

ANALOGHI DEGLI ORMONI TIROIDEI: MITO O REALTÀ?

Il *gold standard* per la terapia dell'ipotiroidismo, indipendentemente dalla sua causa, è la somministrazione della tiroxina (T₄) sintetica per os. Sono state considerate altre opzioni (tiroide essiccata) o molecole in aggiunta o in sostituzione della T₄ (ad esempio acido 3,5,3'-triiodotiroacetico o TRIAC, triiodotironina o T₃), ma non ci sono sufficienti evidenze per raccomandarne l'uso.

Un recente aggiornamento fa il punto sull'utilizzo di molecole strutturalmente simili agli ormoni tiroidei, che agiscono perciò come loro **analoghi**. L'**obiettivo** di queste molecole in fase di studio sarebbe:

- mimare gli effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico;
- ricercare una possibile applicazione nella terapia della NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*);
- evitare il rischio di tireotossicosi a livello cardiaco.

Semplificando, dall'analisi della distribuzione relativa dei sottotipi alfa e beta dei recettori nucleari degli ormoni tiroidei (TR α e TR β), è noto che essi sono responsabili, rispettivamente, dell'effetto cardiaco e metabolico. Sono stati quindi sviluppati e testati in diversi studi clinici composti contenenti **molecole TR β -selettive**, le più promettenti delle quali sono GC-1 (sobetirome), KB-2115 (eprotirome), MB07344 poi rinominato VK2809, e MGL-3196 (resmetirom).

Ognuno di questi composti si è rivelato in grado di ridurre il colesterolo LDL, ma uno studio di fase 3 con eprotirome è stato interrotto per aumento significativo degli enzimi epatici e per la segnalazione di effetti collaterali a livello cartilagineo negli animali. Di conseguenza, anche gli altri progetti di ricerca con questa finalità sono stati interrotti, anche per il contemporaneo e parallelo sviluppo di efficaci terapie ipolipemizzanti.

Sono stati recentemente riportati i risultati di due studi clinici sull'uso degli agonisti TR β per 12 settimane nell'**epatopatia non alcolica**:

- riduzione significativa del grasso epatico valutato con RM con resmetirom (-32.9% vs -10.4% con *placebo*, rispetto al basale) in 116 pazienti con diagnosi di NASH confermata alla biopsia, con riduzione dei marcatori tissutali infiammatori in un sottogruppo di pazienti;
- riduzione significativa del grasso epatico con VK2809 (-56.5-59.7% a due diversi dosaggi vs -8.9% con *placebo*, rispetto al basale) in 45 pazienti con diagnosi di NAFLD.

Dal momento che gli ormoni tiroidei favoriscono sia la differenziazione degli oligodendrociti che la sintesi della guaina mielinica, un altro campo di potenziale interesse per questa linea di ricerca è costituito da alcune **malattie del sistema nervoso centrale**. Ci sono risultati preliminari incoraggianti per resmetirom e VK2809, mentre sobetirome si è dimostrato efficace anche in modelli sperimentali di malattia demielinizzante. Un metabolita degli ormoni tiroidei (3-iodotironamina) ha dato risultati promettenti in modelli animali di danno neurologico indotto da β -amiloide, ma non sono disponibili dati clinici.

Infine, ci sono possibili applicazioni degli analoghi selettivi degli ormoni tiroidei anche nella **sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei**, sul modello dell'esperienza maturata con l'uso del TRIAC in questo specifico ambito terapeutico, e nella sindrome da **mutazione del trasportatore degli ormoni tiroidei MCT8**, molto rara e caratterizzata da un importante coinvolgimento neurologico.

In **conclusione**, quello degli analoghi selettivi degli ormoni tiroidei costituisce un filone di ricerca interessante e degno di attenzione, ma solo il futuro ci dirà la reale portata clinica di queste molecole.

Bibliografia

1. Zucchi R. Thyroid hormone analogues: an update. *Thyroid* [2020, DOI: 10.1089/thy.2020.0071](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0071).

