

**Нови медикаменти за
повлияване на дислипидемиите,
2014**

Доц. Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница



Nikolai N. Anitschkow (1885-1964)

Professor of the Department of Pathological Physiology of the
Military Medical Academy
St. Petersburg, Russia







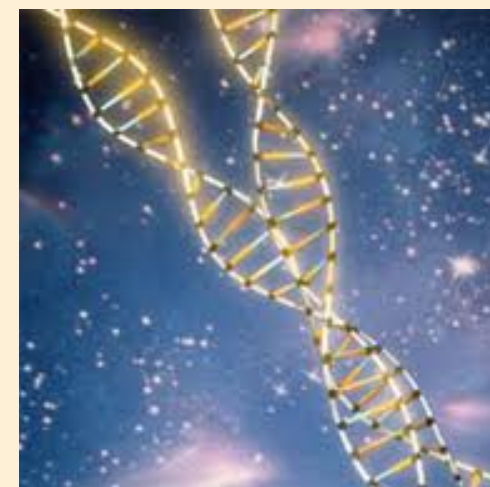
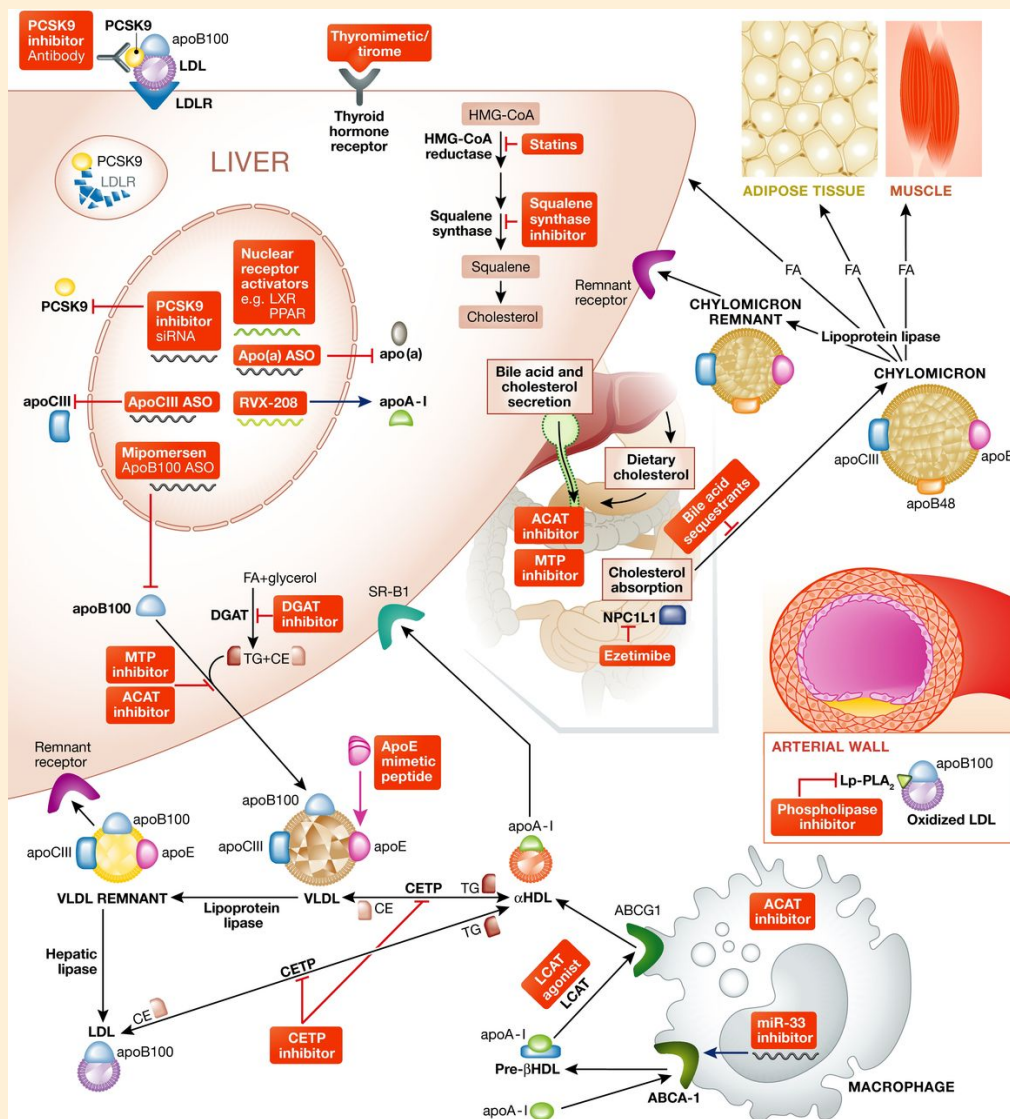
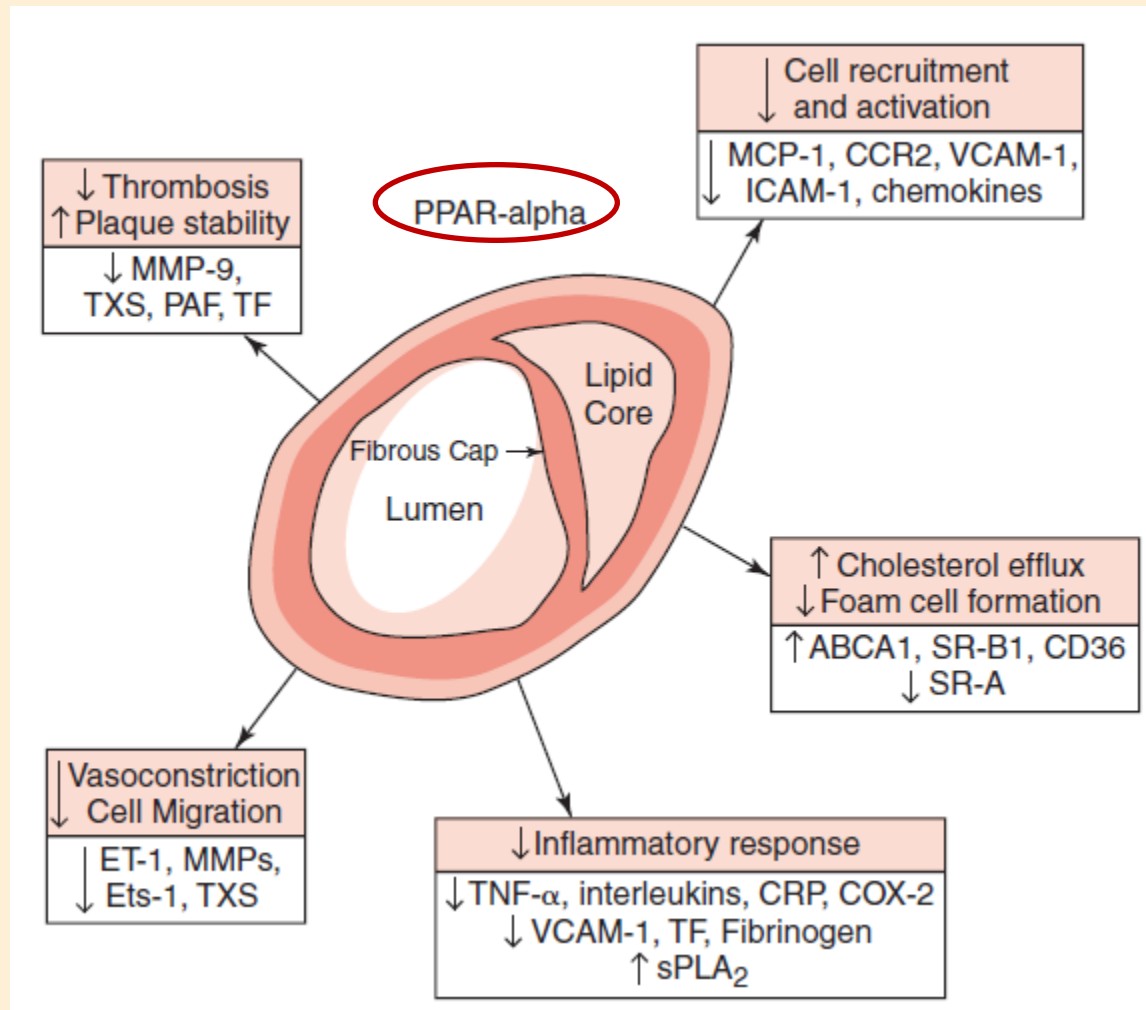




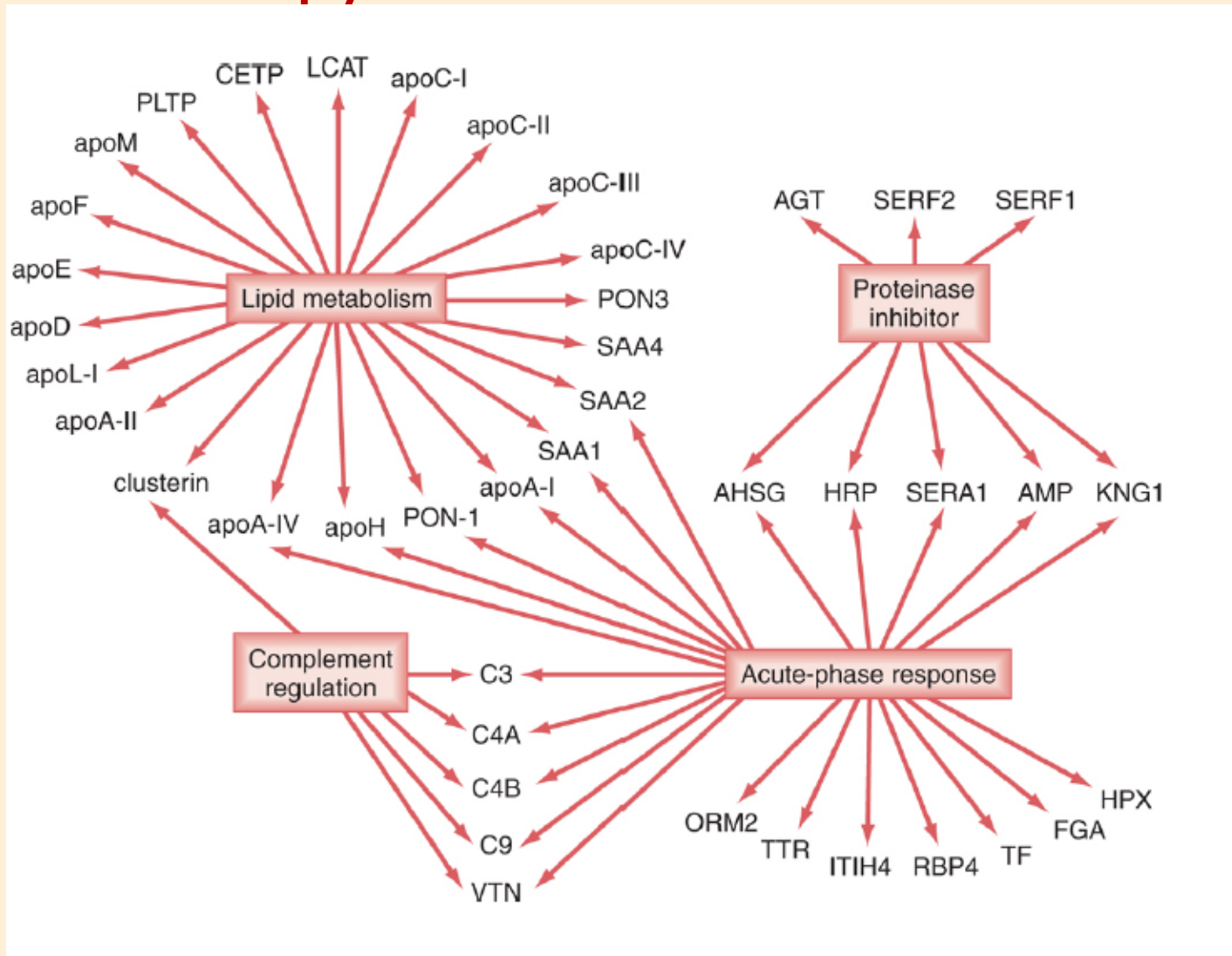
Схема на потенциалните таргети на антилипидната терапия



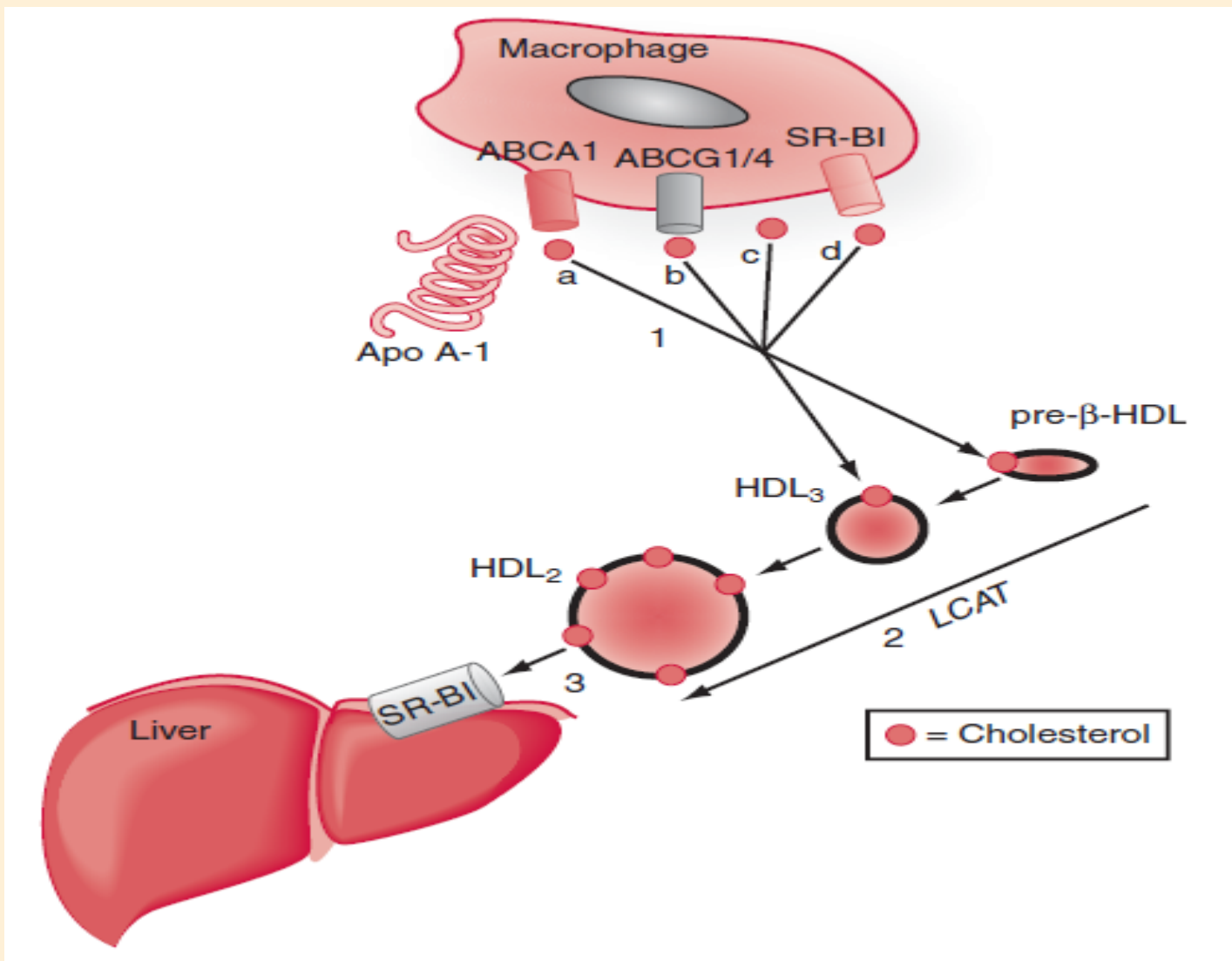
Противовъзпалителни ефекти на PPARs

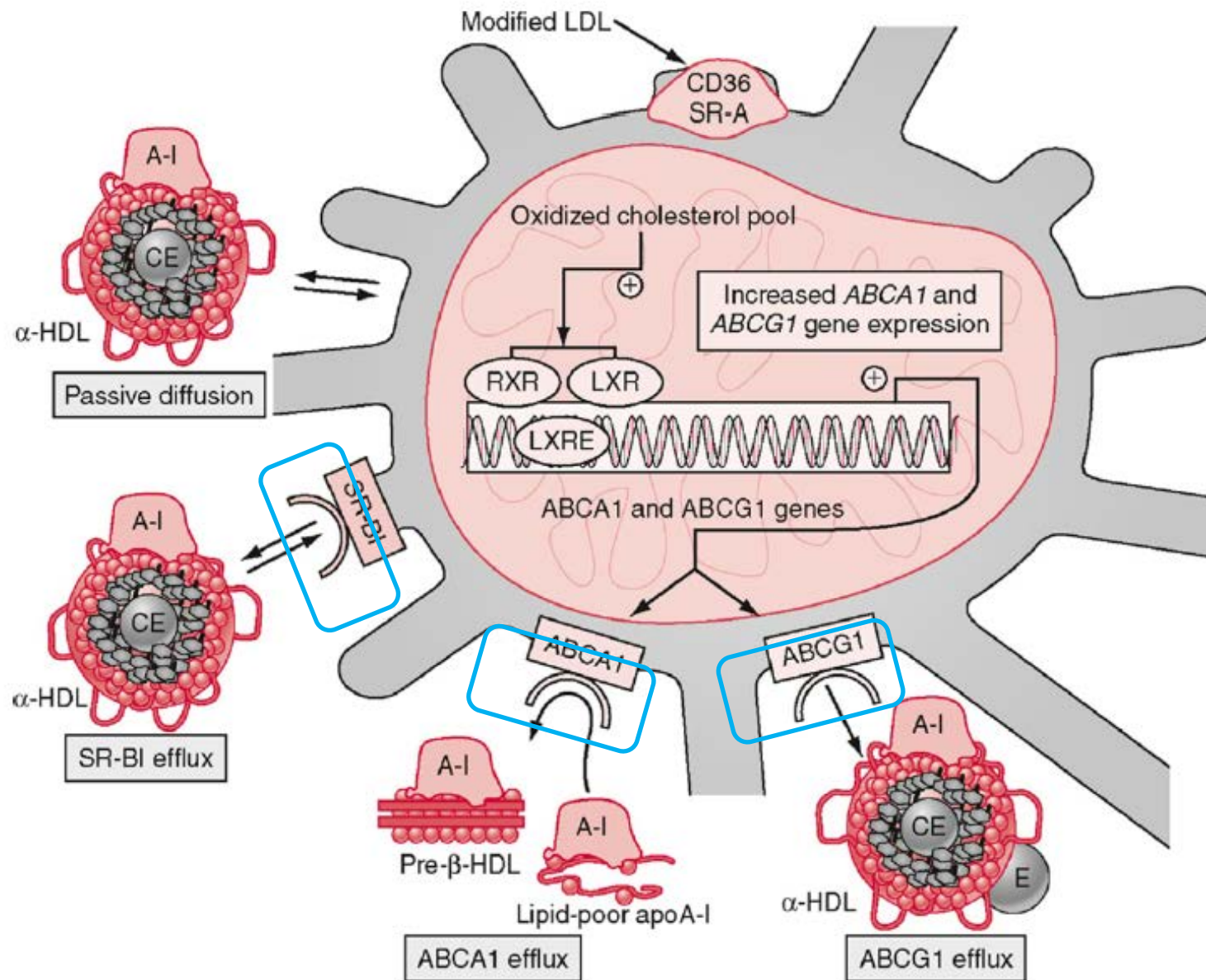


Биологични ефекти и молекулярна функция на HDL

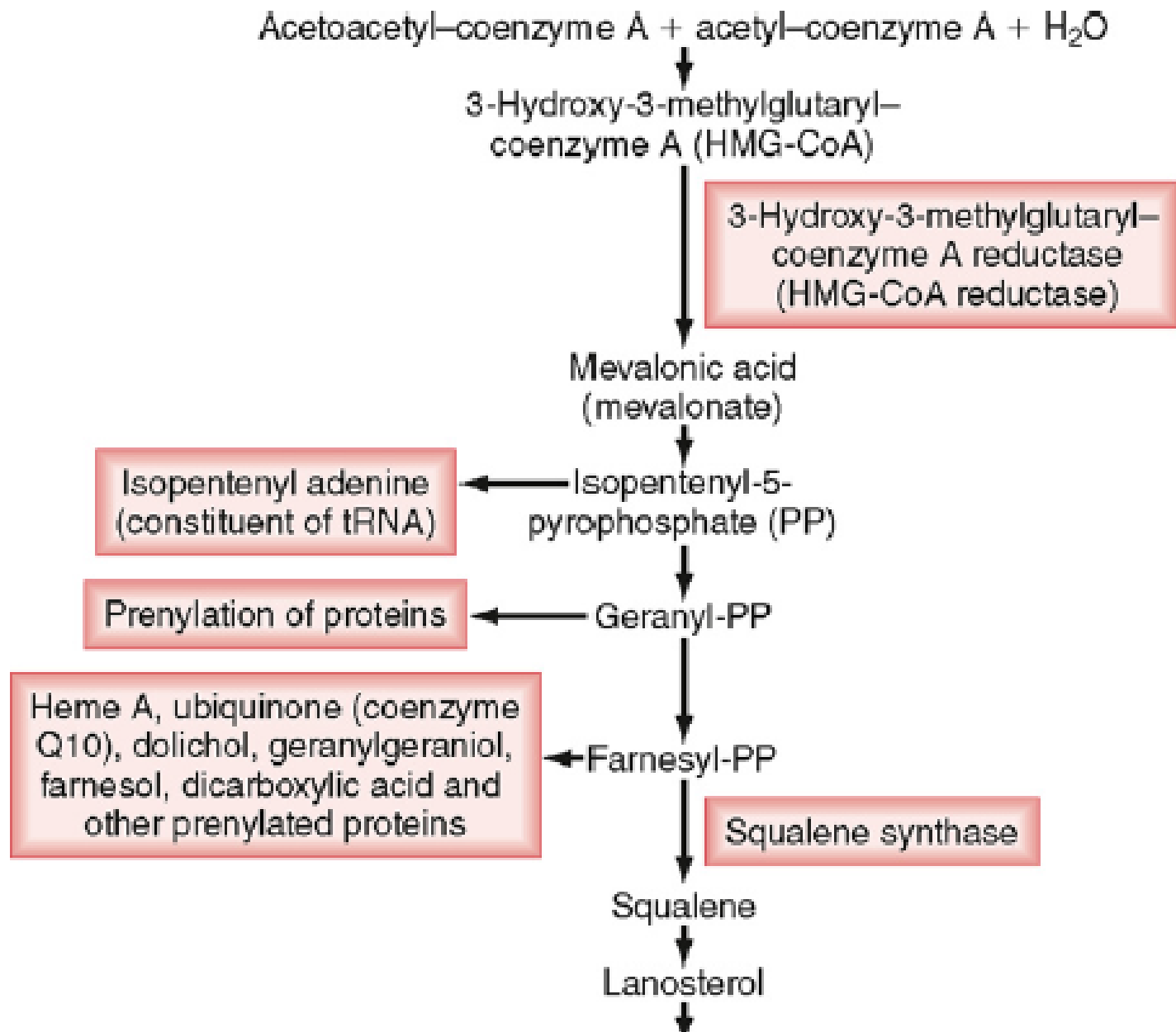


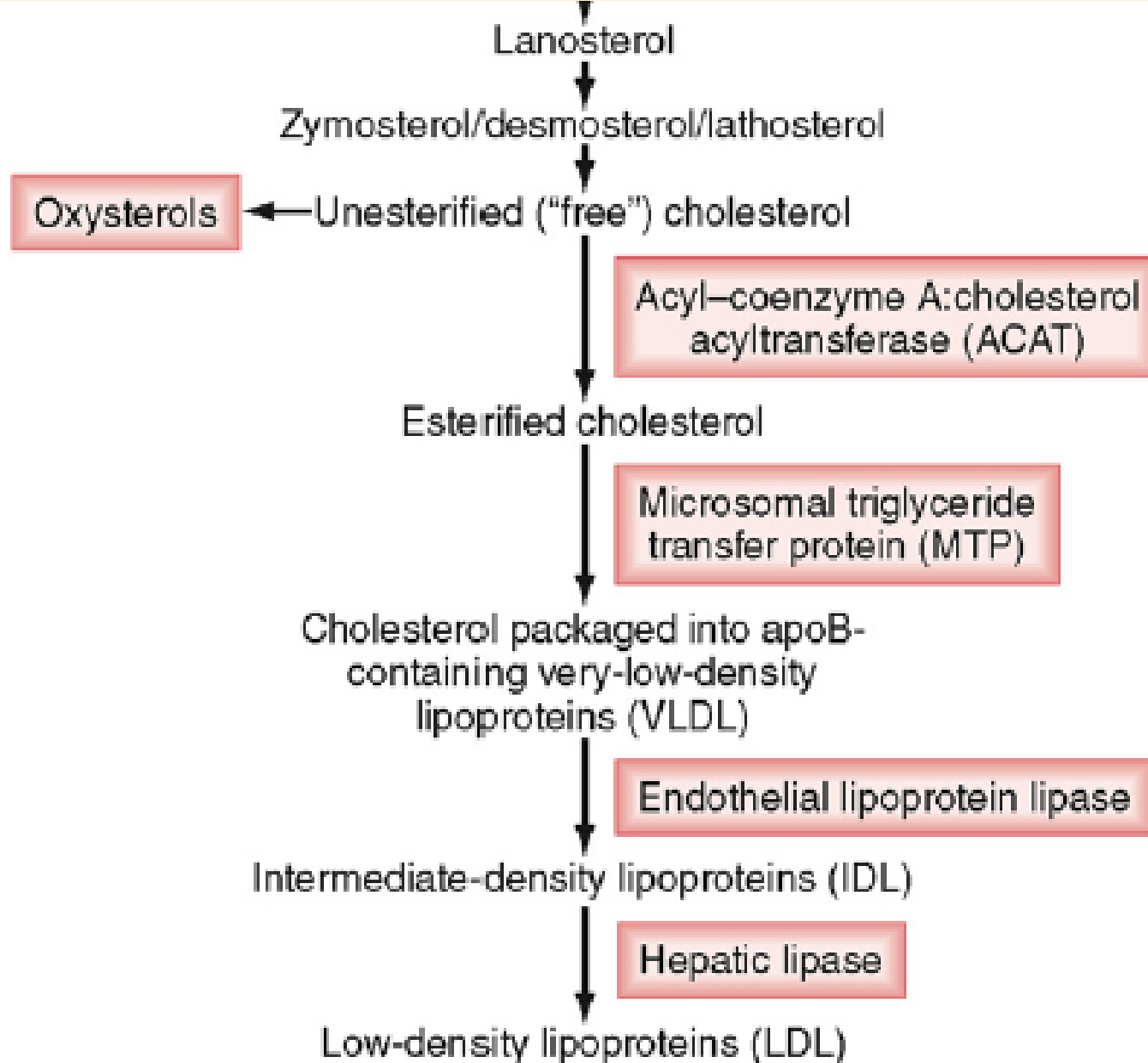
Пренос на холестерол от макрофаг до HDL





Нови подходи





Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2012

Какво навлиза в практиката?

