

Профилактика и медикаментозное лечение атеросклеротических заболеваний сосудов - важные события после XVIII Конгресса

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины ФМБА РФ*

27/04/2012 (с дополнениями)

PCSK9 - новый объект воздействия в лечении гиперхолестеринемий

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 – субтилизиноподобная/кексин типа 9 конвертаза пропротеина) – секретируемая протеаза, опосредующая деградацию рецептора к липопротеинам низкой плотности.

PCSK9 is a secreted protease that mediates degradation of the LDL receptor.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs H H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res 2009; 50: S172

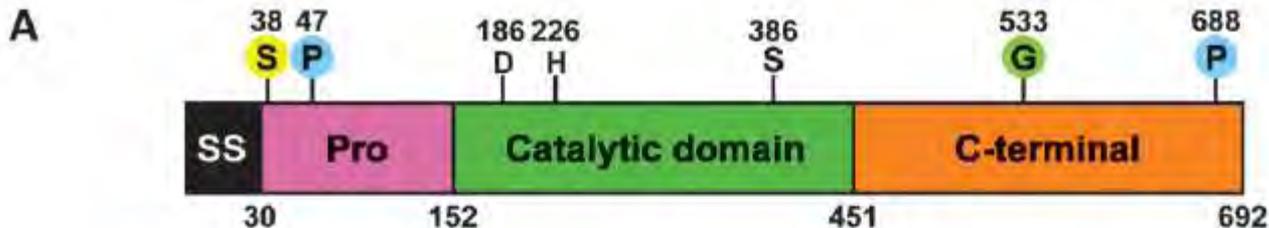
PCSK9 секретируется в плазму печенью и связывается с подобной эпидермальном фактору роста (EGF) последовательностью внутри внеклеточного домена рецептора ЛНП. После интернализации связывание PCSK9 с рецептором ЛНП усиливается, не позволяя рецепторам ЛНП рециркулировать на поверхность клетки и приводя к их разрушению внутри клеток.

Чрезмерная экспрессия PCSK9 у трансгенных мышей или инфузия рекомбинантного PCSK9 мышам снижает уровень рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, приводя к гиперхолестеринемии.

