

مهار آنزیم PCSK9 راهکاری جدید در درمان هیپرکلسترولمی

دکتر لیلا صفاییان^۱، دکتر سارا صرافچی^۲

۱. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. دفتر تحقیق و توسعه حوزه معاونت غذا و داروی اصفهان

■ مقدمه

استاتین‌ها و یا دیگر داروهای آنتی‌هیپرلیپیدمی اثربخشی کافی نداشته باشند یا به‌خوبی تحمل نشوند، به کار می‌روند و توانسته‌اند سطح LDL را به میزان ۵۰ تا ۶۵ درصد کاهش دهند. مهار آنزیم PCSK9 به‌عنوان هدفی در جهت کاهش خطر بیماری‌های آترواسکلروتیک و ایسکمیک نظیر سکته‌های قلبی و مغزی مورد توجه قرار گرفته است (۱).

■ آنزیم PCSK9

آنزیم PCSK9 در ابتدا به‌عنوان یک پروتئین در مغز انسان کشف شد. PCSK9 عمدتاً در کبد،

آنزیم PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) یک مبدل پروپروتئین است که سایر پروتئین‌ها را فعال می‌کند. این آنزیم به‌طور گسترده در بسیاری از بافت‌ها و سلول‌های بدن تولید می‌شود. آنزیم PCSK9 نقش مهمی در تنظیم گیرنده کلسترول با چگالی کم (LDL) و در نتیجه، تنظیم غلظت این نوع کلسترول دارد. اخیراً سازمان جهانی غذا و دارو (FDA)، دو داروی مهارکننده این آنزیم به نام‌های Evolocumab و Alirocumab را به منظور کاهش سطح کلسترول LDL تأیید نموده است. این داروها هنگامی که

LDL، غلظت آن را کاهش می‌دهد. زمانی که PCSK9 به LDLR متصل می‌شود، موجب از بین رفتن این گیرنده در درون سلول گردیده و LDLR دیگر برای وارد کردن بیشتر ذرات LDL به سطح سلول بازگردانده نمی‌شود (شکل ۱). از این رو، کاهش LDLR سبب کاهش متابولیسم LDL شده و این امر می‌تواند موجب به هیپرکلسترولمی شود. اگر PCSK9 مهار شود، تعداد زیادی LDLR به سطح غشای سلول برگردانده شده و می‌تواند ذرات LDL بیشتری را از مایع خارج سلولی به داخل سلول وارد کند. به همین دلیل غیرفعال کردن PCSK9 سبب کاهش غلظت LDL خون خواهد شد. به دلیل نقشی که PCSK9 در هموستاز لیپوپروتئین‌ها دارد، امروزه از نظر درمانی مورد توجه قرار گرفته است (۱).

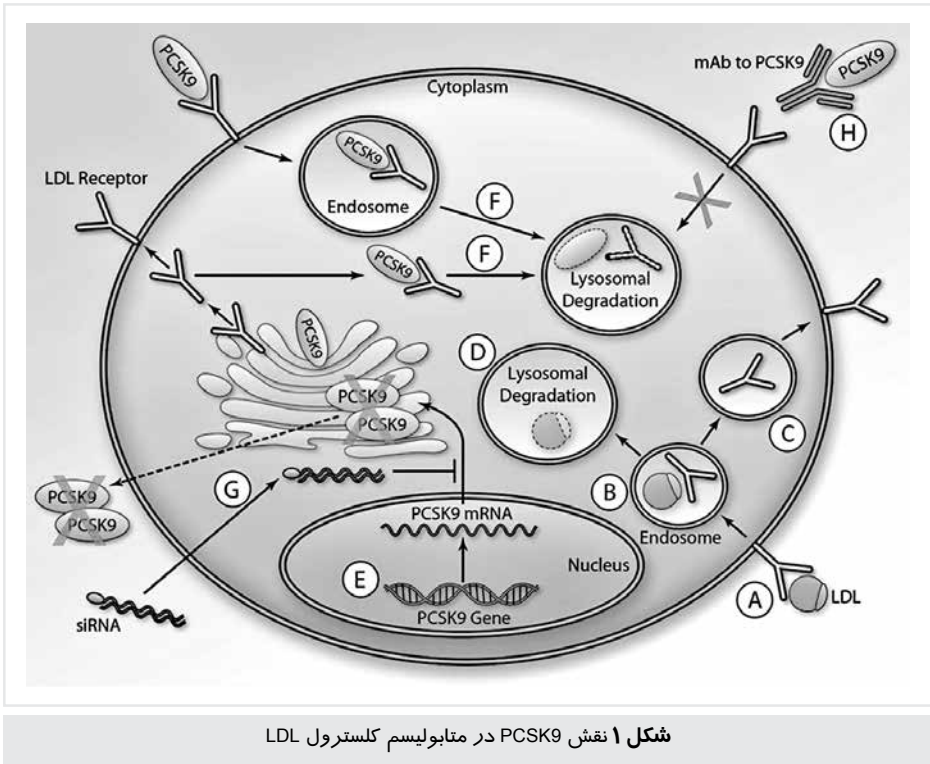
سطح پلاسمایی PCSK9 از یک ریتم شبانه روزی مشابه با سنتز کلسترول پیروی می‌کند. غلظت PCSK9 در خانم‌ها بیشتر از آقایان است. همچنین غلظت PCSK9 با افزایش سن در خانم‌ها افزایش و در آقایان کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد که سطح استروژن در این تغییرات نقش داشته باشد (۵).