- Инхибитори на абсорбцията на холестерола
- Комбинация от ER-Niacin/Laropirant
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- агонисти на тироксиновия рецептор (Thyroxin Receptor Agonists)
- ApoA1 базирани стратегии

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

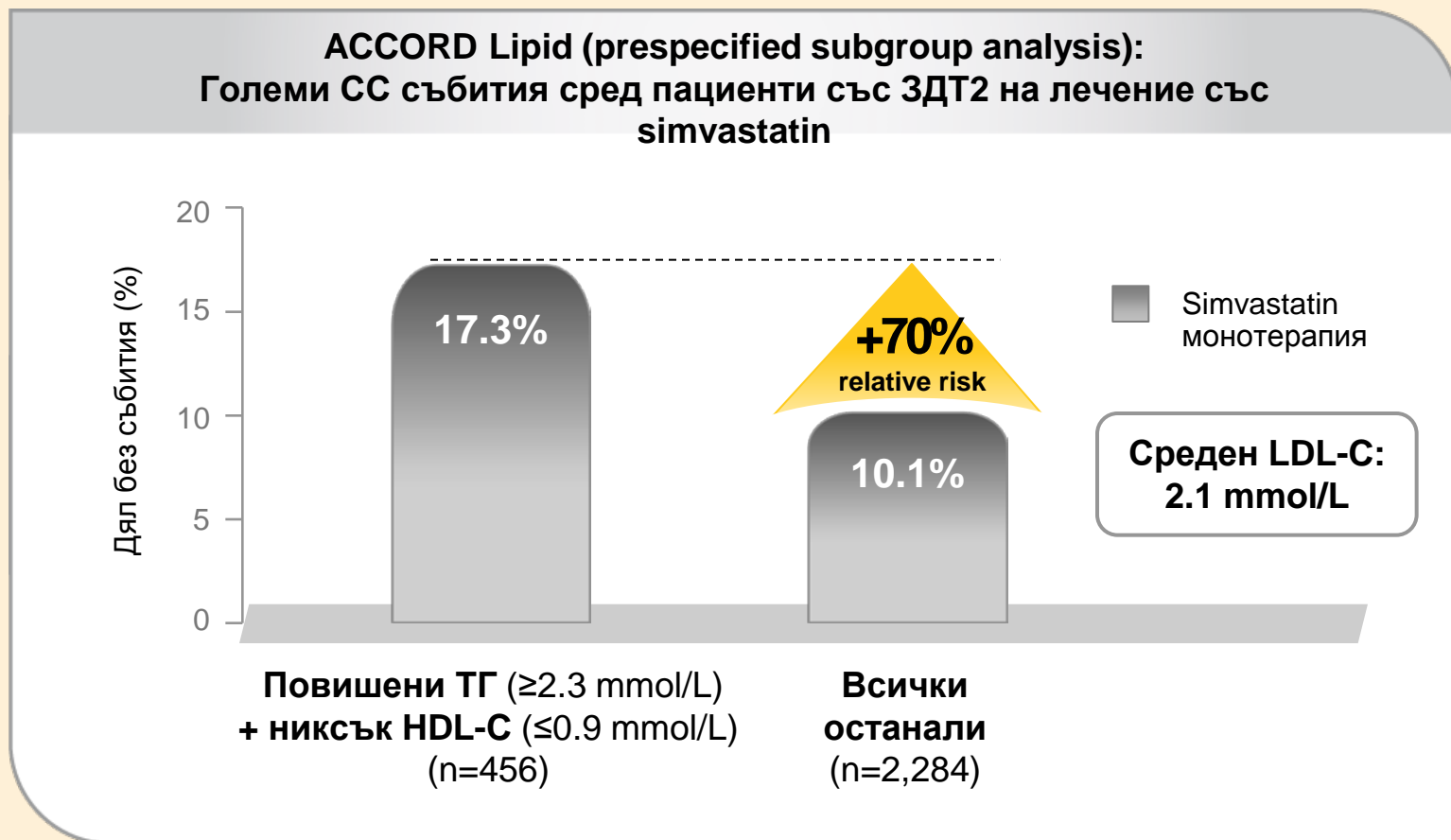
- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

- **Комбинация от статин/фенофибрат**
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Повишените ТГ и ниският HDL-C повишават риска при пациенти със ЗДТ₂



Международни препоръки

Профил на пациента

Средство на избор

↑ LDL

- самостоятелно
- с ↑ ТГ
- с ↓ HDL

- ✓ статин
- ✓ статин
- ✓ фибрат/статин

LDL в норма

- с ↑ ТГ
- с ↓ HDL

- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат

↓ HDL

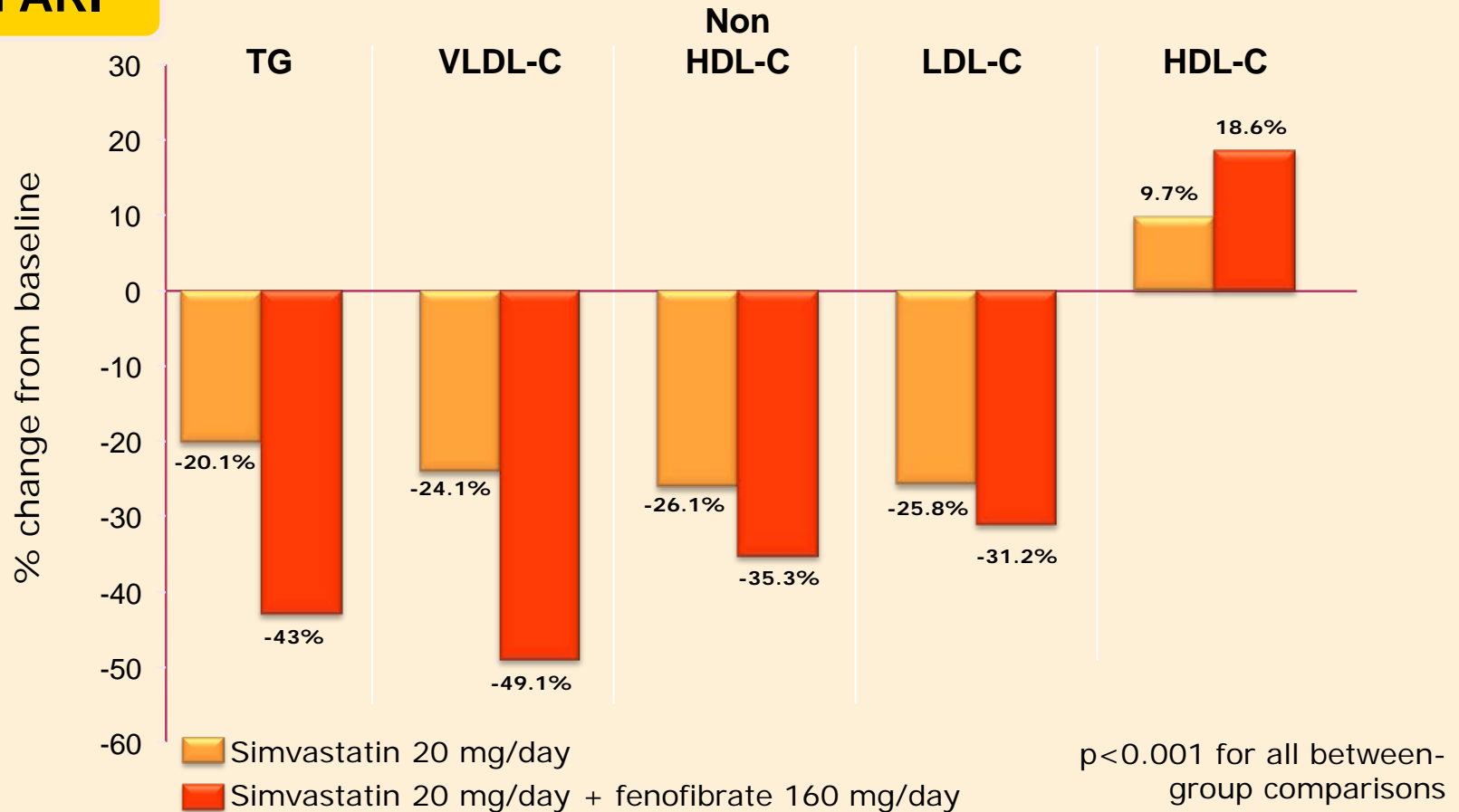
- с Метаболитен синдром
- с Диабет тип 2
- с ↑ ТГ
- с ↑ ТГ и без отговор при монотерапия

- ✓ фибрат/статин

ATP III – 2001 ADA - 2004

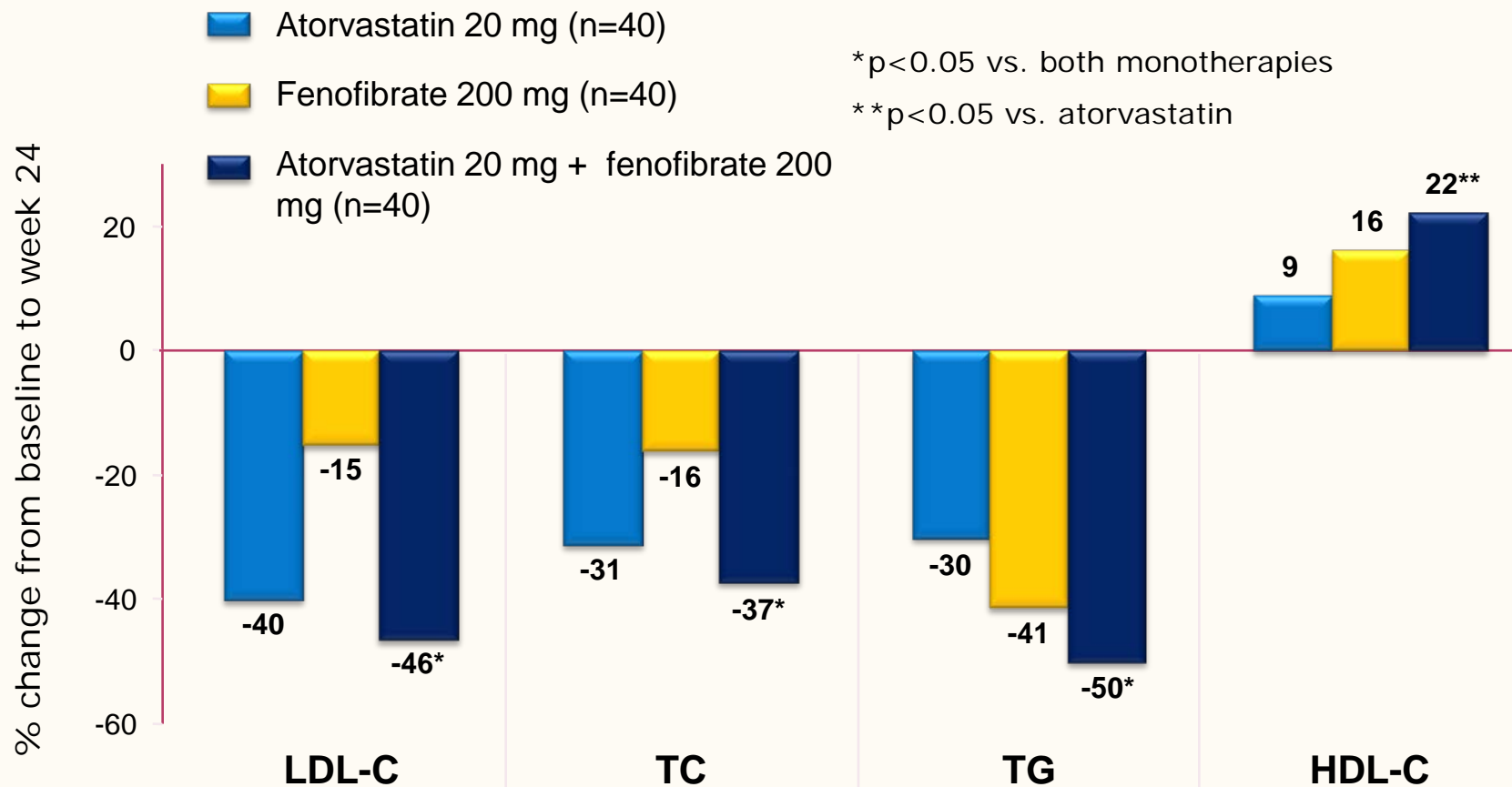
Комбинирането на fenofibrate със simvastatin подобрява всички липидни параметри

SAFARI

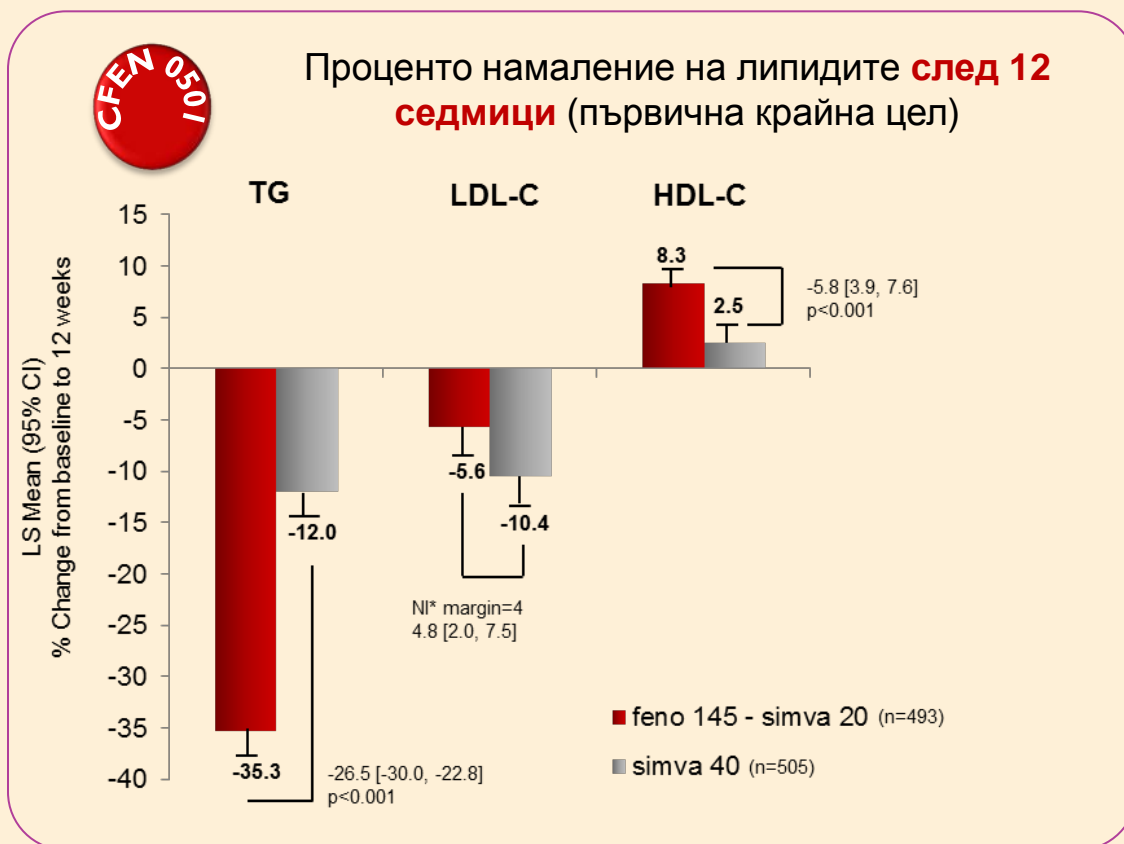


Комбинирането на fenofibrate с atorvastatin подобрява всички липидни параметри при пациентите с диабет 2 тип

Комбинираната терапия намалява 10г. риск от ОМИ от 21.6 на 4.2%.



Fenofibrate 145 mg - simvastatin 20 mg подобрява ТГ и HDL-C vs. simvastatin 40 mg след 12 седмици



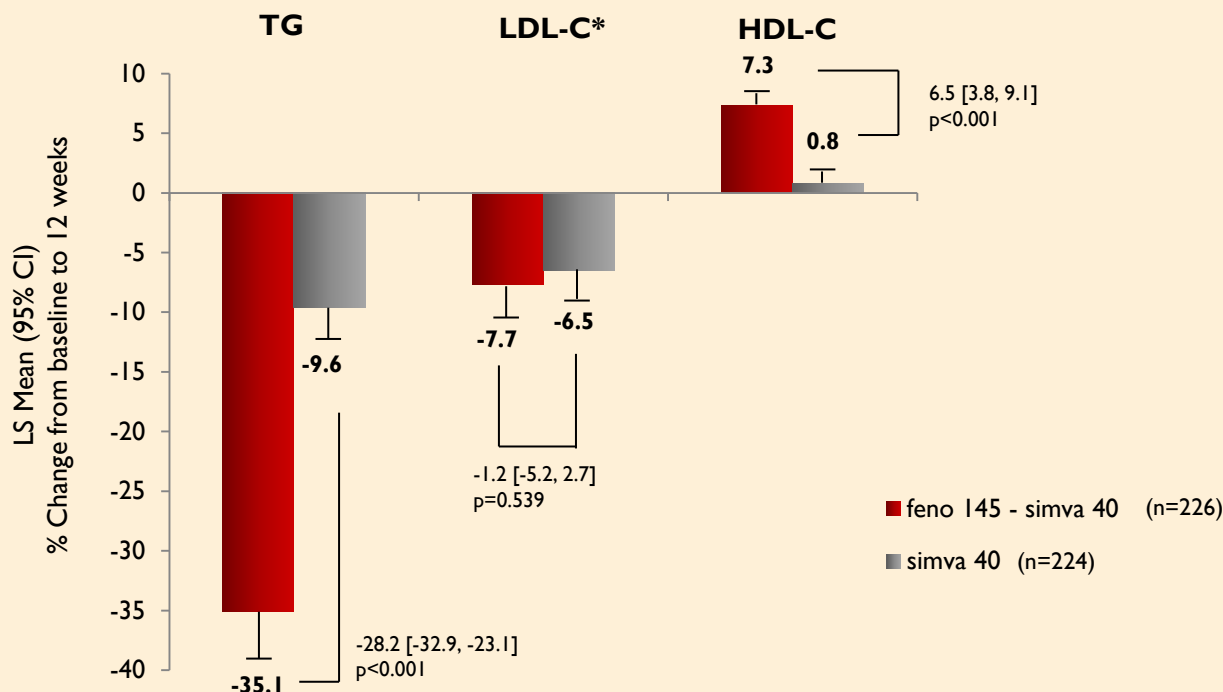
- Намалението на LDL-C е по-значимо в групата със simvastatin 40 mg, вероятно поради по-високата доза статин в сравнение с комбинацията (само 20 mg)
- Non-inferiority за fenofibrate-simvastatin върху редукцията на LDL-C не се установява

* NI: noninferiority

Fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg подобрява ТГ и HDL-C и еднакво променя LDL-C vs. simvastatin 40 mg след 12 седмици



Процентна промяна на липидните нива след **12 седмици**
(първична крайна цел)

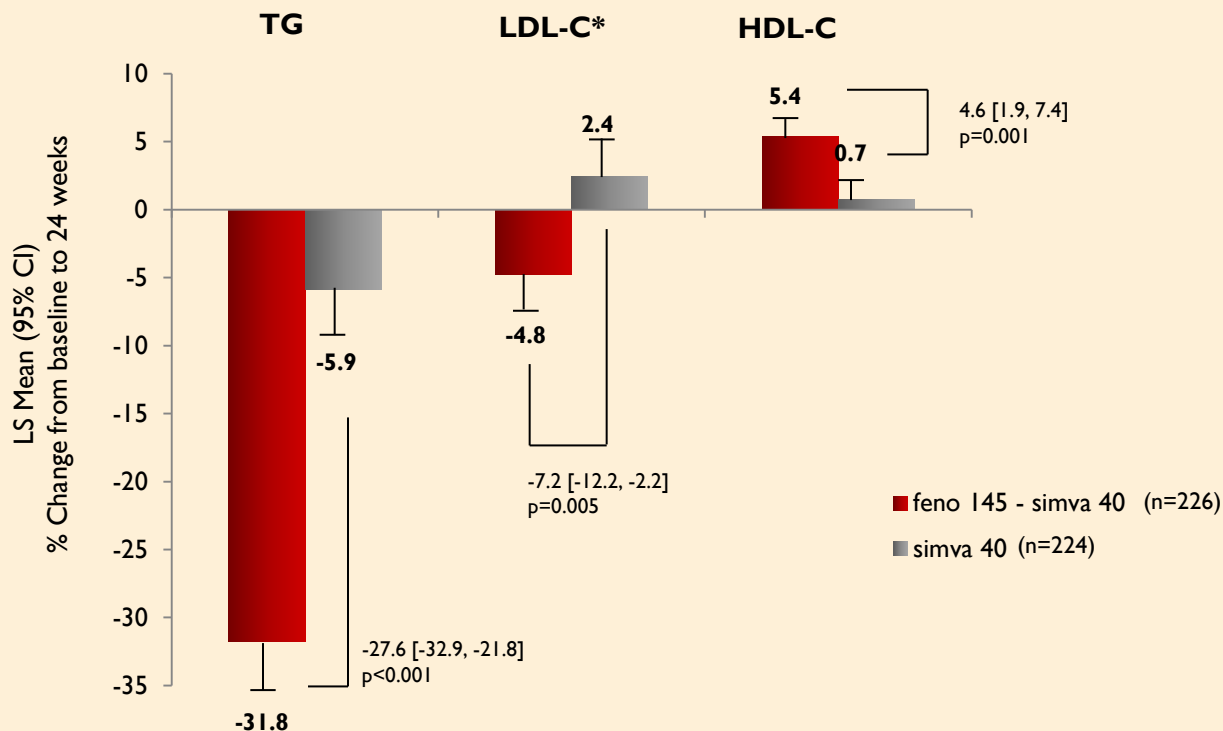


*The LDL-C improvement obtained with fenofibrate-simvastatin 40 was not statistically different from simvastatin 40 mg monotherapy

Fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg знаично подобрява ТГ, HDL-C и LDL-C vs. simvastatin 40 mg след 24 седмици



Процентна промяна на липидните нива след **24 седмици**
(основан вторина крайна цел)

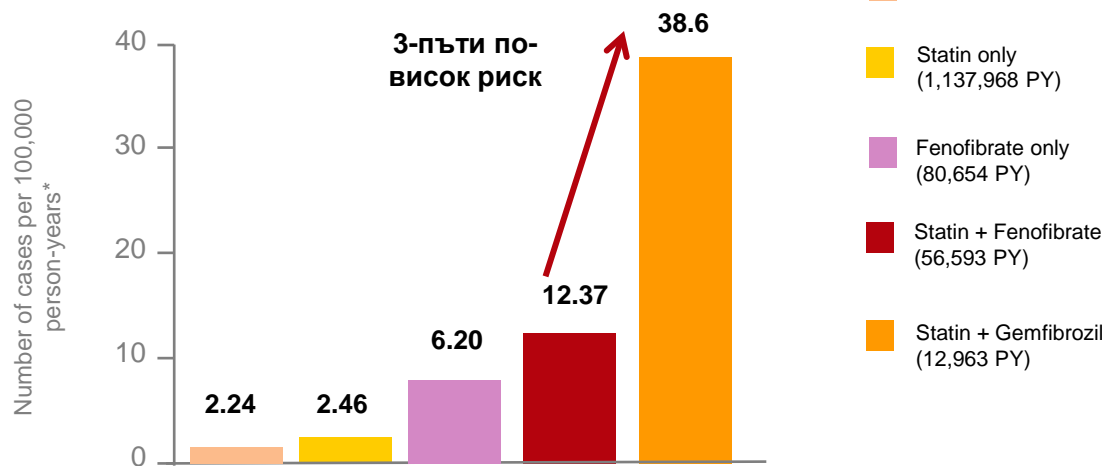


* Gender interaction with superiority on LDL-C reduction demonstrated only for women (p<0.001)

Продължителна безопасност[#] е установена в реалния ЖИВОТ

- В постмаркетингови проучвания терапията fenofibrate-simvastatin показва ниска честота на рандомиолиза (12.4 случая/100,000 пациенто-години), и е по-висока отколкото монотерапията

Честота на рандомиолиза в постмаркетингов анализ



The study was initiated in 2008 and designed to allow for 10 full years of data (1998-2007)

— Рискът от рандомиолиза е 3-пъти по-висок с gemfibrozil-статин отколкото с fenofibrate-статин

* Person-time in each exposure category is summed over the follow-up period; PY: person-years

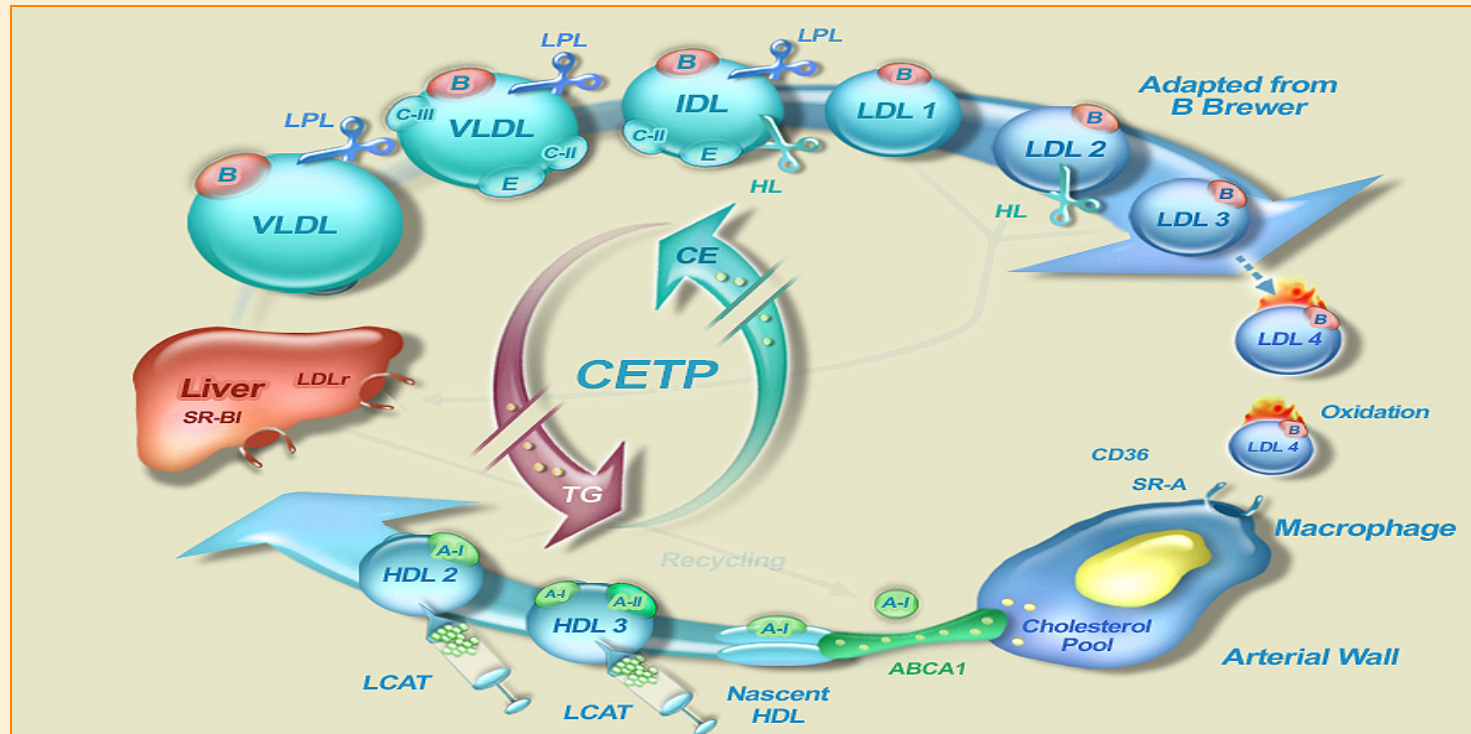
Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

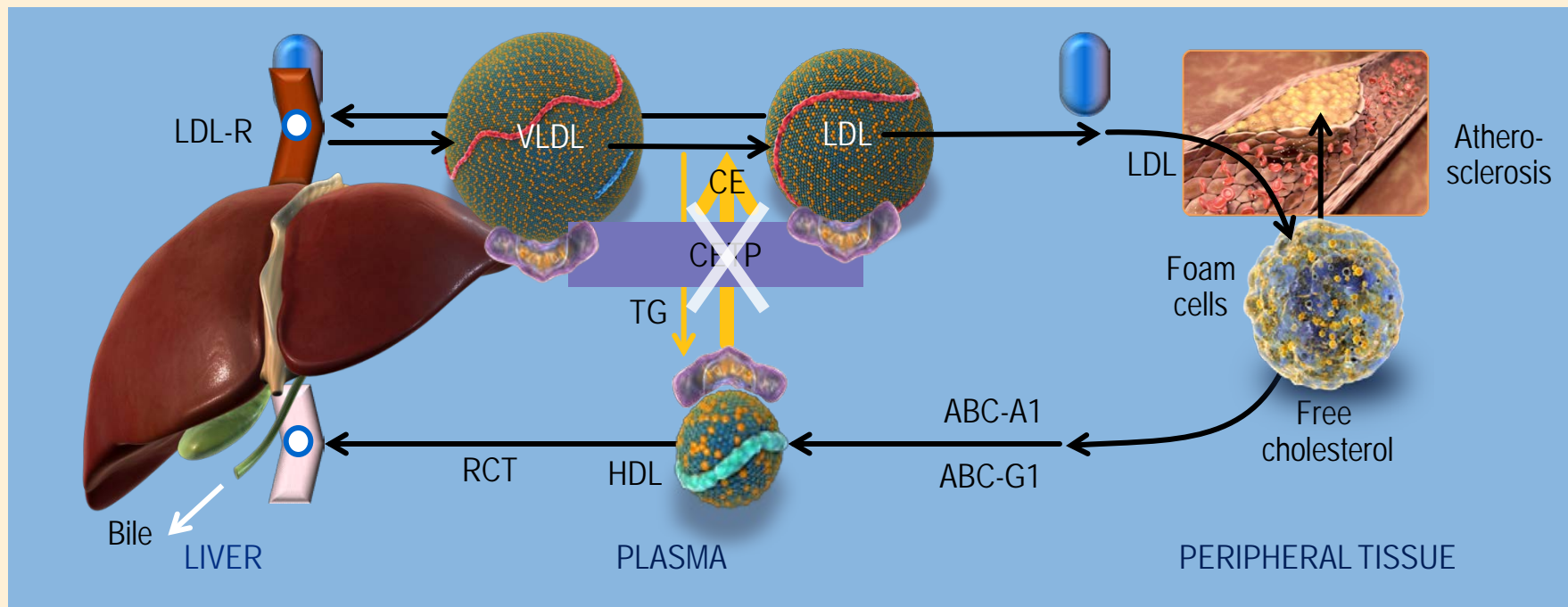
- Комбинация от статин/фенофибрат
- **Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))**
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Трансферен протеин на хол естери (*Cholesterol Ester Transfer Protein - CETP*)