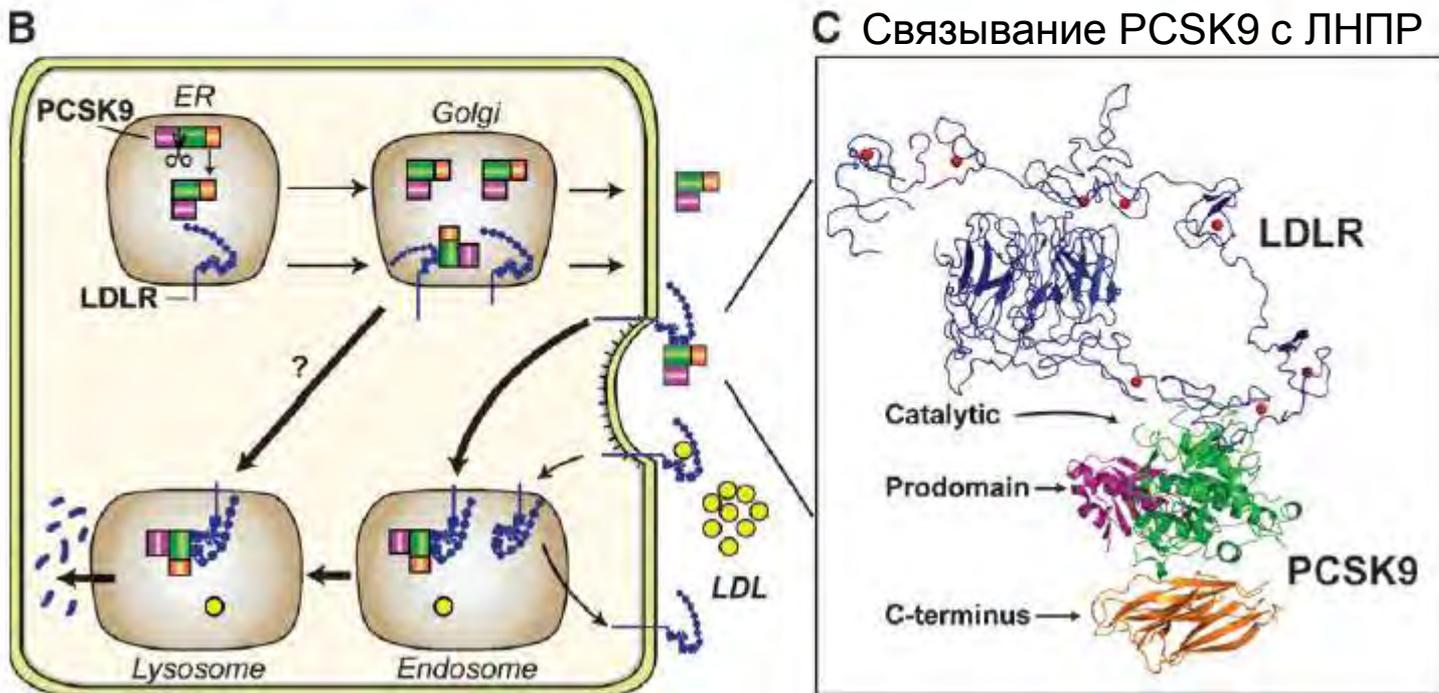
PCSK9 is secreted into the plasma by the liver and binds to an epidermal growth factor (EGF)-like repeat within the extracellular domain of the LDL receptor. After internalization, the binding of PCSK9 to the LDL receptor strengthens, preventing LDL receptors from recycling to the cell surface and leading to their destruction inside cells. Overexpression of PCSK9 in transgenic mice or infusions of recombinant PCSK9 into mice lowers LDL receptor levels on the surface of hepatocytes, leading to hypercholesterolemia.

Young SG, Fong LG. Lowering Plasma Cholesterol by Raising LDL Receptors - Revisited. NEJM 2012; 366;12

Деградация рецептора к ЛНП (ЛНПР - LDLR), обусловленная PCSK9 (*PCSK9-mediated degradation of the LDLR*).



Horton JD et al.
J. Lipid Res 2009;
 50: S172



Потенциальные
 точки
 приложения
 действия
 PCSK9

Аутокаталитическое расщепление PCSK9 в эндотелиальном ретикулуме (ER). Продомен (фиолетовый) остаётся связанным с каталитическим фрагментом (зелёный). Этот комплекс секретируется в плазму. Секретированный PCSK9 на поверхности клетки связывает ЛНП-рецептор. Комплекс ЛНПР/PCSK9 входит в клетку с помощью протеина адаптора (ЛНППА) (не показан). PCSK9 направляет ЛНПР в лизосомы для разрушения.

«Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against CHD»
**«Варианты последовательностей в PCSK9,
низкие ЛНП, и защита от коронарной болезни сердца».**

... примерно 2% чёрных имеют одну из двух нонсенсе-мутаций ... в гене сериновой протеазы PCSK9 – пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9. Эти 2 мутации ассоциируются со снижением среднего уровня ХСЛНП на 40%.

... approximately 2 percent of black subjects have one of two nonsense mutations (426C→G, encoding Y142X [replacement of the tyrosine at position 142 with a stop codon], and 2037C→A, encoding C679X [replacement of the cysteine at position 679 with a stop codon]) in PCSK9, the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease gene. These two nonsense mutations are associated with a 40 percent reduction in mean LDL cholesterol.

