

Wirkmechanismus siRNA Inclisiran: LDL-C-Senkung durch Hemmung der PCSK9-Synthese

Inclisiran (Leqvio®) ist zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Statin-Basistherapie und/oder anderen lipidsenkenden Therapien zugelassen.^{1, #} Der Wirkstoff ist der erste zugelassene Vertreter der Substanzklasse der small interfering RNA (siRNA) zur Senkung des Cholesterinspiegels.²

Bei Inclisiran handelt es sich um eine doppelsträngige siRNA, gekoppelt an ein triantennäres N-Acetylgalactosamin (GalNAc). Dadurch wird die Bindung an und die Aufnahme in die jeweiligen Zielzellen ermöglicht: die Leberzellen (Hepatozyten). Bindungsort an den Hepatozyten ist dabei der Asialoglycoprotein-Rezeptor (ASGPR), der die siRNA ins Zellinnere transportiert. Als siRNA bindet Inclisiran komplementär an die messenger Ribonukleinsäure (mRNA), also den molekularen „Bauplan“, des Enzyms Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9), und induziert deren Abbau. In den Hepatozyten hemmt der Wirkstoff damit die PCSK9-Synthese, wodurch Wiederverwendung und Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors auf der Oberfläche der Leberzellen gesteigert werden. Die Folge: Aufnahme und Abbau von LDL-C durch die Leber können erhöht und die LDL-C-Konzentration im Blutkreislauf kann gesenkt werden.³⁻⁵

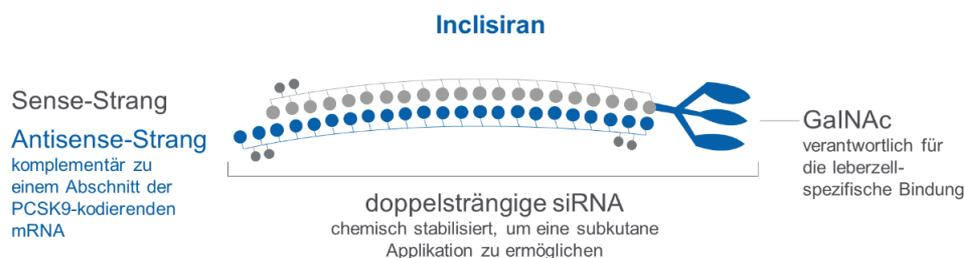


Abb. 1: Schematischer Aufbau von Inclisiran.^{1,6}

siRNA: LDL-C-Senkung durch zelleigenen Mechanismus

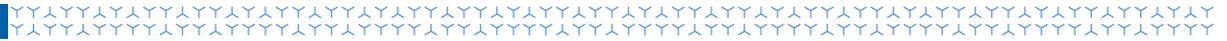
Der Abbau des LDL-C durch die Leber wird bei einer Hypercholesterinämie durch das Enzym PCSK9 beeinträchtigt. Dieses reguliert die Anzahl an LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche, indem es an die LDL-Rezeptoren bindet und nach erfolgter Endozytose deren lysosomale Degradation bewirkt. Demzufolge befinden sich weniger LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche, weniger LDL-C wird abgebaut und der LDL-C-Spiegel steigt.³

Inclisiran nutzt den zelleigenen (Schutz-)Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi), um die Synthese von PCSK9 in der Leber und damit den PCSK9-vermittelten Abbau der LDL-Rezeptoren zu hemmen. Dadurch kann letztendlich die LDL-C-Konzentration im Blutkreislauf gesenkt werden.^{4, 5} Bei der RNAi handelt es sich um einen durch siRNA vermittelten Prozess, der u. a. bei Menschen, Tieren und Pflanzen beobachtet werden kann und zur Regulation der Genexpression beiträgt.⁷

Der Wirkstoff Inclisiran besteht aus zwei Strängen: dem Antisense-Strang und dem Sense-Strang.

- Der Antisense-Strang transportiert die für die Sequenz relevante Information, um das Zielgen zu erkennen.
- Der Sense-Strang ist an GalNAc gebunden, das die zielgerichtete Bindung von Inclisiran an die hepatische Zelloberfläche und die Aufnahme in die Leberzellen ermöglicht.

[#] Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.¹



Nach endozytotischer Aufnahme wird der Wirkstoff langsam in das Zytoplasma freigesetzt. Dort bindet es an den RNA-Interferenz-Komplex, den sogenannten RNA Induced Silencing Complex (RISC). Nach Abtrennung des Sense-Stranges durch Proteine namens Argonaut, erfolgt durch den RISC ein spezifischer, katalytischer Abbau der PCSK9-kodierenden mRNA, wobei der RISC eine Halbwertszeit von mehreren Wochen besitzt. Somit verhindert Inclisiran die Bildung des Zielproteins PCSK9.⁶ Der Wirkstoff kann also die Anzahl der verfügbaren LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzellen und damit die hepatische LDL-C-Aufnahme erhöhen: Der Abbauprozess von LDL-C über die Leber kann wieder erfolgen und damit der LDL-C-Spiegel im Blut gesenkt werden.⁴

