

# Antihyperlipidämische Medikamente – Teil II

Prof. Gerald Schwank

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Universität Zürich

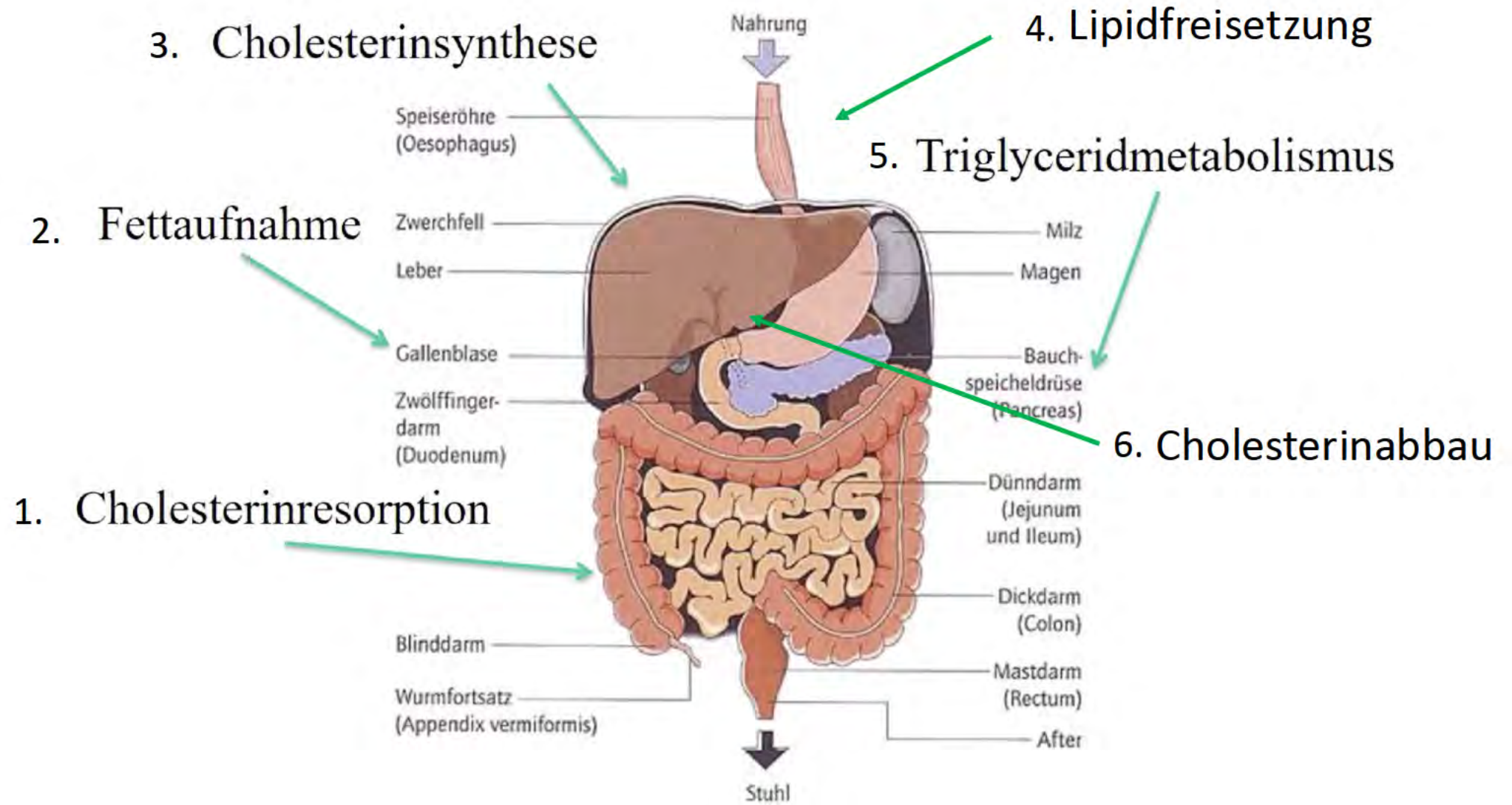
HS-2024

# Übersicht

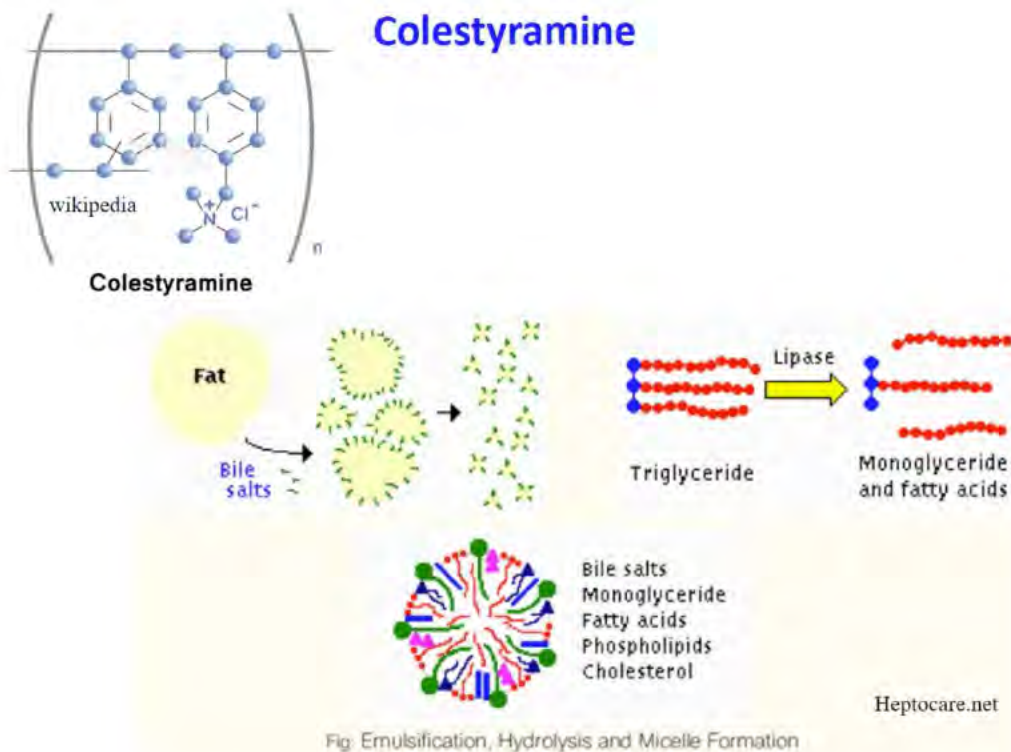
Nach der Vorlesung sollten Sie folgende Fragen beantworten können:

- Wie ist der Cholesterinstoffwechsel reguliert? Wie werden Fettstoffe im Blut transportiert und im Gewebe aufgenommen?
- Was sind Lipoproteine? Wie unterscheiden sich LDL und HDL in der Zusammensetzung und Funktion?
- Welche Ursachen für Hypercholesterolemie gibt es?
- Welche verschiedenen Klassen von Lipidsenkern gibt es? Wie ist deren Wirkungsweise?
- Welche Therapien könnten in der Zukunft Hypercholesterolemie permanent heilen?

# Was kann man pharmakologisch gegen Hypercholesterolemie tun?



# I. Hemmstoffe der Gallensäure oder Cholesterin Reabsorption



**Hemmung der Resorption:** Cholestyramin bindet an die Gallensäuren im Darm, wodurch ihre Rückresorption in den Blutkreislauf verhindert wird.

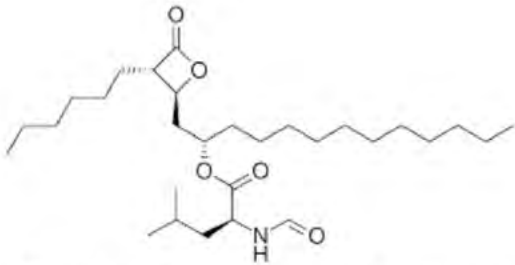
**Erhöhte Gallensäureproduktion:** Da die rückresorbierte Gallensäure fehlt, muss die Leber mehr Gallensäuren produzieren. Dafür verwendet die Leber Cholesterin aus dem Blutkreislauf, was zu einem Absinken des Cholesterinspiegels führt.

**Unerwünschte Nebenwirkungen:** Verstopfung, Blähungen und Bauchschmerzen, reduzierte Resorption von fettlöslichen Vitaminen.

Da Cholestyramin auch die Absorption anderer Medikamente beeinflussen kann, sollte es getrennt von anderen Medikamenten eingenommen werden, in der Regel 1 bis 2 Stunden davor oder 4 bis 6 Stunden danach.