Идентифицированы вариации последовательностей в PCSK9 которые более обычны у белых (распространённость 3.2%)
... которые ассоциируются со снижением ХСЛНП плазмы на 21%

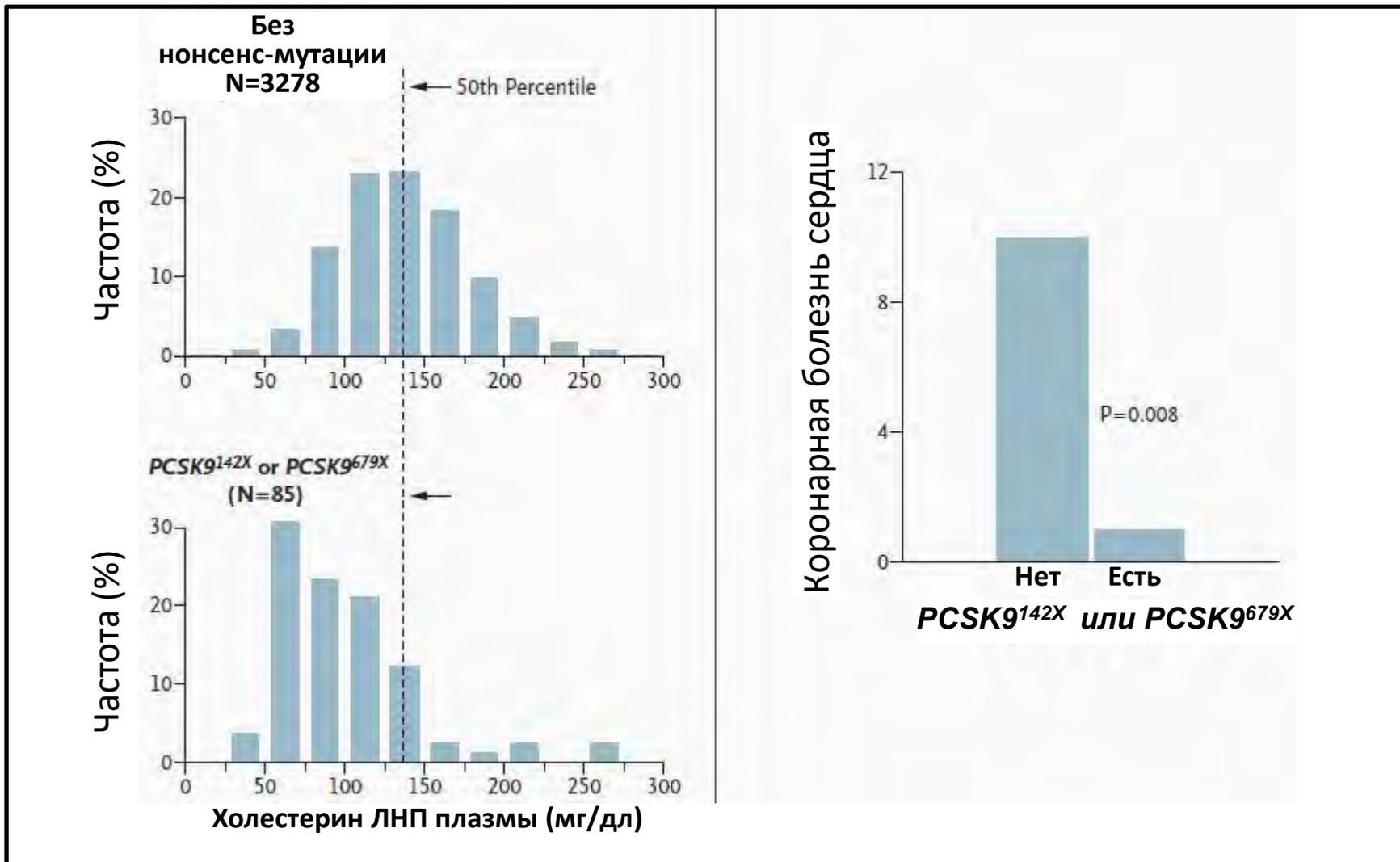
We also identified a PCSK9 sequence variation (137G→T, encoding R46L [replacement of the arginine at position 46 with leucine]) that is more common among white subjects (prevalence, 3.2 percent).

... that is associated with a 21 percent decrease in plasma LDL cholesterol levels.

