

С.С. Бажан

ООО «Амджен», медицинский советник

СОХРАНЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЛПНП — НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Резюме

Рецепторы ЛПНП играют важнейшую роль в обмене холестерина ЛПНП в организме. Было показано, что PCSK9 участвует в разрушении рецепторов ЛПНП, являясь основным посттранскрипционным регулятором его экспрессии на поверхности клетки. В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что у носителей мутаций гена, обуславливающих пониженную активность PCSK9, отмечаются более низкие уровни ЛПНП и значительно снижен риск развития ИБС. Таким образом, блокирование PCSK9 при помощи биотехнологических/фармакологических препаратов может стать новым направлением в лечении пациентов с выраженной гиперлипидемией, изучению которого в настоящий момент посвящены крупные международные рандомизированные исследования.

Ключевые слова: рецептор липопротеинов низкой плотности, PCSK9, гиперлипидемия.

Abstract

LDL receptor plays a key role in the metabolism of LDL cholesterol. It has been shown that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is essential for post-transcriptional regulation of the cell surface expression of the LDL receptor by participating in its degradation. The data from large epidemiological studies indicate that persons with the loss-of-function mutations of PCSK9 have lower LDL level and CHD morbidity. Thus the development of biotechnical/pharmacological agents able to block PCSK9 can be the new option for treatment of patients with severe hyperlipidemia. Currently effectiveness of this approach is studied in large international randomized clinical trials.

Key words: LDL receptor, PCSK9, hyperlipidemia.

ЛПНП — липопротеины низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Важнейшая роль рецепторов ЛПНП печени в катаболизме холестерина ЛПНП была открыта в 70-х годах прошлого века М. Брауном и Дж. Голдштейном [9]. За эту работу в 1985 г. они были удостоены Нобелевской премии по медицине и физиологии. Было показано, что локализуясь на поверхности гепатоцитов, рецепторы ЛПНП связывают циркулирующие ЛПНП частицы, переносят их в составе клатриновых пузырьков в эндосому внутри гепатоцита, где комплекс ЛПНП/рецептор ЛПНП диссоциирует. Затем частица ЛПНП подвергается разрушению в лизосомальном аппарате клетки, в то время как освободившийся рецептор получает возможность вновь вернуться на поверхность гепатоцита и участвовать в захвате и выведении из кровотока новых ЛПНП (рис. 1). Важность рецептора ЛПНП в контроле уровня холестерина подтверждается тем, что у людей с гомозиготным носительством мутаций, нарушающих его функцию, отмечается выраженная гиперхолестеринемия (выше 13 ммоль/л), что обуславливает раннее начало, агрессивное течение ИБС и значительно, до 25–30 лет, сокращает продолжительность жизни [4].

Долгое время оставалось не понятно, каким образом регулируется (ограничивается) процесс повторного возвращения рецептора ЛПНП на поверхность гепатоцита. В 2003 г. была открыта белковая молекула, получившая название пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), относящаяся к семейству сериновых протеаз. Было показано, что основным местом синтеза PCSK9 является печень [15, 19]. В результате процессинга внутри гепатоцита PCSK9 секретируется во внеклеточное пространство в виде протеолитически неактивной молекулы, которая присоединяется к рецептору ЛПНП, экспрессированному на поверхности печёночной клетки. В дальнейшем, когда рецептор связывает циркулирующую ЛПНП частицу, весь комплекс (рецептор ЛПНП/ЛПНП/PCSK9) интернализуется внутрь гепатоцита. Однако теперь в эндосоме, за счёт того, что к рецептору прикреплен PCSK9, которая удерживает его на подобии якоря, он теряет способность вернуться на поверхность клетки и затем вместе с ЛПНП частицей и самой PCSK9 разрушается в лизосоме [20]. В результате снижается количество рецепторов ЛПНП на гепатоците, что ведёт к уменьшению клиренса ЛПНП частиц и, соответственно, к увеличению их концентрации в крови (рис. 2).