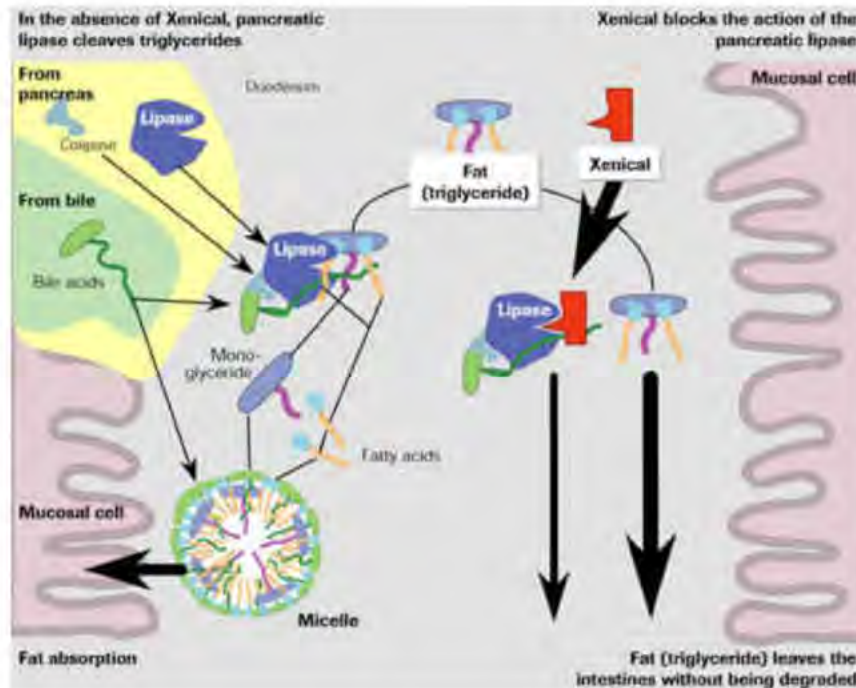


# II. Hemmstoffe der Fettabsorption



Wikipedia.org

**Orlistat** (Xenical, Alli)



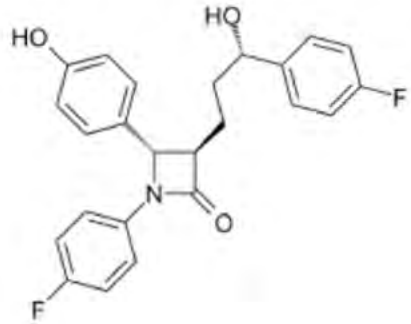
## Wirkungsweise:

**Hemmung der Lipasen:** Orlistat bindet sich im Verdauungstrakt kovalent an die aktiven Stellen von Magen- und Pankreaslipasen, wodurch deren Aktivität gehemmt wird.

**Verminderte Fettabsorption:** Durch die Hemmung dieser Lipasen wird die Hydrolyse von Triglyceriden aus der Nahrung verhindert. Dies führt dazu, dass etwa 30% der aufgenommenen Fette nicht verdaut und somit nicht vom Körper aufgenommen werden. Stattdessen werden diese Fette unverdaut und unabsorbiert mit dem Stuhl ausgeschieden.

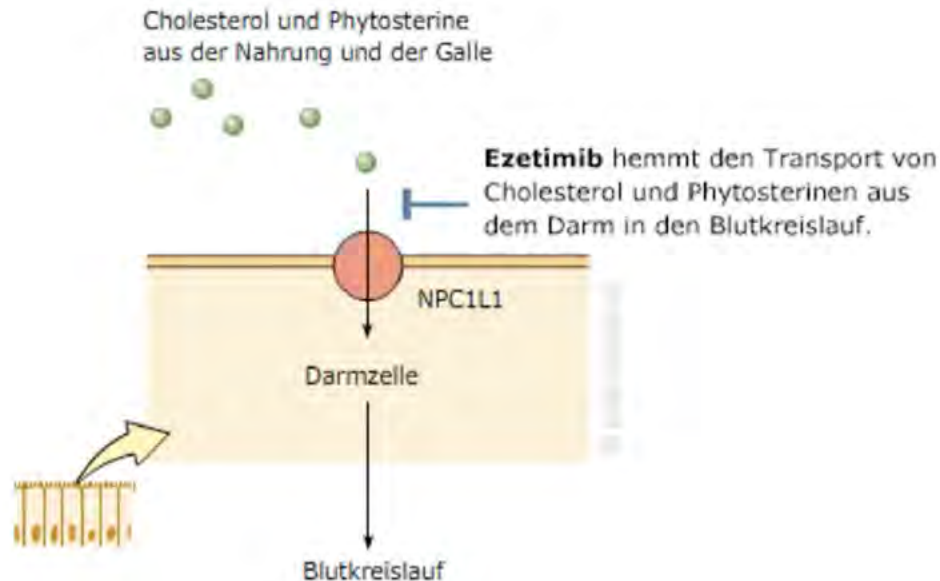
Da durch Orlistat die Aufnahme von Fett aus der Nahrung reduziert wird, kann dies auch die Absorption fettlöslicher Vitamine (wie Vitamin A, D, E und K) beeinträchtigen. Daher wird Patienten oft geraten, ein Multivitaminpräparat einzunehmen.

# II. Hemmstoffe der Fettabsorbtion



## Ezetimib

Hemmt Absorption von  
Cholesterol  
Halbwertszeit 16-30h



## Wirkungsweise:

**Hemmung der Nahrungsfett-Aufnahme:** Ezetimib wirkt im Darm und hemmt den Transporter NPC1L1, der für die Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung verantwortlich ist.

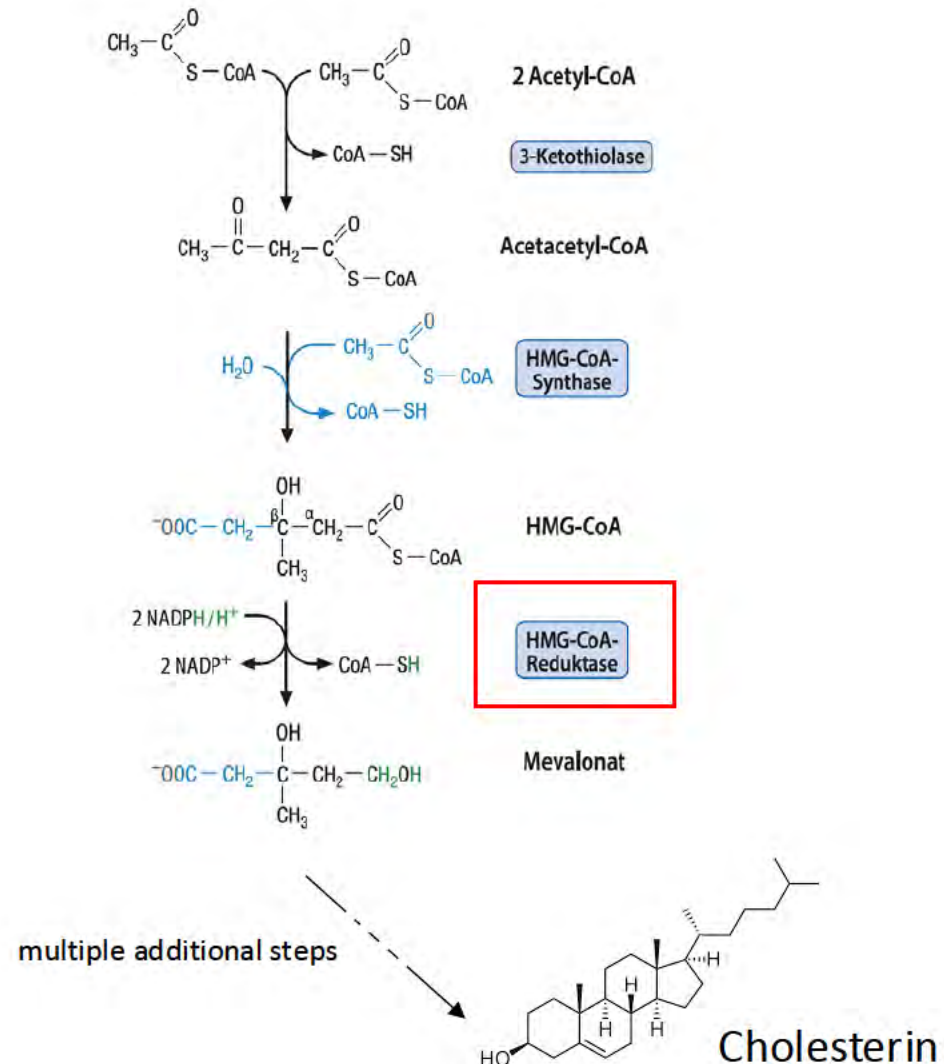
**Reduzierte Cholesterinabsorption:** Durch die Hemmung von NPC1L1 verringert Ezetimib die Absorption von Cholesterin im Dünndarm.

**Senkung des LDL-Cholesterins:** Die Gesamtcholesterinaufnahme im Körper wird reduziert, was zu einem Rückgang des LDL-Cholesterinspiegels im Blut führt.

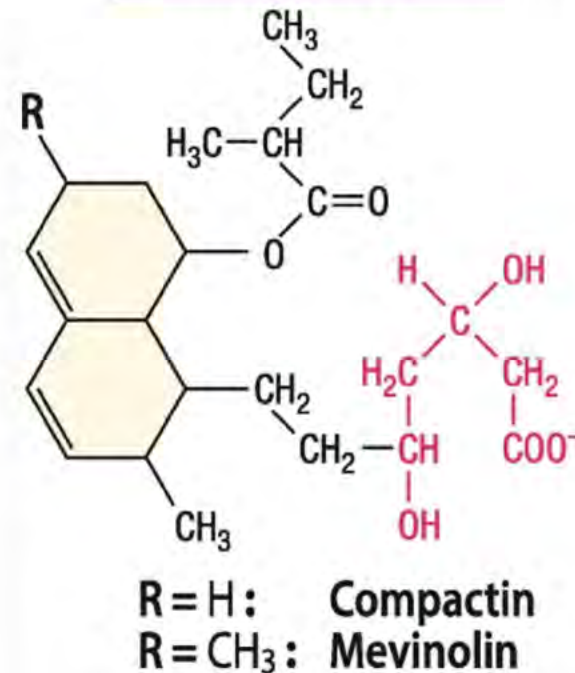
Ezetimib wird oft in Kombination mit Statinen verwendet. Dies ist besonders nützlich für Patienten, die nicht in der Lage sind, den gewünschten Cholesterinspiegel allein mit Statinen zu erreichen oder für diejenigen, die Statine nicht vertragen.



# Hemmstoffe der Cholesterinsynthese - HMG-CoA-Reduktase



- **Statine** (wie zb Compactin oder Mevinolin) verfügen über eine dem Mevalonat strukturell entsprechende Gruppe, werden deswegen von der HMG-CoA-Reduktase gebunden und wirken als kompetitive Inhibitoren.
- Da sie eine besonders hohe Affinität zu diesem Enzym besitzen, kann mit ihnen die Biosynthese von Cholesterin vollständig gehemmt werden.