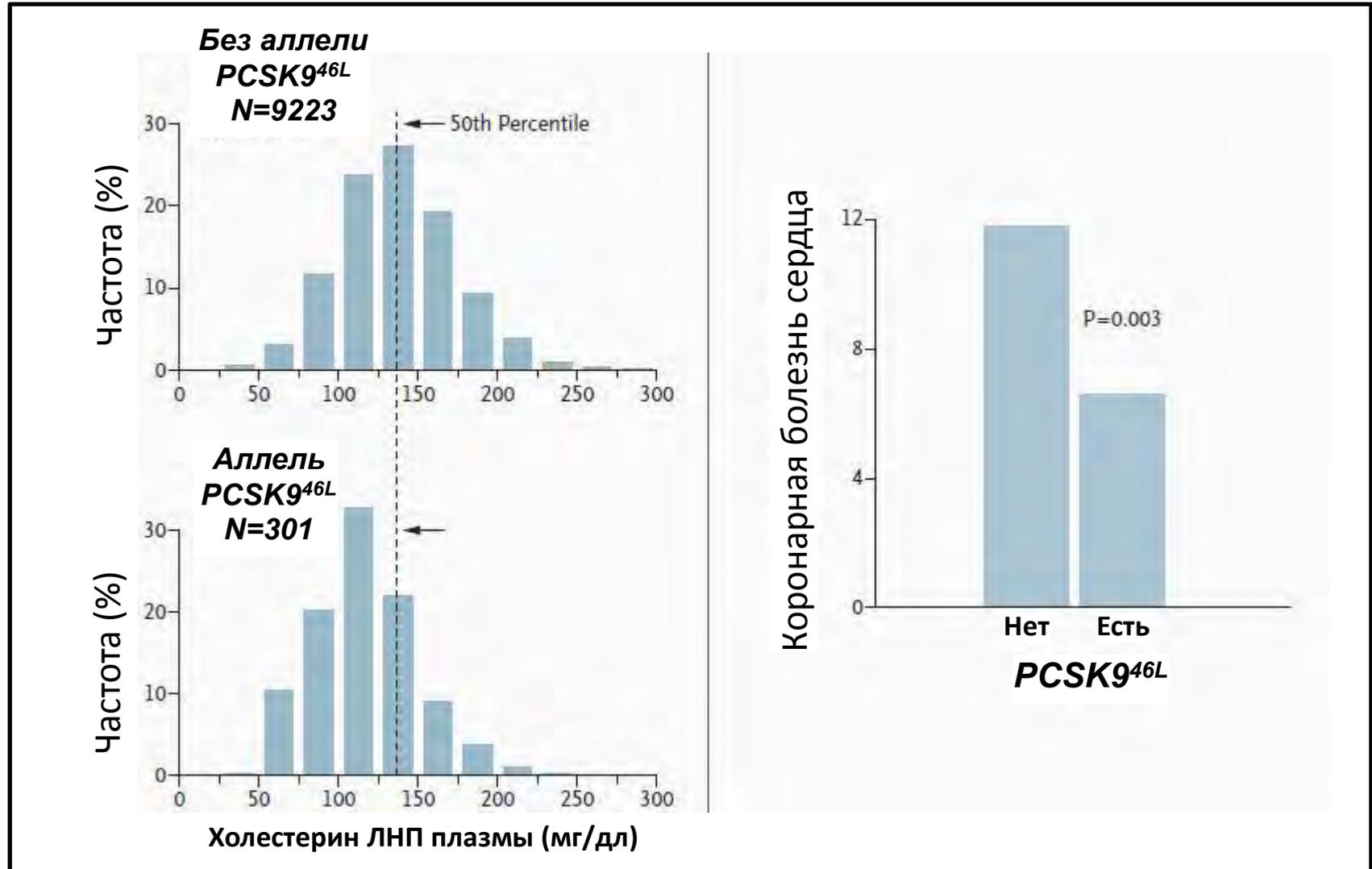
«Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against CHD»
**«Варианты последовательностей в PCSK9,
низкие ЛНП и защита от коронарной болезни сердца».**

Частота возникновения КБС (ИМ, фатальная КБС, коронарная реваскуляризация) на протяжении 15-ти лет в исследовании Риск Атеросклероза в Коммунальных Образованиях (ARIC) в зависимости от наличия или отсутствия вариантов последовательностей в гене серинпротеазы конвертазы пропротеина субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9), которые ассоциируются со сниженными уровнями ХСЛНП
в плазме крови.