■ آنزیم PCSK9 به عنوان یک هدف دارویی

از آن جا که بالا بودن میزان کلسترول LDL عامل خطر مهمی برای بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌گردد، مهار PCSK9 به عنوان یک استراتژی درمانی به منظور پایین آوردن سطح کلسترول LDL و کاهش احتمال ابتلا به چنین بیماری‌های خطرناکی مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از آنتی‌بادی‌های منوکلونال

کلیه، پانکراس، روده و سیستم اعصاب مرکزی یافت می‌شود. در روده کوچک نقش مهمی در تولید آپو بی لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید دارد. تحقیق‌های جدید نشان می‌دهد که PCSK9 به مقدار زیادی در اجزای دیواره شریانی مانند اندوتلیوم، سلول‌های عضله صاف و ماکروفاژها نیز بیان می‌شود و به صورت موضعی در تنظیم هموستاز عروقی و آترواسکلروز نقش دارد. اولین بار تحقیق‌هایی روی خانواده‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی فAMILI منجر به شناسایی جهش‌هایی در ژن PCSK9 و ارتباط آن با سطح بالای کلسترول LDL و خطر بالای بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ زودرس در این افراد شد. اکنون کاملاً مشخص شده است که PCSK9 تأثیرات پرو آترواسکلروتیک داشته و سنتز لیپوپروتئین‌ها را تنظیم می‌کند (۲). علاوه بر این در متابولیسم گلوکز، چاقی، تنظیم بازجذب سدیم در کلیه و نیز در عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و سپسیس و احتمالاً در تمایز نورون‌های قشر مغز نقش دارد (۳، ۴).

آنزیم PCSK9 در واقع نوعی پروتئاز است که به گیرنده LDL متصل شده، آن را به درون سلول می‌کشد و به لیزوزوم‌ها تحویل می‌دهد و زمینه تخریب این گیرنده را فراهم می‌سازد. گیرنده LDL (LDLR) که روی کبد و غشای سایر سلول‌ها قرار دارد، به‌طور معمول بین ۳۰۰۰ تا ۶۰۰۰ مولکول چربی و از جمله کلسترول را به ازای هر ذره LDL در مایع خارج سلولی جابه‌جا می‌کند. این گیرنده ذرات LDL را از مایع خارج سلولی به داخل سلول وارد کرده و با فراهم کردن زمینه متابولیسم



