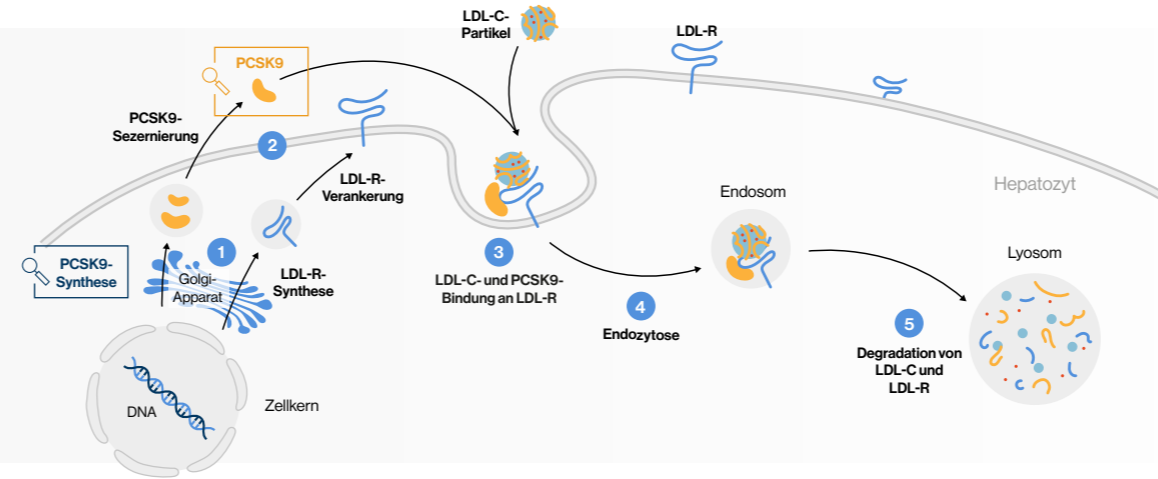


PCSK9: ein Target zur LDL-C-Senkung, zwei Wirkmechanismen

Das Enzym Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) ist ein zentraler Regulator im Stoffwechsel des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C), welches ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.¹ Bindet PCSK9 zusätzlich zum LDL-C an den für die Leberzellen spezifischen LDL-Rezeptor (LDL-R), wird dieser nach Endozytose zusammen mit dem LDL-C abgebaut. Somit wird das „Recycling“ des LDL-R verhindert und die Konzentration von LDL-C im Blut steigt.²⁻⁴ Mutationen im Gen für PCSK9 können zu einer Überaktivität führen, die eine Ursache für erbliche Hypercholesterinämien sein kann.⁵ Für moderne Wirkstoffe dient PCSK9 daher als Target zur Cholesterinsenkung. Monoklonale Antikörper (mAB) gegen PCSK9 binden dieses Enzym außerhalb der Hepatozyten.⁶ Die small interfering Ribonukleinsäure (siRNA) hemmt über den natürlichen Mechanismus der RNA-Interferenz die PCSK9-Synthese in den Leberzellen, so dass das Enzym erst gar nicht gebildet wird.⁷ Über beide Wege wird die LDL-R-Zahl auf der Zelloberfläche erhöht. Dies führt in der Folge zur Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration.^{2-4,6,7}

PCSK9 im Cholesterinstoffwechsel

Sowohl der LDL-R als auch PCSK9 werden in den Hepatozyten synthetisiert **1**. Danach wird PCSK9 von den Leberzellen sezerniert und der LDL-R nach Verankerung in der Zellmembran auf der Zelloberfläche exponiert **2**. Bindet neben dem LDL-C-Partikel zusätzlich PCSK9 an den LDL-R **3**, kommt es nach Endozytose **4** zur lysosomalen Degradation des LDL-C-Partikels und des LDL-R **5**.⁶ Die Zahl der LDL-R auf der Zelloberfläche nimmt ab, wodurch weniger LDL-C gebunden und abgebaut werden kann. Die LDL-C-Plasmakonzentration steigt.