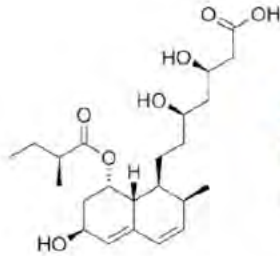


# III. Hemmstoffe der Cholesterinsynthese - Statine

- Hemmen die HMG-CoA-Reduktase; indirekt wird die LDL-Rezeptor-Expression erhöht
- Pharmakokinetik: oral; gut resorbiert; Wirkung vor allem in der Leber
- Nebenwirkungen: Schädigung der Leberfunktion und der Skelettmuskulatur, besonders in Kombination mit anderen Lipidsenkern



# III. Hemmstoffe der Cholesterinsynthese - Statine



**Pravastatin**

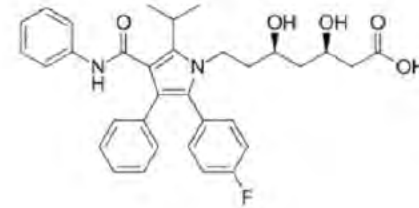
Halbwertszeit 1-3h

Hydrophil

**Atorvastatin** (Lipitor)

“starker”, langlebig

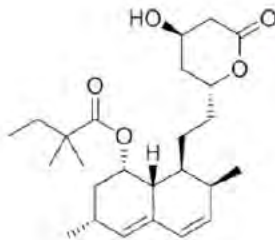
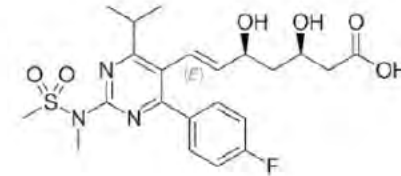
Lipophil



**Rosuvastatin** (Crestor)

“starker”, langlebig

Hydrophil



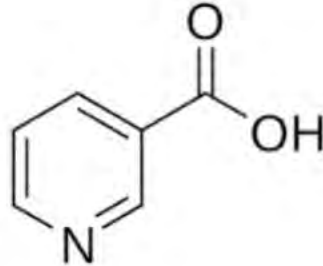
**Simvastatin** (Zocor)

Halbwertszeit 2h

Lipophil

Prodrug; hydrolysiert zu  
Hydroxysäure

# IV. Hemmung der Freisetzung von Lipiden - Nikotinsäure



**Nikotinsäure** (niacin, vit B3)

## **Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe:**

Nikotinsäure hemmt die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, indem es auf den Nikotinsäure-Rezeptor GPR109A auf den Fettzellen wirkt. Dies hemmt die Lipolyse in den Adipozyten, was dazu führt, dass weniger freie Fettsäuren ins Blut gelangen. Dies reduziert die Verfügbarkeit von Fettsäuren für die Leber zur Produktion von Triglyceriden, was wiederum die Bildung von VLDL in der Leber verringert.

## **Reduktion von VLDL und LDL:**

Durch die reduzierte Produktion von VLDL in der Leber sinkt auch die Menge an LDL im Blut, da VLDL als Vorläufer von LDL dient.

## **Nebenwirkungen:**

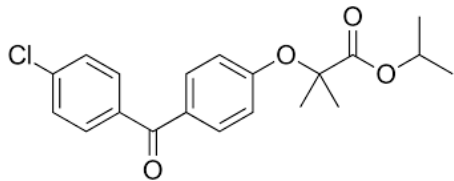
Flush-Syndrom (Rötung der Haut, Wärmegefühl), das durch eine Erweiterung der Blutgefäße verursacht wird. Dies ist oft unangenehm, aber harmlos. Es kann auch zu Magen-Darm-Beschwerden, Leberfunktionsstörungen und einem erhöhten Blutzuckerspiegel kommen, was besonders bei Patienten mit Diabetes von Bedeutung ist.

# V. Senkung des Triglycceridspiegels und Erhöhung des HDL (Fibrate)

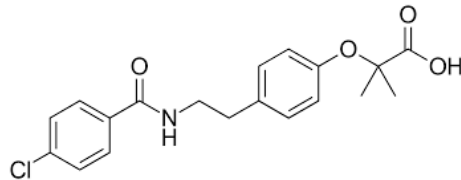
Fibrate sind eine Klasse von Medikamenten, die vorallem zur Senkung des Triglyceridspiegels im Blut und zur Erhöhung des HDL-Cholesterins eingesetzt werden.

## Beispiele:

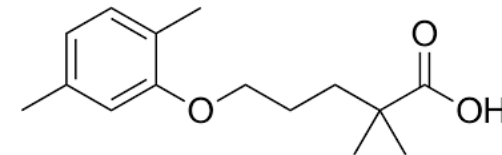
**Fenofibrat**



**Bezafibrat**



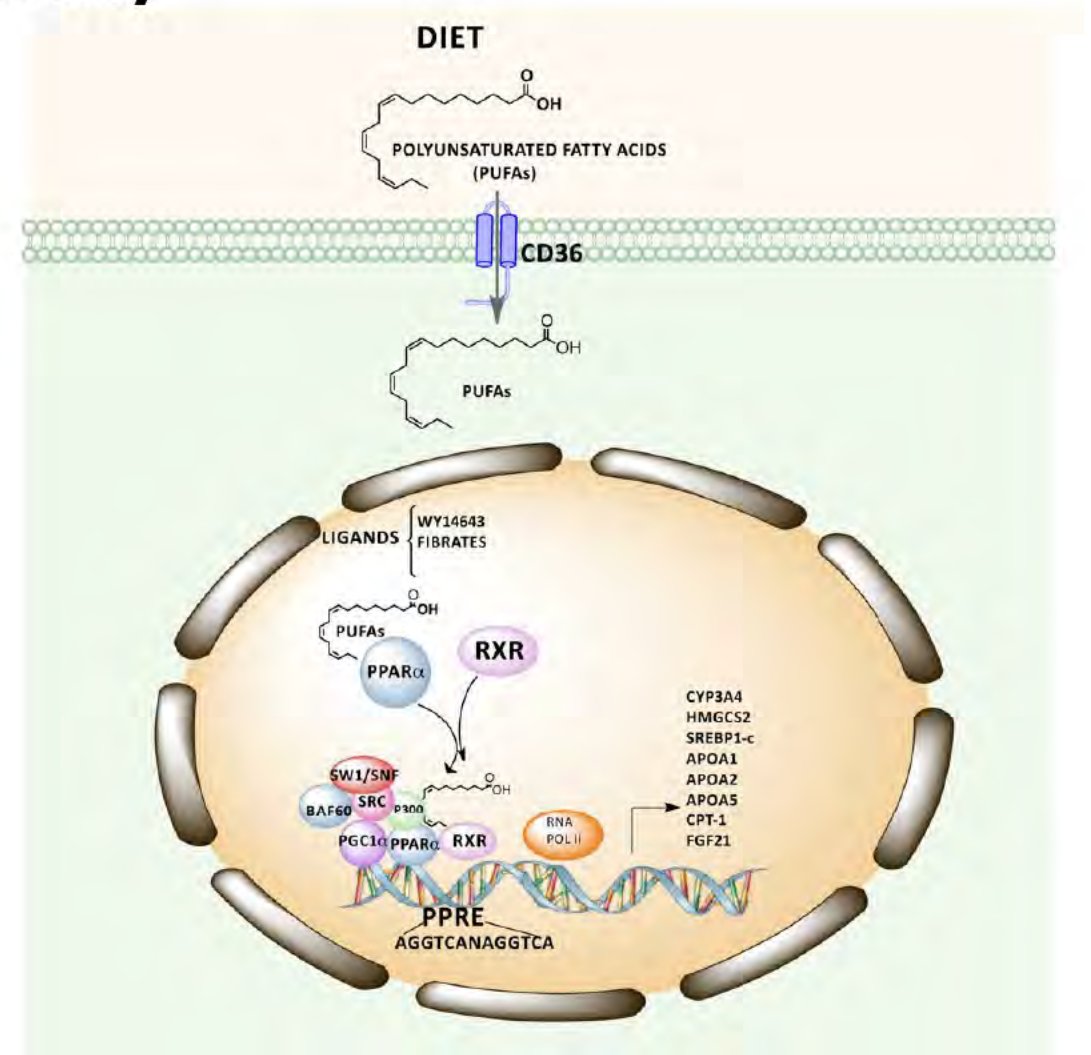
**Gemfibrozil**





# V. Senkung des Triglycceridspiegels und Erhöhung des HDL (Fibrate)

**PPAR- $\alpha$  Aktivierung:** Fibrat-Medikamente binden und aktivieren PPAR- $\alpha$ , einen Rezeptor, der in der Leber und in den Muskeln exprimiert wird. Es ist ein Hormonrezeptor welcher metabolische Prozesse reguliert.