- Белтък, който подпомага регулацията на големината на холестероловите частици и повлиява процеса на атерогенеза
- CETP прехвърля Хол естери от HDL до аров-съдържащ липопротеин при размяната на триглицеридите



Роля на CETP при атеросклерозата



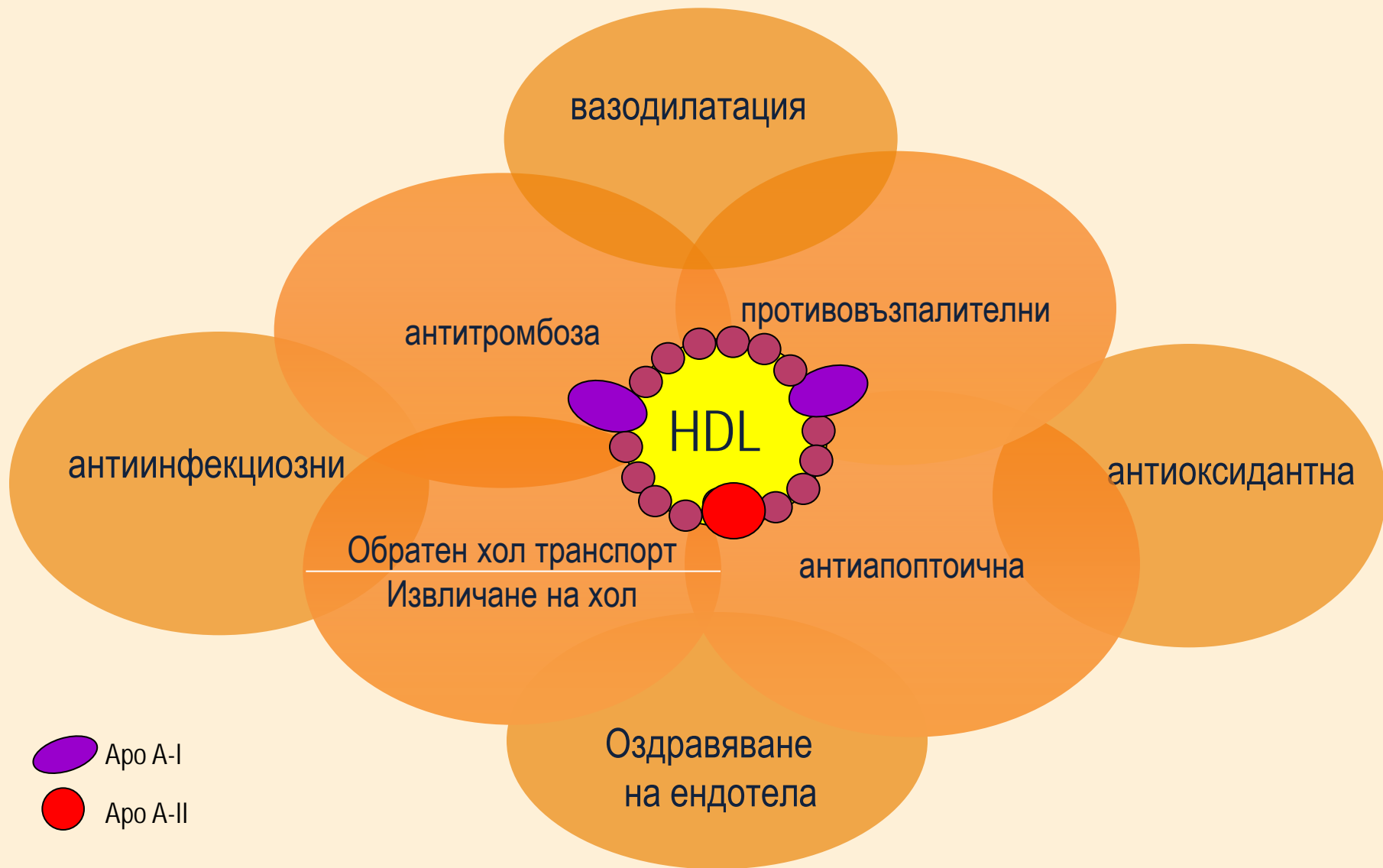
- Дефицит на човешки CETP е свързан с силно \uparrow HDL-C
- CETP активността обратнопропорционална на плазмения HDL-C
- Намаляването на CETP активността потиска атеросклерозата при животински модели

Barter PJ et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:160-167.

Contacos C et al. *Atherosclerosis.* 1998;141:87-98.

Guerin M et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:148-154.

Потенциални антиатерогенни ефекти на HDL



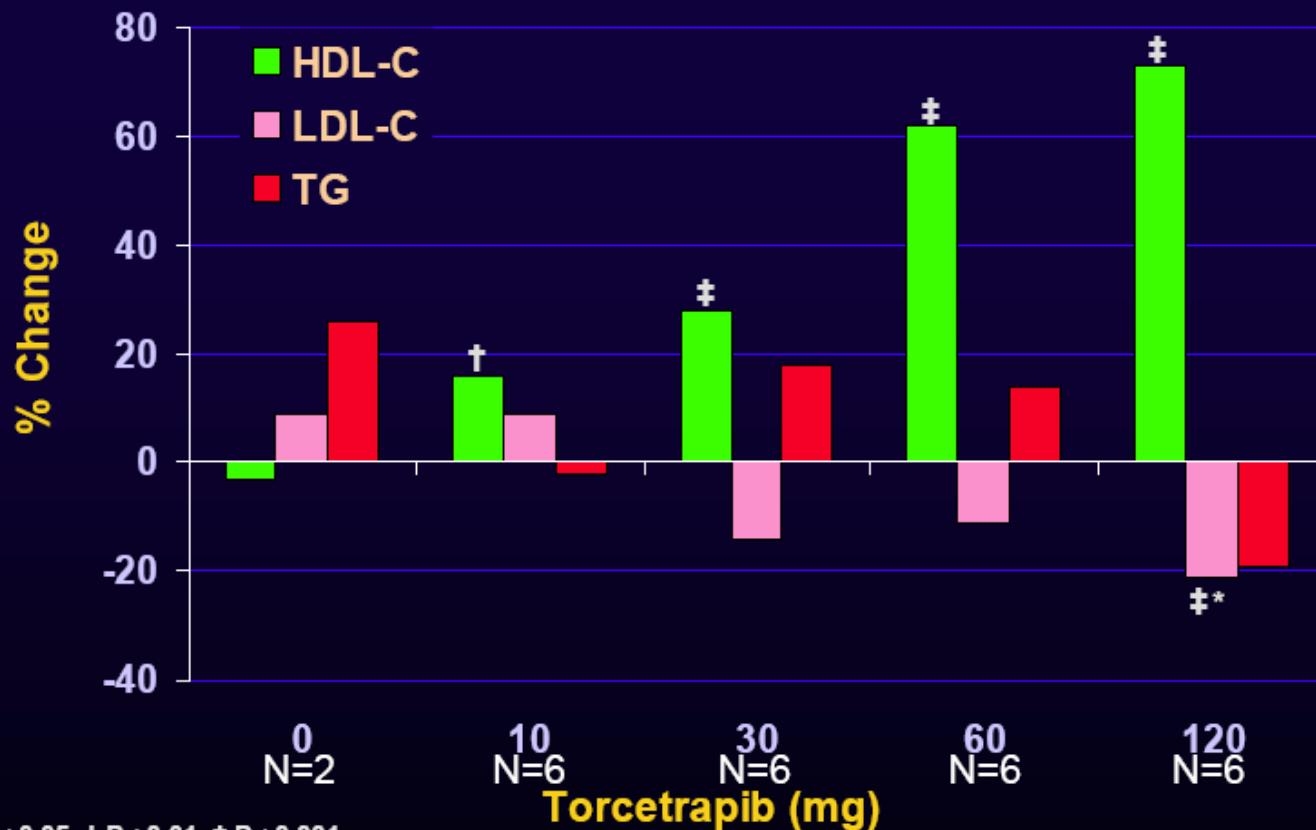
Липидни ефекти на СЕТР инхибиторите

% промяна спрямо изходни стойности

СЕТР инхиб	Dose (mg/day)	HDL-C (%)	LDL-C (%)	TG (%)
Torcetrapib	60	61	-24	-9
Anacetrapib	100	138	-40	-7
Evacetrapib	500	129	-36	-11
Dalcetrapib	600	31	-2	-3

Torcetrapib: HDL Raising and LDL Lowering in Healthy Individuals

Lipid Profile: Treatment with Torcetrapib vs. Placebo Phase I multidose study for 14 days

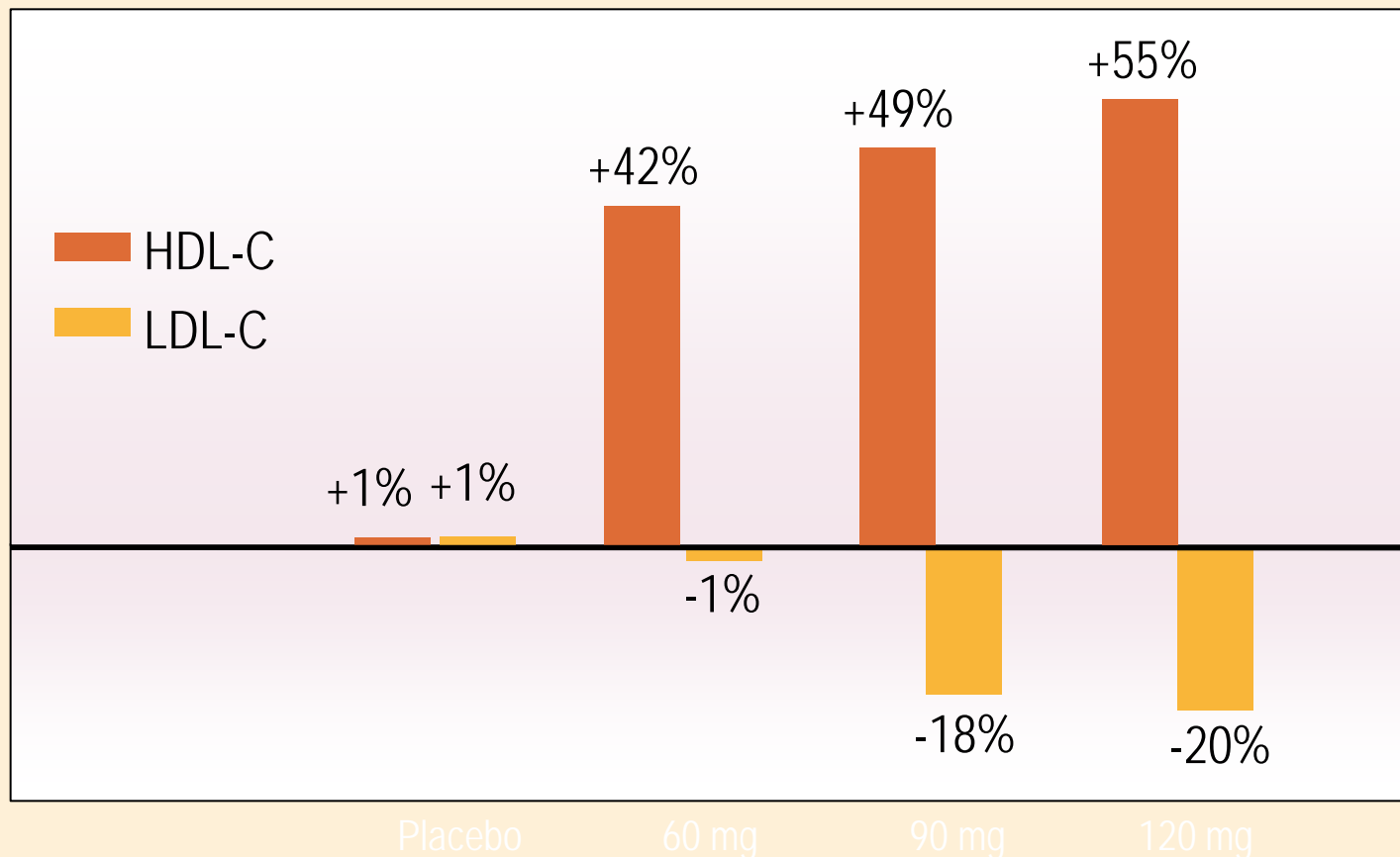


* P < 0.05, † P < 0.01, ‡ P < 0.001

Adapted from Clark RW et al. ATVB 2004, 24: 490-97.

Torcetrapib

“полезни” ефекти върху липопротеините

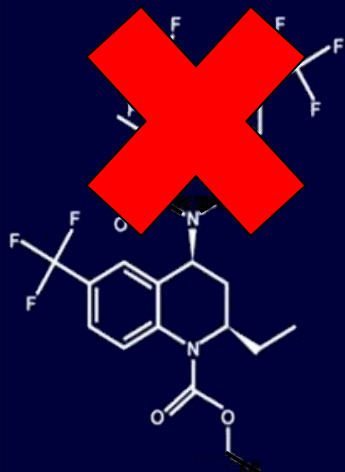


Токсичността дали е свързана с механизма на молекулата?

СЕТР инхибитори: 2 отпадат, 2 остават

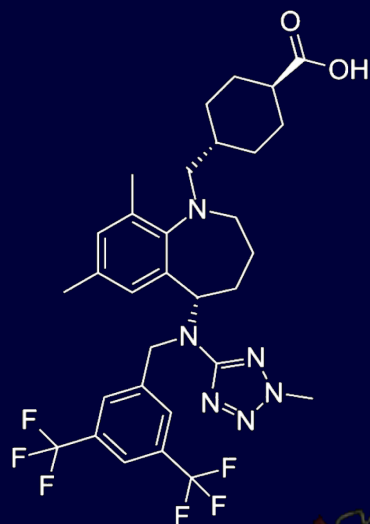
-----↑HDL-C-----
 ~80% ~80% ~138% ~30%

Torcetrapib

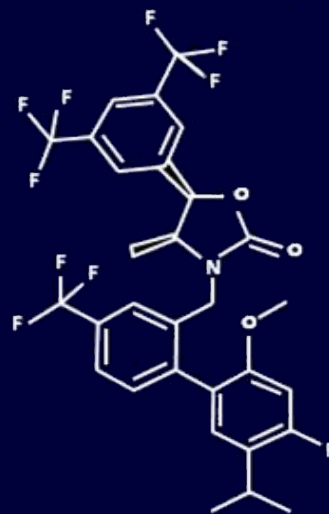


↑CC3 (25%)
 Но ОК HDL
 функция
 (off-target eff.?)

Evacetrapib



Anacetrapib



Dalcetrapib



*без ↓CC3,
 Но ОК HDL
 функция,
 +/-антиатеро?

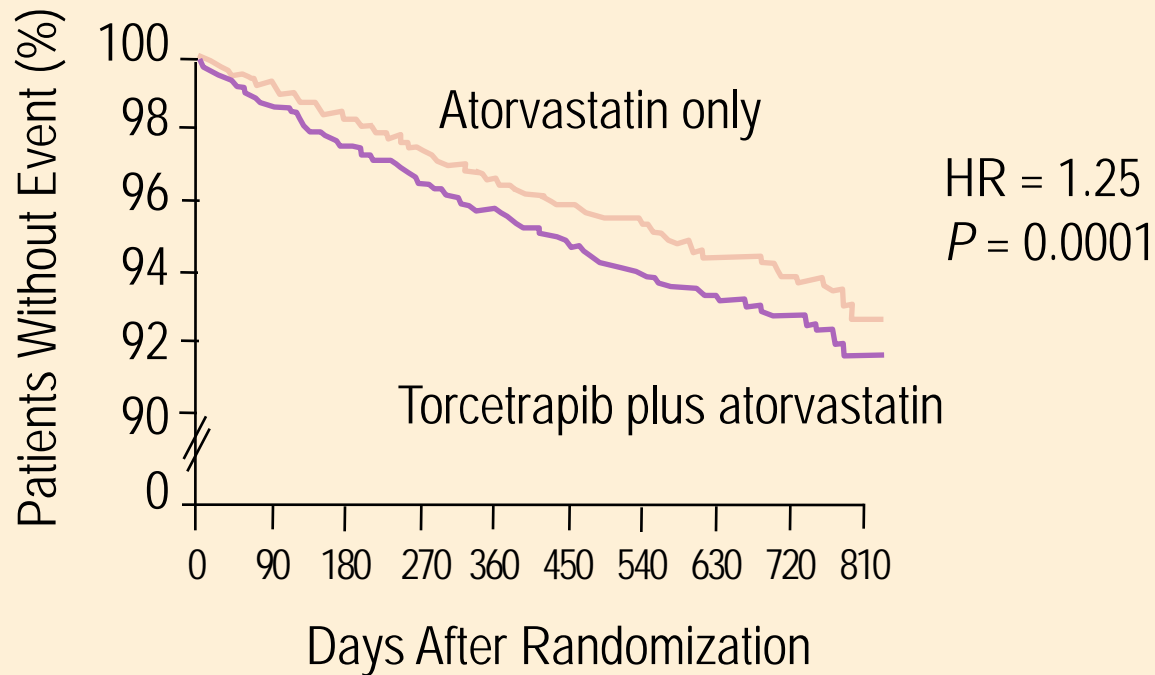


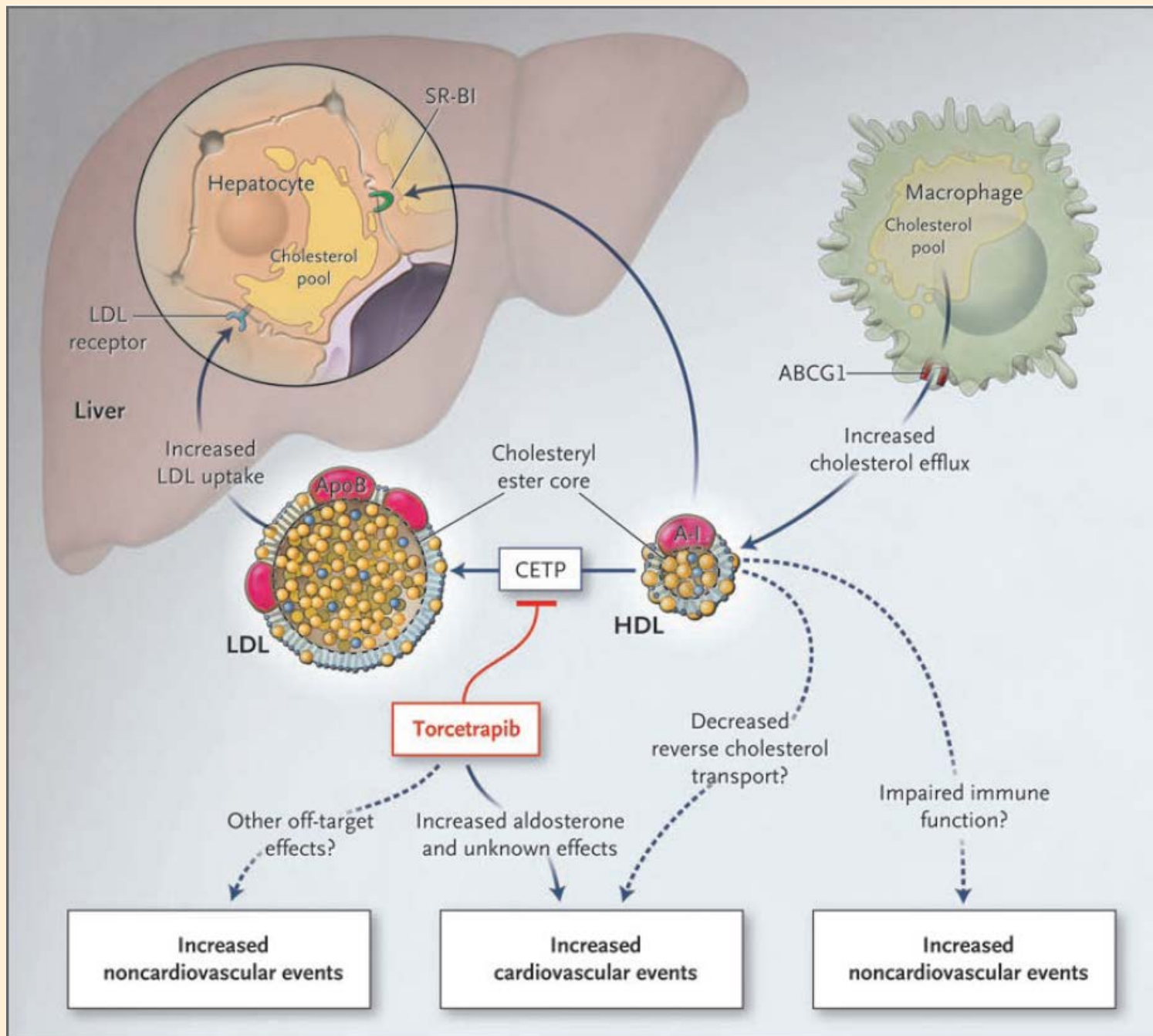
CETP

Barter et al. *N Engl J Med.* 2007;357(13):2109-2122.
<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/dalcetrapib.doc>.
<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/torcetrapib.doc>.
 Qiu X et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(2):106-113.

<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/anacetrapib.pdf>.
http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-05-07.htm.
 *Dalcetrapib development stopped May 7, 2012 due to lack of efficacy in the Dal-Outcomes CVD endpoint trial.

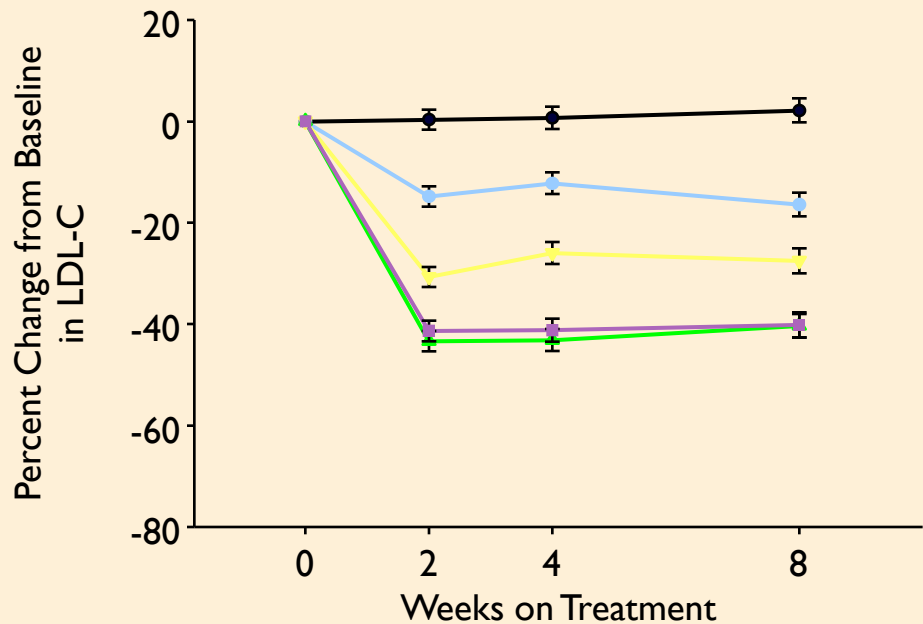
Torcetrapib: повишена сърдечно-съдова и несърдечно-съдова смъртност и болестност



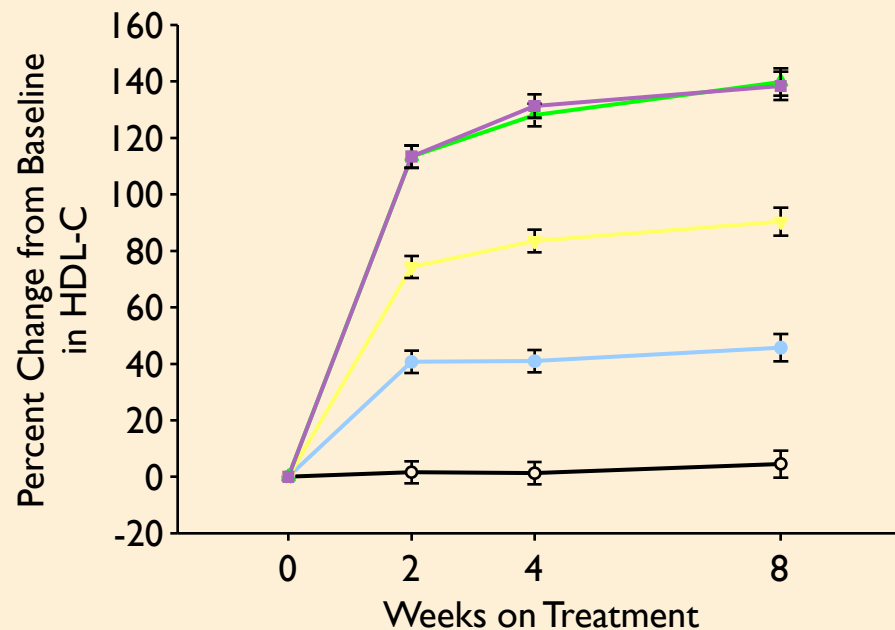


Анацетрапіб – доза зависими ИЗСЛЕДВАНИЯ

LDL-C

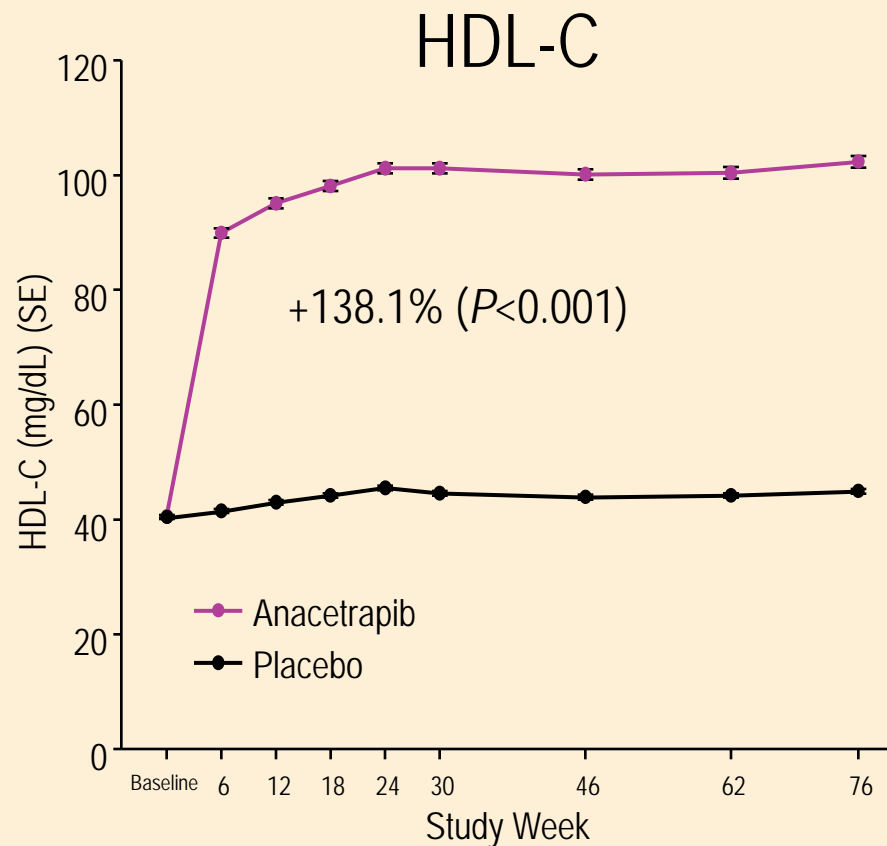
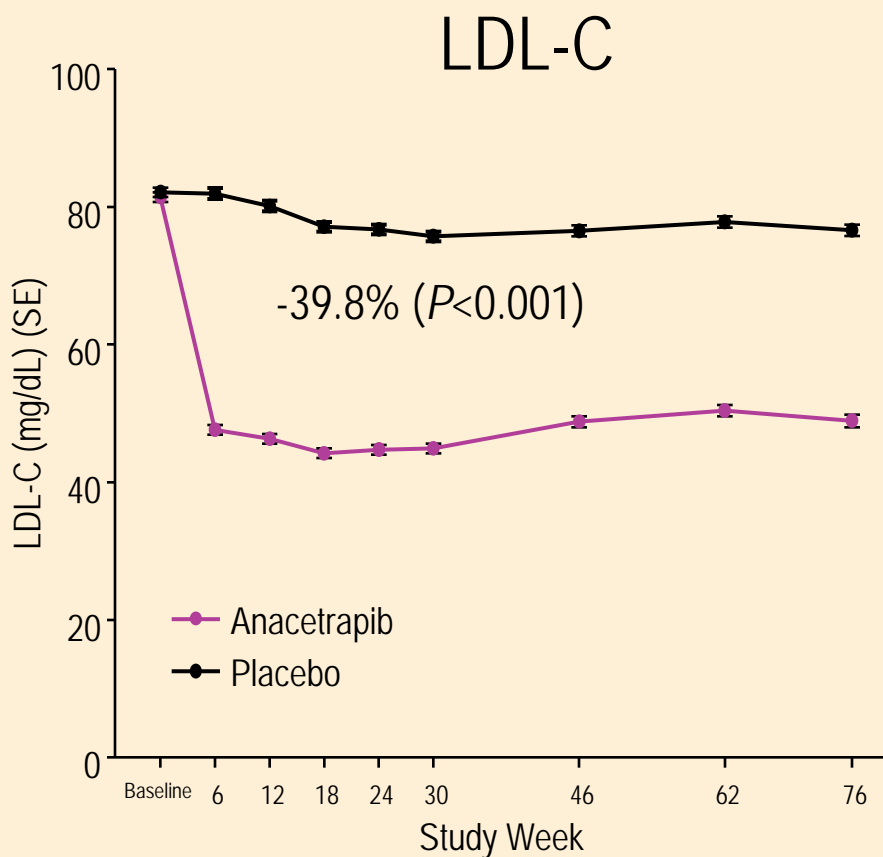