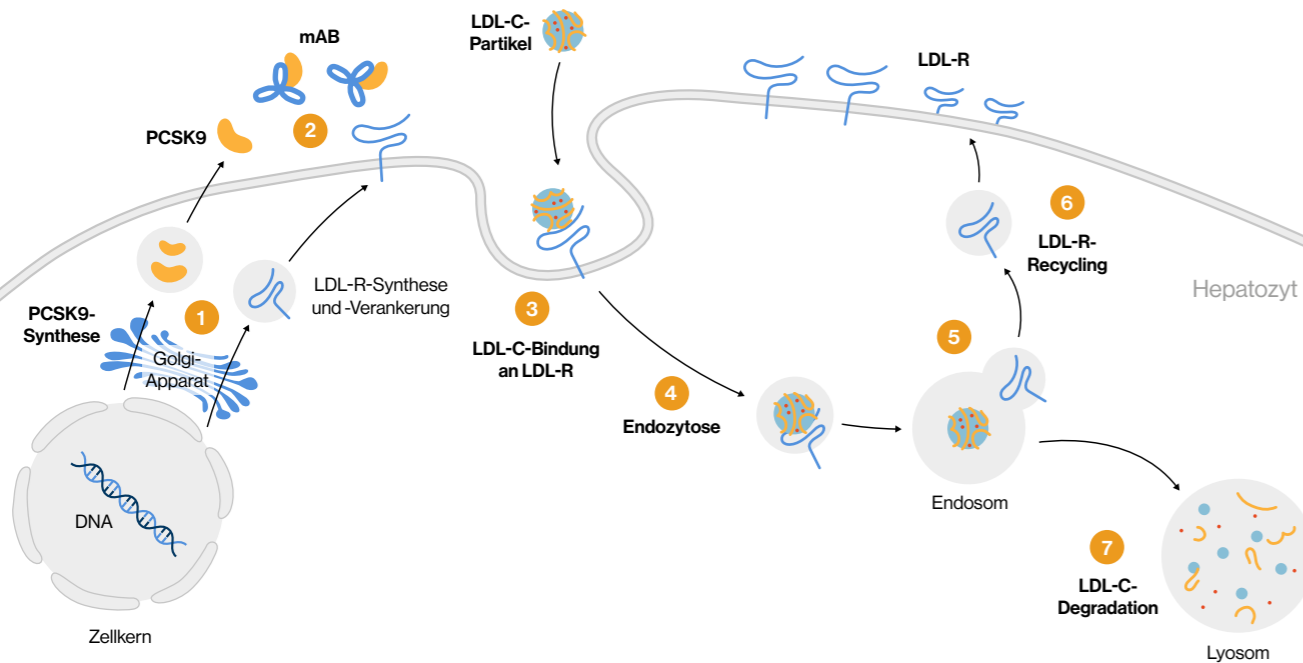


Abkürzungsverzeichnis

- ASGPR = Asialoglykoprotein-Rezeptor
- DNA = Desoxyribonukleinsäure
- GalNAc = N-Acetylgalactosamin
- LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
- LDL-R = LDL-Rezeptor
- mAB = monoklonaler Antikörper
- mRNA = messenger RNA
- PCSK9 = Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
- RISC = RNA-induzierter Silencing-Komplex
- siRNA = small interfering RNA

