

## **Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di ACT017, un agente antiplastrinico FAB (fragments antigen-binding) contro la glicoproteina VI (GPVI)**

*Fonte:*

*Voors-Pette C. et al. Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT017, an Antiplatelet GPVI (Glycoprotein VI) Fab. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 May;39(5):956-964*

ACT017 è un nuovo derivato anticorpale terapeutico, primo del genere, contro la glicoproteina VI (GPVI) piastrinica. L'interferenza con l'attività di questa glicoproteina ha già dimostrato di avere effetti antiplastrinici molto potenti e selettivi. Pertanto, Voors-Pette C. e colleghi hanno condotto questo primo studio umano di fase 1, randomizzato e controllato con placebo, per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di questo nuovo agente antiplastrinico in soggetti sani.

Sei coorti di 8 soggetti sani di entrambi i sessi hanno ricevuto dosi singole crescenti di ACT017 (n = 6) o placebo (n = 2) come infusione endovenosa della durata di 6 ore, con ¼ della dose totale somministrata entro 15 minuti e il resto della dose somministrato entro 5 ore e 45 minuti. Le 6 dosi investigate andavano da 62,5 a 2000 mg. Tutte le dosi di ACT017 sono state ben tollerate e non si sono verificati eventi avversi gravi durante lo studio. Nessuno dei soggetti ha riportato una reazione al sito di infusione. Il tempo di sanguinamento dei campioni prelevati non è stato influenzato in modo clinicamente significativo da nessuna delle dosi di ACT017.

Le concentrazioni plasmatiche, determinate mediante spettrometria di massa in fase liquida con cromatografia-tandem, aumentavano linearmente con la dose ricevuta, così come lo erano i valori stabiliti di farmacocinetica. Non sono state osservate variazioni nella conta piastrinica, nell'espressione della GPVI piastrinica valutata mediante citometria a flusso o nei livelli plasmatici di GPVI solubile valutati mediante ELISA. Al contrario, la somministrazione di ACT017 ha inibito l'aggregazione piastrinica indotta da collagene, misurata mediante aggregometria a trasmissione di luce sul plasma ricco di piastrine. L'entità e la durata dell'effetto si sono dimostrati essere dose-dipendenti. In conclusione, il nuovo agente antiaggregante ACT017 ha dimostrato di possedere proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche assai prevedibili, nonché profili di sicurezza e tollerabilità favorevoli, tali da giustificare l'ulteriore sviluppo clinico. Se confermati, l'uso di questo nuovo agente aprirebbe nuove prospettive terapeutiche nel contesto delle malattie cardiovascolari per la presenza di un effetto antiplastrinico in assenza potenziale di aumento del sanguinamento.