

Biologická léčba dyslipidemií

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Léčba dyslipidemie představuje velmi dynamicky rostoucí segment farmakoterapie včetně výroby biologických prostředků. Ty dnes cíleně míří na různé proteiny, které se podílejí na syntéze, transportu nebo metabolismu lipoproteinů. Sdělení podává přehled o současných možnostech biologické léčby dyslipidemií a o léčivých prostředcích, které mají potenciál rozšířit její spektrum v nejbližší době.

Klíčová slova: PCSK9-inhibitory, inclisiran, evinacumab, volanesorsen, APO(a)-L_{Rx}, mipomersen.

Biologic therapy for dyslipidemia

Dyslipidemia treatment represents a very dynamically growing segment of pharmacotherapy, including a production of biological agents. Nowadays, they are targeting at various proteins that are involved in the synthesis, transport, or metabolism of lipoproteins. This review provides a statement of current options for the biological treatment of dyslipidemias and for other products that have the potential to broaden its spectrum in the near future.

Key words: PCSK9-inhibitors, inclisiran, evinacumab, volanesorsen, APO(a)-L_{Rx}, mipomersen.

Úvod

Za biologickou léčbu v širším smyslu slova se považuje jakákoliv terapie, která využívá přirozené schopnosti organismu vybudovat obranný systém k potlačení nemoci nebo potenciálu ochránit ho před nežádoucími účinky jiných látek. Zahrnuje klinické využití preparátů odvozených nebo syntetizovaných z biologického materiálu, které velmi cíleně míří na různé struktury (buněčné receptory, enzymy, transportní proteiny, cytokiny, nukleové kyseliny atd.), jež hrají klíčovou roli v patogenezi daných chorob. Díky svému specifickému působení bývá biologická léčba velmi účinná, spojená s minimem nežádoucích účinků. Výhodou mohou být také některé její další vlastnosti, např. v řadě případů lze významně prodloužit dávkovací interval či využít alternativního způsobu aplikace.

V léčbě dyslipidemií se nejčastěji využívá terapie pomocí monoklonálních protilátek, anti-sense oligonukleotidů a interferujících ribonukleových kyselin (iRNA) (1, 2). Cílovými strukturami jsou pak proteiny (nebo jejich messengerové ribonukleové kyseliny (mRNA)), které se podílejí na syntéze, transportu, nebo metabolismu lipoproteinů. Mezi perspektivní technologie patří i tzv. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – Cas9 technika genového inženýrství, která přímo v deoxyribonukleové kyselině (DNA) umožní

odstranit stávající geny a/nebo přidat nové geny pomocí nukleázy Cas9 a syntetické vodící ribonukleové kyseliny (gRNA). Genomická editace potom vede k nevratným změnám genomu. CRISPR-Cas9 metody se u dyslipidemií již začínají testovat na zvířecích modelech (2).

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky se vážou na cílový protein a svým navázaním jej inaktivují. V léčbě dyslipidemií se zatím využívají monoklonální protilátky zaměřené proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a angiotensin-like proteinu 3 (ANGPTL3).

Monoklonální protilátky proti PCSK9

Monoklonální protilátky proti PCSK9 se staly již běžnou součástí léčby hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidemie. Jejich podávání vede ke snížení cirkulující hladiny PCSK9, což je provázeno zvýšenou recyklací LDL receptorů na povrchu buněčné membrány. Díky tomu se akceleruje clearance apolipoprotein-B (apo-B) obsahujících lipoproteinů (zejména LDL částic) a klesá jejich plazmatická koncentrace. PCSK9 inhibitory v průměru snižují hladinu celkového cholesterolu o 25–40%, LDL-cholesterolu (LDL-C) o 50–65%, triglyceridů (TG) o 8–20% a zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu (HDL-C) o 5–9% (3, 4). Jako jedny z mála