

Nové technologie ve vývoji hypolipidemik. Inclisiran (LEQVIO®)

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie LF UK v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň

Vývoj hypolipidemik se v posledních 30 letech velmi rozvíjel. Statiny zůstávají léky první volby v léčbě dyslipidemií. Inhibitory enzymu PCSK9 v kombinaci s perorálními hypolipidemiky představují velmi účinnou terapii a následně lepší prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). K novým technologiím ve vývoji hypolipidemik patří antisense terapie založená na oligonukleotidech, které inhibují translaci některých proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipidů. Inclisiran je malá interferující RNA, která tlumí procesem RNA interference syntézu PCSK9 enzymu v jaterních buňkách. Aplikuje se subkutánně 2× ročně a je velkou nadějí na zlepšení léčby i prevence ASKVO.

Klíčová slova: statiny, antisense terapie, inclisiran, RNA interference, léčba dyslipidemií.

New technology in the hypolipidemic drugs development. Inclisiran (LEQVIO)

The development of lipid modifying drugs was expanding during the past 30 years. Statins stay to be the first choice drugs in dyslipidemia treatment. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin– kexin type 9 (PCSK9) enzyme in combination with statin and/or ezetimibe represent very effective therapy and better atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevention. Antisense therapy based on oligonucleotides belongs to the new technology drugs. This therapy inhibits translation of some proteins important for the production of atherogenic lipid particles. Inclisiran is a small interfering RNA that suppresses translation of PCSK9 in the liver cells. It is applied subcutaneously twice a year and it represents a big chance for the improvement of ASCVD treatment and prevention.

Key words: statins, antisense therapy, inclisiran, RNA interference, dyslipidemia therapy.

Úvod

V posledních 30 letech se velmi rozvinula léčba dyslipidemie. Především léčba statiny přinesla obrovský pokrok v léčbě i prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Kombinace hypolipidemik (zejména statin + ezetimib nebo statin + fenofibrát) byl další důležitý krok, který vedl k vyšší účinnosti v redukci LDL-cholesterolu, ale i k ovlivnění dalších aterogenních lipidových částic. I když jsou k dispozici fixní kombinace zmíněných perorálních hypolipidemik, jsou bohužel málo využívány v běžné klinické praxi. V současné prevenci ASKVO se primárně doporučuje velká redukce hladin LDL-cholesterolu (alespoň o 50 % výchozí hodnoty) a dosažení velmi nízkých cílových hodnot podle celkového kardiovaskulárního rizika: u velmi vysokého rizika LDL-cholesterol pod 1,4 mmol/l a u vysokého rizika pod 1,8 mmol/l.

Vzhledem k nedostatečné adherenci k perorální hypolipidemické léčbě ze strany pacientů a určité inercii k vyšším dávkám statinů ze strany lékařů je dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu velkým problémem.

Další významný předěl v léčbě hypolipidemiky a nadějí na dosažení cílových hodnot cholesterolu přinesly inhibitory (monoklonální protilátky) enzymu proproteinové konvertázy subtilisin – kexinu 9 (PCSK9), které jsou vhodné opět do kombinace se statiny, event. jinými hypolipidemiky, a které se aplikují 1 až 2× měsíčně subkutánně. Jejich indikace je však omezena úhradovými vyhláškami i tím, že se jedná o centrovou léčbu. Ve vývoji léčiv se začala využívat nanotechnologie (např. u fenofibrátu) a také ovlivnění vlastních biologických pochodů na molekulárně genetické úrovni, a těmi jsou antisense terapie a umlčování genů procesem RNA interference.

INZERCE NOVARTIS

Antisense terapie

V léčbě dyslipidemií se objevila tzv. antisense terapie založená na inhibici translace proteinů neboli na zabránění syntézy proteinů podle genové informace nesené na messenger RNA (mRNA viz dále) důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Do organismu se vpraví uměle připravené oligonukleotidy komplementární k určitým úsekům přirozeně se vyskytující mRNA která vznikla transkripcí genové informace pro určitý protein z DNA v jádře buňky, např. pro apolipoprotein B. Uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází přiřadí na přirozenou mRNA, a zabrání translaci vybraného proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několika týdenních intervalech (1). První reprezentant antisense terapie je mipomersen, který snižuje produkci apolipoproteinu B a je vhodný u homozygotní familiární hypercholesterolemie (FH) (2). Antisense terapie zaměřená proti apoproteinu CIII, volanesorsen, blokuje funkci lipoproteinové lipázy, zlepšuje clearance aterogenních na triglyceridy bohatých remnantních částic, a tím vede k významnému poklesu koncentrace TG i k modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Je indikován u pacientů s velmi vzácnou familiární chylomikronemií, u nichž snižuje koncentraci TG v průměru o 75 % (3). Ve výzkumném procesu klinického zkoušení jsou antisense léky blokující translaci lipoproteinu (a) – Olpasiran.

