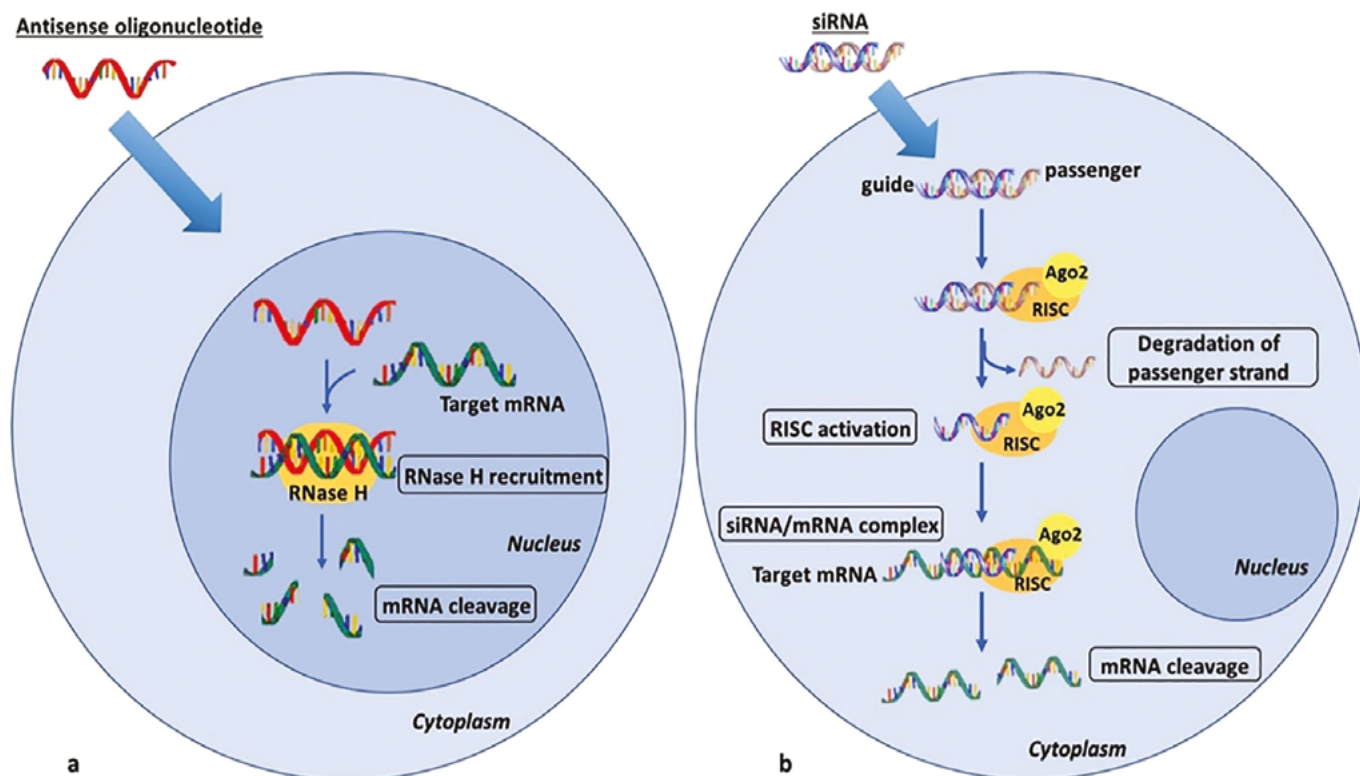


**Obr. 1.** Mechanismus působení anti-sense oligonukleotidů a malých interferujících ribonukleových kyselin (převzato z publikace Macchi C, Sirtori CR, Corsini A et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. Pharmacol Res 2019; 150: 104413 (28))



mRNA = messengerová ribonukleová kyselina, RNase = endonukleáza štěpící ribonukleovou kyselinu, siRNA = malá interferující ribonukleová kyselina, RISC = RNA-induced silencing complex, Ago 2 = Argonaute 2 protein

i siRNA do jaterních buněk akcelarovat. Využívá se jejich konjugace s N-acetyl-galaktosaminem, který urychluje transport do jater pomocí vazby s asialoglykoproteinovým receptorem hepatocytů. Další možnost spočívá v jejich konjugaci s mastnými kyselinami nebo cholesterolem, následně s využitím vstupu pomocí LDL-receptoru (2, 28). Podobně jako u monoklonálních protilátek mohou být cílovými proteiny těchto léků PCSK9 i ANGPTL3. Navíc se testují preparáty, které inhibují produkci apolipoproteinu-CIII (apo-CIII) a lipoprotein(a) – Lp(a). Historicky lze zmínit také mipomersen, což je jeden z prvních ASO redukcí syntézu apo-B. Přehled preparátů udává tabulka 1. Podrobněji se budeme věnovat těm, jejichž zavedení na trh se dá v blízké době očekávat.

### Inclisiran

Inclisiran je představitelem siRNA, který inhibuje syntézu PCSK9 v játrech. Má tedy potenciál redukovat hlavně LDL-C, podobně jako

výše zmíněné monoklonální protilátky. Jeho velká výhoda spočívá v dlouhých intervalech mezi podáním účinné látky. Po první subkutánní aplikaci následuje druhá za 3 měsíce a další se pak podávají každých 6 měsíců (29). Inclisiran byl mimo jiné testován v rozsáhlém klinickém programu ORION, jehož některé části nadále pokračují.

Ve studii ORION-1 byly zkoušeny různé dávky inclisiranu u hypercholesterolemických pacientů s vysokým KV rizikem, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu. Největší pokles LDL-C byl pozorován po podávání dvou dávek 300 mg inclisiranu v odstupu 90 dní. Za 180 dní od první aplikace došlo k 53% redukci LDL-C, což je podobné snížení, jako pozorujeme u monoklonálních protilátek proti PCSK9. Signifikantní pokles LDL-C byl nadále patrný i po 240 dnech léčby. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly myalgie, bolesti hlavy, únava, nasofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto příhod se významně nelišil mezi terapií

**Tab. 1.** Přehled látek využívajících interferenci s mRNA

Malé interferující RNA (siRNA)		Anti-sense oligonukleotidy (ASO)	
cílový protein	testované látky	cílový protein	testované látky
PCSK9	inclisiran		
ANGPTL3	ARO-ANG3	ANGPTL3	ANGPTL3-L <sub>Rx</sub>
apo-CIII	ARO-APOC3	apo-CIII	volanesorsen APOCIII-L <sub>Rx</sub>
		Lp(a)	APO(a) <sub>Rx</sub> APO(a)-L <sub>Rx</sub>
		apo-B	mipomersen

PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9, ANGPTL3 (ANG3) = angiopoietin-like protein 3, apo-CIII (APOC3) = apolipoprotein-CIII, Lp(a) = lipoprotein(a), APO(a) = apolipoprotein(a), apo-B = apolipoprotein-B