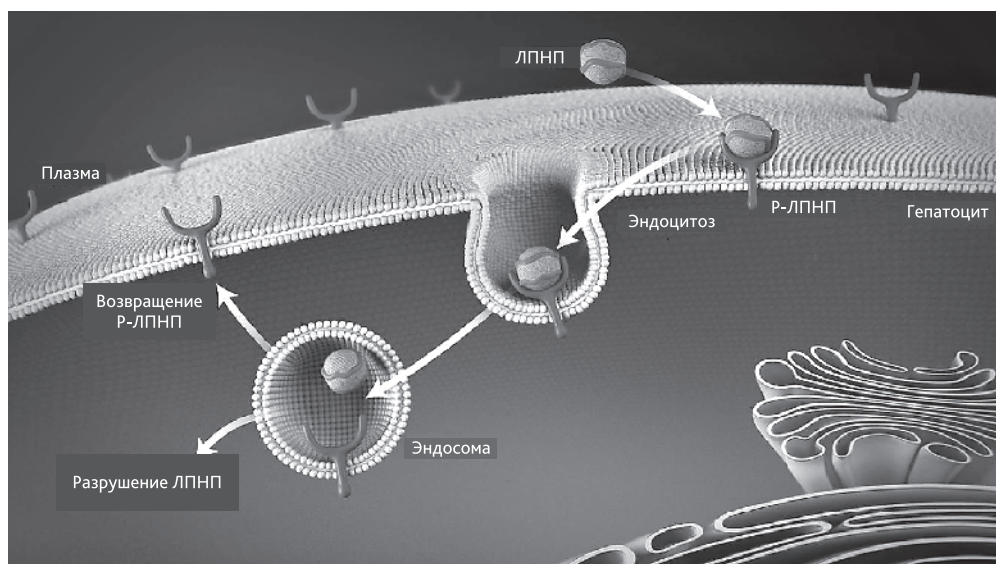


Рисунок 1. Роль рецепторов ЛПНП в регулировании уровня ЛПНП плазмы

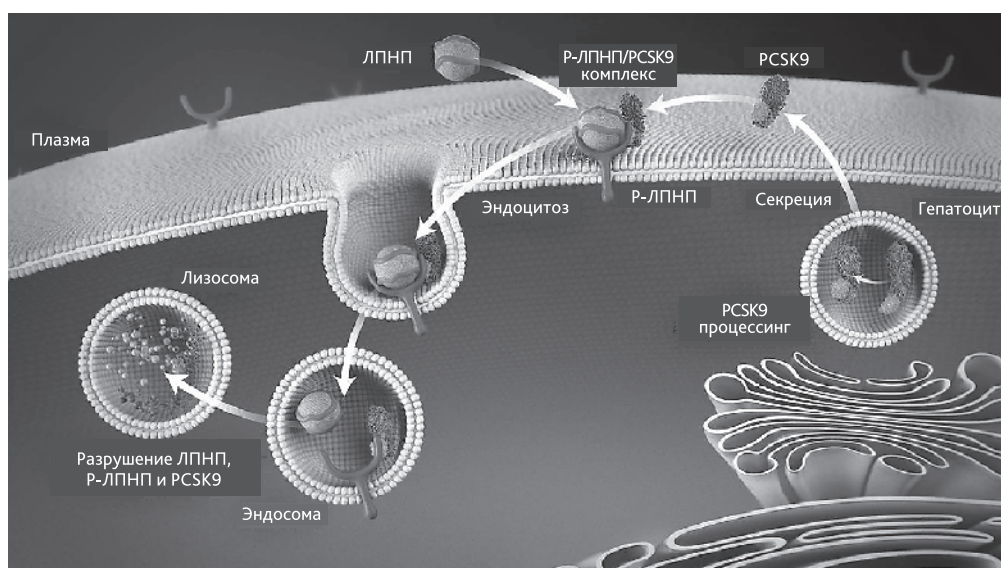


Рисунок 2. Участие PCSK9 в регуляции экспрессии рецептора ЛПНП на гепатоците

ГЕНЕТИКА PCSK9

К настоящему моменту открыт целый ряд мутаций, одни из которых повышают функциональную активность PCSK9, другие, напротив, снижают. В первом случае происходит более активное разрушение рецепторов ЛПНП, что приводит к повышению уровня холестерина ЛПНП и раннему развитию ИБС [2, 13]. Данное состояние описано как третий (после мутаций генов рецептора ЛПНП и ApoB) тип аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии. Во втором случае, наоборот, сохраняется больше рецепторов, в результате у носителей данных мутаций (1–3% популяции) отмечается более низкий по сравнению с общепопуляционным уровень ЛПНП и значительно реже развивается ИБС (табл. 1) [6].

