

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 Leqvia 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.