proLékaře.cz | 24.10.2026

Pleiotropné (antiaterogénne) účinky inhibície PCSK9 Áno, či nie?

Pleiotropic (antiatherogenic) effects of PCSK9 inhibition. Yes or not?

Ľubomíra Fábryová

[1]Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava
[2]Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

✉ **MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.** | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie 17. 5. 2019

Abstrakt
Inhibítory PCSK9 (iPCSK9) bránia degradácii LDL-receptorov spôsobenej PCSK9, výsledkom čoho je nielen podstatná redukcia (cca 60%) koncentrácie sérového LDL-C, ale aj klinicky významná redukcia akútnych kardiovaskulárnych príhod. Zníženie kardiovaskulárneho rizika však presahuje očakávaný benefit vyplývajúci z dosiahnutého poklesu LDL-C. V súčasnosti pribúdajú informácie o vplyve PCSK9 a PCSK9i na aterogenézu a množstvo ďalších metabolických ciest. Pleiotropné účinky inhibície PCSK9, aj keď nie sú ešte na molekulárnej úrovni úplne objasnené, si určite zaslúžia našu pozornosť.

Kľúčové slová: alirokumab – ateroskleróza – evolokumab – PCSK9 inhibítory – pleiotropné účinky

Abstract
PCSK9 inhibitors (iPCSK9) prevent the degradation of LDL receptors caused by PCSK9, resulting in not only a substantial reduction (about 60%) of serum LDL-C concentration, but also a clinically significant reduction in acute cardiovascular events. However, the reduction in cardiovascular risk is beyond the expected benefit of LDL-C reduction. Currently, there is a growing evidence on the effect of PCSK9 and PCSK9i on the development of atherosclerosis and also on other metabolic pathways. The pleiotropic effects of PCSK9 inhibition, although not yet fully elucidated at the molecular level, certainly deserve our attention.

Key words: alirocumab – atherosclerosis – evolocumab – PCSK9 inhibitors – pleiotropic effects

Úvod

Najnovším prísľubom pre vysokorizikových pacientov (s vysokým alebo veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom/KV-rizikom, s homozygotnou alebo heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie/FH, pacientov netolerujúcich statíny alebo vyššie dávky statínov) sú humánne monoklonálne protilátky (mAbs) proti PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9), nazývané aj inhibítory PCSK9 (PCSK9i). Tento entuziazmus vyplýva z viac ako povzbudivých výsledkov klinických štúdií z programov (PROFICIO – evolokumab a ODYSSEY- alirokumab) [1].

Vzťah PCSK9 ku metabolizmu cholesterolu bol objavený na základe súhry viacerých náhod. Abidafel et al zistili, že mutácie PCSK9 zohrávajú dôležitú úlohu v ovplyvnení hladín LDL-cholesterolu (LDL-C) a následne aj v ovplyvnení KV-rizika [2]. Toto viedlo v roku 2003 k naštartovaniu intenzívneho výskumu zameraného na prerušenie interakcie medzi PCSK9 a LDL-receptorom (LDLR) s cieľom zvýšiť koncentráciu LDLR na povrchu pečeňovej bunky, a tak znížiť hladiny LDL-C.

PCSK9 indukuje degradáciu LDLR na povrchu pečeňových buniek, a tým vedie k zvýšeniu LDL-C v sére. Inhibítory PCSK9 (iPCSK9) bránia degradácii LDL-receptorov spôsobenej PCSK9, výsledkom čoho je nielen podstatná redukcia (cca 60%) koncentrácie sérového LDL-C, ale aj klinicky významná redukcia akútnych kardiovaskulárnych príhod [1].

V rokoch 2017 a 2018 boli publikované výsledky dvoch veľkých kardiovaskulárnych štúdií s inhibítormi PCSK9, ktoré potvrdili klinické výhody ich použitia u pacientov s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení podmienených aterosklerózou (AtheroSclerotic Cardio-Vascular Disease – ASCVD). Tieto výsledky sa pripisujú podstatnému zníženiu LDL-C a doslova zmenili hypotézu

proLékaře.cz | 24.10.2026

týkajúcu sa LDL-C „čím nižšie, tým lepšie“ na realitu a potrebu každodenného života [3–5].