HDL-C



- Placebo
- Anacetrapib 10 mg
- ▼ Anacetrapib 40 mg
- ▲ Anacetrapib 150 mg
- Anacetrapib 300 mg

Анасетрапиб – ефекти върху LDL-C и HDL-C



Anacetrapib n = 804 771 716 687 646 604 568 540
 Placebo n = 803 759 741 743 735 711 691 666

Anacetrapib n = 776 757 718 687 647 607 572 543
 Placebo n = 766 761 741 744 736 711 691 666

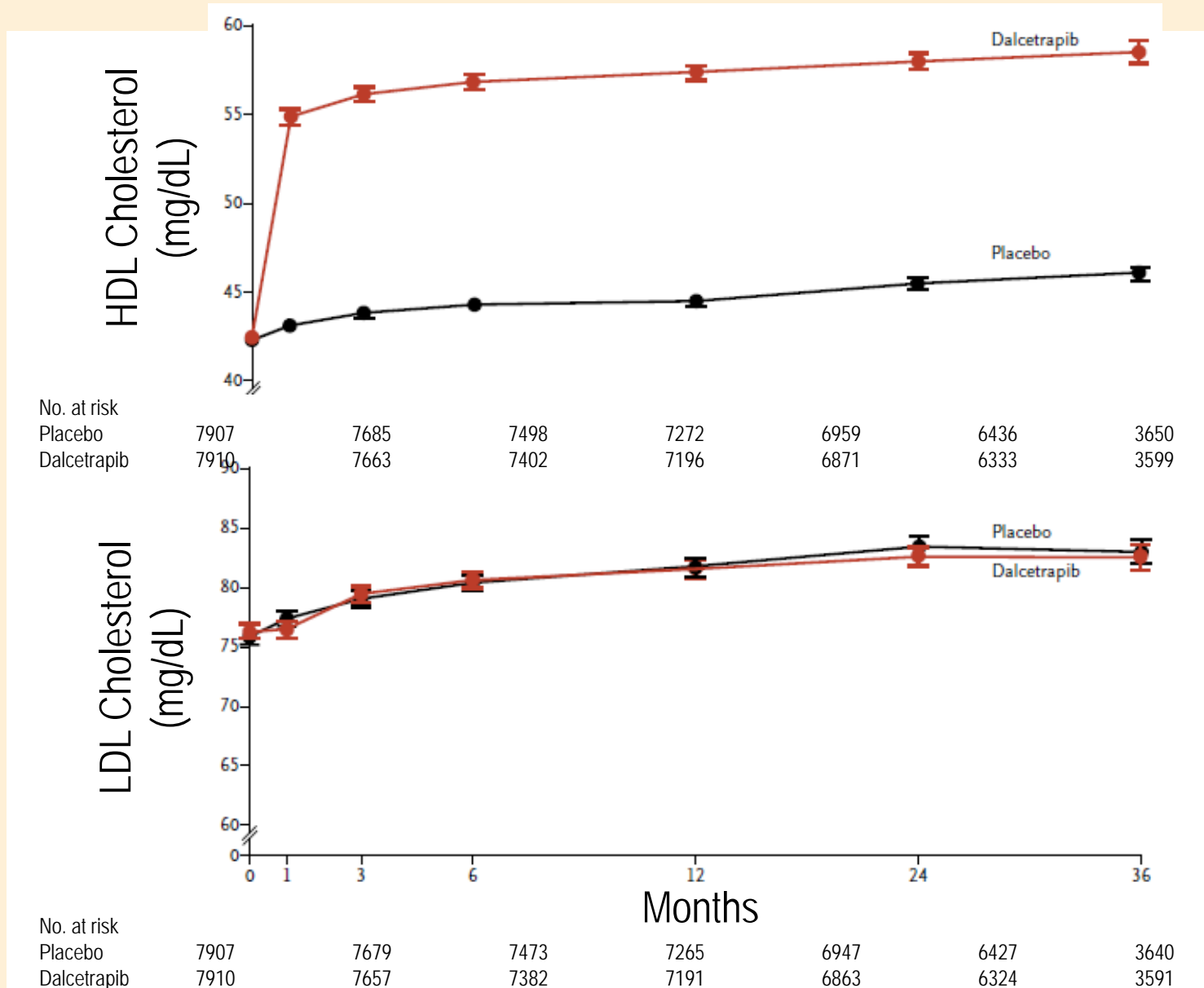
Anacetrapib reduces progression of atherosclerosis, mainly by reducing non-HDL-cholesterol, improves lesion stability and adds to the beneficial effects of atorvastatin

Susan Kühnast^{1,2,3†}, Sam J.L. van der Tuin^{3,4†}, José W.A. van der Hoorn^{1,2,3}, Jan B. van Klinken^{3,5}, Branko Simic⁶, Elsbet Pieterman¹, Louis M. Havekes^{1,3,4}, Ulf Landmesser⁷, Thomas F. Lüscher⁷, Ko Willems van Dijk^{3,4,5}, Patrick C.N. Rensen^{3,4}, J. Wouter Jukema², and Hans M.G. Princen^{1*}

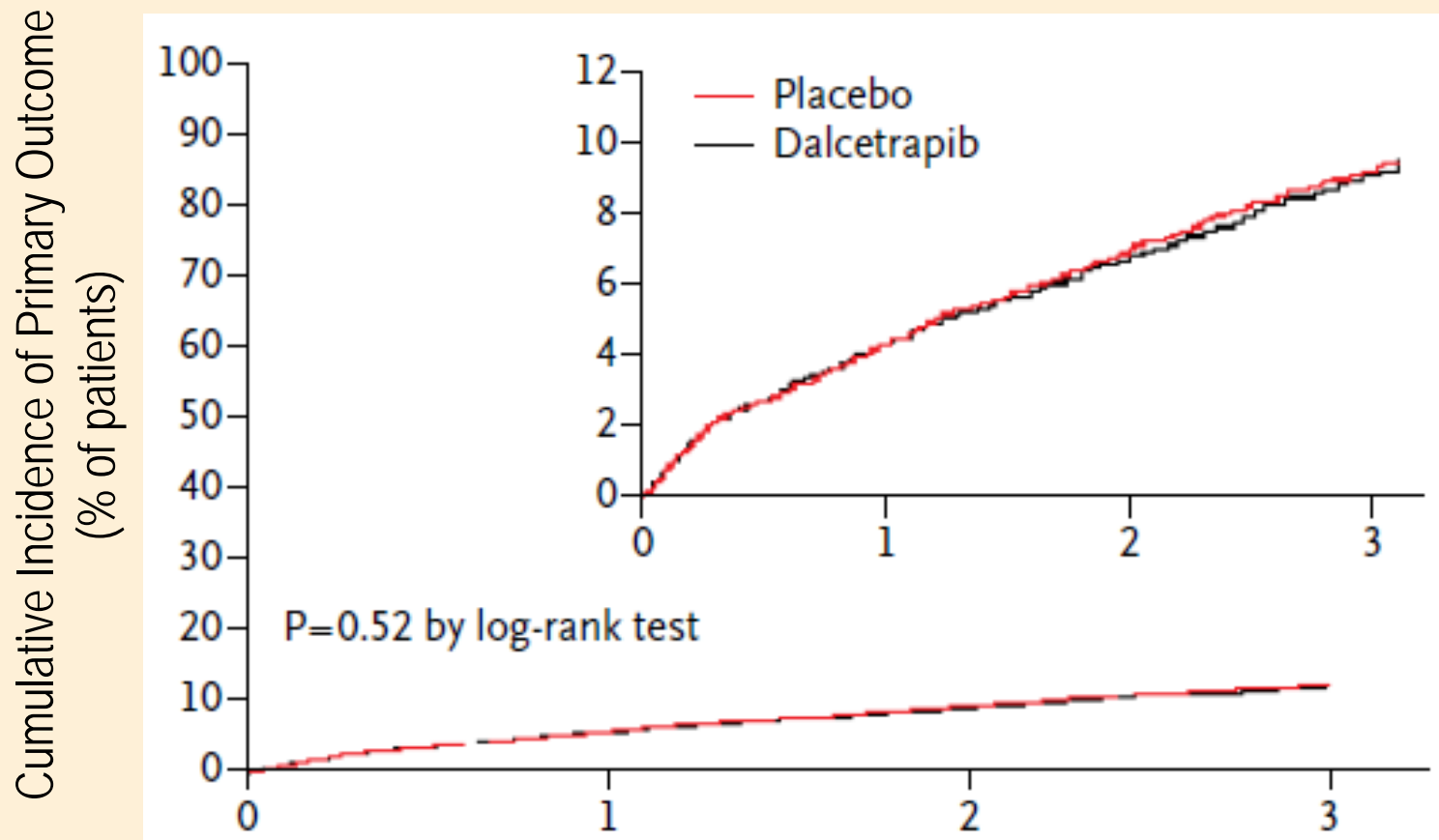
¹Gaubius Laboratory, TNO, Metabolic Health Research, Zernikedreef 9, 2333 CK, PO Box 2215, 2301 CE, Leiden, The Netherlands; ²Department of Cardiology, LUMC, Leiden, The Netherlands; ³Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, LUMC, Leiden, The Netherlands; ⁴Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, LUMC, Leiden, The Netherlands; ⁵Department of Human Genetics, LUMC, Leiden, The Netherlands; ⁶Center for Molecular Cardiology, Campus Schlieren, University of Zurich, Zurich, Switzerland; and ⁷University Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Received 14 February 2014; revised 24 June 2014; accepted 23 July 2014

dal-OUTCOMES: *изолирано* ↑ HDL-C



dal-OUTCOMES: без ↓CVD

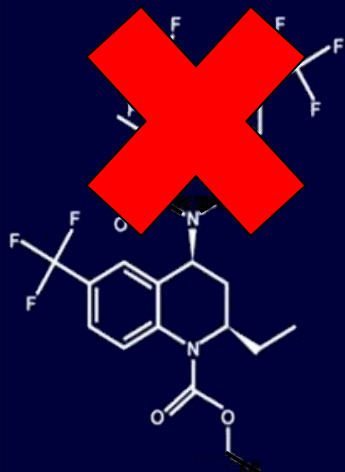


No. at risk	0	1	2	3
Placebo	7933	7386	6551	1743
Dalcetrapib	7938	7372	6495	1736

СЕТР инхибитори: 2 отпадат, 2 остават

-----↑HDL-C-----
 ~80% ~80% ~138% ~30%

Torcetrapib

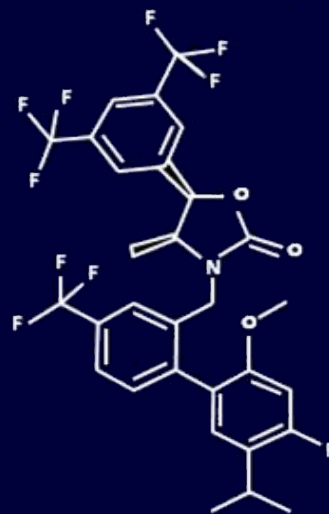


↑CC3 (25%)
 Но ОК HDL
 функция
 (off-target eff.?)

Evacetrapib



Anacetrapib



Dalcetrapib



*без ↓CC3,
 Но ОК HDL
 функция,
 +/-антиатеро?



CETP

Barter et al. *N Engl J Med.* 2007;357(13):2109-2122.
<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/dalcetrapib.doc>.
<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/torcetrapib.doc>.
 Qiu X et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(2):106-113.

<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/anacetrapib.pdf>.
http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-05-07.htm.
 *Dalcetrapib development stopped May 7, 2012 due to lack of efficacy in the Dal-Outcomes CVD endpoint trial.

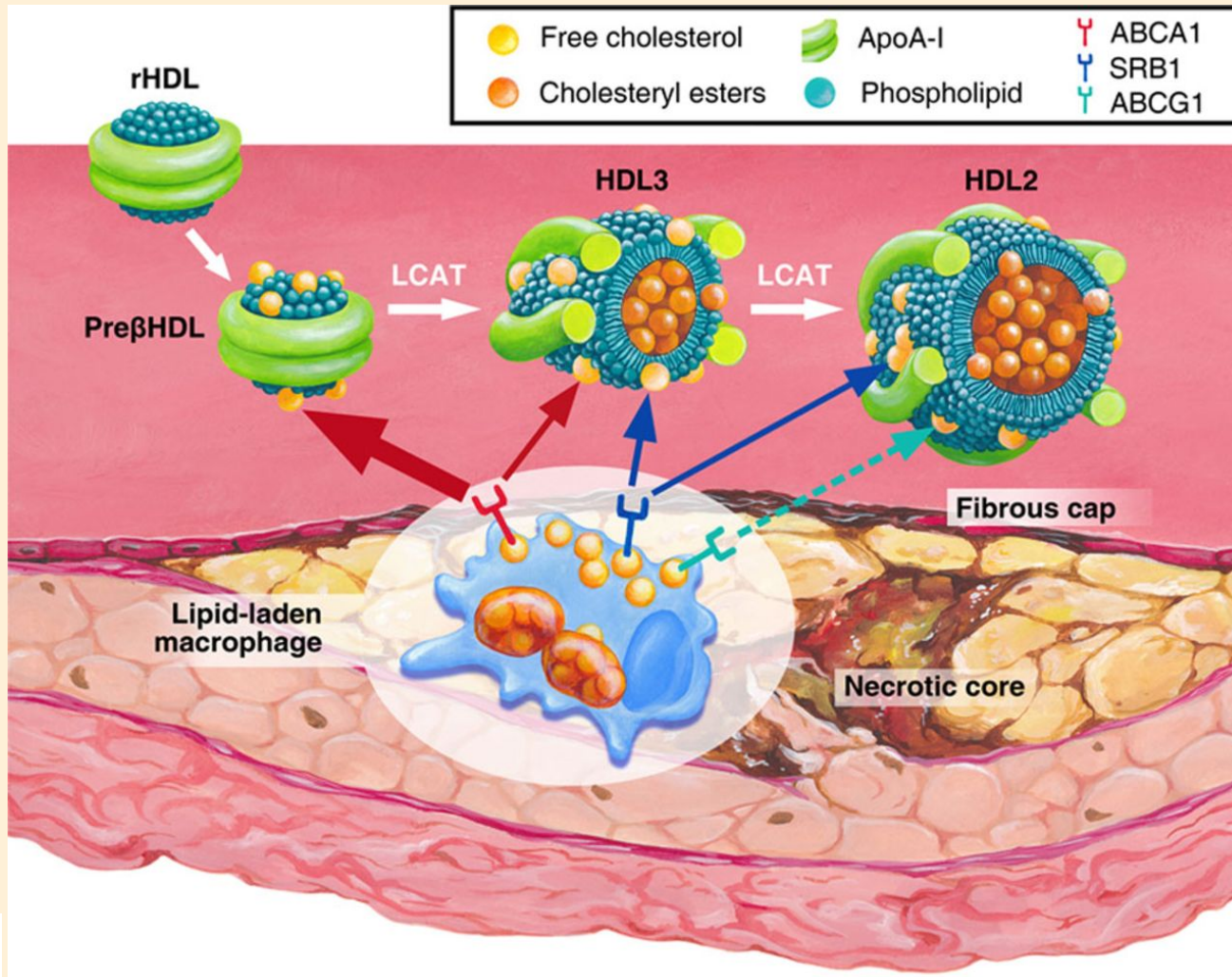
Ревизия на HDL хипотезата

Накъде оттук нататък?

Остатъчен СС риск съществува въпреки интензивната терапия със статини

- Нисък HDL-C е предиктор за висок СС риск; висок HDL-C е протектор
- Съществуващите медикаменти, които повишават HDL са с противоречиви ефекти
- Клиничните проучвания не са още отговорили на:
 - дали HDL е *фактор* или *биомаркер* на риска?
 - Дали повишаването на HDL-C намалява СС риск?
- Проучване на медикаменти за повишаване на HDL-C и намаляване на СС риск
- Продължителни нужди от многофакторен подход за намаляване на СС риск

Схема на предлаганите механизми за извличане на хол от нестабилната плака чрез HDL-инфузионна терапия



Изследвания за намаляване на остатъчния риск чрез повишаване на HDL, и др.

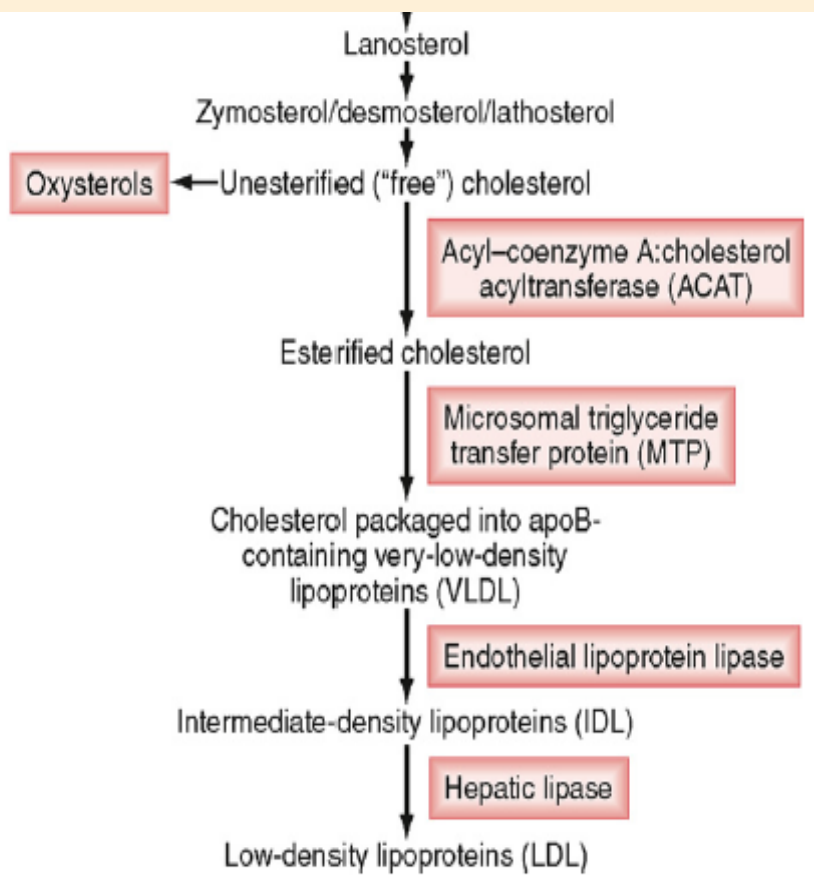
- Допълнителни CETP инхибитори: anacetrapib, evacetrapib
- Apolipoprotein A I (Apo A I) Milano; Apo A I агонисти
- Делипидиран HDL; rHDL
- Селективни LXR β (чернодробен X receptor) агонист
DMHCA; GW 3965
- PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor α/γ) агонисти - aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar
- DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) агонисти - alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
- MTP (microsomal transport protein) агонисти

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- **Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))**
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Инхибитори на Микрозомалния транспортен протеин на триглицеридите (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) inhibitors*) (1)

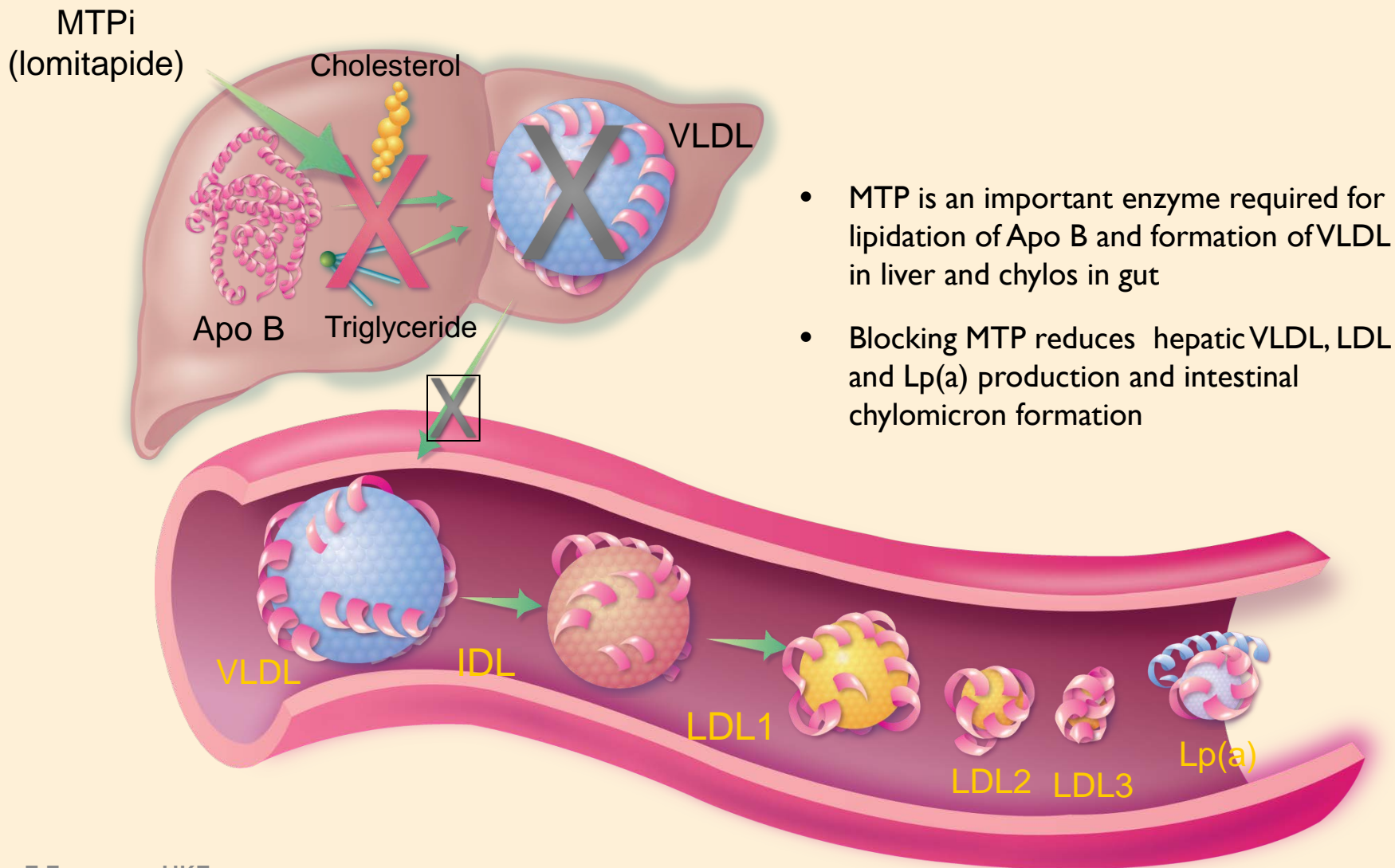


- Микорозомалният транспортен протеин на триглицеридите (MTP) превръща липидите (ТГ, холестерилови естери и фосфатидилхолина) в апов-съдържащи липопротеини като VLDL частици, произлизащи от черния дроб.
- MTP също пренася липидите в хиломикрони с произход от червата.
- Повишеното производство на хиломикрони способства за постпрандиалната хипертриглицеридемия.

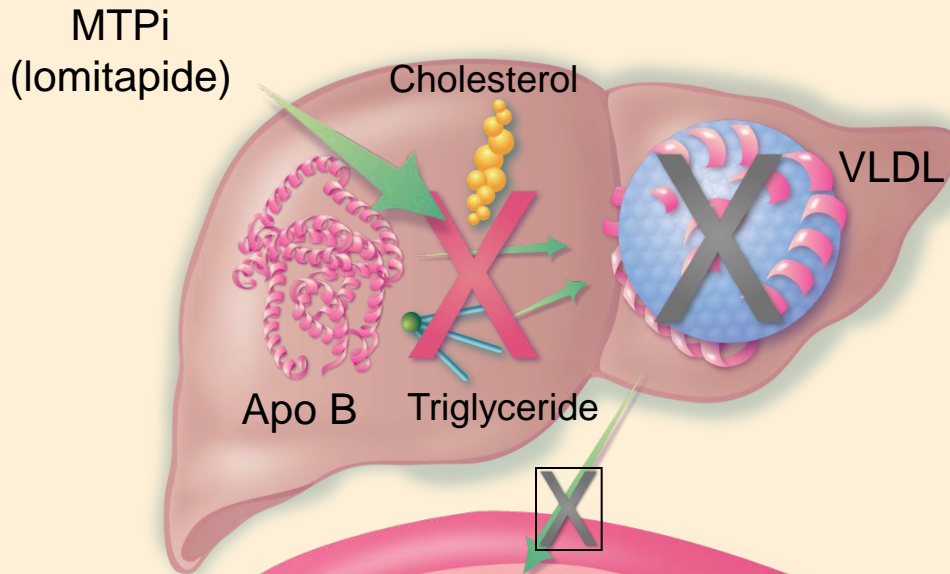
Инхибитори на Микрозомалния транспортен протеин на триглицеридите (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) inhibitors*) (2)

- Повишеното производство на VLDL повишава ТГ на гладно, повишава други атерогенни липопротеини и повишава non-HDL-хол нива, което е свързано с повишен риск от ИБС. Понеже LDL частиците произлизат от VLDL, намаляването на производството на VLDL чрез нарушено превръщане на липидите във VLDL частици (както при инхибиране на MTP) би могло да намали холестерола и ТГ.

