

Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 Receptor agonist

Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, Mai K, Blume-Peytavi U, Grüters A, Krude H.

N Engl J Med. 2016;375:240-6

RIASSUNTO

Patients with rare defects in the gene encoding proopiomelanocortin (POMC) have extreme early-onset obesity, hyperphagia, hypopigmentation, and hypocortisolism, resulting from the lack of the proopiomelanocortin-derived peptides melanocyte-stimulating hormone and corticotropin. In such patients, adrenal insufficiency must be treated with hydrocortisone early in life. No effective pharmacologic treatments have been available for the hyperphagia and obesity that characterize the condition. In this investigator-initiated, open-label study, two patients with proopiomelanocortin deficiency were treated with setmelanotide, a new melanocortin-4 receptor agonist. The patients had a sustainable reduction in hunger and substantial weight loss (51.0 kg after 42 weeks in Patient 1 and 20.5 kg after 12 weeks in Patient 2).

COMMENTO

Lo studio dei meccanismi centrali della regolazione della fame e del dispendio energetico e la ricerca di molecole capaci di agire su ciò è di cruciale importanza per la terapia farmacologica dell'obesità. A tal fine le obesità monogeniche e le terapie ad esse mirate offrono un'importante opportunità in termini di cura delle stesse ma anche dell'obesità essenziale.

Questo studio descrive l'efficacia di un nuovo agonista del recettore della melanocortina-4 (MC4R), la setmelanotide, in due casi di obesità genetica da mutazione del gene che codifica per la proopiomelanocortina (POMC). I pazienti affetti da questa condizione molto rara di obesità monogenica che è autosomica recessiva presentano un esordio precoce di obesità con severa iperfagia, cute chiara e capelli rossi, tutte condizioni determinate dalla carente azione del MSH, ed ipocortisolismo secondario al deficit di ACTH. Le due pazienti trattate con la setmelanotide erano entrambe giovani, 21 e 26 anni, presentavano una grave obesità (BMI: 49.8 e 54.1 Kg/m²) ed una severa iperfagia alla scala di Likert. Entrambe presentavano una ridotta qualità di vita, insulino-resistenza, iperleptinemia, ipocortisolismo ed una delle due una mancata progressione puberale con un deficit di FSH. Le due pazienti sono state trattate con la setmelanotide a dosi incrementali fino a raggiungere il dosaggio giornaliero di 1.5 mg sc. Il calo ponderale e la riduzione dell'iperfagia si sono osservati solo a partire dal dosaggio di 1.0 mg/die sc. Entrambe le pazienti sono state inizialmente trattate per 13 e 12 settimane con un calo ponderale medio di circa 2 Kg e 1.7 kg/settimana. Dopo l'interruzione, la paziente 1, in seguito a rabbia e depressione per il recupero ponderale di circa 5 Kg in 3 settimane di sospensione, ha ripristinato il trattamento fino a 42 settimane con un calo ponderale settimanale tra 1 e 2 Kg. Il calo ponderale è stato principalmente a carico della massa grassa. Si è osservata una riduzione dei livelli di leptina e dell'insulino-resistenza con mantenimento dello stato euglicemico. I livelli pressori e la frequenza cardiaca non sono aumentati durante il trattamento. Non si sono osservati eventi avversi maggiori. Secchezza delle fauci, lievi episodi di fatica, tristezza e senso di ripienezza sono stati gli effetti collaterali principali e transitori. La pubertà, invece, non è progredita.

Questi dati, seppur riferiti a due casi, in base alla rarità di tale patologia, destano notevole interesse, in particolare perché il setmelanotide non ha mostrato incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, diversamente da altri agonisti del MC4R precedentemente studiati.

La setmelotide è stata anche già utilizzata in circa 200 soggetti con obesità essenziale ed in 8 pazienti con mutazione in eterozigosi del MC4R con evidenza di calo ponderale e di sicurezza nel breve termine riguardo i livelli pressori e la frequenza cardiaca. Si aprono, pertanto, scenari di trattamento in tutte quelle condizioni in cui è alterato il sistema anoressante melanocortinico, ovvero oltre al deficit di POMC, anche il deficit di MC4R (che presenta una prevalenza di circa 1-3% nell'obesità con BMI > 30 Kg/m² e del 4% con BMI > 35 Kg/m²), il deficit del recettore della leptina o di PGSK1 e la sindrome di Prader Willi.

Sono sicuramente necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza cardiovascolare a lungo termine della setmelotide. È necessaria ulteriore cautela per generalizzare l'efficacia e la sicurezza di tale molecola, in particolare nell'obesità essenziale e nel deficit di MC4R, tenendo conto che tale agonista potrebbe agire anche sugli altri recettori del sistema melanocortinico.

*Flavia Prodam
Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale
Via Solaroli 17
28100 Novara
flavia.prodam@med.uniupo.it*