Klinické práce zamerané na LOF (loss-of- function) mutácie PCSK9 nám však ukázali, že tieto mutácie majú za následok veľmi nízku plazmatickú aktivitu PCSK9, výrazný pokles LDL-C, ako aj KV-príhod. Zníženie kardiovaskulárneho rizika presahuje očakávaný benefit vyplývajúci z dosiahnutého poklesu LDL-C. Tieto poznatky viedli k predpokladu, že by sa mohlo jednať o možný pleiotropný prínos inhibície PCSK9. Faktom je, že v štúdii FOURIER pacienti s veľmi nízkymi hodnotami LDL-C (cca 0,5 mmol/l) mali výskyt KV-príhod okolo 7 %, čo svedčí pre multifaktoriálny rámec aterosklerózy (nad rámec LDL-cholesterolu). Na druhej strane, významný pokles KV-rizika pri LOF mutáciách PCSK9 môže vyplývať z kumulatívneho priaznivého účinku celoživotnej redukcie LDL-C, nezávisle od antiaterosklerotických pleiotropných účinkov.

Pleiotropné účinky hypolidemík

Vidíme, že história sa opakuje. V nedávnej minulosti k nám prichádzali informácie o pleiotropných účinkoch statínov (zvýšenie aktivity eNOS, zníženie cievneho tonusu, zlepšenie vaskulárnej funkcie, zníženie hladín vysokosenzitívneho C-reaktívneho proteínu – hsCRP), redukcia voľných kyslíkových radikálov prostredníctvom interferencie s molekulami cez nukleárny faktor-kappa B (NFκB, transkripčný systém), iniciácia expresie kaskády zápalových cytokínov vrátane interleukínu 6 (IL6), stabilizácia sklerotických plátov, inhibícia expresie adhezívnych molekúl, antitrombotický efekt, zníženie expresie HLA-antigénov II triedy, polarizácia Th1/Th2 imunitnej odpovede a ďalšie). Podobne, aj keď menej, sa objavovali v literatúre práce poukazujúce na pleiotropné efekty fibrátov (najmä fenofibrátu) – zlepšenie endotelovej dysfunkcie, inzulínovej senzitivity, oxidačného stresu, subklinického zápalu, koagulácie). A v súčasnosti pribúdajú informácie o tom, že ako PCSK9, tak následne aj inhibítory PCSK9 môžu ovplyvňovať množstvo ďalších metabolických ciest (schéma) [6].

Pleiotropné (z gréckeho *pleion* = mnoho, viac a *tropos* = oblasť, smer) účinky – ide o účinky liekov, mimo ich základného efektu, môžu alebo nemusia byť vo vzťahu ku primárnemu účinku lieku, často však vedú k zvýšeniu požadovaného efektu daného liečiva. Tieto účinky bývajú zdokumentované počas predklinického vývoja, alebo klinického skúšania, ale často aj po uvedení lieku na trh.

Pleiotropné účinky PCSK9 inhibítorov v aterogenéze

V recentnej literatúre sa objavujú viaceré prehľadové práce, ktoré sa zaoberajú tzv. pleiotropnými účinkami iPCSK9 [6,7].