Таблица 1. Мутации, понижающие функциональную активность PCSK9

Вариант PCSK9	ХС ЛПНП	Риск ИБС
R46L	↓ 15%	↓ 47%
Y142X или C679X	↓ 28–40%	↓ 88%

PCSK9 — мишень для гиполипидемической терапии?

Принимая во внимание то, что сниженная активность PCSK9 ассоциируется с более низкими уровнями ЛПНП и меньшим риском развития ИБС, разрабатываются разные стратегии, направленные



Анатолий Иванович Мартынов, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАМН

Вопросы влияния на атерогенную дислипидемию постоянно находятся в центре внимания медицинской общественности России. Под эгидой Российского кардиологического общества, Национального Общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики в прошлом году были выпущены Российские рекомендации (V пересмотр) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». В рекомендациях в разделе «Медикаментозная терапия дислипидемий» перечислены 6 групп препаратов, которые на доказательном уровне могут быть рекомендованы для широкого применения (статины, ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике, секвестранты желчных кислот, фибраты, ниацин и омега-3 ПМЖК).

На 81-м конгрессе Европейского общества по атеросклерозу во французском Лионе (2–5 июня 2013 г.) обсуждались новые лекарственные методы лечения больных с атерогенной дислипидемией. Предпринимаются попытки целенаправленного воздействия на ЛПНП, влияя либо на его продукцию, либо на выведение. К первым препаратам относятся ломитапид — ингибитор микросомального белка-переносчика и мипомерсен — ингибитор печеночного синтеза аполипотропина В-100, важного компонента ЛПНП. Ко второй группе относятся ингибиторы протеинконвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) пост-транскрипционного регулятора активности рецепторов ЛПНП.

Исследования, связанные с PCSK9, привлекли большое внимание участников конференции в Лионе. Эван Стейн (Evan Stein, университет Цинтиннати, США) продемонстрировал результаты серии клинических испытаний, которые показывают, что введение моноклональных антител к циркулирующим PCSK9 в виде подкожных инъекций каждые 2 или 4 недели приводит к устойчивому снижению в плазме ХС ЛПНП более чем на 50% у леченных статинами пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, а также у лиц с непереносимостью статинов. На сегодняшний день не зарегистрировано никаких достоверных отрицательных эффектов у 1200 пациентов, получавших лечение. Однако докладчик признал, что долгосрочные данные по безопасности по-прежнему необходимы. Для решения вопроса о долгосрочной эффективности и безопасности проводится два больших проспективных исследования (ODYSSEY trial, FOURIER trial). По получении результатов этих исследований можно будет принимать решение о применении препарата в клинической практике.

Имеющаяся на сегодня информация обнадеживает клиницистов, что они в обозримом будущем получат новые возможности для коррекции атерогенной дислипидемии.

ные на блокирование данной молекулы. В настоящий момент наиболее изученным подходом является использование моноклональных антител, которые способны связывать секретированную из гепатоцитов PCSK9, не позволяя ей присоединяться к рецептору ЛПНП и участвовать в его дальнейшем разрушении [14]. Одной из таких молекул является AMG145 — полностью человеческое моноклональное антитело против PCSK9, созданное компанией Amgen.

В исследованиях 2-й фазы было показано, что в зависимости от дозы и режима введения использование AMG145 ассоциировалось с достоверным снижением ЛПНП на 41–66% [8, 10, 14, 17]. Причём эффективность данного препарата была высокой при его назначении как в качестве монотерапии, так и на фоне приёма статинов, в том числе у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Проводимое лечение оказалось достаточно безопасным даже среди пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе. Несмотря на то, что AMG145 является полностью человеческим антителом, т.е. не содержит аминокислотных последовательностей мышечных иммуноглобулинов, это, тем не менее, белковая молекула. Поэтому также важно отметить, что

в проведённых исследованиях не было выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител против самого AMG145, что говорит о низкой иммуногенности препарата.

