaminasi (-16.1%) rispetto al valore medio basale, a conferma del miglioramento della NASH.

Nei pazienti trattati con MGL-3196 si è registrata una riduzione significativa dei livelli lipemici ($p < 0.0001$): LDL -12.9%, trigliceridi -30.1%, Lp(a) -37.5%. L'estensione dello studio a 12 settimane nei pazienti che hanno completato lo studio primario ha confermato una diminuzione di oltre il 20% nelle LDL, nei trigliceridi e nell'apolipoproteina B (particolarmente rilevante poiché l'aumentata concentrazione sierica di ApoB si correla maggiormente a rischio di coronaropatia rispetto ai soli livelli di LDL).

L'MGL-3196 si è dimostrato ben tollerato, con **eventi avversi** lievi (85%) o moderati (15%); quelli gravi ($n = 3$) non sono stati correlati al farmaco. Non è stata rilevata nessuna variazione di funzionalità tiroidea, frequenza cardiaca e segni vitali; al contrario, si è evidenziata una significativa riduzione della pressione arteriosa.

Questi risultati indicano che **MGL-3196 è in grado di ridurre la NASH e la fibrosi a essa associata, con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.**

Bibliografia

1. Harrison S, et al. MGL-3196, a selective thyroid hormone receptor-beta agonist significantly decreases hepatic fat in NASH patients at 12 weeks, the primary endpoint in a 36 week serial liver biopsy study. *International Liver Congress*, Paris 11-15/4 2018: abstract [GS-009](#).



Vincenzo Novizio (enzo.novizio@libero.it) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandifio@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre, Barbara Pirali, Agostino Specchio