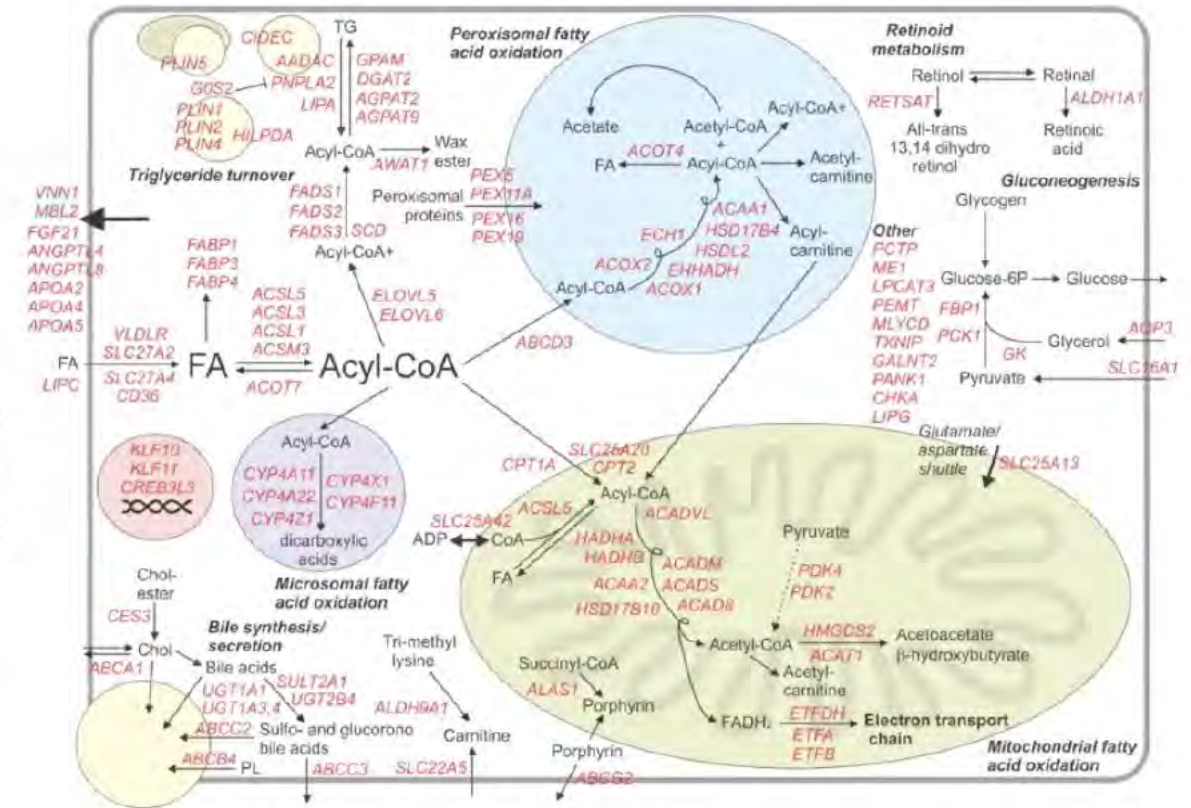
# V. Senkung des Triglyceridspiegels und Erhöhung des HDL (Fibrate)

Funktionen von PPAR- $\alpha$  sind unter anderem:

**Hemmung der Lipogenese:** PPAR- $\alpha$  kann die Aktivität von Genen hemmen, die an der Synthese von Fettsäuren und Triglyceriden beteiligt sind.

**Erhöhung der Triglycerid-Clearance:** Fibrate fördern den Abbau von Triglyceriden durch die Stimulierung eines Enzyms namens Lipoproteinlipase. Dieses Enzym zerlegt Triglyceride in Fettsäuren, die dann von den Zellen zur Energiegewinnung verwendet oder gespeichert werden können.

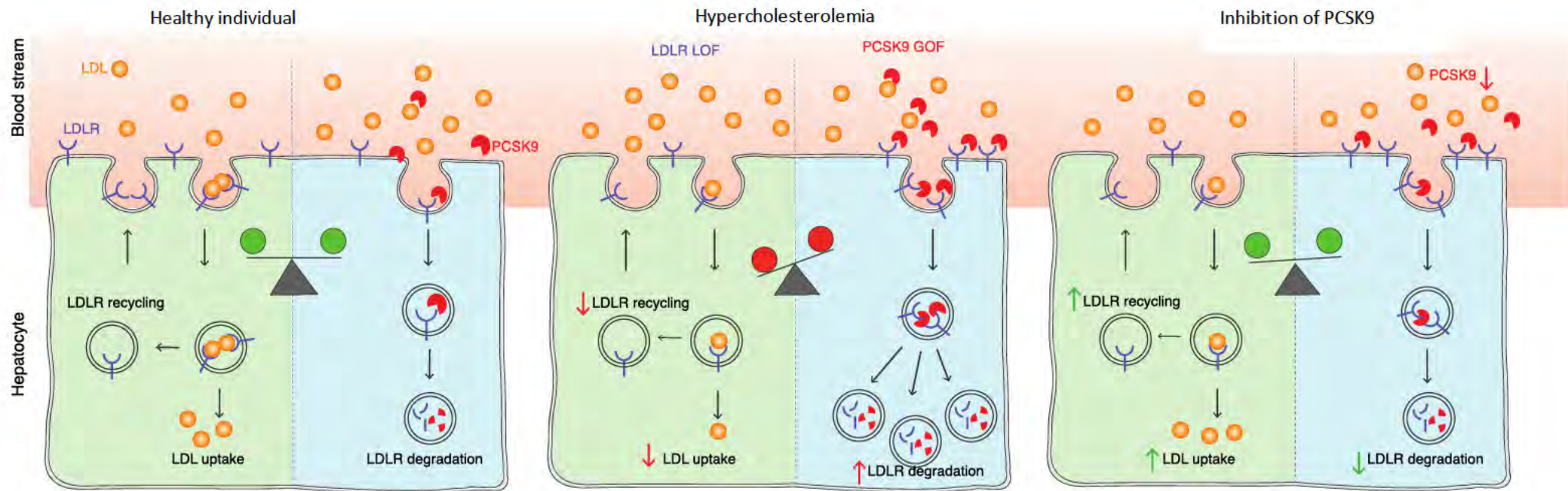
**Erhöhung des HDL-Cholesterins:** Durch die Aktivierung von PPAR- $\alpha$  erhöhen Fibrate die Produktion von Proteinen, die mit HDL-Cholesterin assoziiert sind, wodurch der HDL-Cholesterinspiegel im Blut steigt.





# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

PCSK9 ist ein negative Regulator des LDLR → cholesterol homeostasis





# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

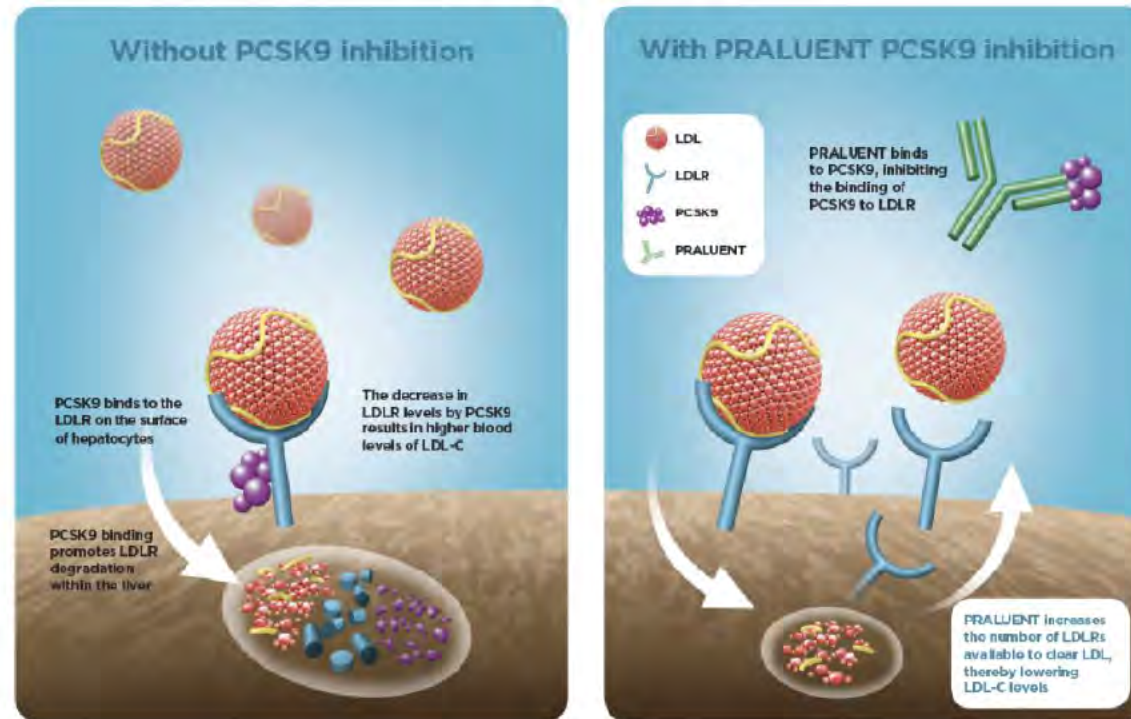
**Evolocumab** (Repatha)

**Alirocumab** (Praluent)

PCSK9 Hemmer (Mab)