شکل ۱ نقش PCSK9 در متابولیسم کلسترول LDL

آنتی‌هیستامین‌ها و استامینوفن به منظور کاهش عوارض موضعی در محل تزریق استفاده کند. مقلدهای پپتیدی نیز از جمله دیگر ترکیب‌های دارویی مورد مطالعه هستند. این پپتیدها که شبیه ناحیه خاصی از LDLR عمل می‌کنند، قادر هستند به PCSK9 متصل شده و آن را مهار کنند. خاموش کردن ژن PCSK9 با استفاده از آنتی‌سنس الیگونوکلوئیدی و واکسیناسیون از دیگر اقدامات انجام شده در تحقیقات به منظور مهار این آنزیم می‌باشند. آلكالوئید بربرین یک ترکیب گیاهی است که در شرایط برون‌تنی ترجمه ژن PCSK9 را در

که به ناحیه کاتالیتیک PCSK9 متصل و آن را مهار می‌کنند، در سال‌های اخیر تهیه شده و مورد ارزیابی بالینی قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها شامل Evolocumab، Bococizumab و Alirocumab هستند. یک متا‌آنالیز روی ۲۴ کارآزمایی بالینی نشان داده که این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند سطح کلسترول و به دنبال آن حوادث قلبی و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش دهند (۶). یک عارضه جانبی احتمالی این آنتی‌بادی‌ها تحریک در محل تزریق است. بیمار می‌تواند پیش از انفوزیون، از کورتیکواستروئیدها،

باشد، می‌توان مقدار مصرف را به ۱۵۰ میلی‌گرم افزایش داد.

شایع‌ترین عوارض جانبی آلیروکوماب عبارتند از: واکنش‌های محل تزریق، آنفلوانزا و سرماخوردگی (نازوفارنژیت). واکنش‌های آلرژیک شدید نیز گزارش شده‌اند. هیچ تداخل دارویی شناخته شده‌ای با این دارو وجود ندارد (۸).

۲- اوولوکوماب (Evolocumab)

Evolocumab با نام تجاری Repatha به‌عنوان یک آنتی‌بادی منوکلونال PCSK9 برای درمان هیپرلیپیدمی توسط شرکت Amgen طراحی شد و در اگوست ۲۰۱۵ مورد تأیید FDA قرار گرفت. این داروی تزریقی برای درمان بالغان مبتلا به هیپرکلسترولمی فAMILIی هتروزایگوت یا هموزایگوت یا مبتلایان به بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک که نیاز به کاهش بیشتر LDL دارند، به کنترل رژیم غذایی و استاتین با حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل افزوده می‌شود. در فاز ۳ کارآزمایی بالینی، Evolocumab توانست سطح کلسترول LDL را در هفته دوازدهم یک مطالعه ۵۲ هفته‌ای حدود ۶۰ درصد کاهش دهد. مقدار مصرف پیشنهادی ۱۴۰ میلی‌گرم زیرجلدی (در ناحیه شکم، ران یا بازو) هر دو هفته یک بار یا ۴۲۰ میلی‌گرم ماهیانه برای درمان هیپرلیپیدمی اولیه در بیماران با بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک یا مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIی هتروزایگوت می‌باشد. برای مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIی هموزایگوت، مقدار مصرف مصوب ۴۲۰ میلی‌گرم زیرجلدی ماهیانه یا ۴۲۰ میلی‌گرم هر دو هفته یک بار است.

سلول‌های کبدی انسانی مهار کرده و در حیوان‌های آزمایشگاهی سبب کاهش سطح سرمی PCSK9 شده است. Annexin A2 نیز یک پروتئین آندوژن و مهارکننده طبیعی عملکرد PCSK9 است (۷).

■ آنتی‌بادی‌های منوکلونال PCSK9

۱- آلیروکوماب (Alirocumab)

Alirocumab با نام تجاری Praluent که به‌عنوان اولین داروی مهارکننده PCSK9 توسط کمپانی داروسازی Sanofi ارایه گردید، در جولای ۲۰۱۵ توسط FDA برای درمان هیپرکلسترولمی در افرادی که کنترل رژیم غذایی و استاتین برایشان مؤثر واقع نشده است، مورد تأیید قرار گرفت. در یک مطالعه بالینی ۱۸ ماهه روی ۲۳۴۱ بیمار مبتلا به کلسترول بالا و تحت درمان با استاتین، آلیروکوماب بعد از ۲۴ هفته توانست سطح کلسترول LDL را بیش از ۶۰ درصد کاهش دهد و آن را تا ۷۸ هفته پایین نگاه دارد. مطالعه‌های بیشتر برای ارزیابی اثرهای این دارو بر عواقب بیماری‌های قلبی عروقی در حال انجام است. میزان بروز وقایع نامطلوب قلبی عروقی نظیر سکته‌های قلبی یا مغزی در بیماران دریافت‌کننده آلیروکوماب (۱/۷ درصد) کمتر از گروه دارونما (۳/۳ درصد) بوده است اما نیاز به تحقیق‌های بیشتر وجود دارد.