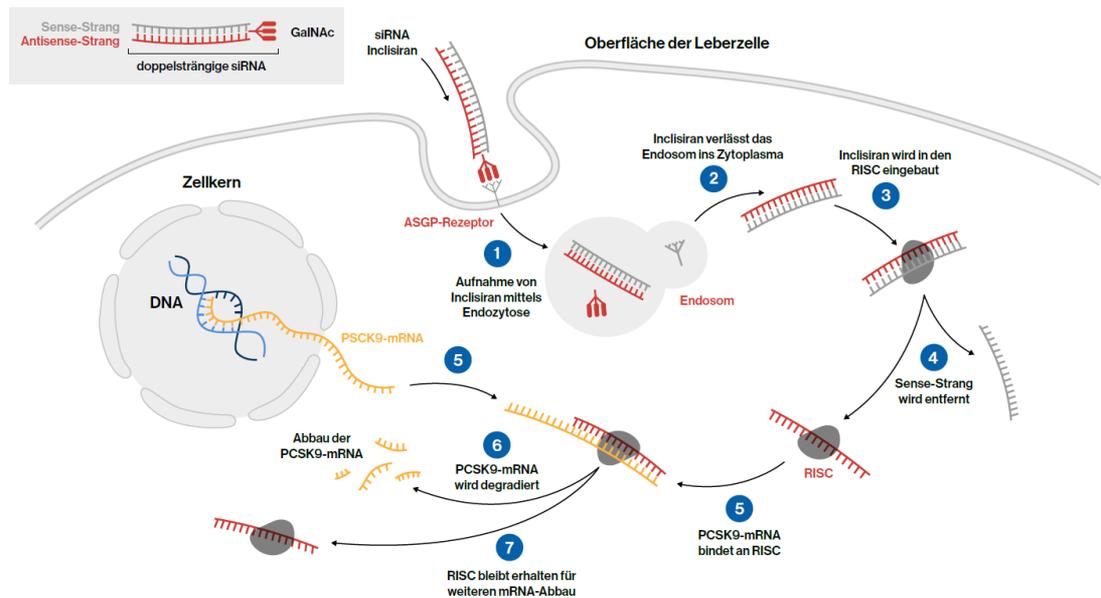


Abb. 2: Wirkmechanismus der siRNA Inclisiran – mittels des zelleigenen Mechanismus der RNA-Interferenz wird die Synthese von PCSK9 in der Leber verhindert.⁶

Die Stabilität des Wirkstoffes gegenüber eines enzymatischen Abbaus durch Endo- und Exonukleasen wurde durch chemische Modifikationen erhöht. Dadurch sowie durch die hochselektive Bindung von GalNAc an den ASGPR kann eine leberzellenspezifische Wirkung erreicht werden. Der Wirkstoff wird nach Aufnahme in die Leberzelle verzögert aus den Endosomen freigesetzt und der im Zytoplasma gebildete RISC kann zahlreiche PCSK9-kodierende mRNA-Moleküle spalten.^{6, 8, 9}

RNA-Interferenz – vorübergehende Stummschaltung der Genexpression

Die RNAi stellt eine Möglichkeit des sogenannten Gene Silencings dar, bei der die aus einem Gen in Form einer mRNA ausgelesene Information vorübergehend stillgelegt wird. Beim Gene Silencing wird die Genexpression vorübergehend inhibiert, es handelt sich also um einen Mechanismus zur Genregulation. Hierbei wird die Transkription genetischer Information von DNA in mRNA (transkriptionelles Gene Silencing) oder der nachfolgenden Translation der mRNA in ein Protein (posttranskriptionelles Gene Silencing) gehemmt. Ein Beispiel für die Hemmung auf Translationsebene ist die RNAi durch siRNA. Der zelleigene Prozess trägt zur Regulation der Genexpression bei und wird durch siRNA-Moleküle induziert. Sobald die beteiligte siRNA in der Zelle abgebaut wurde, findet die Expression des Gens wieder statt.⁶

siRNA kommen bereits in anderen Indikationsfeldern zum Einsatz: Der Wirkstoff Patisiran ist beispielsweise seit 2018 als erste siRNA zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose in der EU zugelassen.¹⁰ Das RNAi-Therapeutikum Givosiran hat als Mittel gegen hepatische Porphyrie im März 2020 die EU-Zulassung erhalten.¹¹ Die Entdeckung der RNAi wurde 2006 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet und gilt als eine der wichtigsten Entdeckungen in der Genetik.

siRNA Inclisiran: Wirksamkeit in klinischen Studien

Daten einer gepoolten Analyse der drei placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudien ORION-9¹², -10¹³ und -11¹³ zeigten eine zeitlich gemittelte, placebokorrigierte LDL-C-Senkung um 50,5 % ($p < 0,0001$) zwischen Tag 90 (Monat 3) und Tag 540 (Monat 18) im Vergleich zum Ausgangswert zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statin-Therapie und ggf. weiteren lipidsenkenden Medikamenten. Inclisiran wurde an Tag 1 und Tag 90, gefolgt von zusätzlichen Injektionen in 6-Monats-Intervallen an Tag 270 und Tag 450 verabreicht.^{1, 14, #}

Quellen

1. Fachinformation Leqvio[®], aktueller Stand.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health, WHOCC - ATC/DDD Index. Abrufbar unter: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AX&showdescription=no. Letzter Zugriff: März 2023.
3. Krähenbühl S, Pavik-Mezzo url, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs* 2016;76:1175–1190.
4. Kosmas CE et al. Inclisiran: A new promising agent in the management of hypercholesterolemia. *Diseases* 2018;6(3):63.
5. 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: März 2023.
6. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics - a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med* 2017;376(1):4–7.
7. Agrawal N et al. RNA interference: Biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol* 2003;67(4):657–685.
8. Hu B et al. Therapeutics siRNA: state of the art. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020;5:101.
9. Fitzgerald K et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376(1):41–51.
10. Fachinformation Onpattro[®].
11. Fachinformation Givlaari[®].
12. Raal F et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520–1530.
13. Ray KK et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–1519.
14. Wright RS et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(9):1182–1193.