Распределение ХСЛНП плазмы и частота возникновения КБС среди чёрных в зависимости от наличия или отсутствия аллелей *PCSK9*^{142X} или *PCSK9*^{679X}



Распределение ХСЛНП плазмы и частота возникновения КБС среди белых в зависимости от наличия или отсутствия аллели *PCSK9*^{46L}



Заключение статьи J.C.Cohen и соавт.
«Sequence Variations in PCSK9,
Low LDL, and Protection Coronary Heart Disease»
**«Варианты последовательностей в PCSK9,
низкие ЛНП и защита от коронарной болезни сердца».**

Наблюдения над генетически модифицированными мышами предполагают, что ингибирование активности PCSK9 усилит снижающее ЛНП действие статинов.

Эти данные вместе с результатами настоящего исследования, делают PCSK9 привлекательной новой целью терапии, снижающей ЛНП

Observations in genetically modified mice suggest that inhibition of PCSK9 activity would enhance the LDL-lowering effects of statins. These findings, together with the results of the current study, make PCSK9 an attractive new target for LDL-lowering therapy.

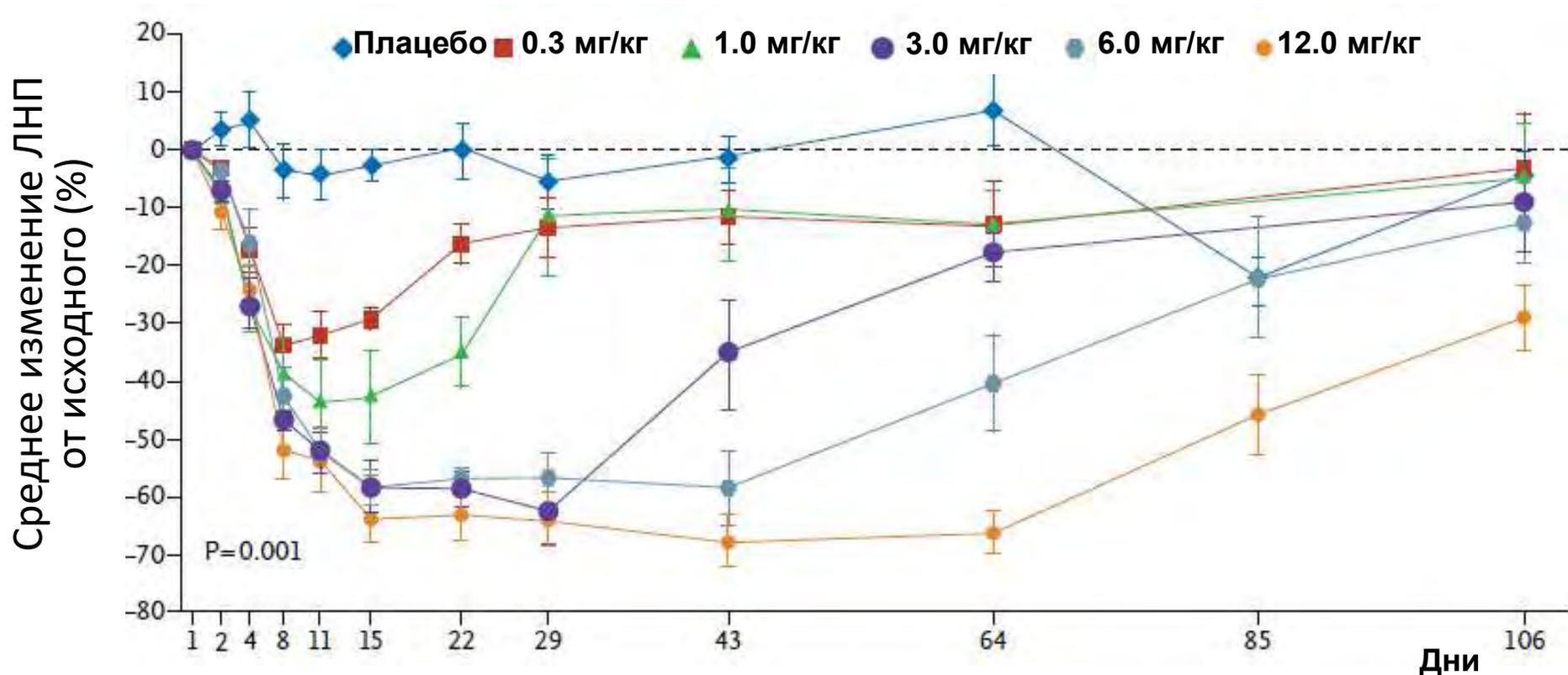
Cohen JC et al. N Engl J Med 2006;354:1264-72.