Инхибиция на МТР

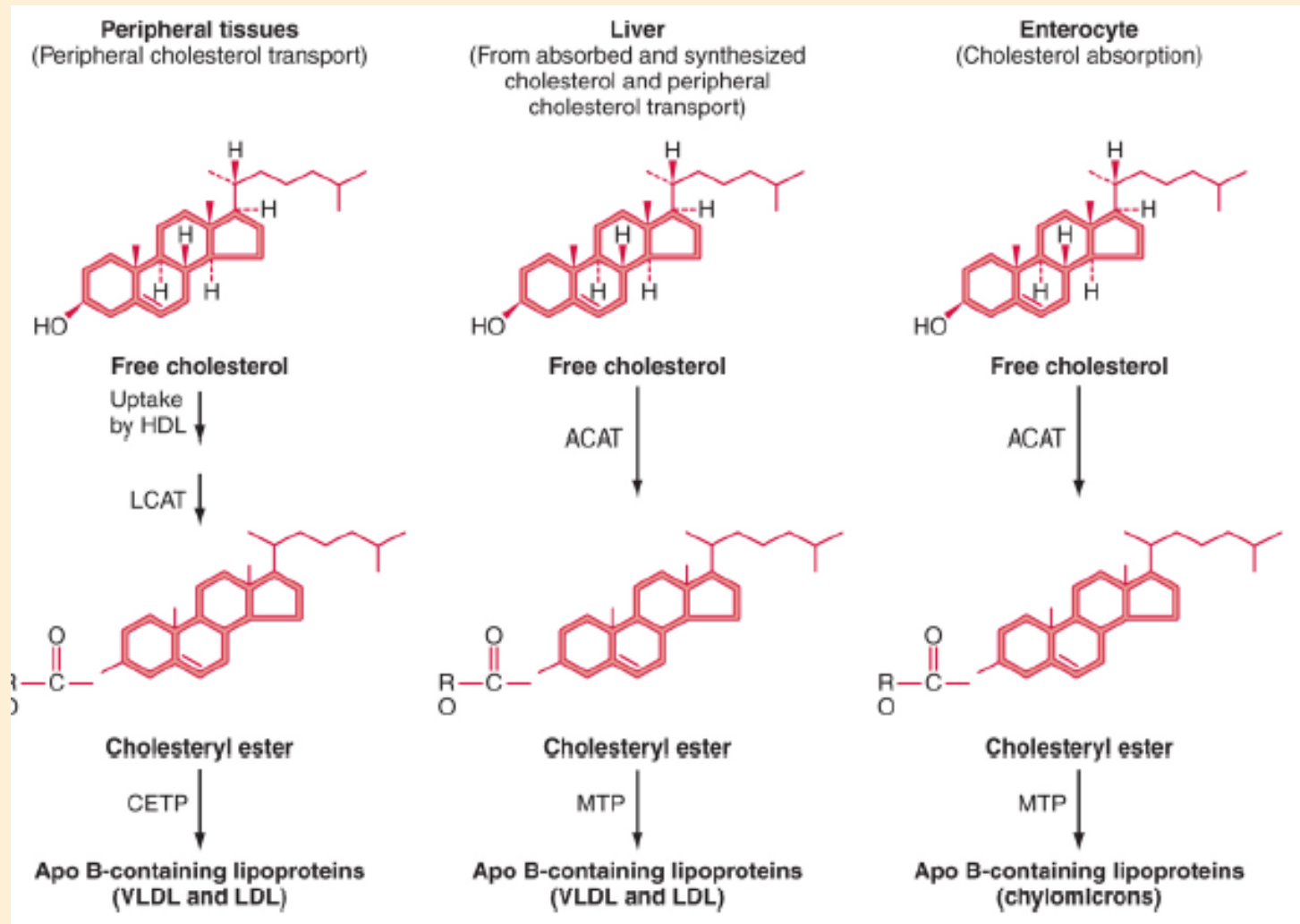


Инхибиция на МТР



- MTP is an important enzyme required for lipidation of Apo B and formation of VLDL in liver and chylomicrons in gut
- Blocking MTP reduces hepatic VLDL, LDL and Lp(a) production and intestinal chylomicron formation

MTP инхибитори



МТР инхибитори

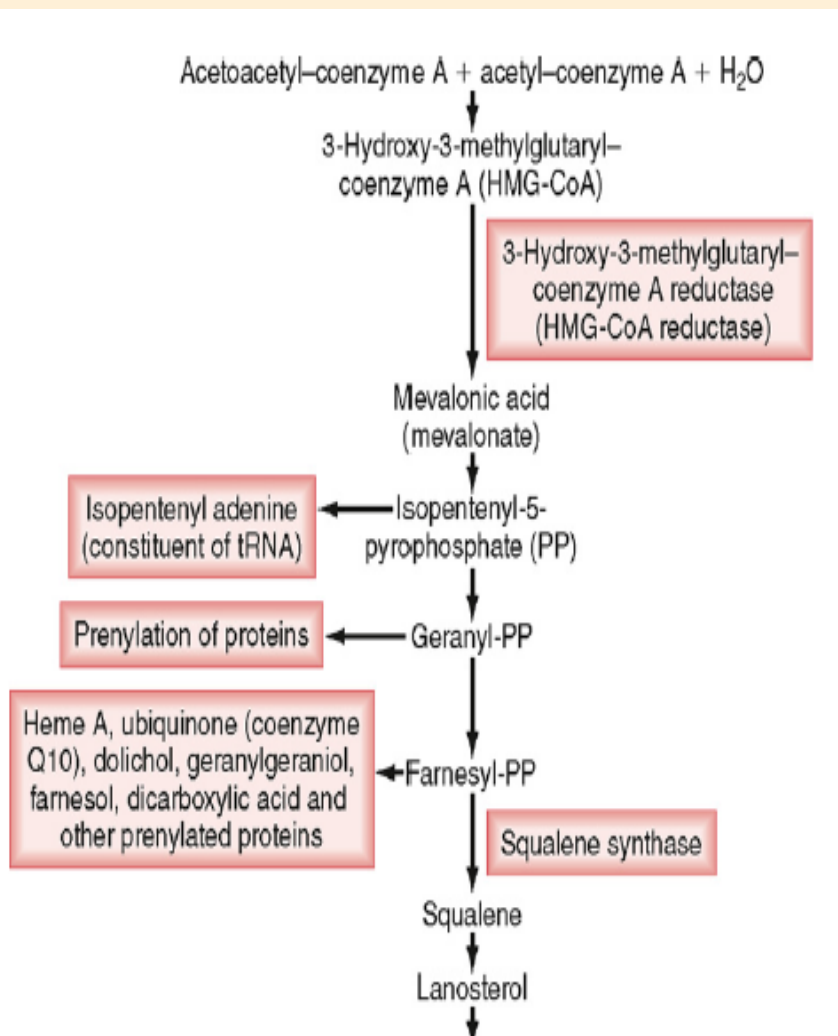
- Поради големия потенциал за редукция на липидите чрез повлияване на този ензим, различни МТР инхибитори са оценявани клинично.
- За съжаление, понеже те влошават превръщането на ТГ в черния дроб и в червата като част от вътрешния механизъм на действие, разработването на МТР инхибитори е спряно поради **неочаквана хепатостеатоза (“fatty liver”) с повишаване на чернодробните ензими и чревна малабсорбция (диарии)**.
- Тези странични ефекти ограничава прилагането на високите дози на МТР инхибитори. Алтернативен подход е разработване на МТР инхибитори в ниски дози, по-поносими, с идея да се прилагат заедно със статини. Примери за МТР инхибитори са АЕGR-733 (BMS-201038) и АЕGR-427 (implitapide или Bay 13-9952).

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- **Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)**
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Lp-PLA2 базирана стратегия
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Squalene synthase инхибитори

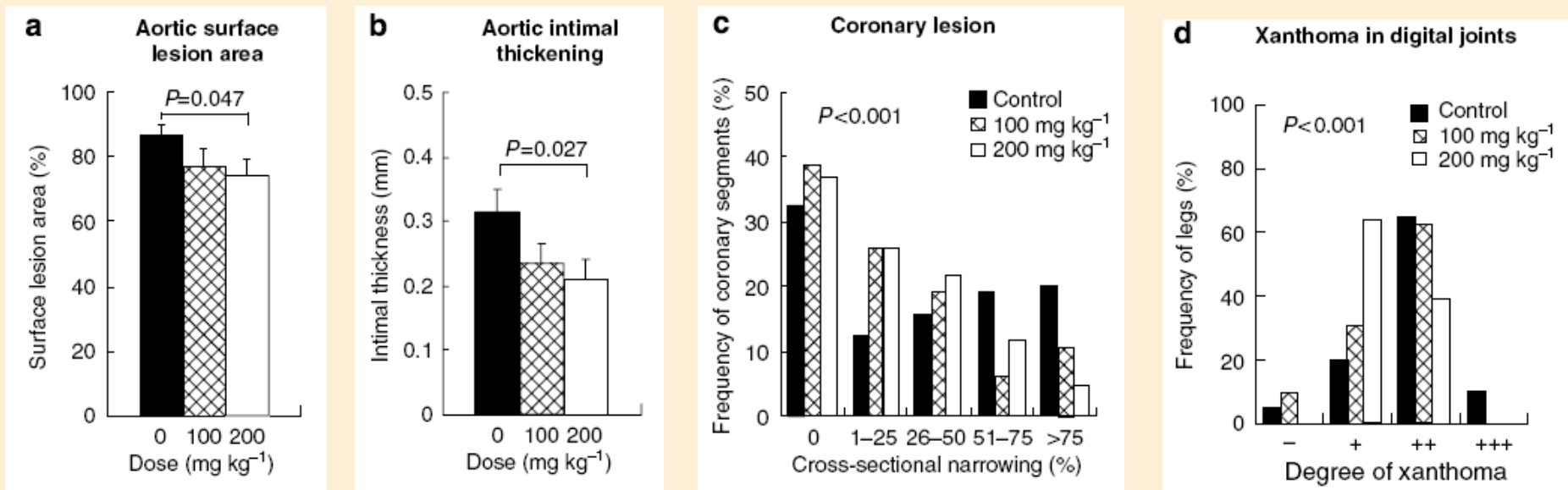


Тествани различни SS инхибитори (SSI), ТАК 475 (Iraparostat) напреднал в разработките.

Инхибитори на сквален синтазата (SSI)

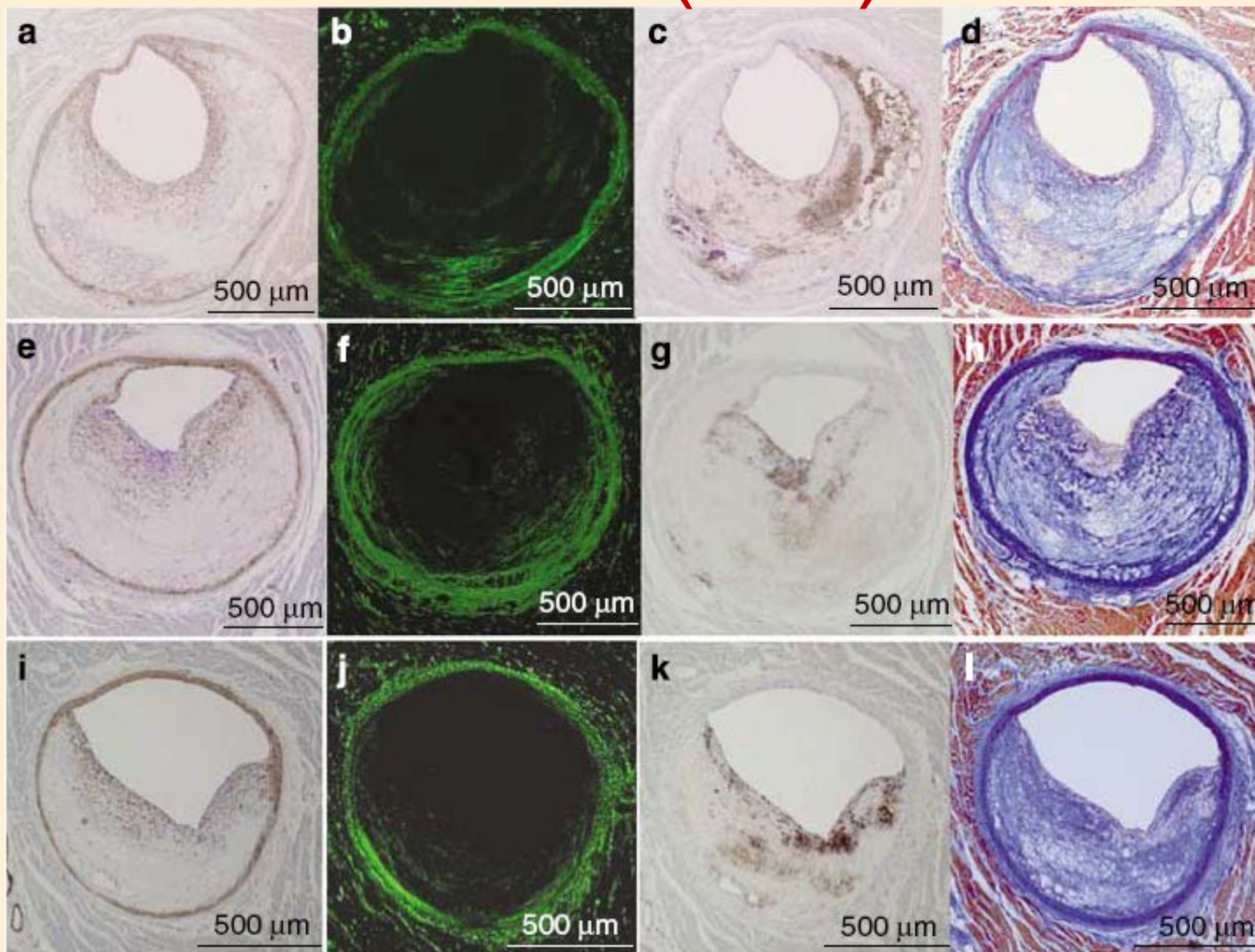
- Инхибицията на синтеза на сквален може да трансформира нестабилната плака богата на макрофаги/липиди от коронарната артерия в стабилна фибромускулна плака.
- Инхибицията на сквален синтазата с **lapaquistat acetate** забавя прогресията на коронарната атеросклероза и променя коронарната атероматозна плака от нестабилна, богата на макрофаги/липиди лезия в стабилна фиброзна плака.

Инхибитори на сквален синтазата (SSI)



Ефекти на Iraparstat асетат върху аортата ((a) процент площ на аортни лезии; (b) средна интима-медиа дебелина), и коронарна атеросклероза (c) и каснтоми на ставите на пръстите (d) при WHHLM1 зайци.

Инхибитори на сквален синтазата (SSI)



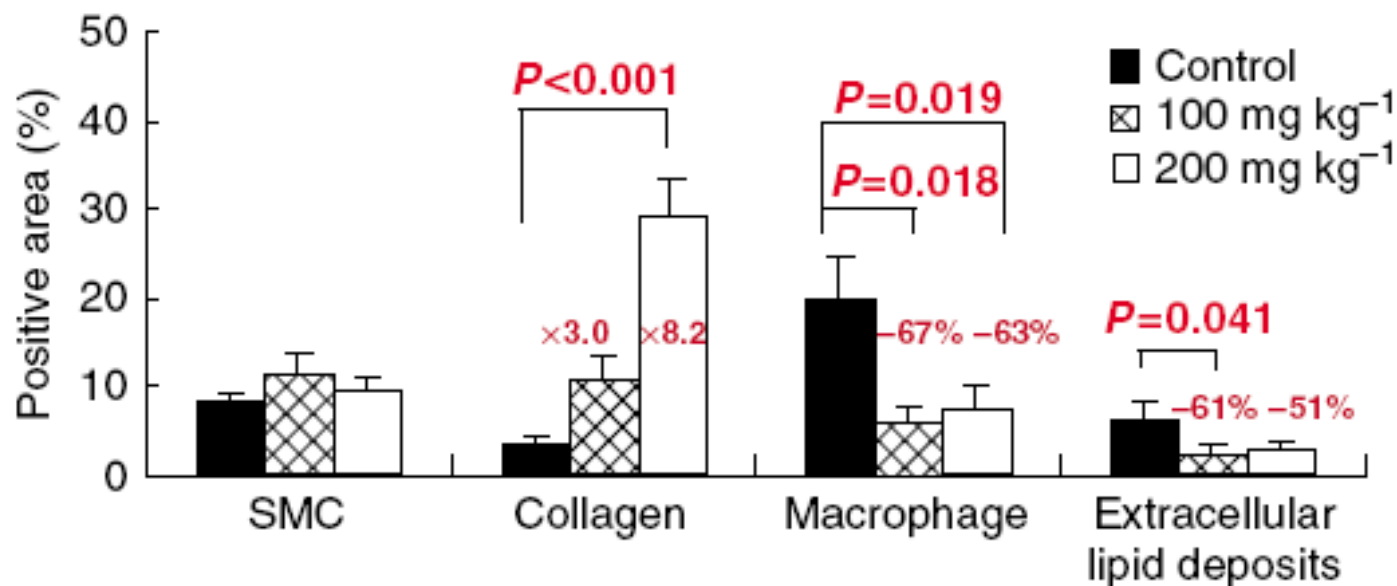
Антитела за
ГМК

Колаген

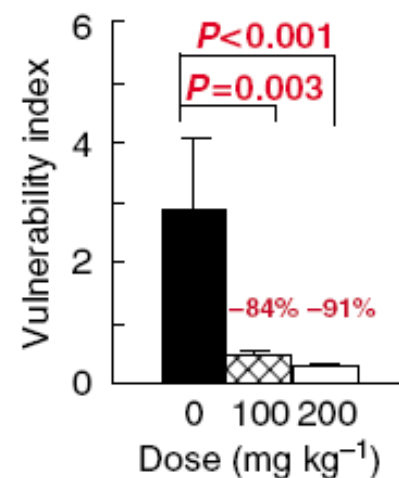
Антитела за
макрофаги

Инхибитори на сквален синтазата (SSI)

m Lesional composition of whole plaque



n Plaque stability



Инхибитори на сквален синтазата (SSI)

ER-27856, a novel squalene synthase inhibitor, on plasma cholesterol in rhesus monkeys: comparison with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors

***US FDA tells Takeda to stop some TAK-475 trials
lapaquistat acetate***

Mon Oct 29, 2007 6:49am EDT

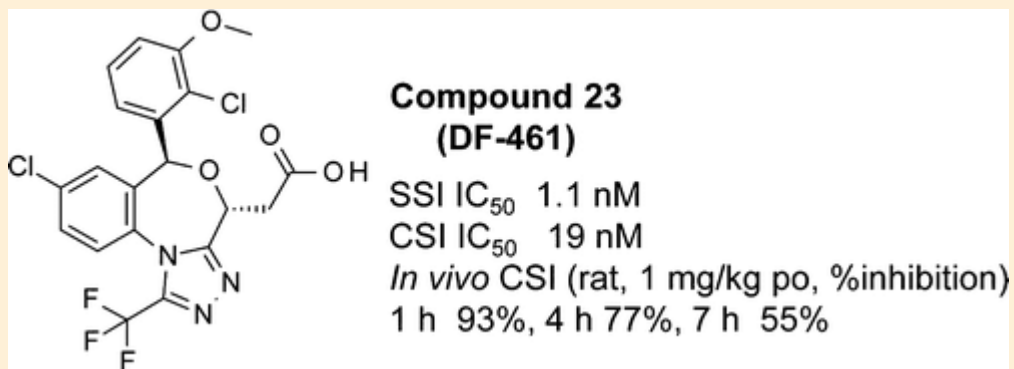
TOKYO, Oct 29 (Reuters) - Takeda Pharmaceutical Co Ltd. said on Monday that U.S. health authorities had recommended that it stop some clinical trials of its cholesterol-lowering TAK-475, a key drug candidate for the company

Discovery of DF-461, a Potent Squalene Synthase Inhibitor

Masanori Ichikawa *, Masami Ohtsuka , Hitoshi Ohki , Masahiro Ota , Noriyasu Haginoya , Masao Itoh , Yoshihiro Shibata , Kazuyuki Sugita , Yutaka Ishigai , Koji Terayama , Akira Kanda , and Hiroyuki Usui

R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd., 1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

ACS Med. Chem. Lett., 2013, 4 (10), pp 932–936 DOI: 10.1021/ml400151c



We report the development of a new trifluoromethyltriazolobenzoxazepine series of squalene synthase inhibitors. Structure–activity studies and pharmacokinetics optimization on this series led to the identification of compound 23 (DF-461), which exhibited potent squalene synthase inhibitory activity, high hepatic selectivity, excellent rat hepatic cholesterol synthesis inhibitory activity, and plasma lipid lowering efficacy in nonrodent repeated dose studies.

Keywords:

Squalene synthase; inhibitor; dyslipidemia; triazolobenzoxazepine

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- **Апо В mRNA antisense медикаменти**
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- АпоА1 базирани стратегии
- PCSK9

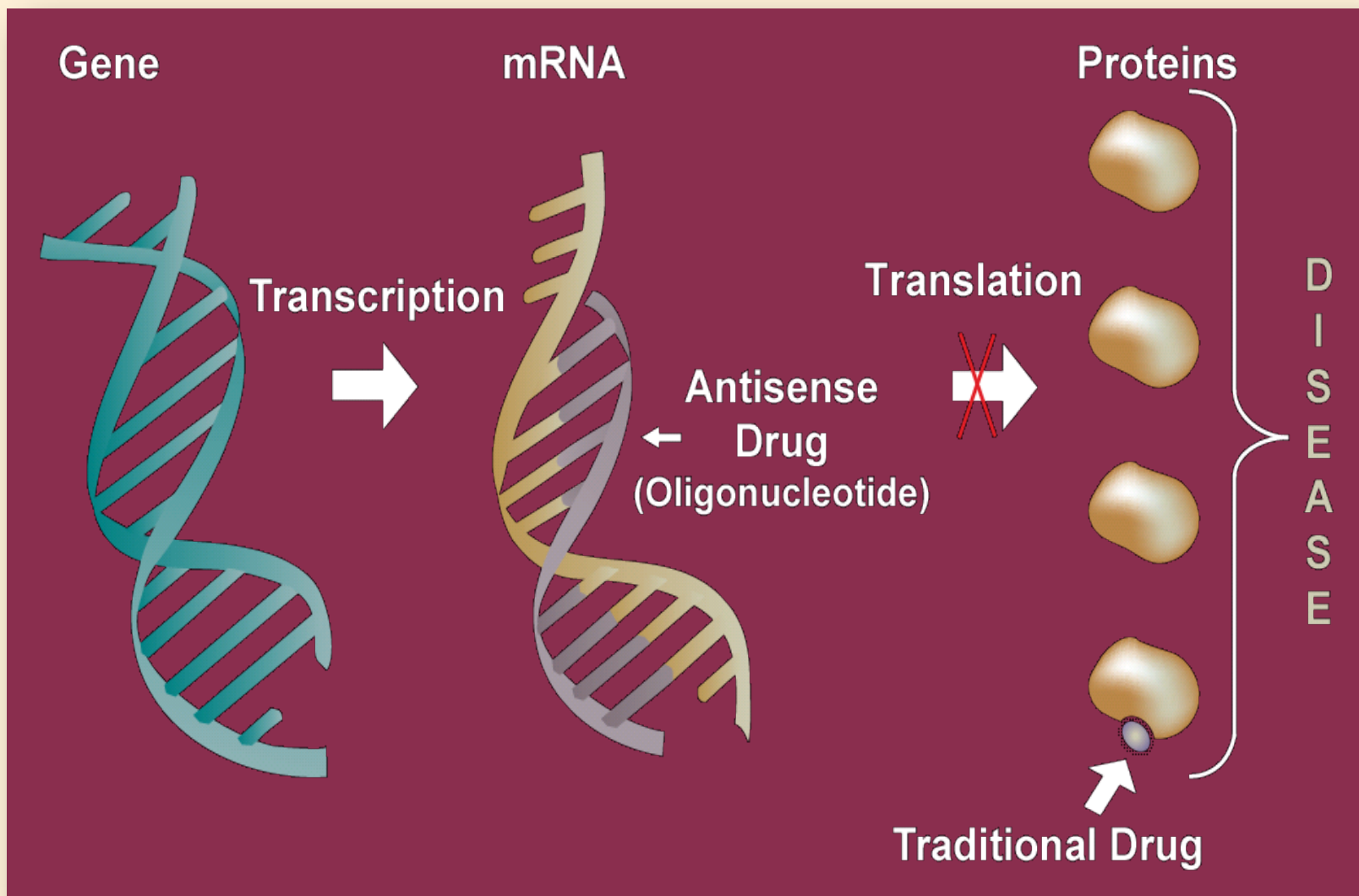
Аро В mRNA antisense медикаменти (1)

- Генетични модели при мишки и хора сочат, че намаляването на производството в черния дроб на аполиipoprotein В (apoB) може да бъде терапевтична възможност при дислипидемия. Antisense олигонуклеидите са в черния дроб и могат да подтиснат синтезата на белтък от техните messenger RNAs, antisense олигонуклеидите са възможен подход за намаляване на биосинтеза на apoB, и по този начин да се намалят VLDL и LDL.

Аро В mRNA antisense медикаменти (2)

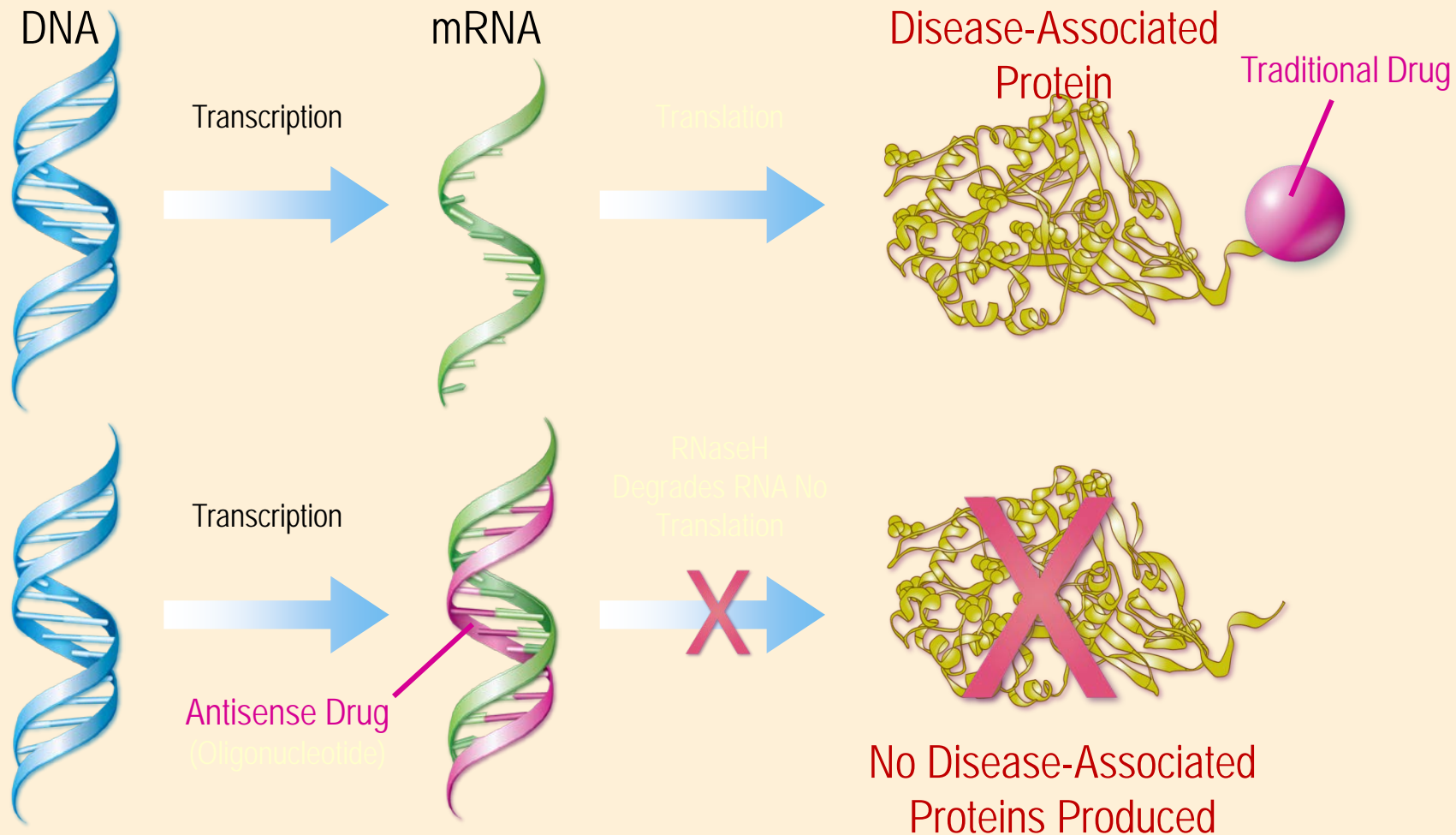
- Наскоро разработения подход за ароВ antisense установява намаление на концентрацията на LDL-C. За разлика от предходни данни за подтискане на микорозомалния триглицериден транспортен протеин, който също намалява производството на VLDL, тук няма изразена стеатоза. Вероятно механизмите за инхибиция на ароВ и секрецията на ТГ са различни.