Другое полностью человеческое моноклональное антитело против PCSK9 — REGN427 (компании Sanofi/Regeneron) показало сопоставимую с AMG145 клиническую эффективность в исследованиях 2-й фазы [12, 16]. В настоящий момент оба препарата проходят 3-ю фазу клинических исследований. Другие фармакологические агенты, блокирующие или нарушающие синтез PCSK9, находятся на более ранних этапах исследований.

При наличии статинов, какую нишу могут занять препараты, подавляющие активность PCSK9?

Статины являются общепризнанным золотым стандартом в лечение гиперлипидемии. Они показали высокую эффективность не только по влиянию на уровень ЛПНП, но в первичной и вторичной профилактике ИБС. Тем не менее, даже на фоне приёма вы-

соких доз статинов около 30% пациентов не достигает целевых уровней ЛПНП [4]. Кроме того, существует проблема их непереносимости [5]. Известно, что действие статинов реализуется через ингибирование ГМК КоА редуктазы, что ведёт к уменьшению уровня внутриклеточного холестерина и последующей активации транскрипции гена рецепторов ЛПНП. Таким образом, происходит увеличение синтеза и экспрессии на поверхности гепатоцита новых рецепторов ЛПНП и, как результат, уменьшение содержания ЛПНП в крови [9]. Интересно отметить, что при снижении уровня внутриклеточного холестерина также активируется ген PCSK9 [7]. Т.е. на фоне приёма статинов, с одной стороны, увеличивается число рецепторов ЛПНП, а с другой, повышается уровень PCSK9, которая, разрушая рецепторы ЛПНП, уменьшает гипополипидемическую эффективность статинов. Действительно, было показано, что у людей, получающих статины, уровень PCSK9 на 28–47% выше, чем у лиц без статинов [3, 18]. В этой ситуации добавление к терапии моноклональных антител, блокирующих PCSK9, кажется патогенетический обоснованным, т.к. позволяет усилить гипополипидемическое действие статинов, что особенно актуально у лиц с исходно высоким уровнем холестерина. Кроме того, применение блокирующих PCSK9 антител может оказаться востребованным при наличии непереносимости статинов. Однако для окончательных выводов, необходимо дождаться завершения 3-й фазы клинических исследований.



Список литературы

1. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии // Кардиология. 2009. № 49. С. 76–84.
2. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // Nat. Genet. 2003. Vol. 34. P. 154–156.
3. Awan Z.N., Seidah G., MacFadyen J.G. et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial // Clin. Chem. 2012. Vol. 58. P. 183–189.
4. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z. et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study // Am. Heart J. 2005. Vol. 149, № 3. P. 464–473.
5. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study // Cardiovasc. Drugs Ther. 2005. Vol. 19, № 6. P. 403–414.
6. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 1264–1272.
7. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H. et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24. P. 1454–1459.
8. Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study // Lancet. 2012. Vol. 380(9858). P. 2007–2017.
9. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. P. 431–438.
10. Koren M., Scott R., Kim J. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // Lancet. 2012. Vol. 380(9858). P. 1995–2006.
11. Lambert G., Sjouke B., Choque B. et al. The PCSK9 decade // J. Lipid Res. 2012. Vol. 53, № 12. P. 2515–2524.
12. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J. et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59, № 25. P. 2344–2353.
13. Naumova R.P., Tosi I., Patel D. et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 2654–2660.
14. Raal F., Scott R., Somaratne R. et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial // Circulation. 2012. Vol. 126, № 20. P. 2408–2417.
15. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 928–933.
16. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J., Gaudet D. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380 (9836). P. 29–36.
17. Sullivan D., Olsson A.G., Scott R. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial // JAMA. 2012. Vol. 308, № 23. P. 2497–2506.
18. Welder G.I., Zineh M.A., Pacanowski J.S. et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // J. Lipid Res. 2010. Vol. 51. P. 2714–2721.
19. Zaid A., Roubtsova A., Essalmani R. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration // Hepatology. 2008. Vol. 48. P. 646–654.
20. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R. et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282. P. 18602–18612.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.