Влияние REGN727 - моноклонального антитела к PCSK9 на холестерин ЛНП

- Два рандомизированных исследования у здоровых волонтеров. Сравнение с плацебо восходящих доз REGN727, вводимого или внутривенно (40 человек) или подкожно (32 чел).
- Рандомизированное плацебо контролируемое испытание множественных доз
 - у взрослых с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин (21 чел),
 - с несемейной гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин (30 чел), (исходный холестерин ЛНП >100 мг/дл [2.6 ммоль/л]),
 - или только модифицированную диету (10 человек) (исходный холестерин ЛНП >130 мг/дл [3.4 ммоль/л]).
- REGN727 в дозах 50, 100, или 150 мг вводили подкожно в дни 1, 29, 43.
- Первичным исходом для всех исследований было возникновение нежелательных явлений. Основным вторичным исходом было влияние REGN727 на липидный профиль.

Моноклональное антитело к PCSK9 (REGN727)

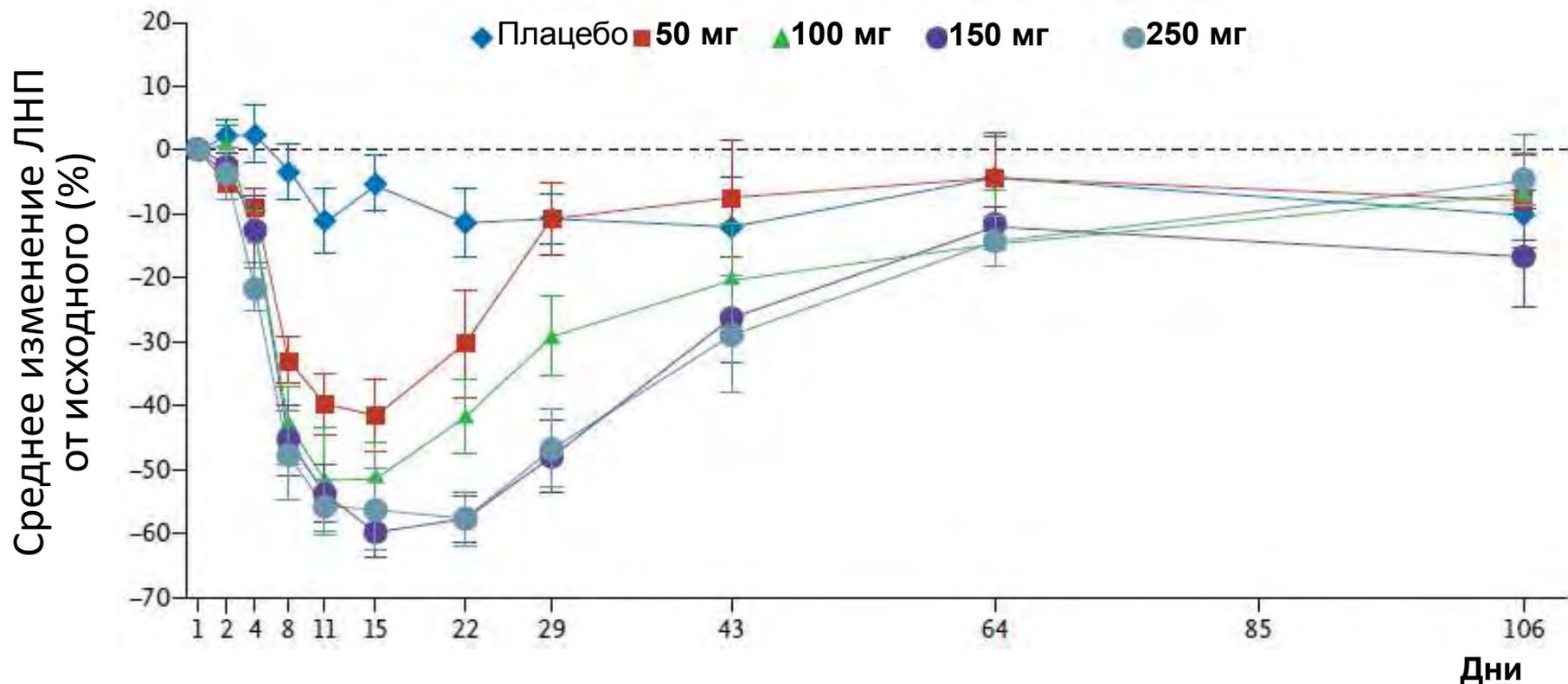
Изменения ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у здоровых добровольцев. *Внутривенное введение.*