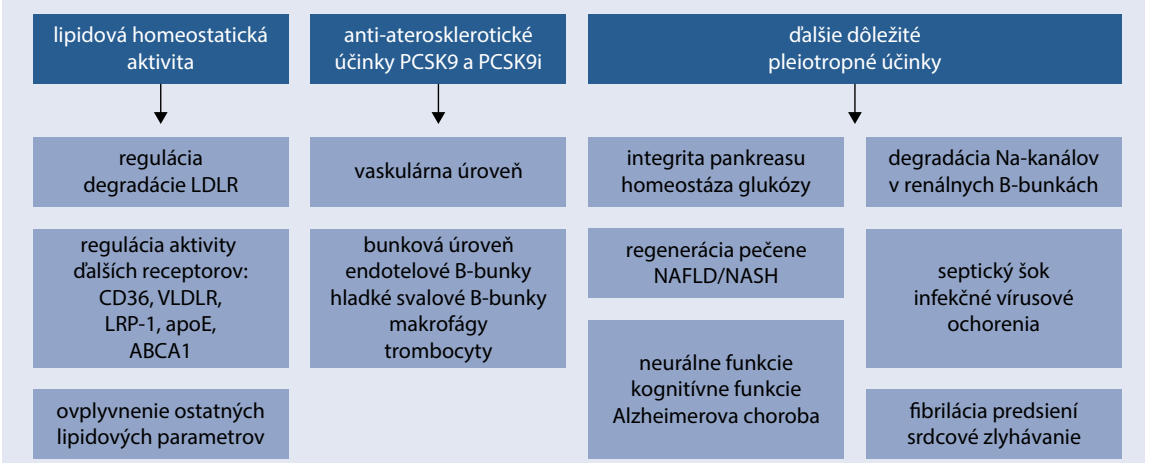
Potenciálne pleiotropné účinky inhibície PCSK9 si určite zaslúžia našu pozornosť. V súčasnosti existujú dôkazy, že inhibícia PCSK9 ovplyvňuje mnohé procesy zasahujúce nielen do tvorby plátov, ale aj do rozvoja komplikovaných sklerotických plátov. Avšak všetky tieto pochody nie sú ešte na molekulárnej úrovni úplne objasnené.

PCSK9 inhibícia vedie k zlepšeniu proinflamačnej odpovede buniek cievnej steny prostredníctvom redukcie expresie prozápalových molekúl (nukleárny faktor κB, LOX1 –lectin-type oxidized LDL-receptor 1) a membránových adhezívnych molekúl (Vascular Cell Adhesion Molecule 1 – VCAM1, InterCellular Adhesion Molecule 1 – ICAM1).

Oxidácia LDL-častíc v subendotelovom priestore lokálne produkovanými reaktívnymi kyslíkovými radikálmi vedie k potencovaniu aterogenézy. PCSK9i vedie k redukcii oxidačného stresu prostredníctvom redukcie NADPH-oxidázy (NikotinAmidadeninDinukleotidFosfát), hlavného enzýmu, ktorý generuje reaktívne kyslíkové radikály [8].

PCSK9 podporuje kumuláciu monocytov v sklerotickom pláte zvýšením expresie VCAM1 a MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), čím podporuje rozvoj včasného zápalu v aterosklerotickom pláte. Inhibícia PCSK9 naopak vedie ku redukcii akumulácie makrofá-

Schéma | Pleiotropné účinky PCSK9/PCSK9i



proLékaře.cz | 24.10.2026

gov (prostredníctvom redukcie VCAM1, ICAM1 a MCP1, TNFalfa, IL1, IL6) a ku zvýšeniu efluxu cholesterolu (zvýšenie ABCA1 transportného proteínu v makrofágoch s následným urýchlením efluxu cholesterolu do makrofágov) [6].

PCSK9 inhíbicia ovplyvňuje priaznivo aj funkciu VSMCs (vaskulárnych hladkých svalových buniek/ Vascular Smooth Muscle Cells) prostredníctvom zmeny ich kontraktilného fenotypu, redukcie ich proliferácie a migrácie [8].

Taktiež priaznivo zasahuje do redukcie pokročilého zápalu v aterosklerotickom pláte – redukuje apoptózu (programovaná bunková smrť) v endotelových bunkách, vo VMSCs a makrofágoch, urýchľuje autofágiu (zaisťuje recykláciu komponentov bunky, participuje na udržiavaní bunkovej homeostázy a integrity bunky) a neznámym mechanizmom urýchľuje eferocytózu (protizápalový proces v priebehu pohlcovania apoptotickej bunky) [8].