Proces RNA interference

Nejnovější princip léčby, která také zabrání translaci určitého proteinu, je založen na využití přirozeného buněčného procesu, procesu RNA interference. Interference RNA je také post-transkripční proces, při kterém interferují (párují se) nekódující molekuly malé RNA tzv. small interference RNA (siRNA) s cílovými úseky mRNA, což má za následek zabránění genové exprese těchto mRNA. Jedná se o „umlcování genů“ odpovědných za produkci určitého proteinu prostřednictvím komplexu RISC (RNA Induced Silencing Complex) neboli tlumícího komplexu, jehož základ tvoří ribonukleotid s napojenou siRNA. Tyto siRNA si buňky umí vytvořit samy v rámci různých regulací v expresi genů. Mohou být však aplikovány injekčně do organismu jako léčivo, a tak ovlivnit expresi některých proteinů. Inclisiran je dvouřetězová uměle připravená siRNA, která byla modifikována tak, aby byla vychytávána pouze jaterními buňkami. Jedno vlákno této siRNA je navádějící a jedno cestovní. Cestovní vlákno se uvolní při navázání siRNA na RISC komplex v cytoplasmě jaterní buňky. Na navádějící vlákno siRNA se naváže mRNA (tedy genová informace pro syntézu PCSK9, která vznikla transkripcí z DNA v jádře jaterní buňky). Komplex RISC degraduje mRNA, a tak utlumí translaci enzymu PCSK9; enzym PCSK9 tedy není syntetizován.

LITERATURA

1. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(9):1011-1025.
2. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen. A Safe and Effective Antisense Therapy Adjunct to Statins in Patients with Hypercholesterolemia. *Cardiol Rev.* 2012;20(2):90-95.
3. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc).* 2018;54(12):721-735.

Nižší koncentrace PCSK9 enzymu vede na povrchu jaterních buněk k většímu počtu LDL receptorů, které vychytávají více LDL částic, a tím významně klesá koncentrace cholesterolu v krvi (4).

Princip této léčby se vyvíjel více než 20 let. Proces vývoje siRNA léků byl nesmírně náročný a jeho cílem bylo překonat celou řadu překážek. Inclisiran tlumí procesem RNA interference syntézu PCSK9 enzymu. Bylo však třeba modifikovat tuto siRNA molekulu, aby byla aktivní, stabilní a také specifická. Bylo třeba zabránit dalším jejím možným účinkům (tzv. off-target účinkům). Chemické modifikace siRNA zajistily tyto vlastnosti. Např. specifita siRNA pro jaterní buňky byla zajištěna připojením konjugátu s N-acetylgalaktosaminem, který zajišťuje připojení siRNA na receptor na povrchu hepatocytu.

Inclisiran prošel klinickým výzkumným programem ORION a na základě jeho výsledků byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) a byl zaregistrován pod obchodním názvem LEQVIO®. První 2 dávky Leqvii se aplikují v tříměsíčním intervalu, další dávky pak v šestiměsíčních intervalech; 284 mg inclisiranu v roztoku se aplikuje subkutánně z předpřipravených injekčních stříkaček. Klinické studie ORION 9, 10 a 11 sledovaly účinnost a bezpečnost používání inclisiranu u dospělých pacientů s heterozygotní FH (ORION 9, n = 482) i u pacientů v sekundární a primární prevenci ASKVO ve velmi vysokém KV riziku (ORION 10: n = 1 561 a ORION 11: n = 1 617 pacientů) (5, 6). Studie sledující morbiditu a mortalitu pacientů léčených inclisiranem je v běhu (ORION 4) a výsledky se očekávají v r. 2024.

Pokud by byla léčba inclisiranem volně dostupná pro všechny pacienty, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-cholesterolu při stávající léčbě, byla by tato terapie jistě velkým přínosem jak ve zlepšení léčby dyslipidemií, tak v prevenci ASKVO. Záleží samozřejmě na úhradových podmínkách zdravotních pojišťoven. Aplikace inclisiranu 2x ročně by zajistila stoprocentní adherenci a perzistenci k léčbě, neboť by se tento lék mohl aplikovat v ordinaci indikujícího lékaře během pravidelných kontrol pacienta.

Závěr

Vývoj hypolipidemik udělal obrovský pokrok. Technologie výroby léčiv se mění velkou rychlostí. Léky budou mít stále delší a delší dávkovací intervaly, budou ovlivňovat biologické procesy buněk, a to pouze těch orgánů, které to budou potřebovat. Inclisiran je prvním takovým moderním lékem. Za využití stávajících buněčných procesů vstoupí do procesu regulace exprese genů a utlumí syntézu enzymu PCSK9, jejímž následkem je redukce cholesterolu. Jeho účinnost i bezpečnost je vysoká, jak vyplývá z výzkumného projektu ORION. Je velmi pravděpodobné, že pozitivně ovlivní i nemocnost a úmrtnost na ASKVO.

4. Henney NC, Banach M et al. RNA silencing in the management of dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports* 2021;23:69.
5. Raal FJ, Kallend D, Ray KK. [ORION-9 Investigators]. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382(16):1520-1530.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.