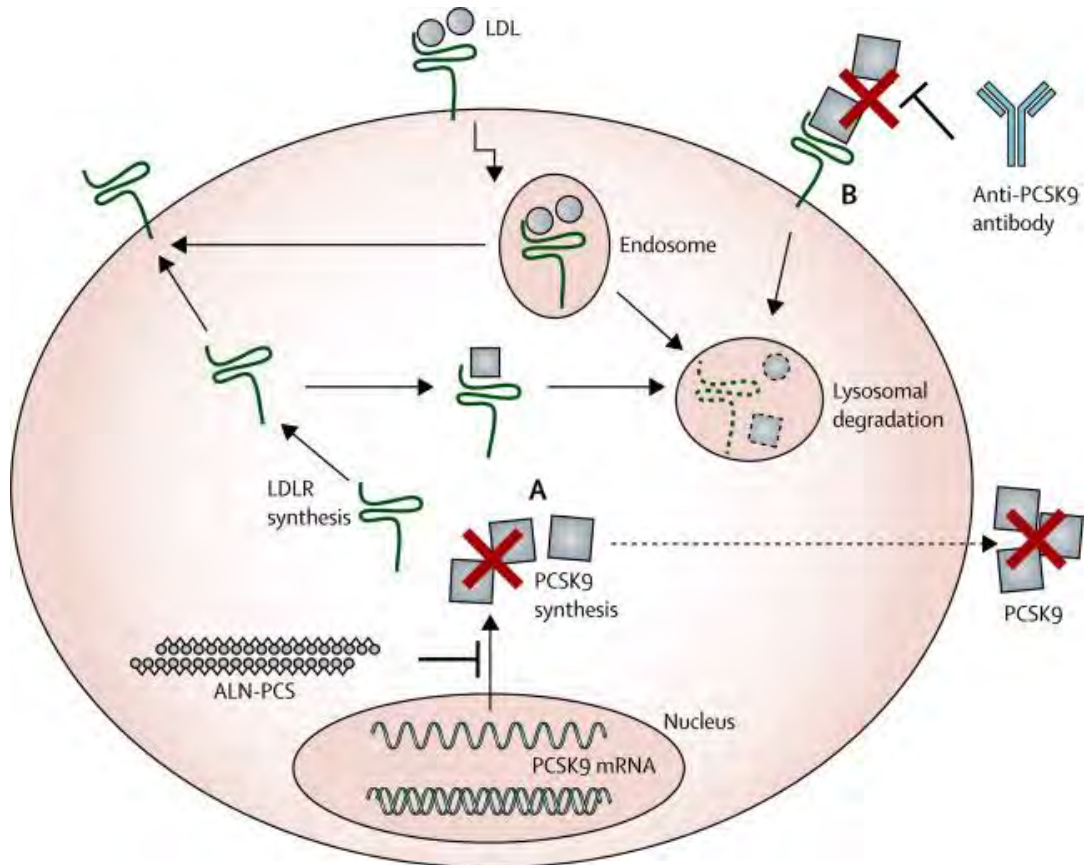
Zweite Linie, nach Diät und Statinen

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9



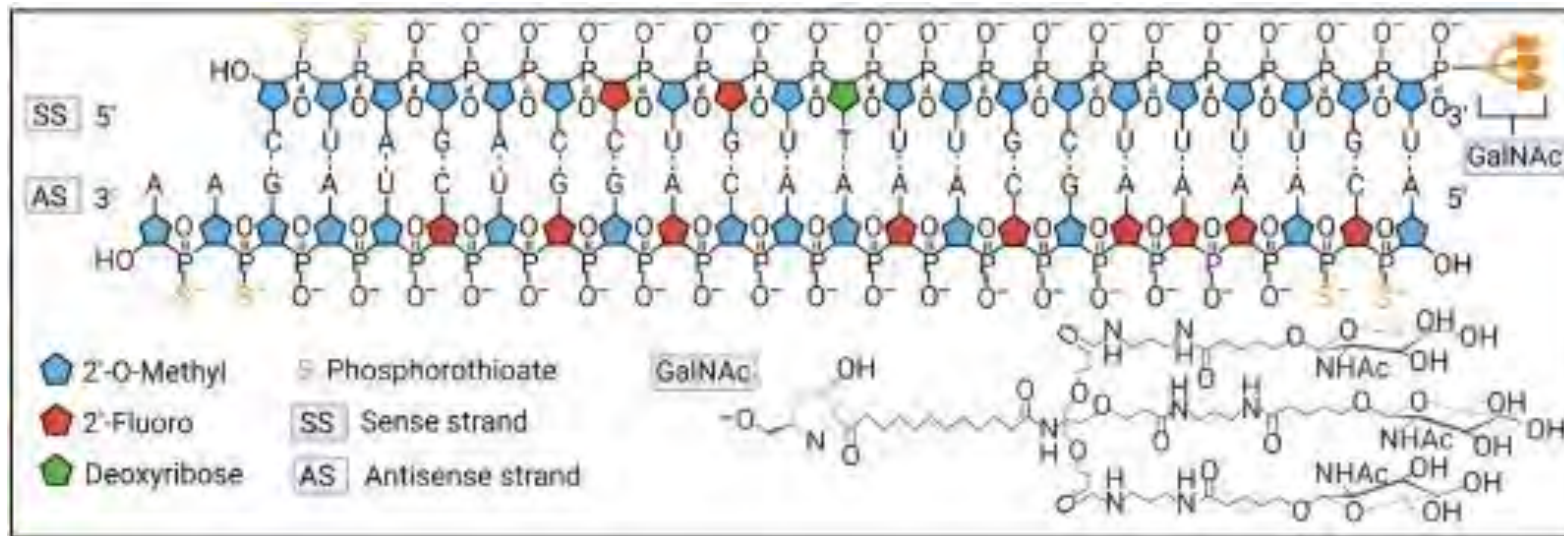
# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

**Inclisiran:** Inhibition der PCSK9 mRNA durch RNA interference (**siRNA**)



# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

**Inclisiran:** Inhibition der PCSK9 mRNA durch RNA interference (**siRNA**)



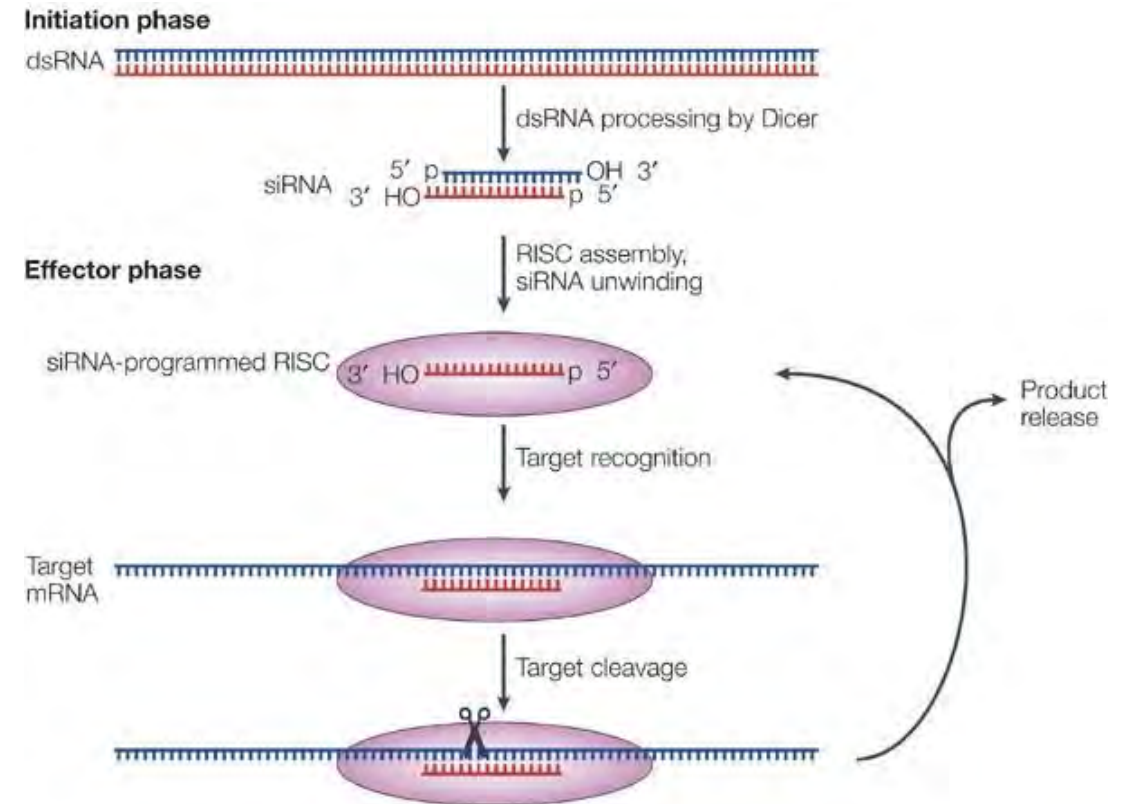
Trends in Pharmacological Sciences



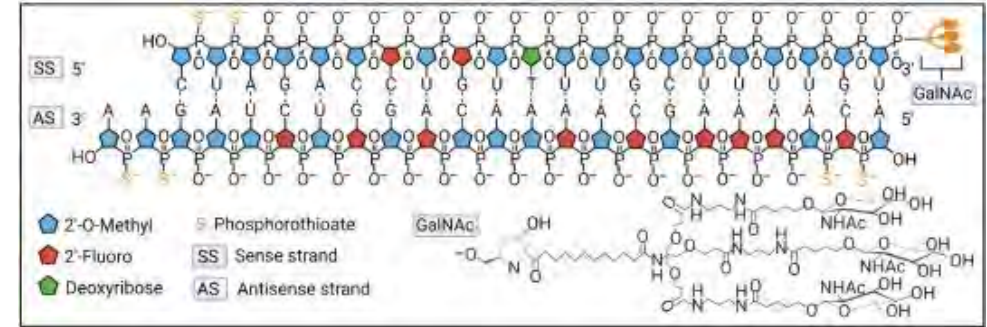
# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

**Inclisiran:** Inhibition der PCSK9 mRNA durch RNA interference (**siRNA**)

- Der RNA-induzierte Silencing-Komplex, oder RISC, ist ein Multiprotein-Komplex, der einen Strang einer silencing RNA (siRNA) oder Mikro-RNA (miRNA) integriert. RISC verwendet die siRNA oder miRNA als Vorlage zur Erkennung komplementärer mRNA. Wenn es einen komplementären Strang findet, aktiviert es RNase und spaltet die RNA."