Антисенс технология – нов подход

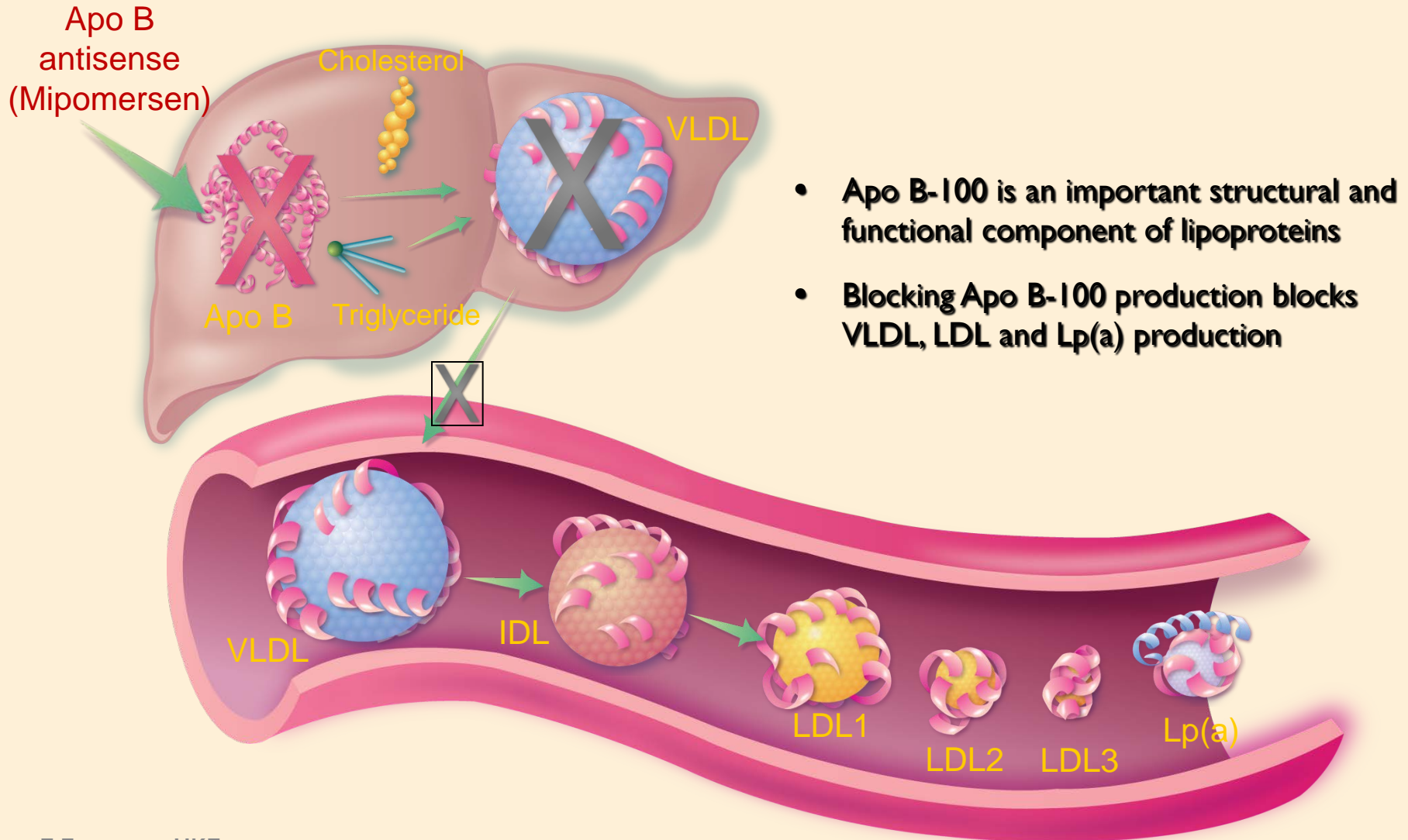


Механизъм на действие

Antisense Oligonucleotide

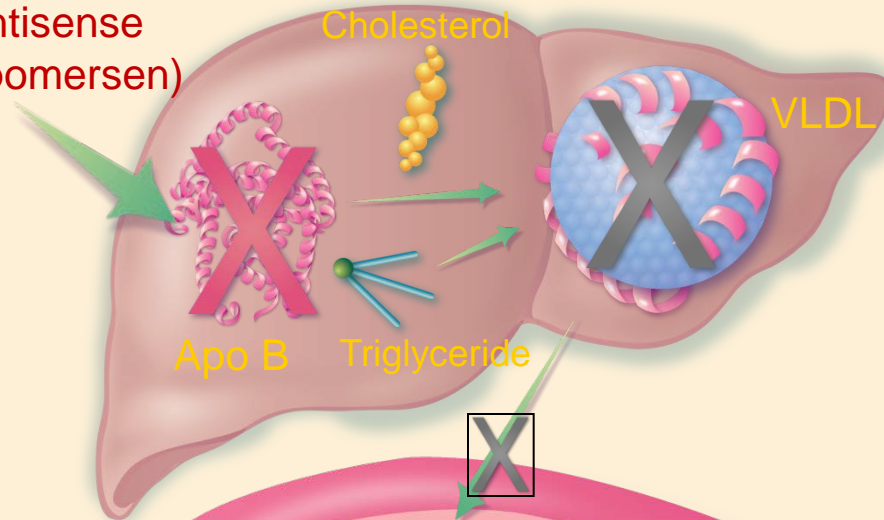


Подтискане на производство на Apo B-100



Подтискане на производство на Apo B-100

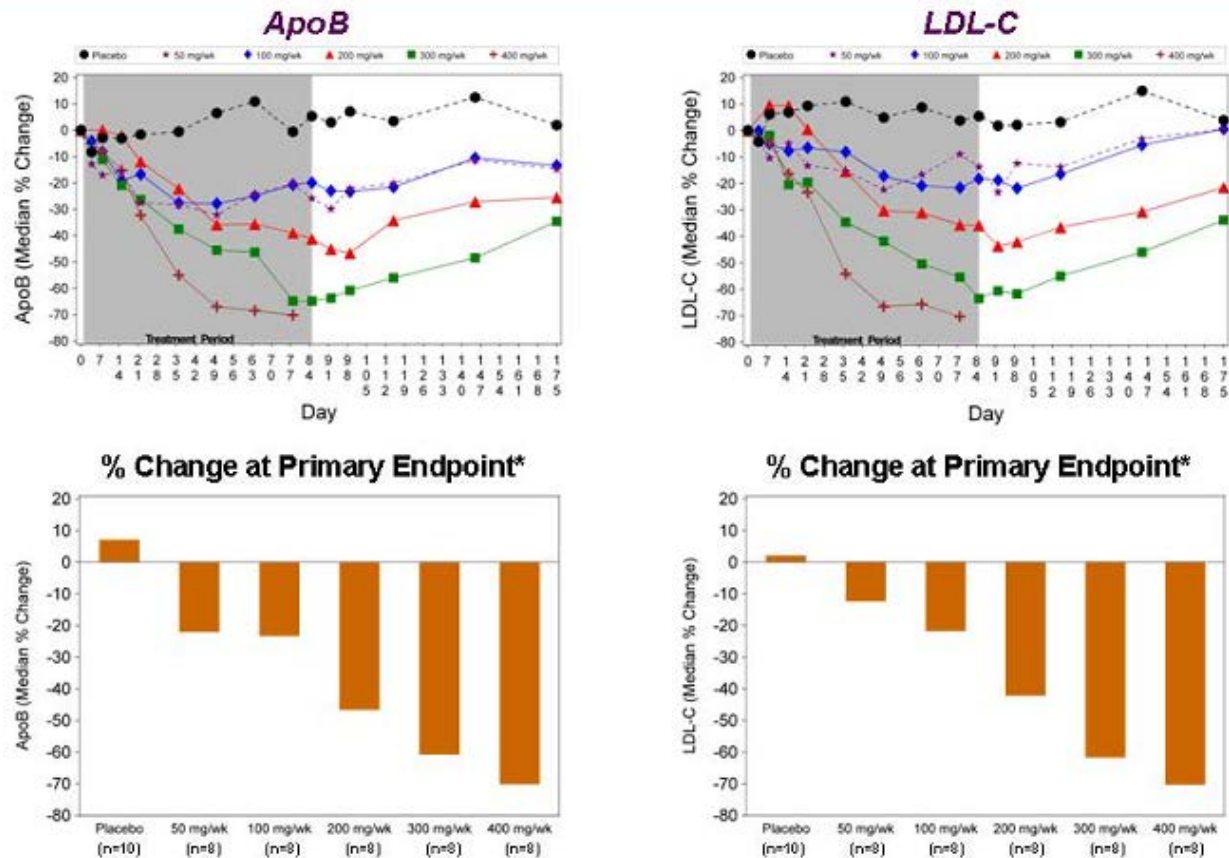
Apo B
antisenze
(Mipomersen)



- Apo B-100 is an important structural and functional component of lipoproteins
- Blocking Apo B-100 production blocks VLDL, LDL and Lp(a) production

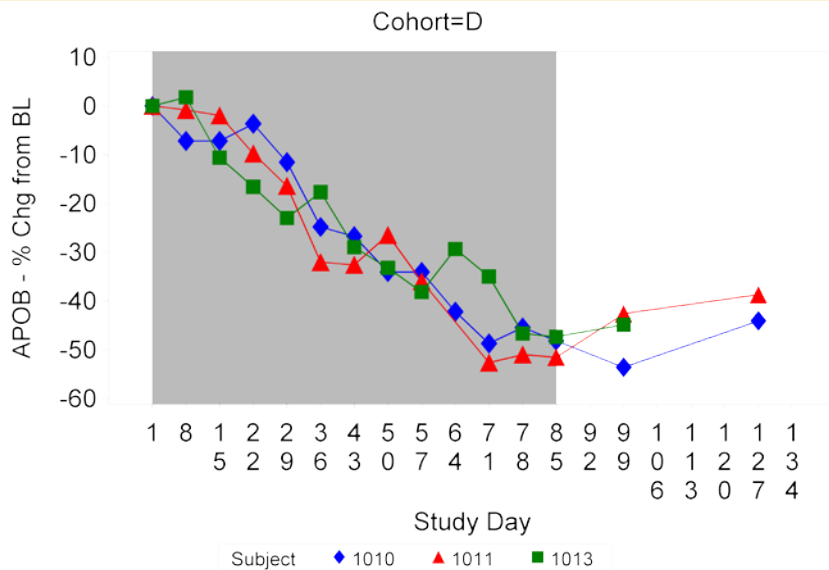
Міромарсен монотерапія: Дози от Фаза 2

ISIS 301012 Monotherapy Dose-Dependent ApoB & LDL-C Reduction

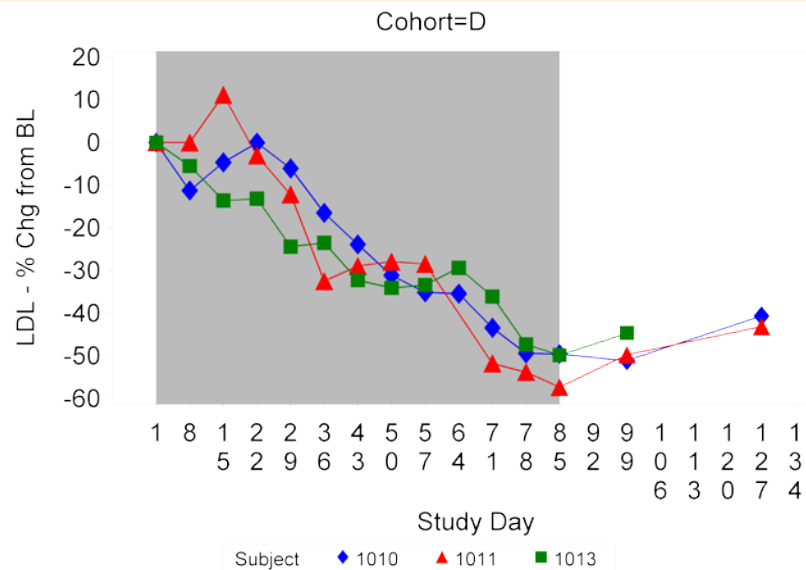


Міромersen при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия: ранни проучвания АpoB иLDL-C редукция*

АpoB



LDL-C



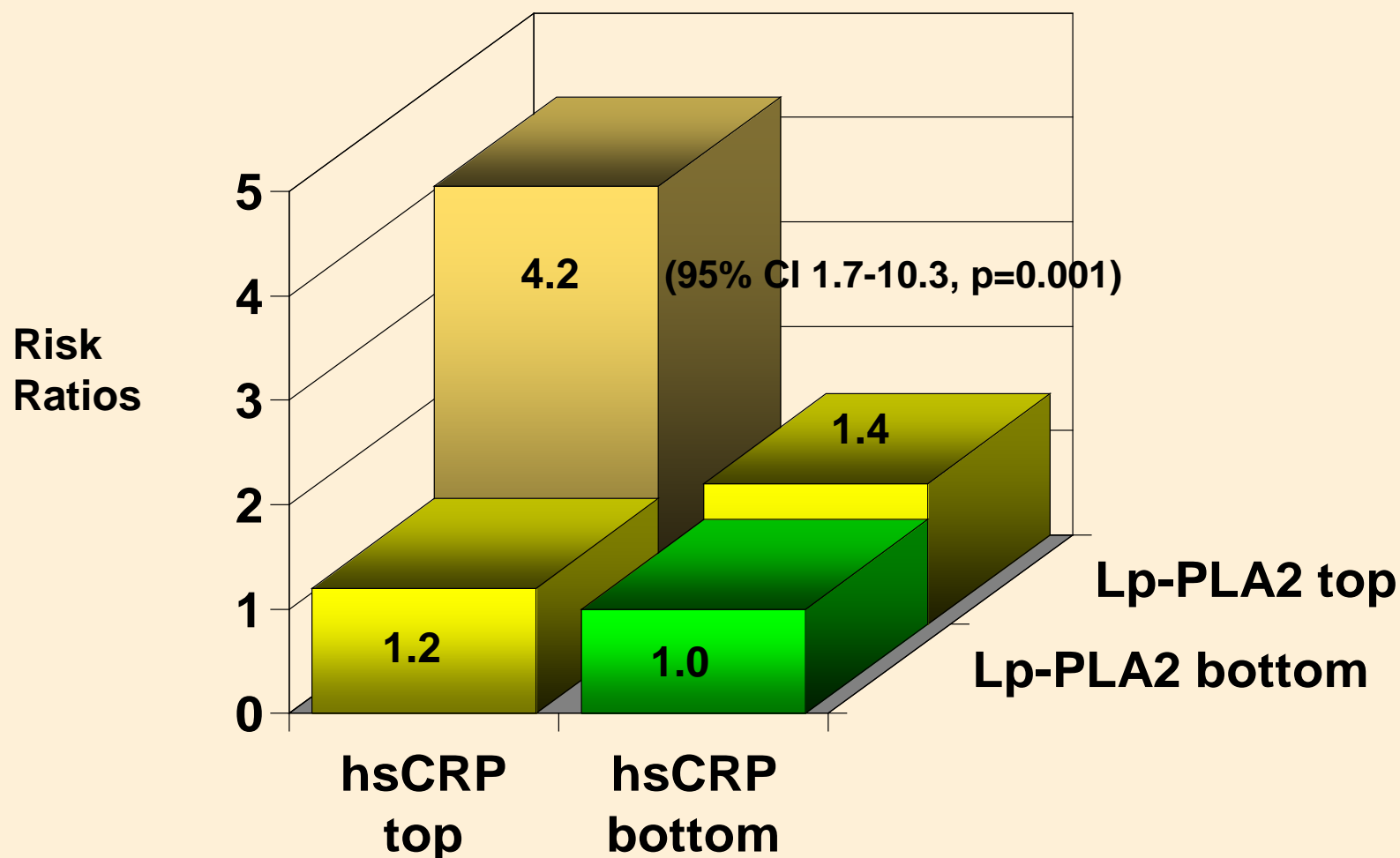
***300 mg/седм**

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

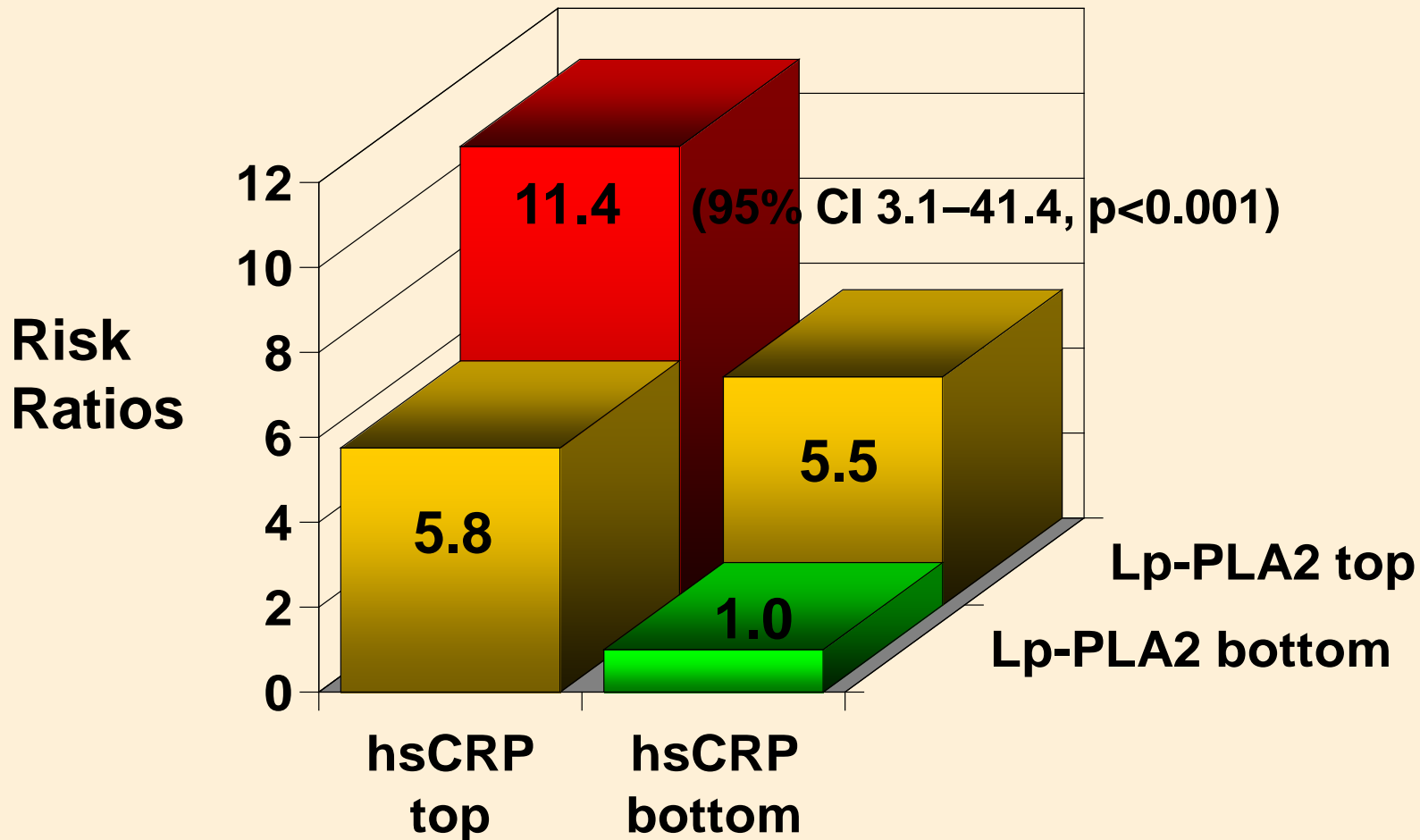
- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- **Lp-PLA2 базирана стратегия**
- ApoA1 базирани стратегии
- PCSK9

Аддитивна честота на ИБС за LDL <130 според Lp-PLA₂ и hsCRP



Adjusted for demographics, current smoking status, blood pressure, diabetes, and HDL

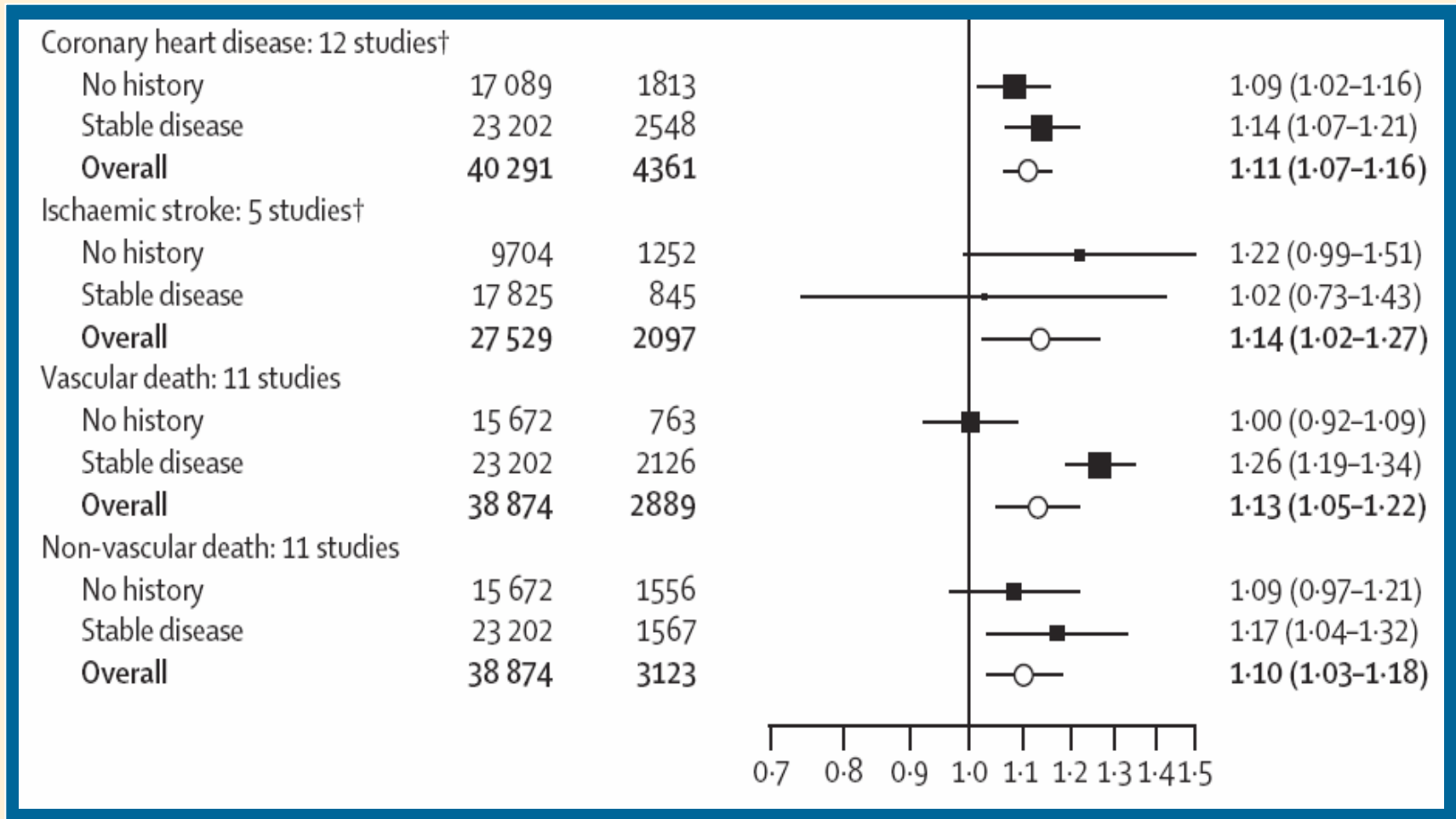
Адитивна честота на исхемичен инсулт според Lp-PLA₂ и hsCRP



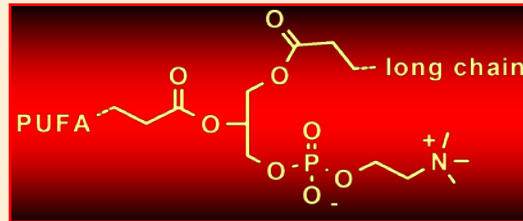
Adjusted for demographics, current smoking status, blood pressure, diabetes, LDL and HDL

Д-р Б. Георгиев, НКБ
Ballantyne et al. (Scientific Sessions of the AHA, November, 2004)

Lp-PLA₂ и съдови заболявания

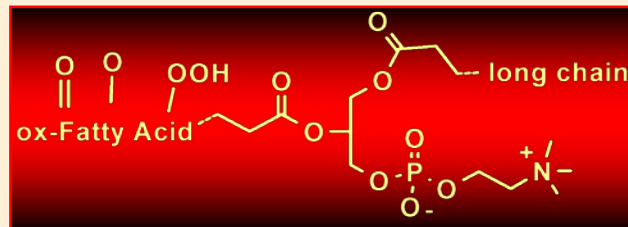


Lp-PLA2 и LDL-окисление



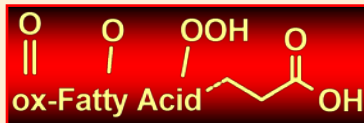
Phosphatidylcholine (PC)

Oxidation



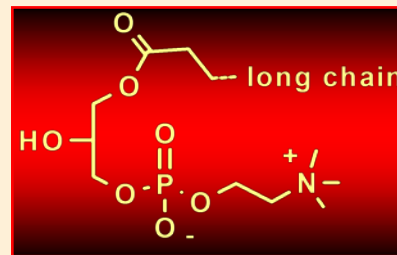
Oxidatively-Modified PC

Lp-PLA2



Oxidized Fatty Acid

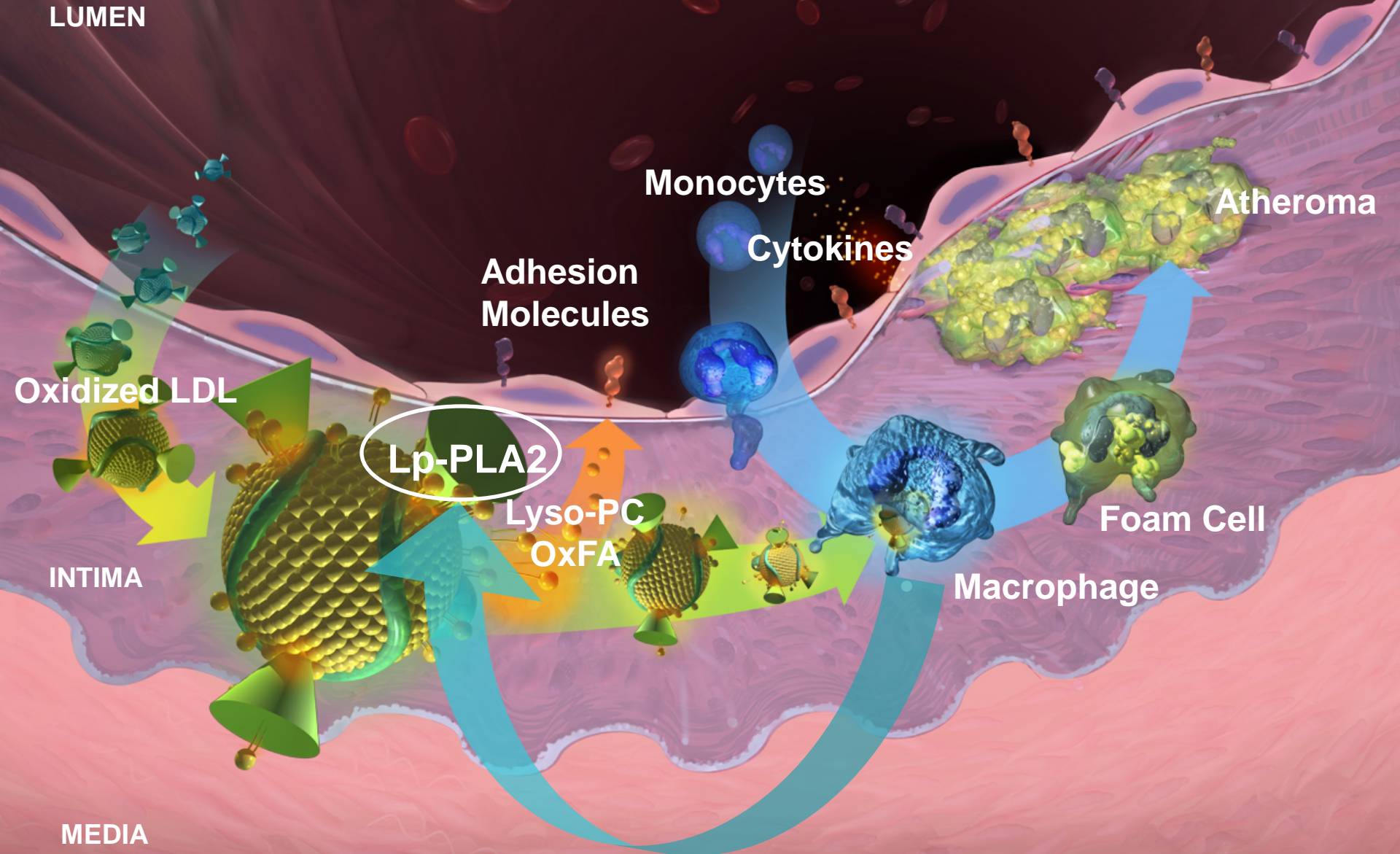
+



Lyso-PC

Putative
Inflammatory
Mediators

Роля на Lp-PLA₂ при ИБС



Lp-PLA₂ в атероматозната лезия

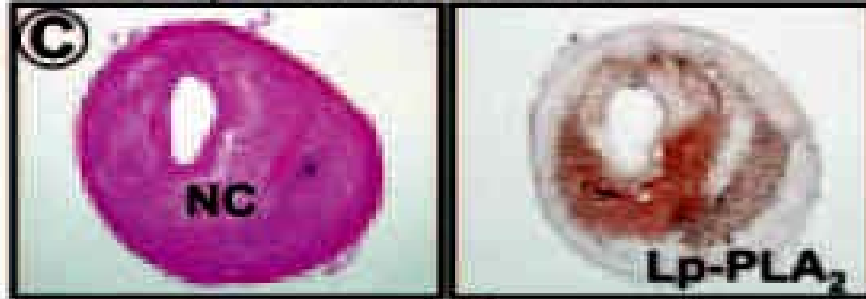
Pathologic Intimal thickening



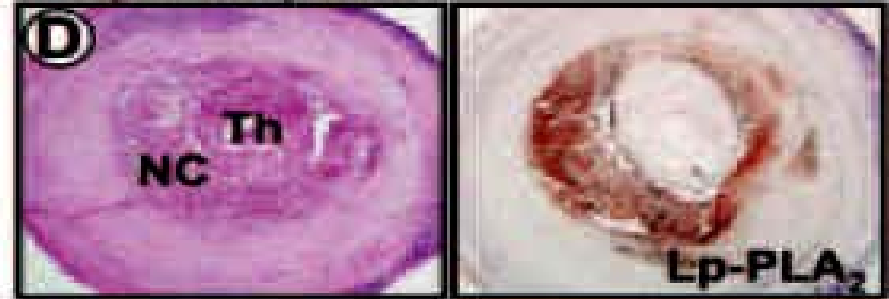
Fibroatheroma



Thin Cap Fibroatheroma

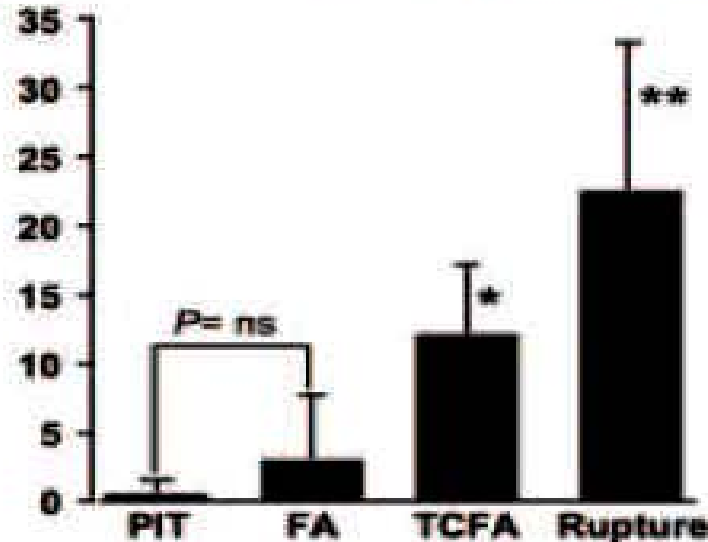


Plaque Rupture



E.