درمان با مقدار مصرف ۷۵ میلی‌گرم به‌صورت تزریق زیرجلدی هر دو هفته یک بار آغاز می‌شود و بیشتر بیماران با این مقدار مصرف به کاهش مناسب در میزان LDL دست می‌یابند. سطح پلاسمایی LDL باید هر ۴ تا ۸ هفته اندازه‌گیری شود و در صورتی که به اندازه کافی کاهش نیافته

ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در افراد با خطر بالا، به ویژه مبتلایان به هیپرکلسترولمی ژنتیکی، بیماری‌های آترواسکلروتیک یا عدم تحمل استاتین باشند. البته، قابل ذکر است که این داروها بسیار گران قیمت بوده و فاقد هزینه اثربخشی مناسب می‌باشند.

منابع

1. Joseph L. Robinson JG. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition and the future of lipid lowering therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58 (1) : 19–31.
2. Giunzioni I. Tavori H. Covarrubias R. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J Pathol* 2016; 238 (1) : 52–62.
3. Ridker PM. Pradhan A. MacFadyen JG. Libby P. Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380 (9841) : 565–71.
4. Seidah NG. Benjannet S. Wickham L. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1) : liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (3) : 928–33.
5. Baass A. Dubuc G. Tremblay M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2009; 55 (9) : 1637–45.
6. Navarese EP. Kolodziejczak M. Schulze V. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163 (1) : 40–51.
7. Seidah NG. Poirier S. Denis M. Annexin A2 is a natural extrahepatic inhibitor of the PCSK9-induced LDL receptor degradation. *PLoS One* 2012; 7 (7) : e41865.
8. UpToDate. Kastelein JJP. Stoes ESG. Stiekema LCA. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use. 2017 [cited 2017 Jun 26] Available from URL: <https://www.uptodate.com/>

عوارض جانبی این دارو شامل آرترالژی یا درد مفاصل (۴/۶ درصد)، واکنش‌های محل تزریق (۴/۳ درصد)، سردرد (۳/۶ درصد)، درد در دست‌ها و پاها (۳/۳ درصد) و خستگی (۲/۸ درصد) می‌باشد. میزان بروز عوارض عصبی مانند گیجی کم است (کمتر از ۱ درصد). سایر اثرهای جانبی عبارتند از: سرماخوردگی و عفونت‌های مسیر تنفسی فوقانی. واکنش‌های محل تزریق بندرت موجب قطع مصرف مهارکننده‌های PCSK9 می‌شوند. هیچ تداخل دارویی بالینی مهمی با این دارو شناسایی نشده است (۸).

۳- بوکوسیزوماب (Bococizumab)

Bococizumab با نام تحقیقاتی RN316 یکی از داروهای مهارکننده PCSK9 است که توسط شرکت Pfizer ارائه گردید. Pfizer در نوامبر ۲۰۱۶ تحقیق‌هایش را روی این دارو متوقف نمود و اعلام کرد که به نظر می‌رسد این دارو ارزشی برای بیماران، پزشکان و سهامداران نداشته باشد. در واقع، در مقایسه با سایر داروهای موجود، Bococizumab اثرهای پایین‌آورنده چندان قوی روی LDL نداشته و به‌علاوه ایمونوژنیسیته بیشتر و واکنش‌های محل تزریق بیشتری نیز داشته است (۱).

■ نتیجه‌گیری

مهار آنزیم PCSK9 با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در چندین کارآزمایی بالینی باعث کاهش چشمگیر در سطح کلسترول LDL با مشخصات ایمنی مطلوب شده است. این عوامل می‌توانند یک استراتژی درمانی نویدبخش برای کاهش خطر