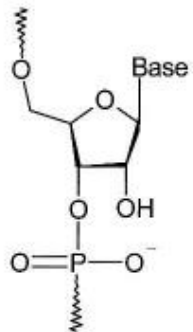


# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

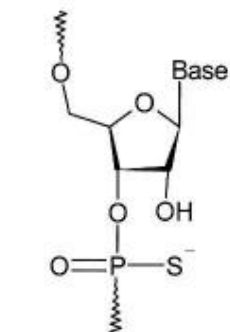


Trends in Pharmacological Sciences

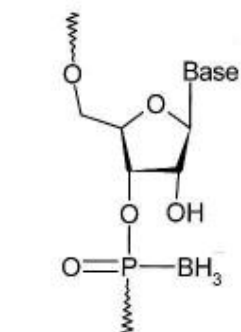
**A**



Unmodified RNA

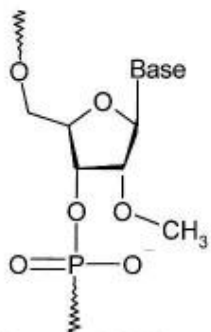


Phosphorothioate RNA

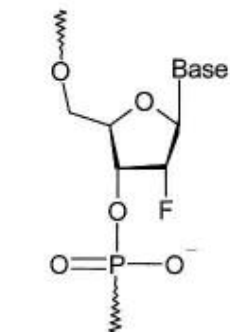


Boranophosphonate RNA

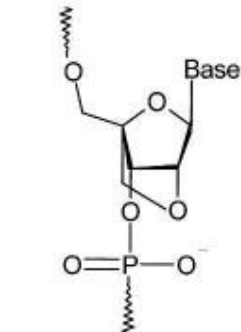
**B**



2'-O-methyl RNA



2'-deoxy-2'-fluoro RNA



Locked nucleic acid (LNA)

Phosphodiester-Modifikationen:

- reduzieren die Degradation durch Exonukleasen
- beeinflussen die siRNA-Verteilung/-Aufnahme

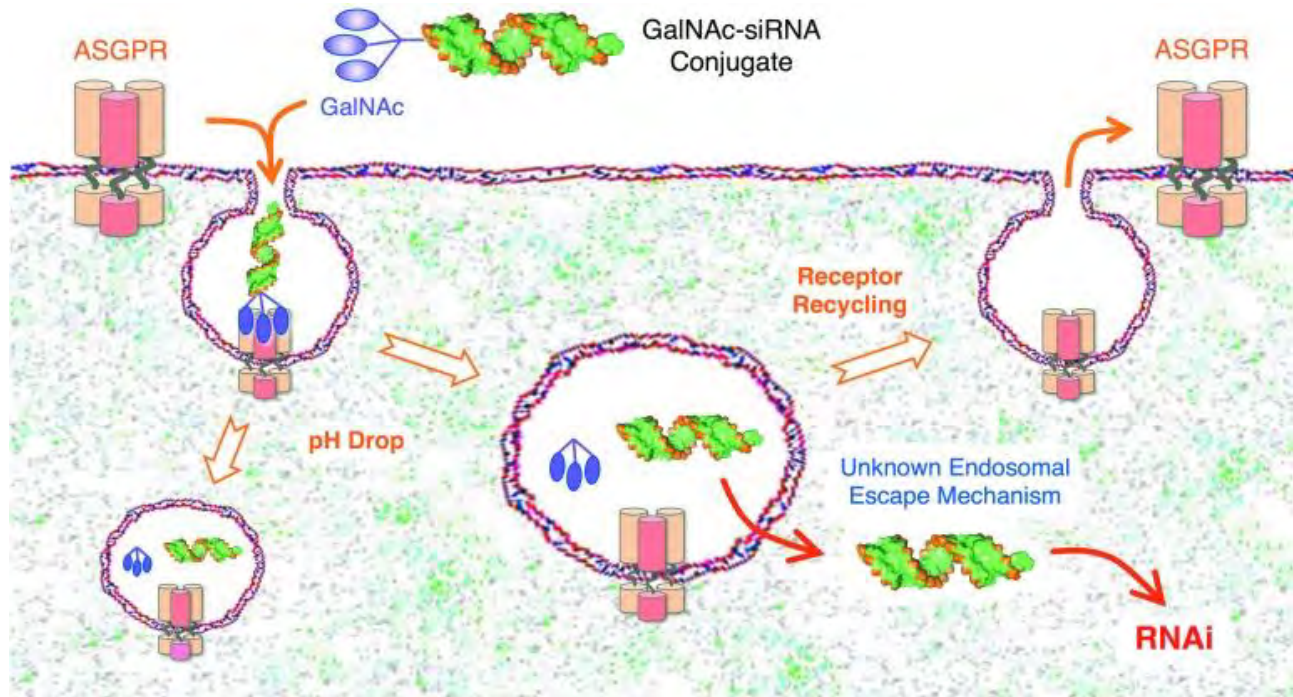
2'-Zuckermodifikationen:

- erhöhen die siRNA-Stabilität gegenüber Endonukleasen
- reduzieren die Aktivierung der Immunantwort

# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

Bevor siRNAs zu Medikamenten werden können, müssen sie von außen in die Zellen gelangen

Die Biokonjugation eines oder beider siRNA-Stränge mit Lipiden und Polymeren oder Aminozuckern ermöglicht ein zelltypspezifisches Targeting.



Aaron Springer et al. Nucleic Acid Ther. (2018)

- Ungefähr  $10^6$  ASGPR befinden sich auf der Oberfläche von Leber-Hepatozyten.
- Nach der ASGPR-Bindung werden siRNA-GalNAc-Moleküle schnell durch Endozytose in Hepatozyten aufgenommen.
- Aufgrund eines pH-Wert-Abfalls werden GalNAc-siRNA-Konjugate vom ASGPR in das Lumen des Endosoms freigesetzt.
- GalNAc und die Verknüpfungsstellen werden schnell vom siRNA-Konjugat abgebaut.
- Ein kleiner Bruchteil der freien siRNA gelangt durch die endosomale Lipid-Doppelschichtmembran in das Zytoplasma.



# VI. Weitere RNA Medikamente

Table 1 | RNA therapeutics approved by the FDA and/or the European Medicines Agency

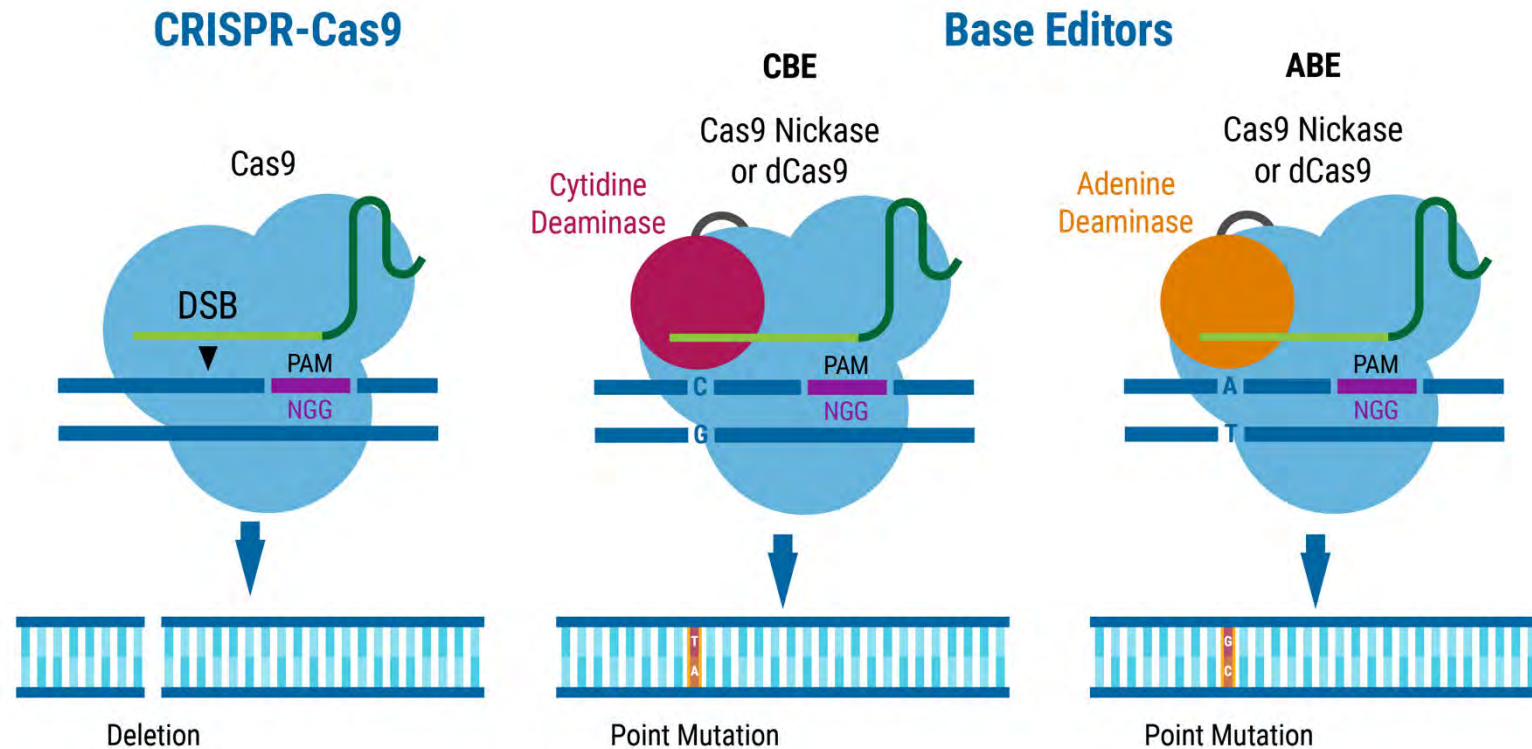
Therapeutic	Type	Modification and delivery	Route of administration	Target organ	Disease	Target gene and pathway	FDA and/or EMA approval year
Fomivirsen (Vitravene)	21-mer ASO	1st gen; PT	Intravitreal	Eye	Cytomegalovirus (CMV) retinitis in immunocompromised patients	CMV IE-2 mRNA	1998 (FDA), 1999 (EMA) <sup>a</sup>
Mipomersen (Kynamro)	20-mer ASO	2nd gen; 2'-MOE gapmer	Subcutaneous	Liver	Homozygous familial hypercholesterolaemia	Apolipoprotein B mRNA	2012 (EMA), 2013 (FDA)
Nusinersen (Spinraza, ASO-10-27)	18-mer ASO	2nd gen; 2'-MOE	Intrathecal	Central nervous system	Spinal muscular atrophy	Survival of motor neuron 2 (SMN2) pre-mRNA splicing (exon 7 inclusion)	2017 (EMA), 2016 (FDA)
Eteplirsen (Exondys 51)	30-mer ASO	3rd gen; 2'-MOE PMO	Intravenous	Muscle	Duchenne muscular dystrophy	Dystrophin (DMD) pre-mRNA splicing (exon 51 skipping)	2016 (FDA)
Inotersen (Tegsedi, AKCEA-TTR-LRx)	20-mer ASO	2nd gen; 2'-MOE; GalNAc-conjugated	Subcutaneous	Liver	Hereditary transthyretin amyloidosis	Transthyretin (TTR) mRNA	2018 (EMA), 2018 (FDA)
Patisiran (Onpattro)	21 nt ds-siRNA	2nd gen; 2'-F/2'-O-Me; liposomal	Intravenous	Liver	Hereditary transthyretin amyloidosis	Transthyretin (TTR) mRNA	2018 (EMA), 2019 (FDA)
Golodirsen (Vyondys 53, SRP-4053)	25-mer ASO	3rd gen; 2'-MOE PMO	Intravenous	Muscle	Duchenne muscular dystrophy	DMD pre-mRNA splicing (exon 53 skipping)	2019 (FDA)
Givosiran (Givlaari)	21 nt ds-siRNA	2nd gen; 2'-F/2'-O-Me; GalNAc-conjugated	Subcutaneous	Liver	Acute hepatic porphyria	Delta aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1) mRNA	2020 (EMA), 2019 (FDA)
Viltolarsen (Viltepso, NS-065, NCNP-01)	21-mer ASO	3rd gen; 2'-MOE PMO	Intravenous	Muscle	Duchenne muscular dystrophy	DMD pre-mRNA splicing (exon 53 skipping)	2020 (FDA)
Volanesorsen (Waylivra)	20-mer ASO	2nd gen; 2'-MOE gapmer	Subcutaneous	Liver	Familial chylomicronaemia syndrome	Apolipoprotein CIII (APOC3) mRNA	2019 (EMA)
Inclisiran (Leqvio, ALN-PCSsc)	22 nt ds-siRNA	2nd gen; 2'-F/2'-O-Me; GalNAc-conjugated	Subcutaneous	Liver	Atherosclerotic cardiovascular disease, elevated cholesterol, homozygous/heterozygous familial hypercholesterolaemia	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) mRNA	2020 (EMA)
Lumasiran (Oxlumo, ALN-GO1)	21 nt ds-siRNA	2nd gen; 2'-F/2'-O-Me; GalNAc-conjugated	Subcutaneous	Liver	Primary hyperoxaluria type 1	Hydroxyacid oxidase 1 (HAO1) mRNA	2020 (EMA), 2020 (FDA)