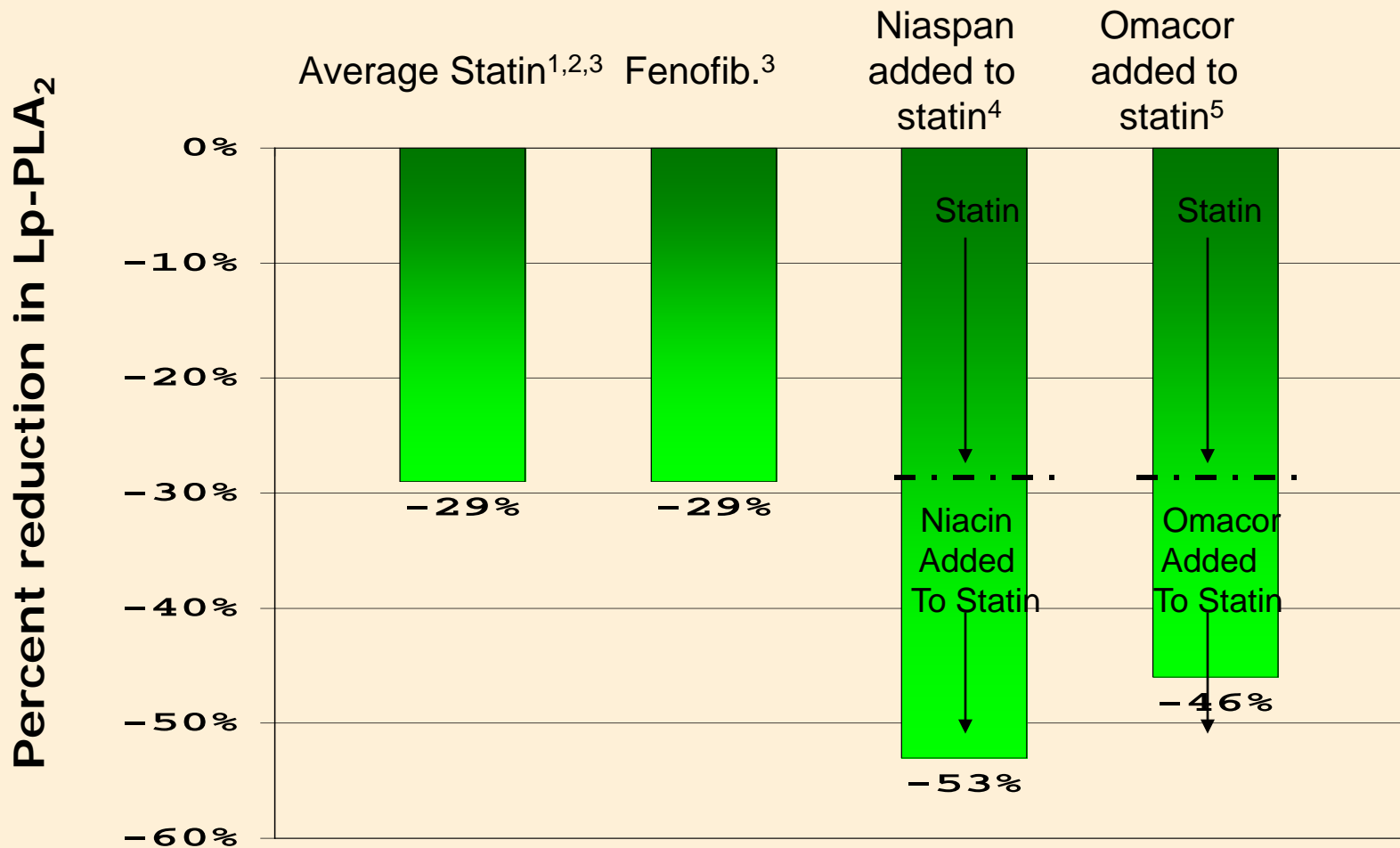
% Lp-PLA₂ Staining in Varying Coronary Plaque Morphologies



Терапевтична редукция на Lp-PLA2

- Може ли Lp-PLA2 да бъде таргет на терапия?
- Ако ДА, ще подобри ли изхода?

Липидопонижаващи медикаменти, намаляващи СС събития и намаление на Lp-PLA₂



1. Albert M, et al. *Atherosclerosis* 2005;182:193-198.

2. Schaefer EJ, et al. *Am J Cardiol.* 2005;95:1025-1032.

3. Muhlestein JB, et al. *Am H Journal.* 2006;48:396-401.

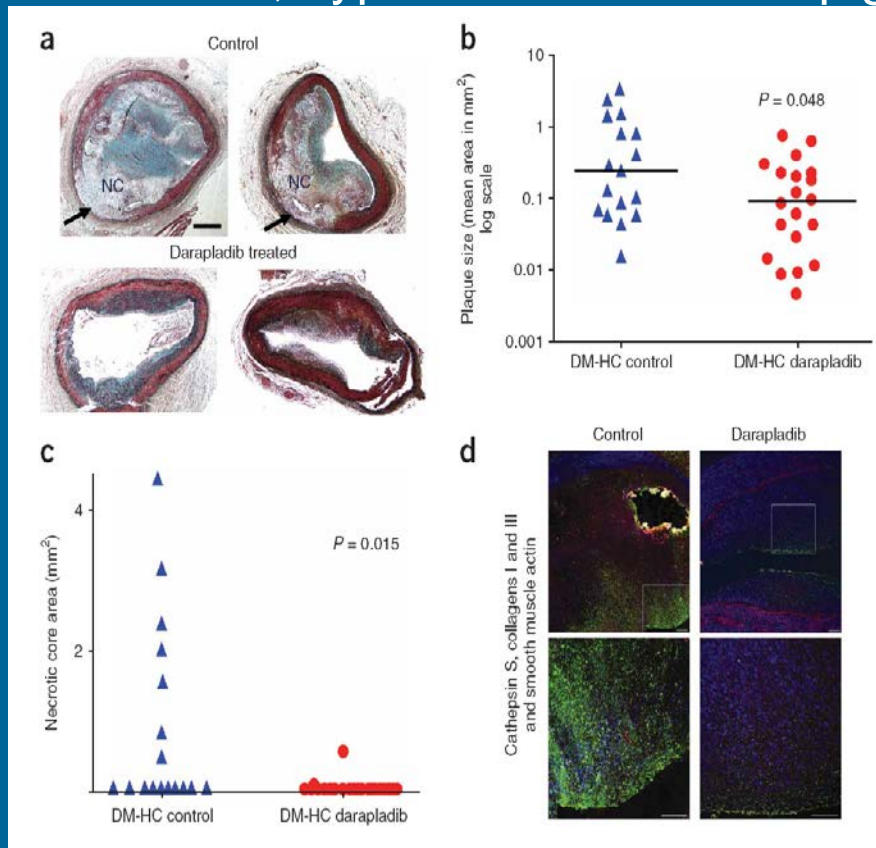
4. Kuvin J, et al. *Am J Cardiol.* 2006.

5. Schalwitz R, et al. ATVB Annual Mtg abstract 2007.

Нови антиатеросклеротични медикаменти

Darapladib в модели и проучвания

Effects of Lp-PLA2 inhibition by darapladib in diabetic, hypercholesterolemic pigs



STABILITY *Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy*

Estimated enrolment 15,500

- Darapladib vs placebo in well treated patients with CHD plus other risk.
- 1ary endpoint major coronary event

SOLID – TIMI52 *Stabilization of plaques using darapladib.*

- Incidence of major coronary events in patients with ACS
- Darapladib 160 mg vs placebo started within 30 days of index ACS event.



Effects of the Direct Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor Darapladib on Human Coronary Atherosclerotic Plaque

Conclusions—Despite adherence to a high level of standard-of-care treatment, the necrotic core continued to expand among patients receiving placebo. In contrast, Lp-PLA₂ inhibition with darapladib prevented necrotic core expansion, a key determinant of plaque vulnerability. These findings suggest that Lp-PLA₂ inhibition may represent a novel therapeutic approach. (*Circulation*. 2008;118:1172-1182.)

Clinical Chemistry 55:1
21–23 (2009)

Perspectives

The Spin Stops Here: Inhibition of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2— A Promising Target but a Negative Initial Trial?

Joseph P. McConnell,^{1,2} and Allan S. Jaffe^{1,2*}

CLINICAL RESEARCH

Clinical Trial

The Effect of Darapladib on Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Activity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Stable Coronary Heart Disease or Coronary Heart Disease Risk Equivalent

The Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

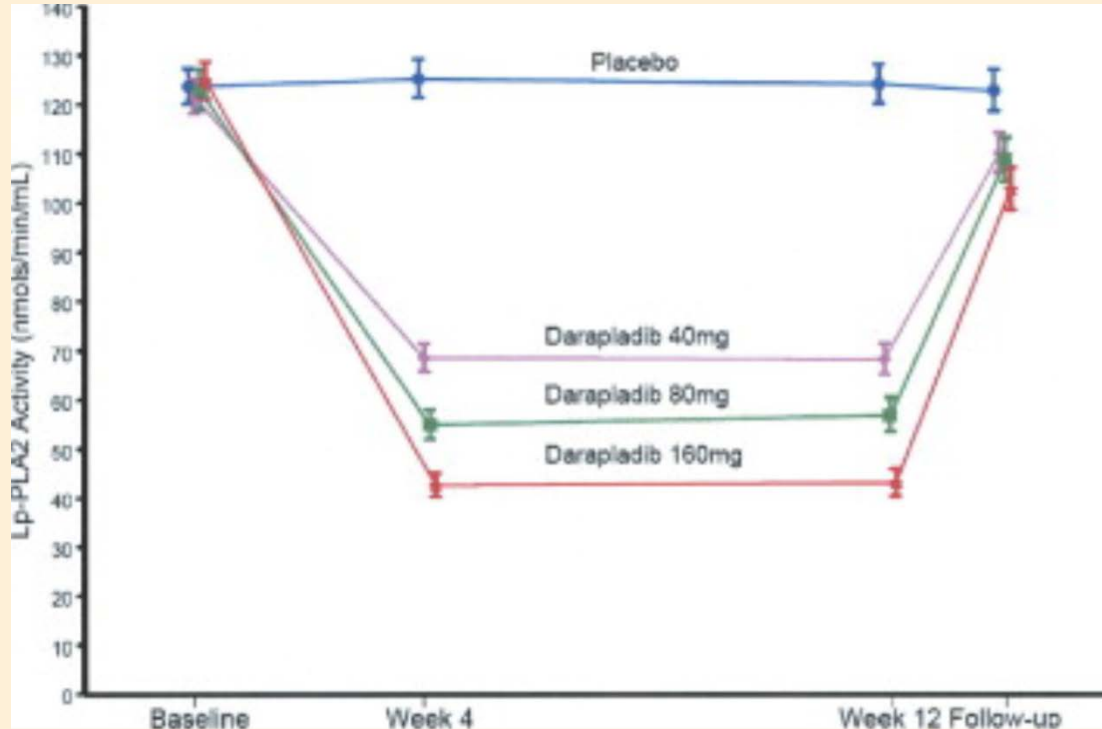
Emile R. Mohler III, MD, FACC,* Christie M. Ballantyne, MD, FACC,†
Michael H. Davidson, MD, FACC,‡ Markolf Hanefeld, MD, PHD,§ Luis M. Ruilope, MD, PHD,||
Joel L. Johnson, PHARM D,¶ Andrew Zalewski, MD,¶# for the Darapladib Investigators

Philadelphia, Pennsylvania; Houston, Texas; Chicago, Illinois; Dresden, Germany; Madrid, Spain; and Research Triangle Park, North Carolina



From: The Effect of Darapladib on Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Stable Coronary Heart Disease or Coronary Heart Disease Risk Equivalent: The Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

J Am Coll Cardiol. 2008;51(17):1632-1641. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.079



Plasma Lp-PLA₂ Activity

The results are presented as geometric means with 95% confidence interval. All doses of darapladib produced highly significant inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) activity when compared with placebo at weeks 4 and 12 ($p < 0.001$).

From: **Effect of Darapladib on Major Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome: The SOLID-TIMI 52 Randomized Clinical Trial**

JAMA. 2014;():. doi:10.1001/jama.2014.11061

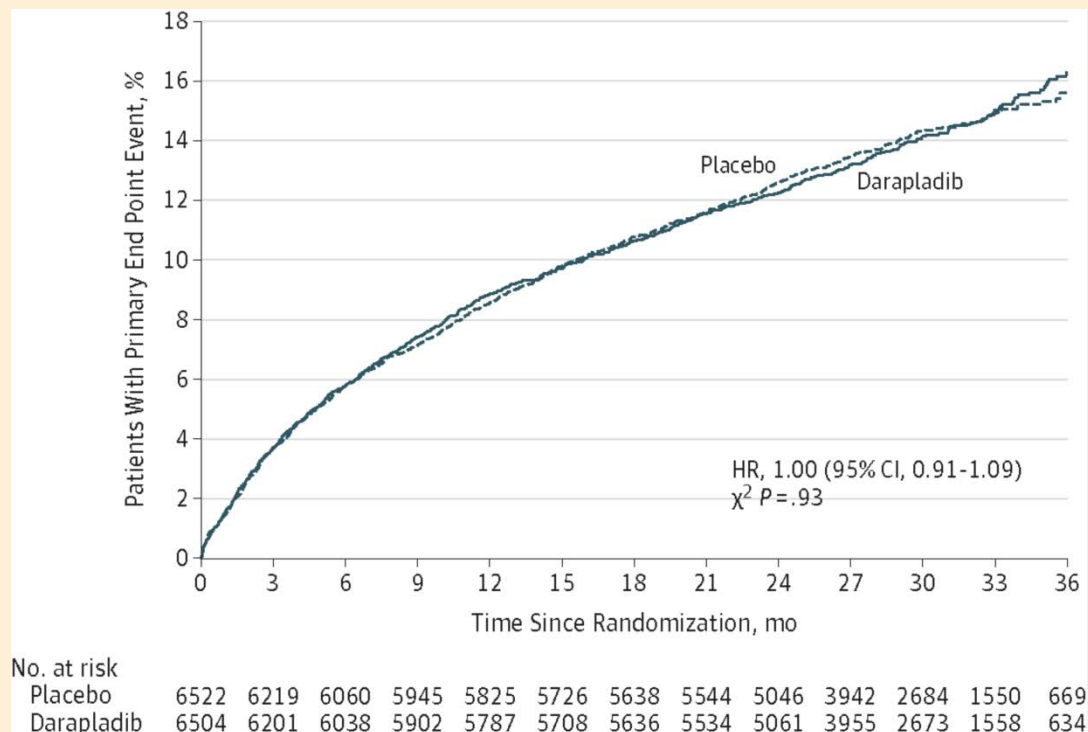


Figure Legend:

Primary End Points of the SOLID-TIMI 52 Trial Cumulative incidence curves for the primary end points of coronary heart disease death, myocardial infarction, or urgent coronary revascularization for myocardial ischemia. HR indicates hazard ratio.

Нови подходи в редукцията на LDL и повишаването на HDL, 2014

Какво навлиза в практиката?

- Комбинация от статин/фенофибрат
- Инхибитори на трансферния протеин на холестерин (Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP))
- Инхибитори на сквален-синтазата (SSI)
- Apo B mRNA antisense медикаменти
- Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен белтък (Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP))
- Инхибитори на Acyl Coenzyme A AcylTransferase (ACAT)
- Инхибитори на Diacylglycerol AcylTransferase (DGAT)
- ApoA1 базирани стратегии
- **PCSK9**

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

Ензим свързан с плазмения LDL –С

(expressed in the liver, intestine and kidney)

- Свърхекспресията на ген за **PCSK9** → повече **PCSK9**
- **LDL-рецепт намаление** (LDL-R неспособен за намали LDL-C)
 - **повишен циркулиращ LDL-C**

Високи нива на PCSK9 = висок LDL-C

Conversely, lacking *Pcsk9* leads to increased levels of hepatic LDL receptors, and they remove LDL from the plasma at an accelerated rate)

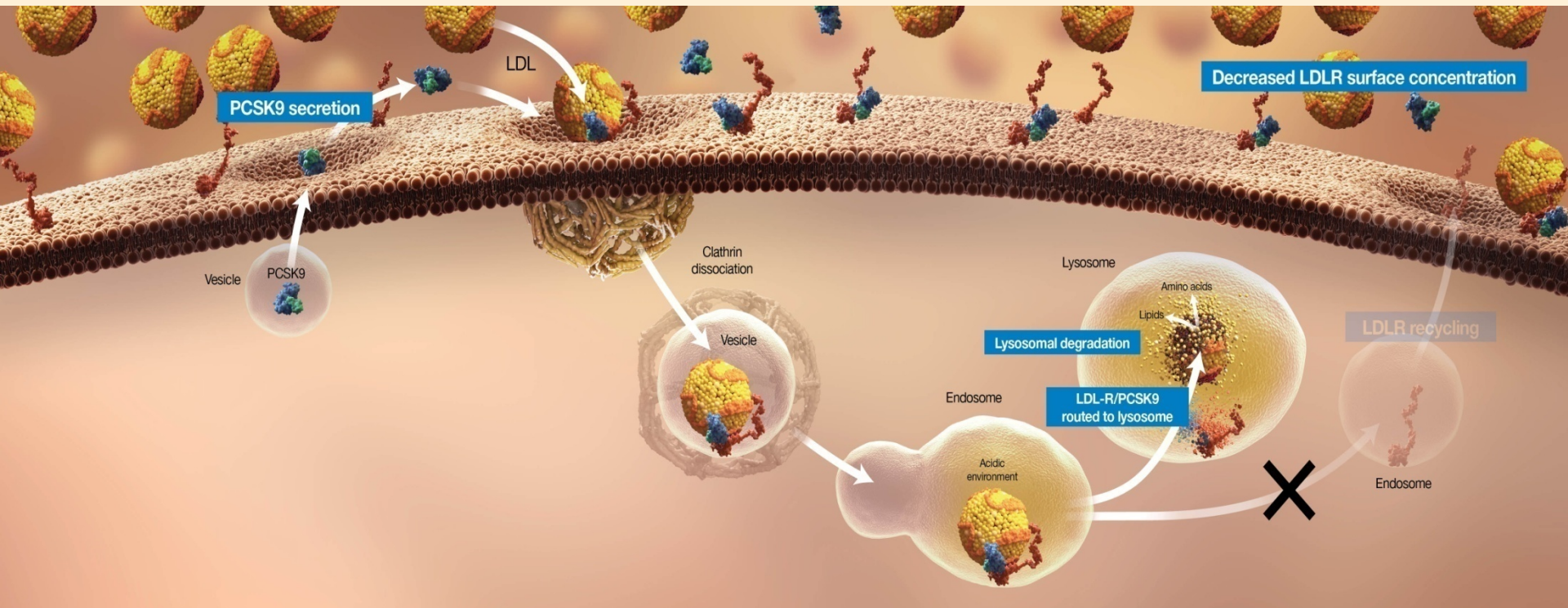
Ниски нива на PCSK9 = нисък LDL-C

Фамилна хиперхолестеролемиа, **LDL-C**
8,2mmol/l (Ж 27 г.)



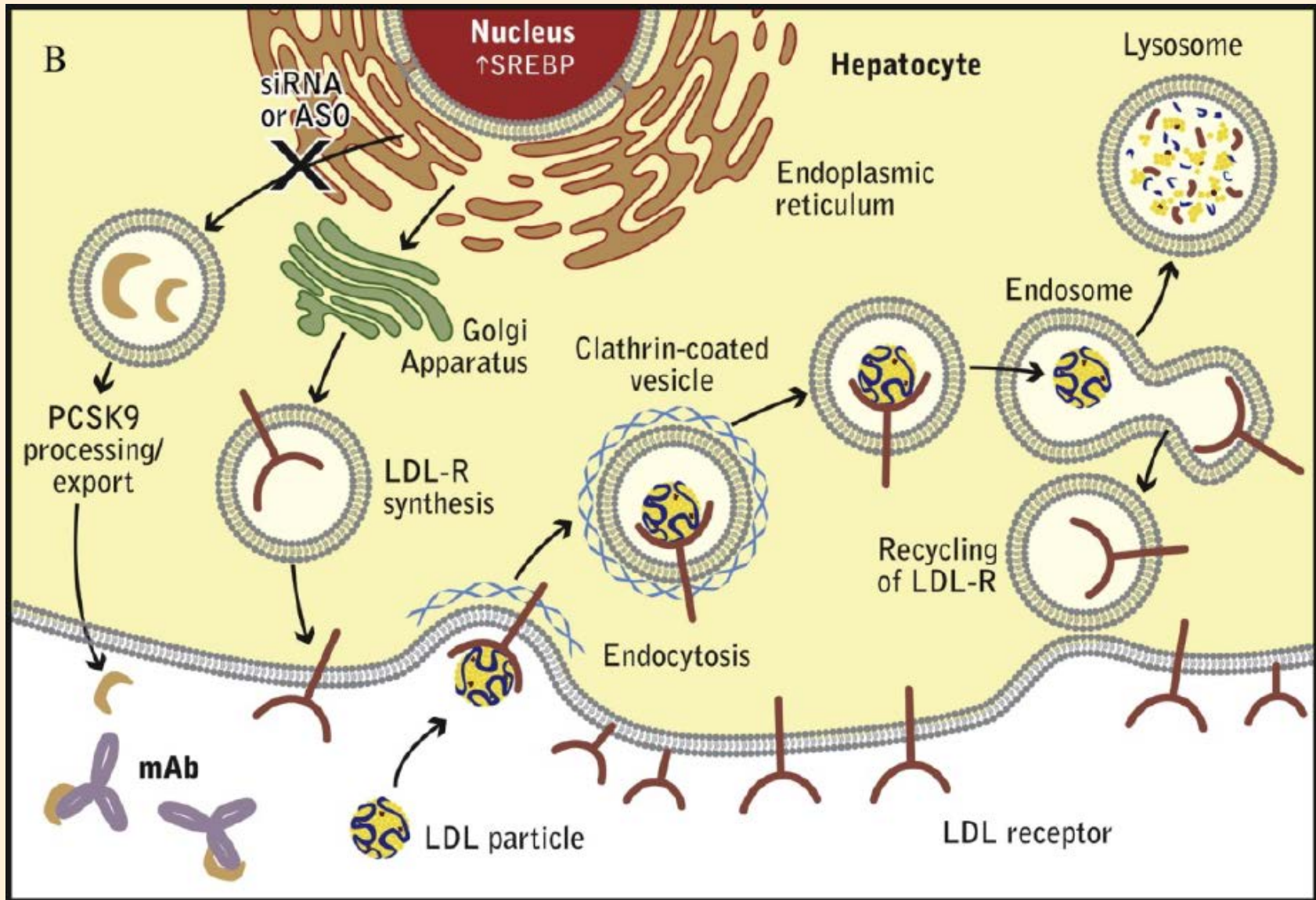


PCSK9 регулира повърхностната експресия на LDLRs чрез повлияване на лизозомната деградация



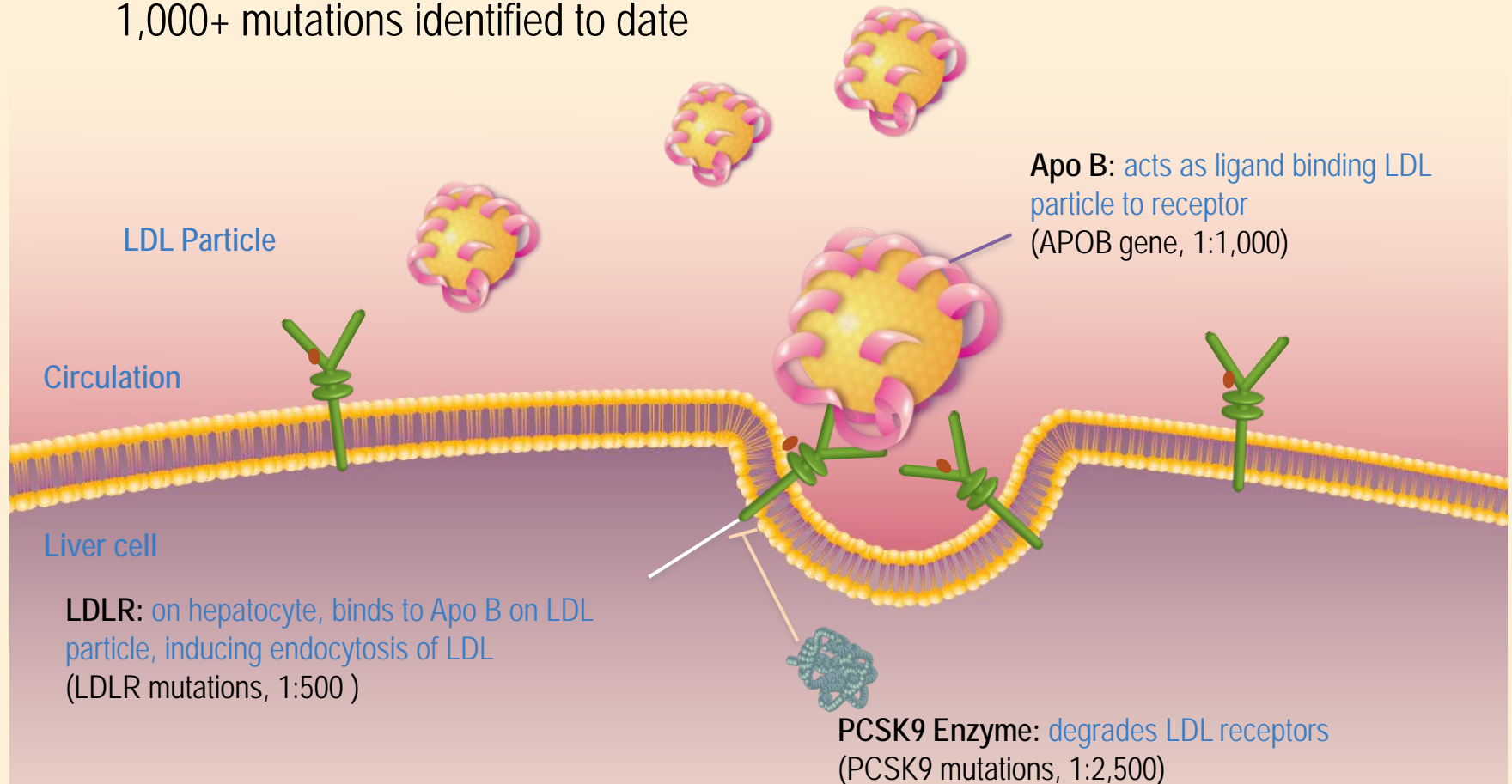
1. Qian YW, et al. *J Lipid Res.* 2007;48:1488-1498.
2. Horton JD, et al. *J Lipid Res.* 2009;50:S172-S177.
3. Zhang DW, et al. *J Biol Chem.* 2007;282:18602-18612.

