

VOLANESORSEN MIGLIORA IL CONTROLLO GLICEMICO NEI PAZIENTI CON DMT2

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il volanesorsen è un farmaco sperimentale sviluppato per il trattamento di pazienti con alti livelli di trigliceridi (TG), che agisce inibendo la proteina apoC-III, prodotta dal fegato, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della concentrazione sierica dei TG. L'apoC-III è un componente delle VLDL (*very low density lipoprotein*) con diverse funzioni:

- inibizione della lipoprotein-lipasi e della lipasi epatica;
- inibizione della captazione epatica delle particelle ricche in TG;
- promozione dell'assemblaggio e secrezione delle particelle ricche in TG da parte degli epatociti in condizioni iperlipemiche.

Il volanesorsen è un oligonucleotide antisense, diretto contro l'mRNA codificante l'apoC-III. Bloccando il gene che codifica la proteina apoC-III, si riduce la concentrazione ematica di TG (1), evitando nei pazienti ipertrigliceridemicici l'esposizione al rischio di sviluppare diverse malattie cardiovascolari e altre complicazioni di carattere patologico, come le pancreatiti.

A fine luglio del 2015, la compagnia farmaceutica ISIS ha annunciato che la FDA degli Stati Uniti ha concesso la designazione di "farmaco orfano" a volanesorsen (ISIS-APOCIII Rx) per il trattamento di pazienti affetti dalla rara malattia genetica conosciuta col nome di sindrome da chilomicronemia familiare (FCS).

La FCS è una patologia principalmente causata da mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nello smaltimento dei chilomicroni, particelle responsabili del trasporto dei trigliceridi. Di conseguenza, i pazienti con FCS presentano alti livelli di trigliceridi, che comportano il rischio di pancreatiti potenzialmente letali e altre gravi malattie, come il diabete di tipo 2 (DMT2).

Sono stati appena pubblicati i risultati di uno **studio randomizzato, in doppio cieco**, controllato con *placebo*, condotto su 15 pazienti adulti affetti da DMT2 (HbA1c > 7.5%) e ipertrigliceridemia (TG compreso tra 200 e 500 mg/dL) (2). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 300 mg di volanesorsen o *placebo* per un totale di 15 dosi settimanali per via sottocutanea. L'insulino-sensibilità è stata misurata prima e dopo il trattamento, utilizzando la procedura del *clamp* euglicemico-iperinsulinemico.

Il trattamento con volanesorsen ha ridotto in maniera significativa rispetto al *placebo* i livelli di **apoC-III** (-88%, P = 0.02) e dei **TG** (-69%, P = 0.02) e aumentato quelli del colesterolo-HDL (+42%, P = 0.03). Queste variazioni si sono accompagnate a un **aumento del 57% dell'insulino-sensibilità** (P < 0.001). Una relazione piuttosto forte è stata trovata tra l'aumento dell'insulino-sensibilità e la soppressione dei livelli sia di apoC-III (r = -0.61, P = 0.03) che dei TG (r = -0.68, P = 0.01). Il miglioramento della sensibilità insulinica è stato sufficiente nel determinare, al termine del trattamento, sia una **riduzione dell'HbA1C** (-1.7%, P = 0.034) che della fruttosamina (-38.7 µmol/L, P = 0.045) nonché la persistenza di riduzione della HbA1c a 3 mesi dalla fine del trattamento (-0.44%, P = 0.025).

Dai risultati di questo studio emerge:

- efficacia del farmaco nel ridurre i livelli di TG;
- conseguente miglioramento della sensibilità insulinica.

Ulteriori studi sono necessari per valutare il farmaco nei pazienti diabetici, indipendentemente dal grado di scompenso glicemico e con ipertrigliceridemia meno grave, nonché i possibili effetti collaterali con l'uso a lungo termine.

Bibliografia

1. Gaudet D, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein c-iii in patients with hypertriglyceridemia. N Engl J Med [2015, 373: 438-47](#).
2. Digenio A, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. Diabetes Care [2016, DOI: 0.2337/dc16-0126](#).



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

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

Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Barbara Piralì, Agostino Specchio