

PBC

Seladelpar determina riduzioni delle proteine sieriche associate alla gravità della PBC: analisi proteomica dallo studio pivotale RESPONSE

Michael Trauner et al
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

ⓧ Introduzione

- Seladelpar (SEL), un delpar di prima classe (agonista selettivo del PPAR-delta), è approvato come trattamento di seconda linea della PBC e ha mostrato efficacia nel migliorare colestasi e prurito nello studio pivotale di fase 3 RESPONSE, controllato con placebo (PBO).
- Sulla base di questi risultati clinici, l'obiettivo di questa analisi è valutare ulteriormente gli effetti di SEL sulle variazioni longitudinali delle proteine sieriche.

ⓧ Metodi

- Nello studio RESPONSE, 193 pazienti con PBC sono stati randomizzati 2:1 a ricevere SEL 10 mg oppure PBO per 12 mesi. I proteomi sierici sono stati profilati da 862 campioni provenienti da 180 pazienti al basale e ai mesi 1, 3, 6 e 12 utilizzando il test SomaScan 11k versione 5.0, che ha misurato 9852 proteine umane.
- I processi di normalizzazione dei dati, calibrazione e controllo qualità sono stati eseguiti secondo le istruzioni del produttore.
- Le correlazioni basali tra livelli proteici e parametri clinici sono state valutate mediante correlazione di Spearman. Le variazioni longitudinali sono state analizzate con modelli a effetti misti, stimando le variazioni corrette per PBO rispetto al basale in ciascun time point post-basale.

ⓧ Risultati

- Al mese 12, 71 proteine risultavano significativamente aumentate e 87 significativamente ridotte rispetto al basale nel braccio SEL, rispetto al braccio PBO (p-value corretto <0,05). Il trattamento con SEL ha determinato una riduzione di proteine note per essere associate a colestasi (NT5E, PIGR, STX2), condizioni pruriginose (FOLH1, IL-22, IL18R1), infiammazione (SAA1, MIF, IL1RL1) e fibrosi (WNT5A, FBLN5, THY1).
- Il trattamento con SEL ha inoltre aumentato target canonici del PPAR-delta coinvolti nel miglioramento del metabolismo lipidico (ACADVL, APOA1, FGF21).
- In particolare, 60 proteine ridotte con SEL mostravano correlazioni ($r > 0,3$, p-value corretto <0,05) con marker di colestasi (ALP, GGT, acidi biliari totali), prurito (IL-31, ATX, punteggi clinici del prurito) e fibrosi (stiffness epatica, punteggio ELF) al basale.

ⓧ Conclusione

- Il trattamento con SEL ha determinato modifiche rapide, sostenute e significative del proteoma sierico nel tempo. SEL ha portato a riduzioni delle proteine associate a colestasi, prurito, infiammazione e fibrosi, coerentemente con i miglioramenti biochimici e sintomatici clinici osservati nei pazienti trattati.
- L'analisi SomaScan ha identificato potenziali nuovi biomarcatori correlati alla gravità della PBC e marker indicativi dell'attivazione della via PPAR-delta, che richiederanno ulteriori validazioni.