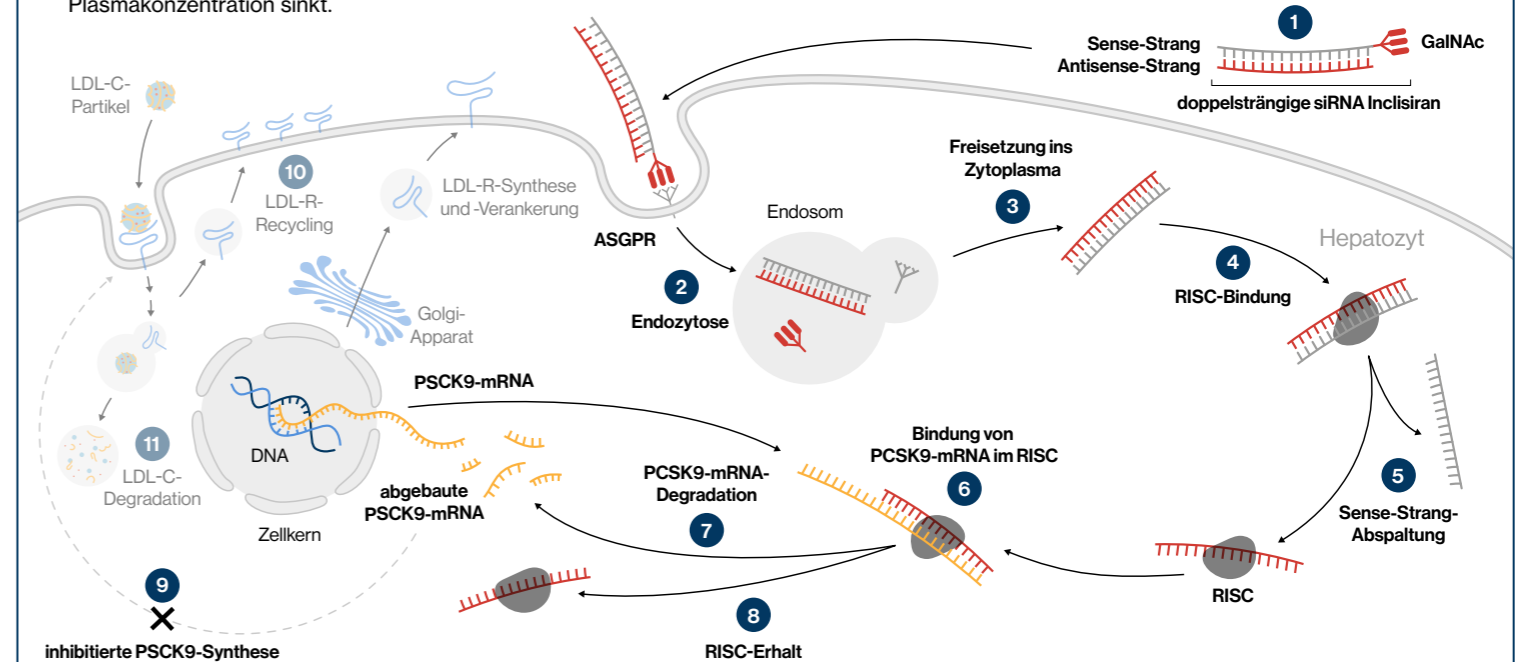
Hemmung plasmatischer PCSK9 durch mAB

Von den Hepatozyten kontinuierlich synthetisiertes PCSK9 **1** wird sezerniert und das zirkulierende Enzym von mAB, zum Beispiel Evolocumab oder auch Alirocumab, gebunden **2**. Dadurch wird dessen Bindung an den LDL-R verhindert. Allein der zirkulierende LDL-C-Partikel bindet an diesen **3** und beide gelangen mittels Endozytose in die Zelle **4**. Vor der lysosomalen Degradation werden sie voneinander getrennt **5**. Ein LDL-R-Recycling an die Zelloberfläche findet statt **6** und nur der LDL-C-Partikel wird abgebaut **7**. Der LDL-R steht erneut an der Oberfläche der Hepatozyten für eine weitere Bindung von LDL-C zur Verfügung.⁶ Sowohl die LDL-C-Aufnahme in die Hepatozyten als auch der dortige Abbau werden gefördert und die LDL-C-Plasmakonzentration sinkt.



Hemmung der PCSK9-Synthese durch siRNA in den Leberzellen

Die siRNA Inclisiran wirkt leberzellenspezifisch und hemmt die PCSK9-Synthese über den natürlichen Mechanismus der RNA-Interferenz.²⁻⁴ Sie besteht aus einem Antisense-Strang und einem Sense-Strang, an den ein N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Rest gekoppelt ist **1**. Letzterer ermöglicht durch Bindung an den für Leberzellen spezifischen Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR) die Aufnahme und selektive Wirkung der siRNA in den Hepatozyten. Der über GalNAc an den ASGPR gebundene Wirkstoff gelangt über Endozytose in die Zelle **2**, wird aus dem Endosom ins Zytoplasma freigesetzt **3** und an den RNA-induzierten Silencing-Komplex (RISC) gebunden **4**, der den Sense-Strang abspaltet **5**. Der Antisense-Strang im RISC erkennt die PCSK9-messenger RNA (mRNA), welche gebunden wird **6**. Daraufhin folgt der Abbau der PCSK9-mRNA **7**. Der RISC bleibt erhalten und kann im Anschluss erneut seine Target-mRNA binden **8**.⁷ Das Enzym wird gar nicht erst synthetisiert und kann daher auch nicht an den LDL-R binden und dessen Abbau induzieren **9**. Dessen Recycling ist wieder möglich **10** und zirkulierendes LDL-C kann vermehrt in die Leberzellen aufgenommen und abgebaut werden **11**, wodurch dessen Plasmakonzentration sinkt.



Quellen:
 1. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38(32):2459–2472. 2. Krähenbühl S et al. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! Drugs 2016;76:1175–1190. 3. Kosmas CE et al. Inclisiran: A new promising agent in the management of hypercholesterolemia. Diseases 2018;6(3):63. 4. Murphy J. Study: Durable, Potent LDL-C Reduction With Inclisiran for Cholesterol-Lowering. Pharmacy Times. Abrufbar unter: <https://www.pharmacytimes.com/news/study-durable-potent-ldl-c-reduction-with-inclisiran-for-cholesterol-lowering>. Letzter Zugriff: Oktober 2023. 5. Abifadel M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34(2):154–156. 6. Lambert G et al. The PCSK9 decade. J Lipid Res 2012;53(12):2515–2524. 7. Khvorov A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. N Engl J Med 2017;376(1):4–7.