Stein EA et al. NEJM 2012; 366 (march 22): 1108

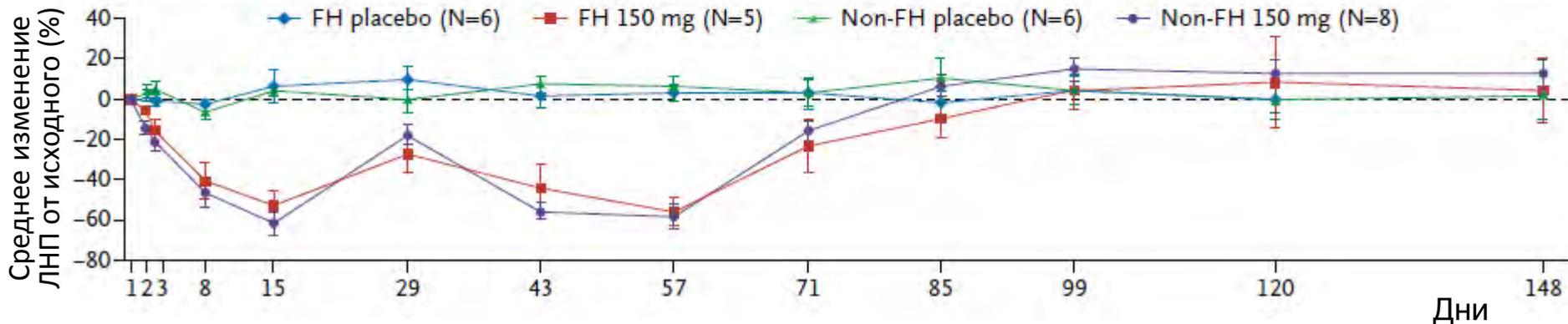
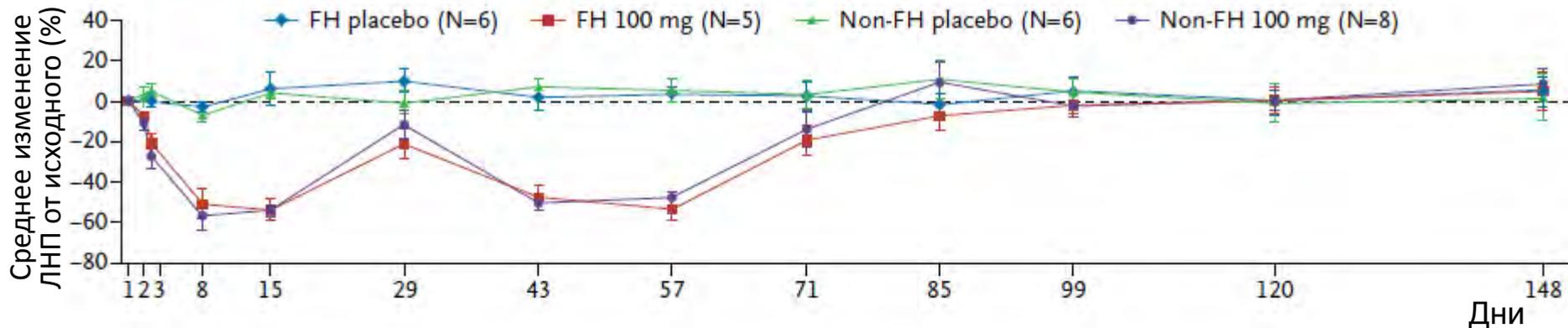
Моноклональное антитело к PCSK9 (REGN727)

