

Inklisiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie

David Karásek

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

Inklisiran představuje novou možnost biologické léčby dyslipidemie využívající k potlačení produkce proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (a tím k dosažení redukce hladin celkového, respektive LDL-cholesterolu) inhibicí translace genetické informace pomocí cílené degradace specifické mRNA. Jedná se o revoluční technologii, která přináší možnost dlouhých aplikačních intervalů, což zvyšuje terapeutickou adherenci nemocných. Díky vysoce specifickému účinku se jedná o léčbu bezpečnou, která je velmi dobře tolerována. Inklisiran rozšiřuje stávající spektrum hypolipidemické léčby a umožňuje dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu většímu počtu vysoce rizikových pacientů.

Klíčová slova: PCSK9, inklisiran, LDL-cholesterol, kardiovaskulární riziko.

Inclisiran – a new representative of dyslipidemia biological treatment

Inclisiran represents a new option for the biological treatment of dyslipidemia, using to suppress the production of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (thus achieving a reduction in total and LDL-cholesterol levels) by inhibiting the translation of genetic information through the targeted degradation of a specific mRNA. This is a revolutionary technology that brings the possibility of long application intervals, which increases the therapeutic adherence of patients. Thanks to its highly specific effect, it is a safe treatment that is very well tolerated. Inclisiran expands the existing spectrum of lipid-lowering treatments and allows a greater number of high-risk patients to reach LDL-cholesterol target values.

Key words: PCSK9, inclisiran, LDL-cholesterol, cardiovascular risk.

Úvod

Za biologickou léčbu se většinou považuje terapie, která využívá schopnosti organismu uplatnit specifický přirozený systém k potlačení nemoci za pomoci preparátů odvozených nebo syntetizovaných z biologického materiálu. Tyto látky cíleně míří na konkrétní struktury (buněčné receptory, enzymy, transportní proteiny, cytokiny, nukleové kyseliny, atd.), jež hrají klíčovou roli v patogenezi různých chorob. Díky tomu bývají velmi účinné a zároveň je jejich aplikace spojená s velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků. Výhodou mohou být také některé další vlastnosti, které umožňují např. prodloužit dávkovací interval,

či využít alternativní způsob aplikace látky (1). V léčbě dyslipidemií dosáhla zatím nejširšího využití terapie, která cílí na inhibici proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9).

Jedná se o regulační protein, který se váže na LDL-receptor lokalizovaný na povrchu buněčné membrány a ovlivňuje jeho působení. Po internalizaci komplexu LDL-receptor + LDL-částice a jeho splynutí s lysozomem v cytoplazmě hepatocytu vede přítomnost PCSK9 k degradaci LDL-receptoru, který tak nemůže recyklovat zpět na povrch buňky. V případě absence PCSK9 je recyklace LDL receptorů možná, díky tomu akceleruje clearance LDL částic v játrech a klesá jejich plazmatická kon-

centrace. Jako první se k inhibici PCSK9 využily monoklonální protilátky, které se specificky vážou na cirkulující pool PCSK9 molekul a zabráni tak jejich vazbě na LDL-receptor (2). Další možností je specifické potlačení tvorby PCSK9 přímo v hepatocytu. Tímto mechanismem působí nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie – inklisiran, který se řadí mezi tzv. malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) (3, 4).

Mechanismus účinku inklisiranu

Inklisiran je modifikovanou dvouvláknovou RNA, která obsahuje upravené nukleotidy bránící její rychlé degradaci. Navíc je konju-