



Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides

Mutační varianty ANGPTL3 (angiopoietin-like 3 gene) se ztrátou funkce jsou asociována se snížením plazmatické koncentrace triglyceridů, LDL a vysokou denzitou HDL. Zatím nebylo známé, zda antagonisté ANGPTL3 mohou mít terapeutický význam, tj. snížit riziko aterosklerotické kardiovaskulární nemoci. Byly sekvenovány exony ANGPTL3 u více než 58 000 účastníků v genetické studii DiscovEHR. Byl proveden asociační test pro ztrátové mutační varianty a hladinou lipidů a koronárními nemocemi u více než 13 000 pacientů a 40000 kontrolami v populační studii. Navíc byl testován vliv lidské monoklonální protilátky evinacumabu proti Angptl3 u dyslipidemických myší a zdravých dobrovolníků se zvýšenou hladinou triglyceridů a LDL cholesterolu.

DiscovEHR prokázala, že heterozygotita variant se ztrátou funkce ANGPTL3 (p.Ser17Ter, p.Asn121fs, p.Asn147fs), výrazně snížila hladiny triglyceridů a LDL cholesterolu oproti pacientům bez mutačních variant se ztrátou funkce. Tato varianty byly nalezeny u celkem 246 lidí, tj. 1:237, u 0,33 % případů pacientů s nemocí koronárních tepen a u 0,45 % kontrol.

U dyslipidemických myší s inhibicí Angptl3 evinacumabem došlo k výraznému zmenšení aterosklerotických lézí, a nekróz, u zdravých dobrovolníků evinacumab snížil postprandiální triglyceridy o 76 % a LDL až o 23 %. Genetický a terapeutický antagonismus je spojen se snížením hladin několika lipidových frakcí, čímž se snižuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárních chorob.

Ve druhé studii se autoři také vyšli z epidemiologických dat a genomových asociačních studií, které ukazují na spojitost mezi mutačními variantami ANGPTL3 se ztrátou funkce a snížením rizika vzniku kardiovaskulárních nemocí.

Vytvořili antisense oligonukleotid cílicí na Angptl3 mRNA a sledovali vliv na plazmatické hodnoty lipidů v krvi, inzulinorezistenci, rozvoj aterosklerózy u myší atd. Do studie zařadili také 44 osob (jedna dávka 20, 40, 80 mg/ více dávek 10, 20, 40, 60 mg za týden) vs. placebo. Podávali různé dávky. U myší došlo ke snížení lipidů (triglyceridů, LDL) v závislosti na výšce dávky, došlo také k zpomalení progresu a zvýšení inzulinosenzitivity. Po 6 týdnech došlo u dobrovolníků s vícero dávkami k redukci hladiny proteinu dle dávky o 46,6–84,5 %, redukci triglyceridů až o více než 60 %, stejně tak LDL až o 60 %, poklesly též hodnoty apolipoproteinu B, C-III aj. 3 dobrovolníci s placebem a 3 s oligonukleotidem pociťovali únavu a slabost a mírné bolesti hlavy. Jiné vážnější nežádoucí účinky zaznamenány nebyly.

Oligonukleotidy cílicí na Angptl3 mRNA u myší i u lidí snižují hodnoty lipidů v krvi a riziko rozvoje aterosklerózy a s ní spojených komplikací.

[Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease](#)

NEJM, Vol. 377 No. 3, July 20, 2017

Top Articles:

- [Active Surveillance for Low-Risk Cancers — A Viable Solution to Overtreatment?](#)
- [Implementation of Medical Homes in Federally Qualified Health Centers](#)
- [Preventing Fat Gain by Blocking Follicle-Stimulating Hormone](#)