Изменения ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у здоровых добровольцев. Подкожное введение.

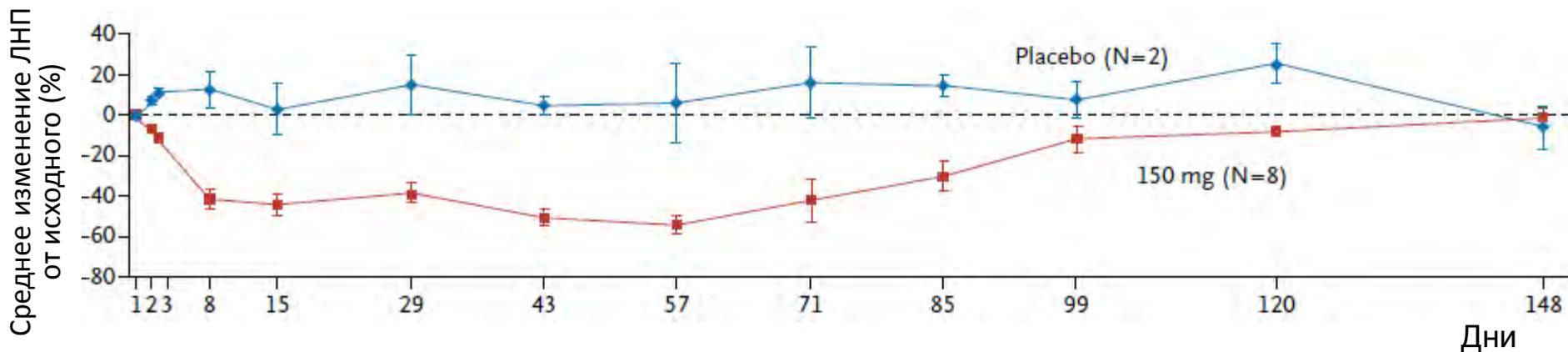


Stein EA et al. NEJM 2012; 366 (march 22): 1108

Моноклональное антитело к PCSK9. Изменения ХС ЛНП у больных семейной гиперхолестеринемией и без неё при подкожном введении с аторвастатином



Моноклональное антитело к PCSK9 (REGN727). Изменения ХС ЛНП при подкожном введении без аторвастатина



Комментарий к исследованиям 1 фазы влияния моноклонального антитела к PCSK9 (REGN727) на холестерин ЛНП

Это означает, что мы можем достигнуть цели ЛНП
практически у каждого...
Существует множество людей у которых цель не достигнута,
и которым это принесёт пользу.
Существует много людей, не переносящих статины,
и которым это также принесёт пользу.
Это многообещающий класс.

... it means that we can get virtually anybody to their LDL-cholesterol targets....
it means that we can get virtually anybody to their LDL-cholesterol targets....
There are a lot of people not at goal who are going to benefit.
There are a lot of people who are statin intolerant who are going to benefit.
It's a very promising class ...

S.Nissen. <http://www.medscape.com/viewarticle/761018>. March 26, 2012