

Zpráva z odborného programu 85. kongresu EAS

Mgr. Barbora Vitverová, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Je na obzoru účinná léčba hypertriglyceridemie?

V neděli 23. dubna proběhlo slavnostní zahájení kongresu. Po něm následovala přednáška letošního vítěze Aničkovovy ceny, kterou získal Alan Tall, M. D., mezinárodně uznávaný profesor medicíny věnující se plazmatickým lipoproteinům a ateroskleróze. Prof. Tall působí jako vedoucí oddělení molekulární medicíny na Columbia University v New Yorku.

Přednáška s názvem *Hematopoéza, cholesterol a ateroskleróza* byla zaměřena na mutace genu pro transferový protein esteru cholesterolu (CETP) a spojitost těchto mutací se zvyšováním koncentrací HDL cholesterolu a snižováním LDL cholesterolu. Prof. Tall se zabývá rolí CETP v regulaci lidských lipoproteinů a možnostmi jeho použití jako potenciálního terapeutického cíle a ve svém výzkumu se též věnuje transportérům ABCA1 a ABCG1, které zajišťují eflux cholesterolu z pěnových buněk do částic HDL. Hovořil též o modulaci hematopoézy plazmatickými hladinami cholesterolu prostřednictvím ovlivnění biogeneze a aktivity krevních destiček. Aktivované trombocyty tvoří agregáty s monocyty a neutrofilů, což vede k produkci prozánětlivých cytokinů, vzniku volných kyslíkových radikálů a biosyntéze leukotrienů. Tyto děje ve spojení s akumulací cholesterolu, která může narušit strukturu plazmatické membrány a ovlivnit tak signalizaci buněčných povrchových receptorů, vedou k aterotrombotickému stavu. Prof. Tall zmínil zajímavé propojení hematopoézy, cholesterolu a aterotrombózy. Zvýšení cholesterolového efluxu cestou ABC transportérů má za následek inhibici proliferace kmenových a vyzrání monocytů. Bylo též uvedeno, že transportér ABCG4 má vysoce homologní strukturu s ABCG1. Závěrem prof. Tall uvedl, že jak konvenční přístupy k prevenci aterotrombózy, jakými je snižování plazmatických hladin lipoproteinů s nízkou hustotou či antiagregační léčba, tak i terapeutické přístupy zaměřené na abnormální hematopoézu mohou mít v blízké budoucnosti velký význam.

Dalším velmi poutavým příspěvkem letošního kongresu byla přednáška profesora Görana K. Hanssona, který působí na lékařské univerzitě Karolinska Institutet ve Švédsku v oblasti experimentálního kardiovaskulárního výzkumu. Výzkum Dr. Hanssona je zaměřen na lokální imunitní zánětlivé reakce probíhající v arteriální stěně během aterosklerotického procesu, zejména na diferenciaci T buněk, imunoregulační mechanismy a ateroprotektivní imunitu.

Dr. Hansson prezentoval svou výzkumnou činnost v přednášce s názvem *Jak LDL částice způsobují zánět v arteriální stěně*. Principem tohoto děje je modifikace lipoproteinových částic, které mohou vyvolat aktivaci vrozené imunitní odpovědi. Apolipoprotein B-100 též přispívá k vaskulárnímu zánětu, a to vyvoláním lokální odpovědi T a B buněk. Při vysoké akumulaci lipidů v makrofázích dochází k aktivaci inflamasonů, které slouží jako iniciální signál pro zahájení přirozené imunitní reakce. Toll-like receptory jsou schopné rozpoznat a navázat lipoproteinové částice v arteriální intimě a následně pak dochází ke zvýšené expresi prozánětlivých genů.

Také dendritické buňky obsahující fragmenty LDL částic, které se nacházejí v aterosklerotických lézích a jsou schopny vyvolat adaptivní imunitní odezvu. Dále nás Dr. Hansson seznámil s myšlenkou, že peptidové fragmenty apolipoproteinu B mohou působit jako autoantigeny, což vede k diferenciaci T buněk směrem k Th1 prozánětlivým efektorovým buňkám. Tyto T buňky mohou následně podléhat reaktivaci vyvolané LDL fragmenty, což vede k progresivnímu zánětu, který má vliv na iniciační fázi, progresi a stabilitu aterosklerotického plátu. Výstupem této přednášky bylo, že pro zabránění progresi aterosklerózy by vedle snížení hladin lipidů měla být i intervence na úrovni této imunitně prozánětlivé kaskády.

Z přednášek, které se týkaly klinické praxe, bych se ráda zmínila o příspěvku Daniela Gaudeta, který mluvil o randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii přípravku volanesorsen, která je nyní ve 3. fázi klinického zkoušení. Volanesorsen je indikován pacientům se syndromem familiární chylomikronémie (FCS) a familiární parciální lipodystrofií (FPL). Jedná se o první a zatím jedinou účinnou substanci, která specificky a významně snižuje hladinu triacylglycerolů prostřednictvím výrazného snížení apolipoproteinu C-III (ApoCIII). Inhibice syntézy ApoCIII podporuje clearance lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly. Volanesorsen má potenciál ovlivnit v mnoha případech život ohrožující projevy FCS i FPL, jakými jsou například zvýšená incidence pankreatitidy či kardiovaskulární onemocnění. Z 2. fáze klinické studie vyplývá, že Volanesorsen snižuje hladiny ApoCIII o 71 až 88 % a hladiny triacylglycerolů o 64 až 71 %. Jako pozitivní klinický benefit se ukazuje, že u testovaných pacientů došlo též ke zlepšení kontroly glykémie a inzulínové senzitivity. V lipidovém profilu došlo ke zvýšení HDL cholesterolu.

Ráda bych se také krátce zmínila o výsledcích studie *FOURIER*. Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná studie byla zaměřena na testování účinné látky evolokumab a ukázalo se, že tento PCSK9 inhibitor významně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s klinicky prokázaným kardiovaskulárním onemocněním vzniklým na aterosklerotickém podkladě. Pacientům byl podáván evolokumab v dávce buď 140 mg každé dva týdny nebo 420 mg každý měsíc, což záleželo na preferencích pacienta. Kontrolní skupina dostávala placebo. Výsledky studie prokázaly, že evolokumab snížil koncentrace LDL cholesterolu až o 59 %.

Přednášková sekce kongresu byla podle mě perfektně vyvážená. Byla zde prezentována řada velmi zajímavých příspěvků ze základního i klinického výzkumu. Posterová sdělení probíhala ve dvou formách, a to klasické tištěné podobě a ve formě elektronických posterů. Oceňuji dobrý nápad moderované elektronické posterů opatřit mikrofonem pro prezentujícího autora a sluchátky pro posluchače. Dle mého názoru tak byly prezentace e-posterů přístupnější většímu počtu posluchačů, a tudíž i lepší možností vést otevřenou diskuzi.