Máme informácie o tom,že inhibícia PCSK9 vedie aj k zmenšeniu veľkosti nekrotického jadra [9–12].

V nedávno publikovanej štúdii boli vysoké plazmatické hladiny PCSK9 asociované so zvýšenou reaktivitou trombocytov a zvýšenou rekurenciou akútnych koronárnych príhod v jednoročnom sledovaní. Inhibícia PCSK9 monoklonálnymi protilátkami u pacientov s hypercholesterolémiou vedie ku signifikantnej redukcii reaktivity trombocytov a ku zníženiu trombogenicity sprostredkovanej cez redukciu lipoproteínu a/Lp(a), vysoko proaterosklerotický a protrombogénne pôsobiacej častice [13]. Inhibítory PCSK9 indukujú významné zníženie hladiny Lp(a) o 20–30 %: Lp (a) je významným prediktorom rozvoja KV-príhod. Táto oblasť si však vyžaduje ďalšie preskúmanie.

Dôkazy z predklinického i klinického výskumu spájajú PCSK9 so zápalom (molekulárna úroveň však nie je úplne objasnená), ale súčasne ukazujú, že inhibícia PCSK9 zasahuje do množstva procesov ovplyvňujúcich ako tvorbu sklerotického plátu, tak aj komplikácie s ním súvisiace. Máme dôkazy, ktoré indikujú, že inhibícia PCSK9 tlmí prozápalovú aktiváciu endotelových buniek a vaskulárnych hladkých svalových buniek, zmierňuje oxidačný stres a zápal v aterosklerotickom pláte, znižuje moduláciu, migráciu a proliferáciu VSMC, redukuje apoptózu endotelových buniek, VSMC a makrofágov, môže obmedzovať trombózu, čo v konečnom dôsledku znižuje náchylnosť sklerotického plátu k vzniku klinickej príhody [9–12].

Záver

Zváženie celej palety priaznivých účinkov, nielen účinkov na hladinu LDL-C, ale aj pleiotropných účinkov, nám môže pomôcť v širšom pochopení potenciálneho benefitu inhibície PCSK9.

Literatúra

1. Fábryová Ľ. Inhibítory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah. AtherRew 2016; 1(1): 48–54.

2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34 (2):154–156. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/ng1161>.

3. Fábryová Ľ. Otvorené otázky z kardiovaskulárnych štúdií FOURIER a ODYSSEY Outcomes. AtheroRev 2018; 3(3): 209–212.

4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379:2097–2107. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1056/NEJMoa1801174>.

6. Filippatos TD, Christopoulou EC, Moses SE. Pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors? Curr Opin Lipidol 2018; 29: 333–339. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1097/MOL.0000000000000523>.

7. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016; 316(12): 1289–1297. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jama.2016.13985>.

8. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP et al. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation 2018; 20(4): 20. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883–018–0718-x>.

9. Adorni MP, Cipollari E, Favari E et al. Inhibitory effect of PCSK9 on ABCA1 protein expression and cholesterol efflux in macrophages. Atherosclerosis 2017; 256: 1–6. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.019>.

10. Ding Z, Liu S, Wang X et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. Cardiovasc Res 2015; 107(4): 556–567. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/cvr/cvv178>.

11. Ding Z, Liu S, Wang X et al Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta. Antioxid Redox Signal 2015; 22(9): 760–771. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1089/ars.2014.6054>.

12. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. Atherosclerosis 2012; 220(2): 381–386. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.026>.

13. Paaciullo F, Momi S, Gresele P. PCSK9 in Haemostasis and Thrombosis: Possible Pleiotropic Effects of PCSK9 Inhibitors in Cardiovascular Prevention. Thromb Haemost 2019; 119(3): 359–367. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1055/s-0038–1676863>.