Роля на PCSK9 в регулацията на LDL-рецепторите



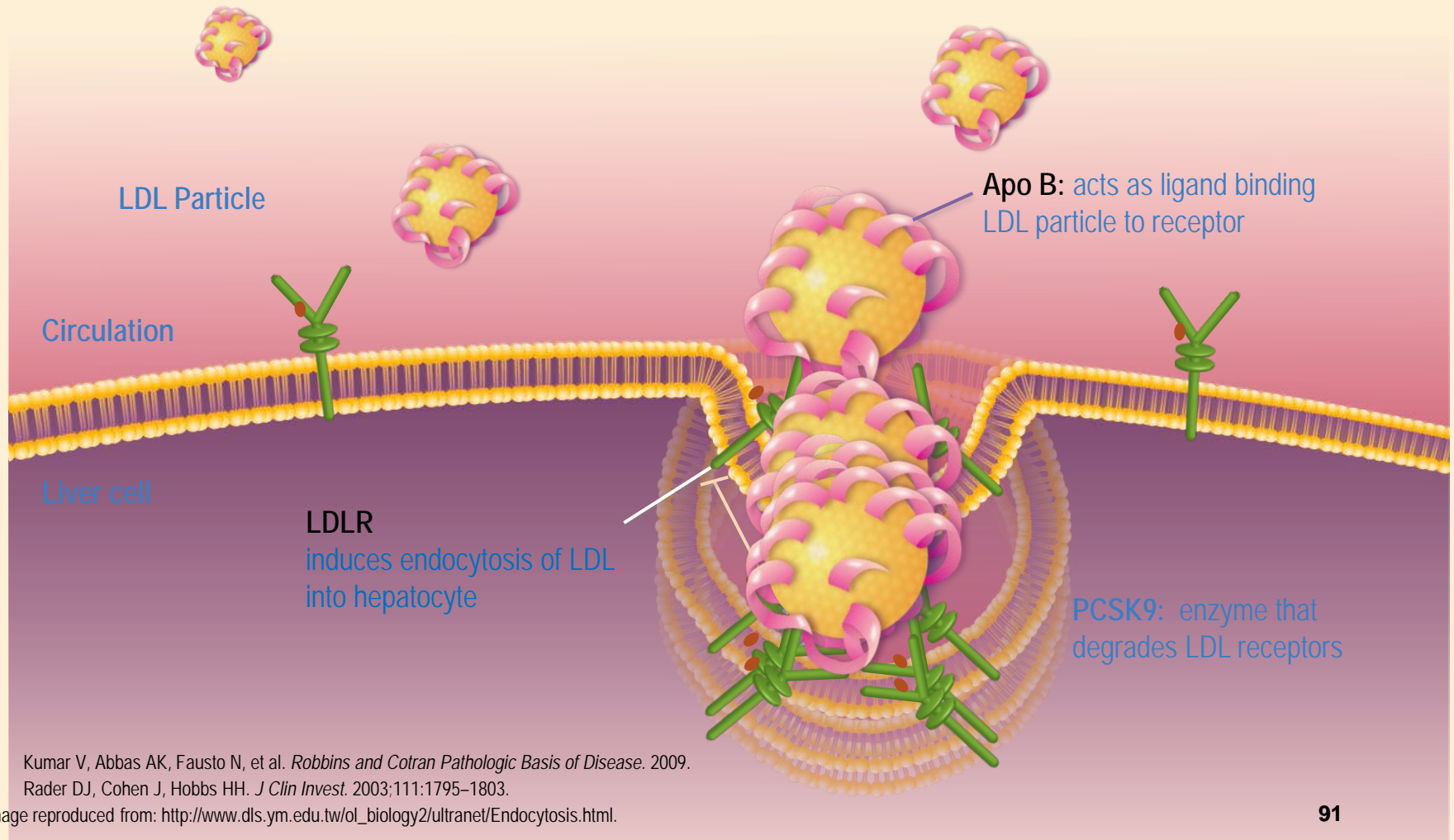
3 гена повлияващи LDL захвата могат да са причина за FH

1,000+ mutations identified to date



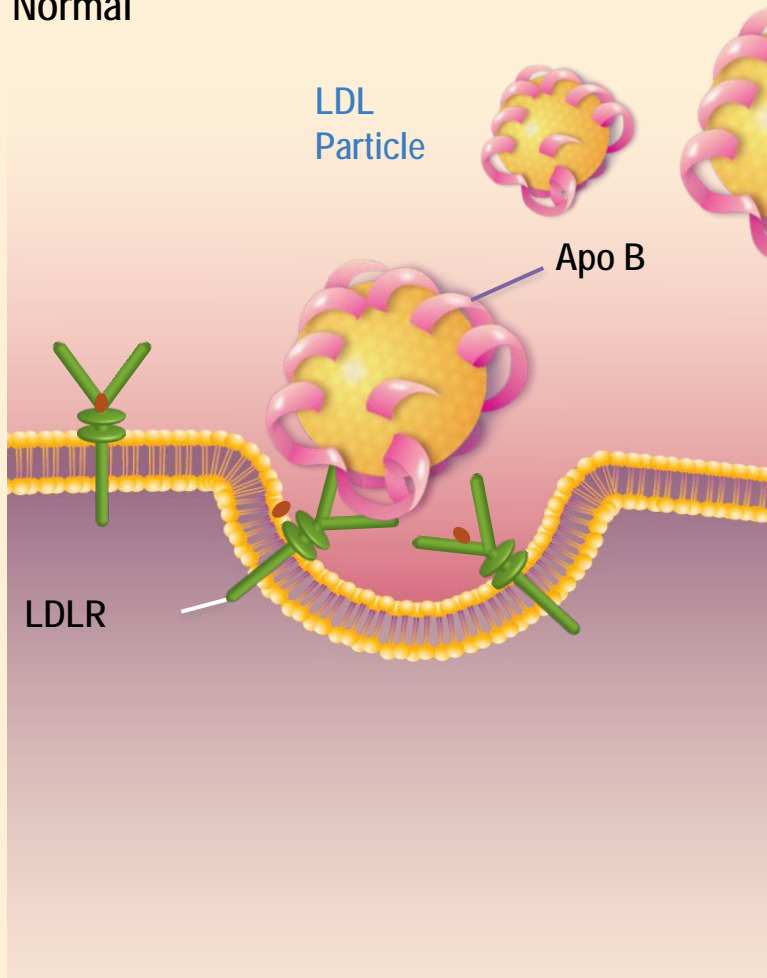
1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.
 2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795–1803.
- Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

FN-свързани гени повлияват захвата на LDL

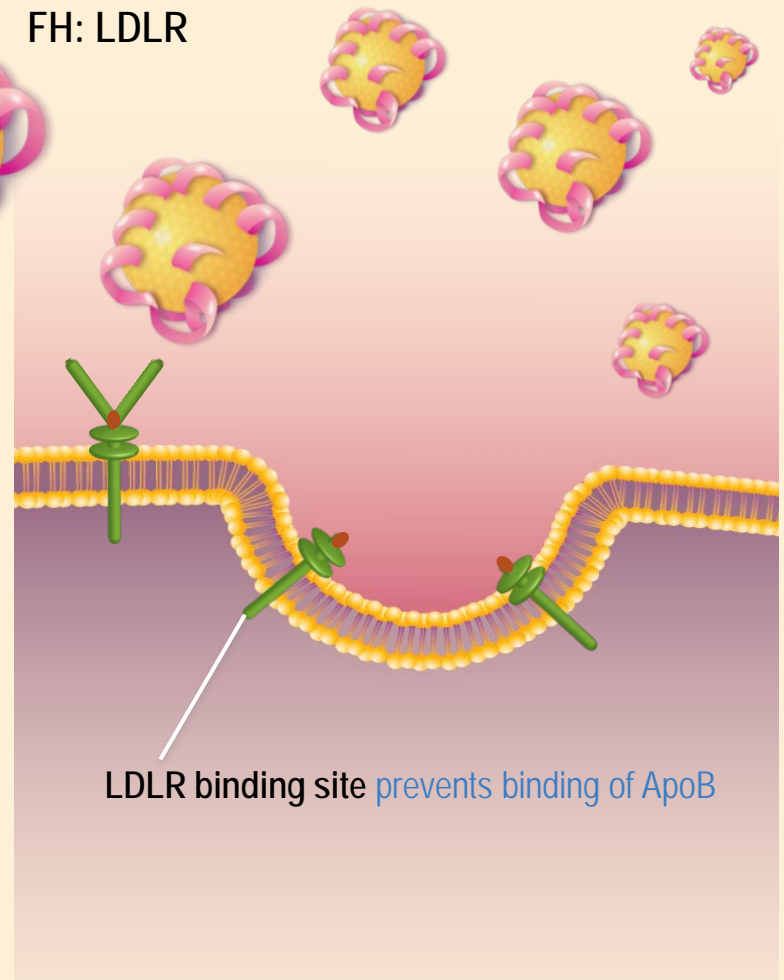


LDLR мутация промяна рецепторите и не разрешава да се свържат с LDL

Normal



FH: LDLR



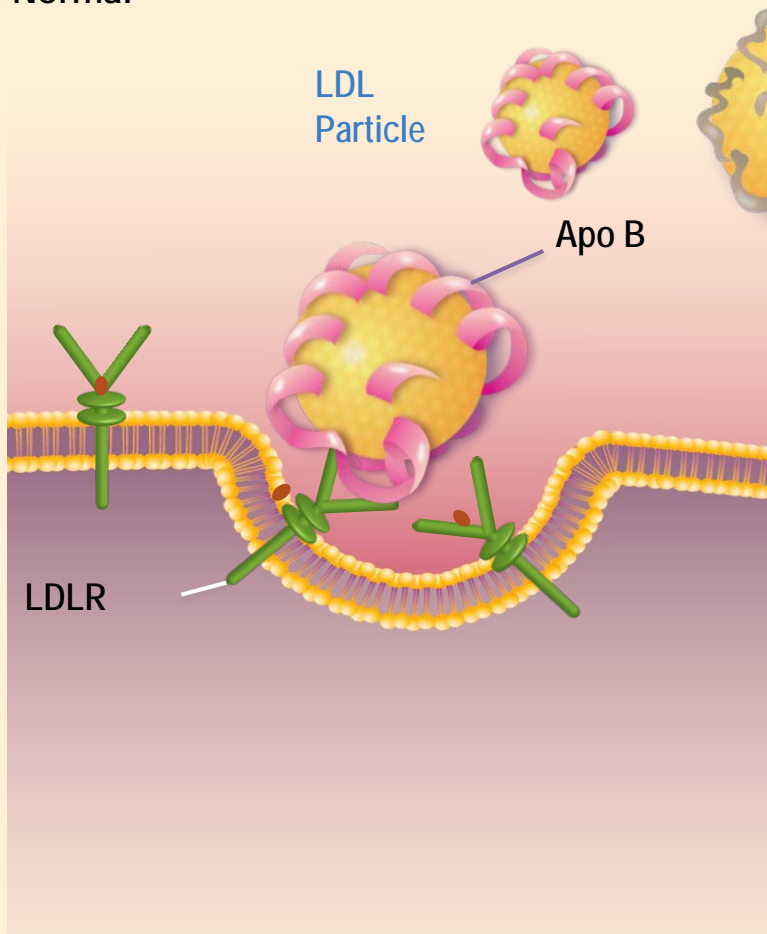
Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.

Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795-1803.

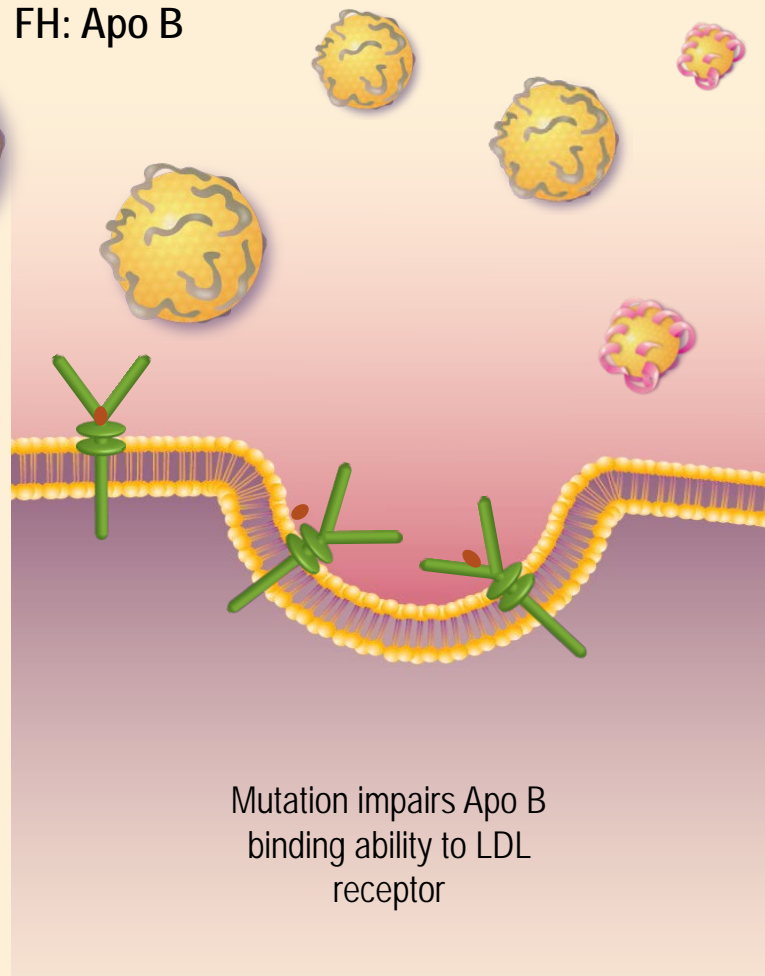
Image reproduced from: http://www.dis.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

АРОВ мутации повлияват повърхността на Аро В и способността за “захващане” от LDL-рец

Normal



FH: Apo B



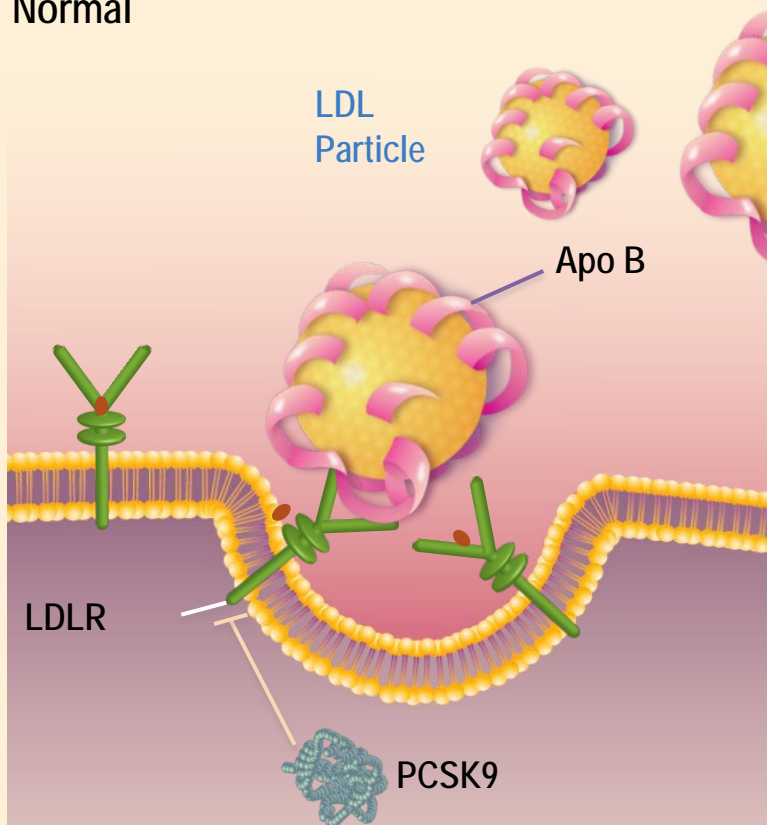
1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.

2. Rader DJ, Cohen JC, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795–1803.

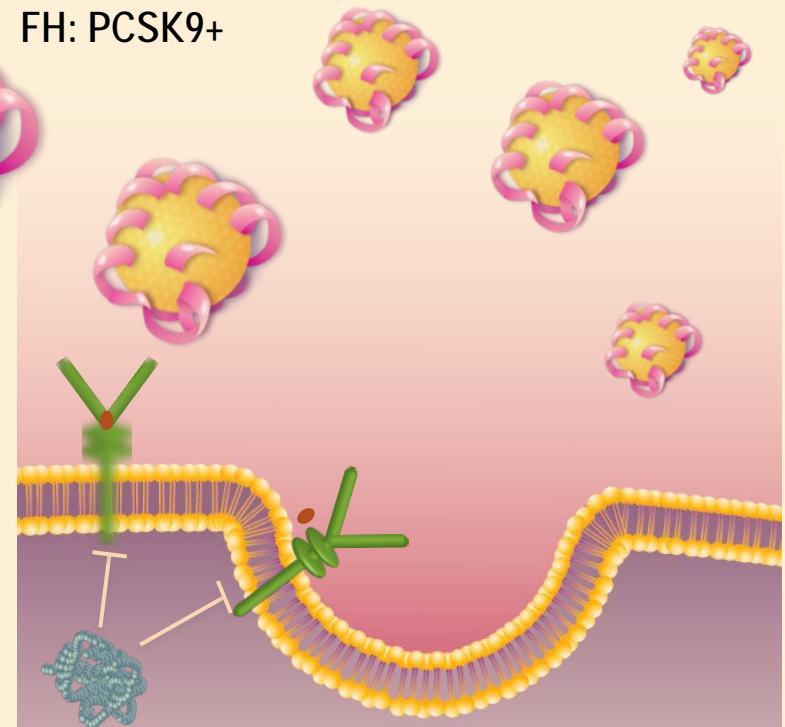
Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

PCSK9 мутации повишават разграждането на LDLR, не разрешават свързване и ендоцитоза

Normal



FH: PCSK9+



1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2009.
 2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. *J Clin Invest*. 2003;111:1795-1803.
- Image reproduced from: http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2/ultranet/Endocytosis.html.

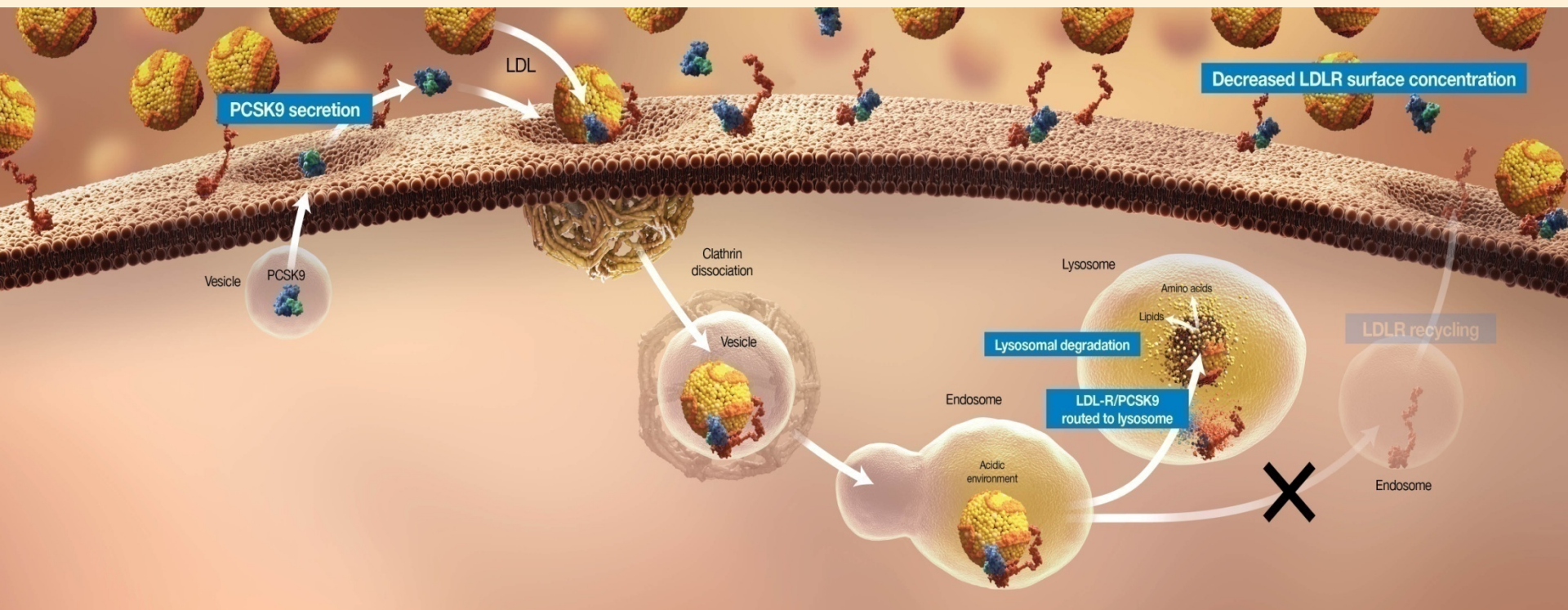
Разработване на PCSK9 инхибитори

молекула	производител	описание	Clinical Stage
Alirocumab	Regeneron/Sanofi	Fully human IgG1 mAb	Phase 3
Evolocumab	Amgen	Fully human IgG1 mAb	Phase 3
Bococizumab	Pfizer	Humanized IgG1 mAb	Phase 3
RG-7652	Roche	mAb	Phase 3
LY3015014	Eli Lilly	mAb	Phase 2 ^a
ALN-PCS02	Alnylam	RNA interference therapeutic	Phase I

mAb = monoclonal antibody

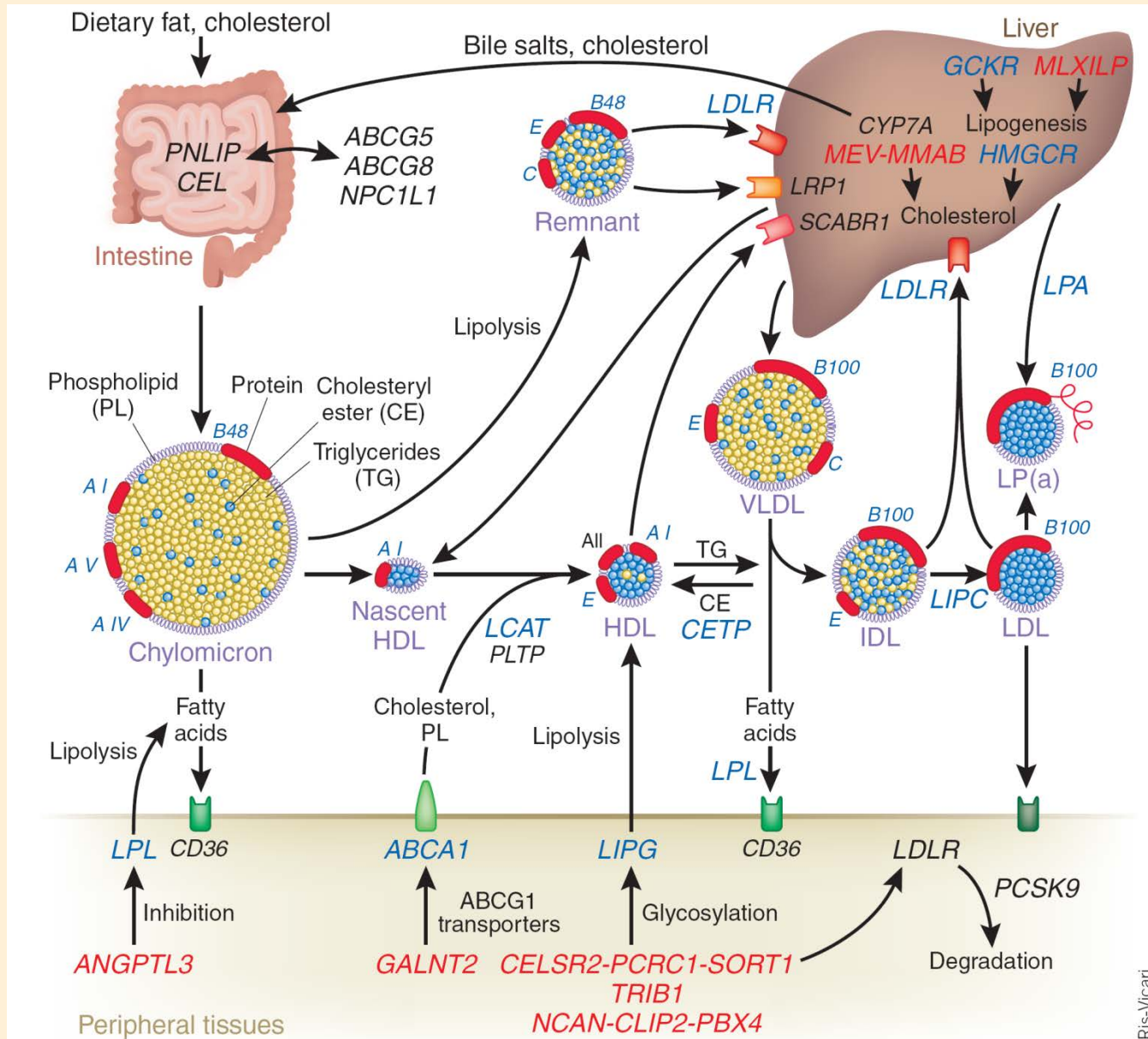
Sheridan C. *Nature Biotechnology*. December 12, 2013; V31:1058.

PCSK9 регулира повърхностната експресия на LDLRs чрез повлияване на лизозомната деградация



AMG 145, човешко моноклонално антитяло, което се свързва с PCSK9, е добре поносимо и намалява LDL във фаза Ia и Ib
(Dias CS, JACC published online Oct 17, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.986>)

Генетични дислипидемии



Katle Rís-Vicari

Изводи

- Много липидни фактори допринасят за повишаване на риск от ИБС, вкл LDL-хол, HDL-хол и ТГ
- Много болни, вкл и тези на агресивна терапия са със значим остатъчен СС риск
- Комбинираната терапия със статини и други медикаменти може да намали този риск
- Провежданите и предстоящи проучвания ще отговорят дали ще се намали риска при високо-рискните болни на интензивна LDL-хол понижаваща терапия при допълнителна медикация

Схема на прицелните звена на липидния метаболизъм