**Mipomersen:** Ist ein ASO. Es wirkt, indem es die Produktion von Apolipoprotein B-100 reduziert, einem Protein, das an der Synthese von LDL-Cholesterin beteiligt ist.

**Volanesorsen:** Ebenfalls ein ASO. Durch die Bindung an die mRNA von ApoC-III verhindert Volanesorsen die Produktion des ApoC-III-Proteins. Dies führt zu einer Reduktion von Triglyceriden im Blut.

# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

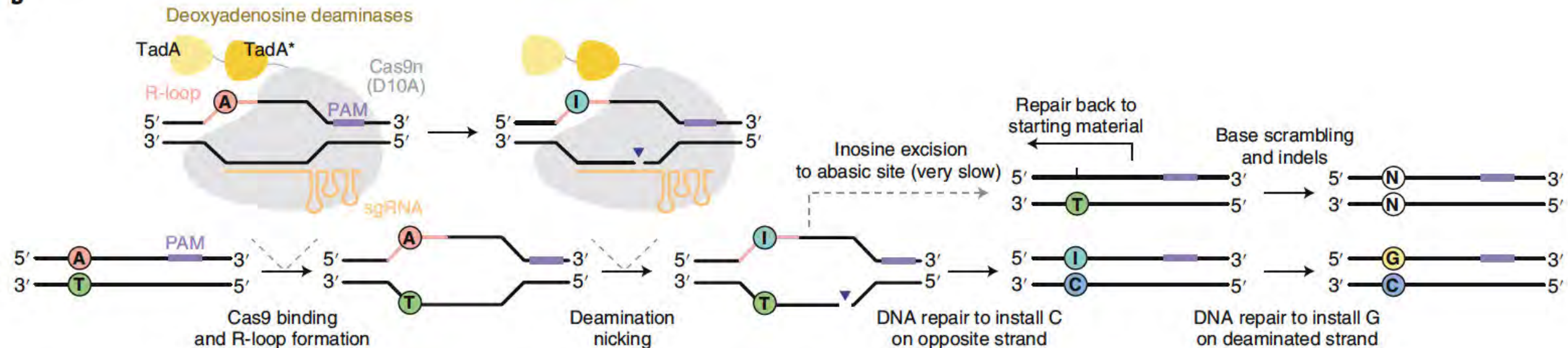
Genomeditierung vom PCSK9 Gen mit CRISPR-Cas9 Basen Editor



# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

## Adenin Basen Editor

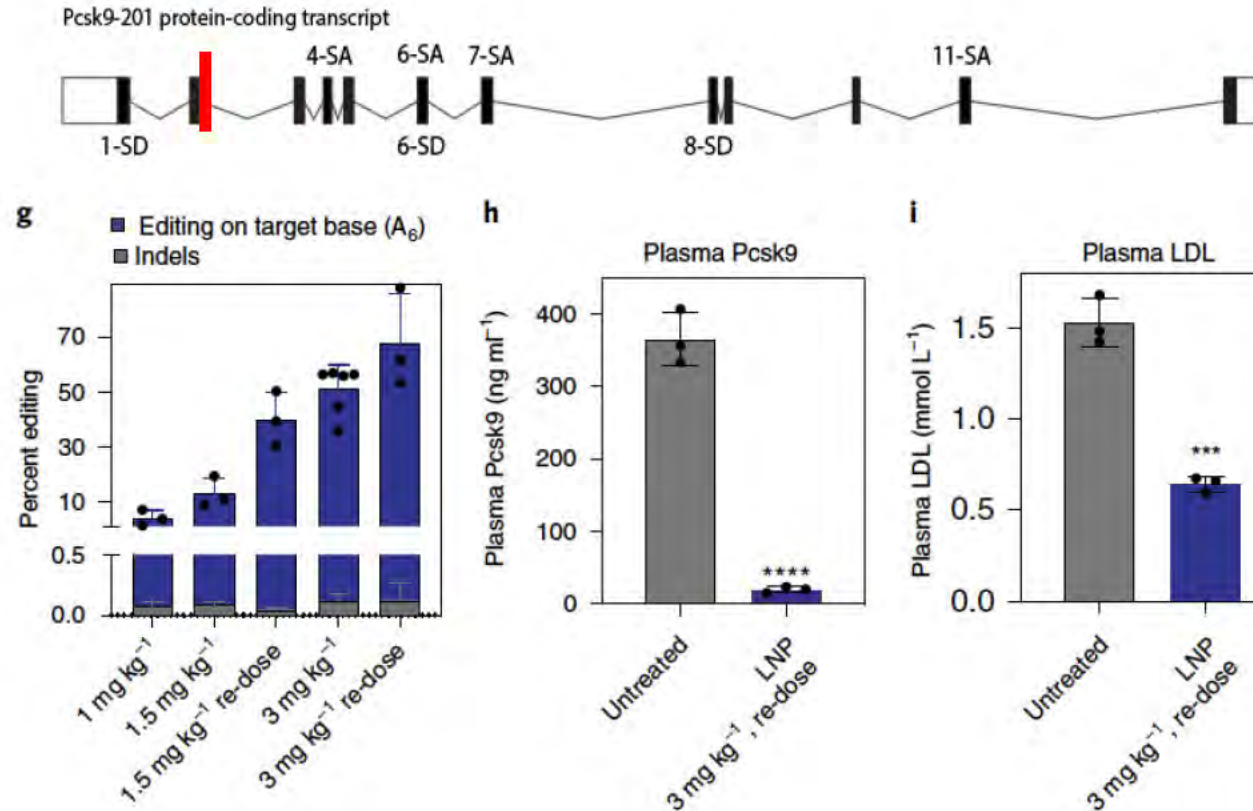
b





# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

Installieren einer splicing Mutation mit CRISPR-Cas9 base editoren



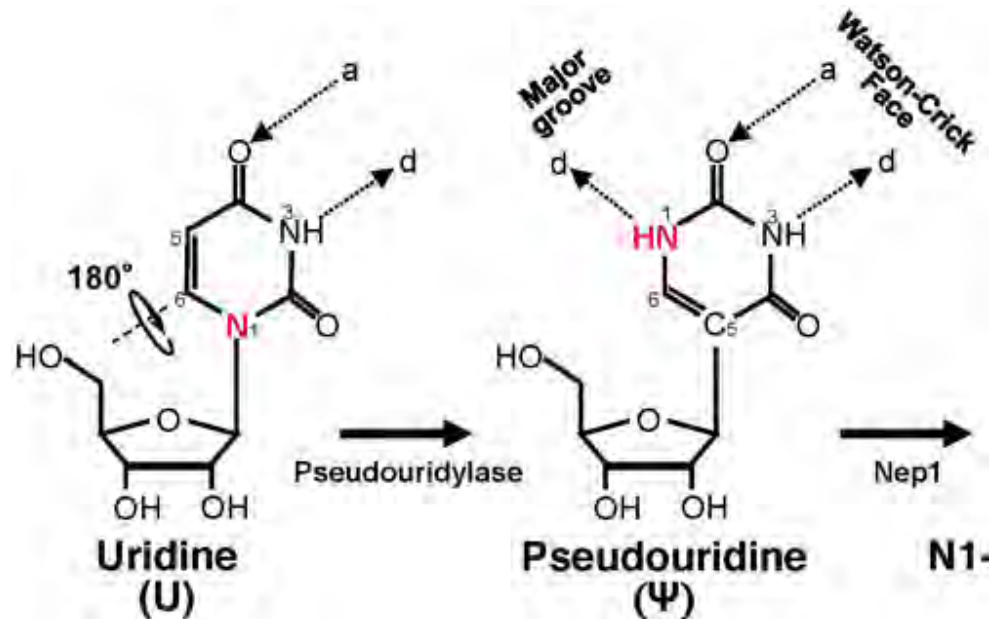
Basen editor der eine Punktmutation in einer Splicesite im PCSK9 Gen einbaut



# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

mRNA kodiert für den Genom Editor

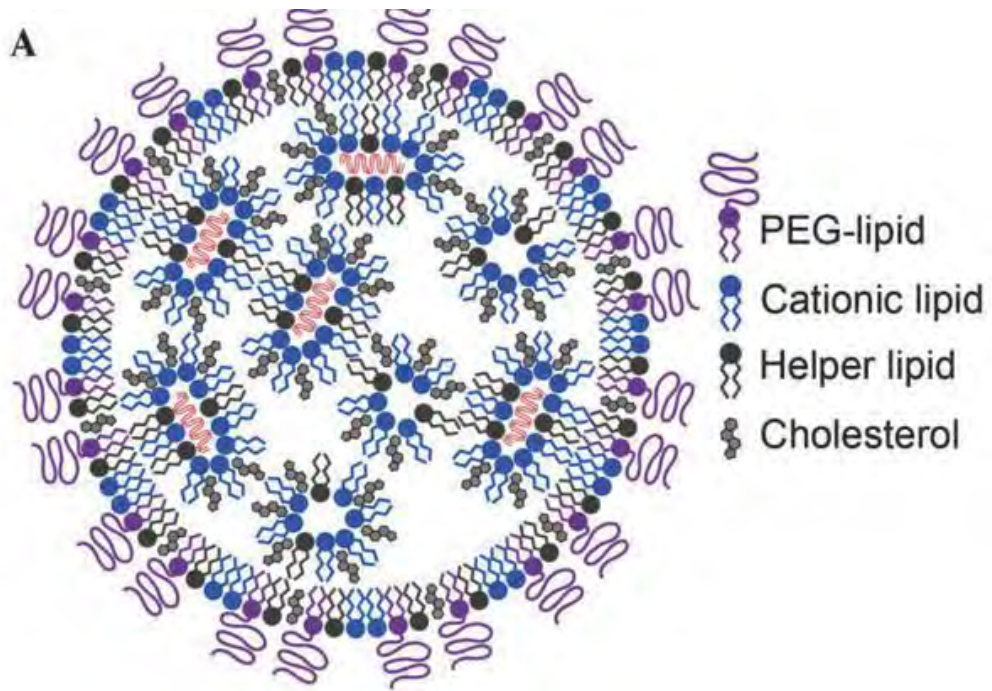
**Reduzierung der Immunogenität:** Natürliche mRNA kann von Zellen als fremd erkannt und durch das angeborene Immunsystem abgebaut werden. Pseudouridin hilft, die Immunerkennung zu reduzieren.



Nobelpreis für Medizin, 2023

# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

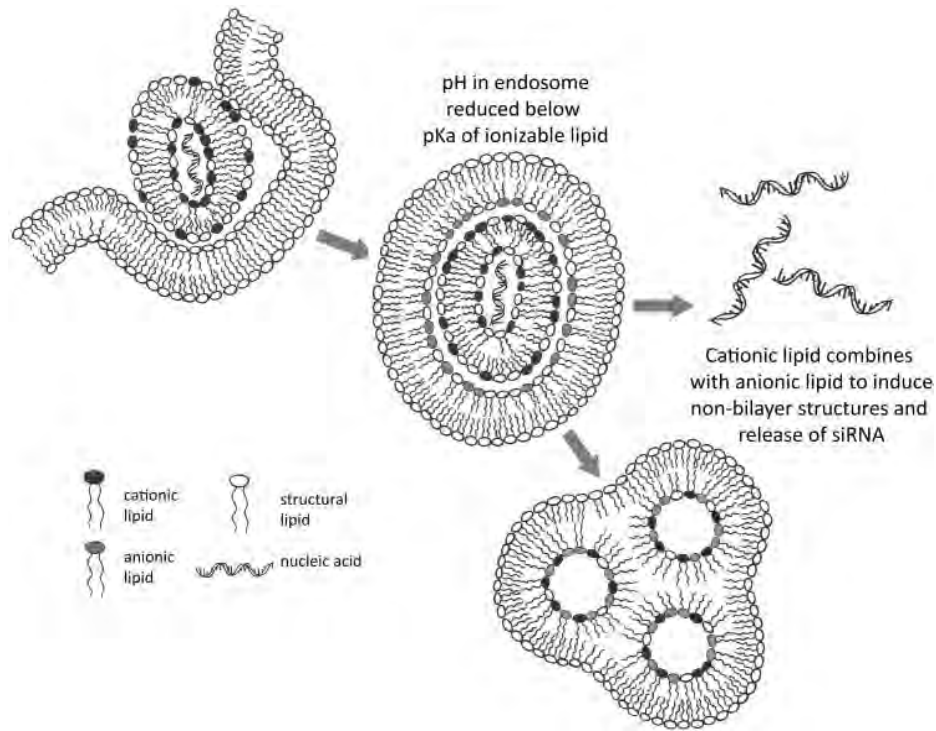
mRNA wird in Lipid Nanopartikel verpackt



- PEG-Lipid: Sie befinden sich fast ausschließlich an der LNP-Oberfläche, und ihre Konzentrationen steuern die Partikelgröße. Sie schaffen eine sterische Barriere, die die Partikelaggregation verhindert und die In-vivo-Zirkulationszeiten verbessert.
- Helfer-Lipide (Phospholipide und Cholesterin): Sie fördern die Stabilität der Formulierung.
- Ionisierbares Lipid: Die Kopfgruppen enthalten tertiäre Amine, die unter saurem pH protoniert werden und typischerweise bei neutralem pH ungeladen sind. Die Lipidschwänze machen das Molekül ausreichend hydrophob, um die Eingliederung in ein Nanopartikel zu fördern.



# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern



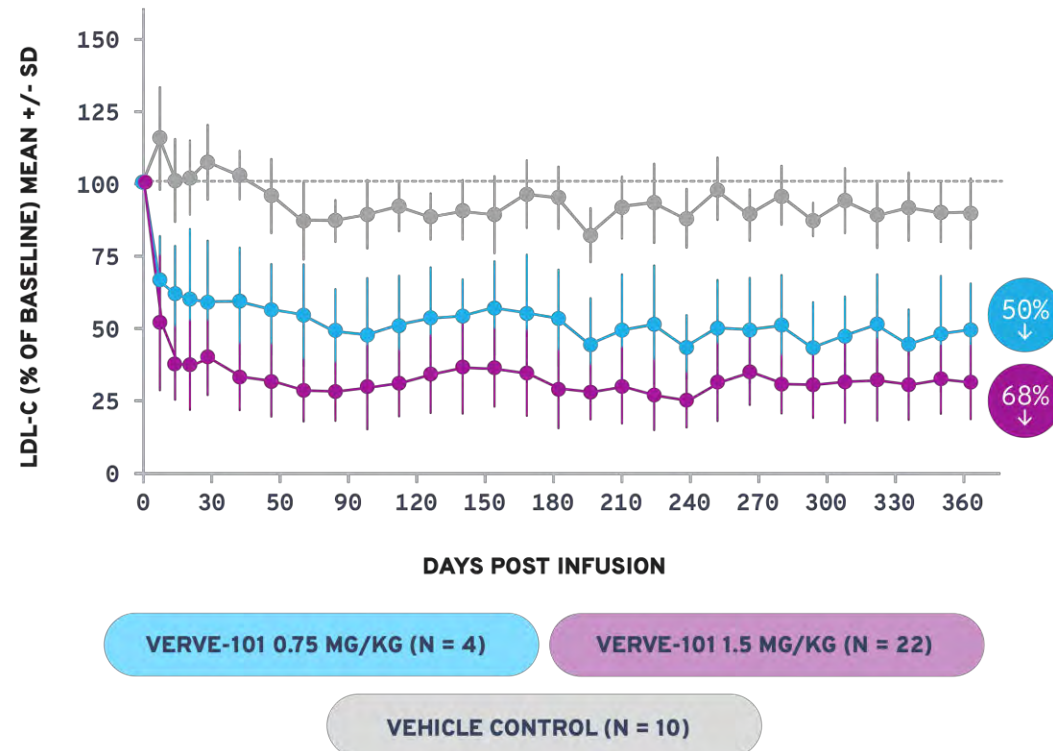
Cullis and Hope, Mol Ther (2017)

- Da der pH-Wert der Umgebung die Protonierung der Kopfgruppe bestimmt, werden LNP in einem sauren wässrigen Puffer hergestellt, der die Ladungsinteraktion zwischen dem ionisierbaren kationischen Lipid und der anionischen Nukleinsäure fördert.
- Ein nachfolgender Puffertausch in einen isotonen und pH-neutralen Puffer erzeugt die endgültige LNP-Suspension mit einer nahezu netto-neutralen Oberflächenladung, was entscheidend ist, um Immunreaktionen bei intravenöser Verabreichung zu verhindern.
- Da der pH-Wert des Endosoms reduziert ist, erzeugen protonierte Lipide Strukturen, die die Neigung zur Membranfusion in sauer gemachten Endosomen nach der Internalisierung durch die Zielzelle erhöhen.

# VI. Erhöhte LDL Aufnahme in der Leber mit PCSK9 Hemmern

Daten aus einer Primatenstudie

## Reduction in blood LDL-C level



Clearance of a CTA for VERVE-101!  
A first for an *in vivo* liver base editing medicine

