

# Ангиопоэтиноподобный белок 3 типа – новая мишень гиполипидемической терапии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

© Б.В. Помогайбо<sup>1</sup>, А.Е. Филиппов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Для цитирования: Помогайбо Борис Вениаминович – ORCID 0000-0003-0093-0868, Филиппов Александр Евгеньевич – ORCID 0000-0002-4413-5068. Ангиопоэтиноподобный белок 3 типа – новая мишень гиполипидемической терапии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;2(47):10–14. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

## Абстракт

Ангиопоэтиноподобный белок 3 типа регулирует активность липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы, и его наследуемый дефицит сопровождается стимуляцией липолиза, комбинированной гиполипидемией и снижением сердечно-сосудистого риска. Фармакологическое воздействие на ангиопоэтиноподобный белок 3 типа реализуется посредством воздействия моноклональных антител, антисмысловой таргетной терапии и прямого редактирования генома и представляет собой перспективный путь гиполипидемической терапии, независимый от функционирования рецепторов липопротеидов низкой плотности и эффективно корректирующий смешанные гиперлипидемии.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ангиопоэтиноподобный белок 3 типа, гиполипидемическая терапия, эвинакумаб, вупанорсен, ARO-ANG3.

## Angiopietin-like protein type 3 – a new target for lipid-lowering therapy

B.V. Pomogaibo<sup>1</sup>, A.E. Filippov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> "Central Military Clinical Hospital. P.V. Mandryka" Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

## Abstract

Angiopietin-like protein type 3 regulates the activity of lipoprotein lipase and endothelial lipase, and its inherited deficiency is accompanied by stimulation of lipolysis, combined hypolipidemia and benefits in cardiovascular risk. The pharmacological effect on angiopietin-like protein 3 is realized through the action of monoclonal antibodies, antisense targeted therapy and direct genome editing and represents a promising way of lipid-lowering therapy, independent of the functioning of low-density lipoprotein receptors and effectively correcting mixed hyperlipidemias.

**Keywords:** atherosclerosis, angiopietin-like protein type 3, lipid-lowering therapy, evinacumab, vupanorsen, ARO-ANG3.

Неблагоприятный сердечно-сосудистый семейный анамнез определяет вероятность повторения родительского катастрофического кардиоваскулярного сценария, опираясь на общность семейных средовых и генетических факторов [1]. В то же время его значимость в индикации высокого сердечно-сосудистого риска вариативна и возрастает от полигенного типа наследованного атеросклероза к моногенным дислипидемиям [2]. В таких случаях семейная история может вовлекать значительно больше родственников с ранним дебютом сердечно-сосудистых осложнений и являться единственным фактором риска в молодом возрасте. Однако их полярные варианты – семейные гиподислипидемии – позволяют оценивать семейный анамнез под другим углом: как протективный ресурс и источник развития представлений о контратерогенных механизмах [3].

В таком контексте утилитарности может рассматриваться фенотип семейной комбинированной гиподислипидемии 2 типа [4]. Эта аутосомно-доминантная патология развивается в результате точечных мутаций в гене ANGPTL3, связанных с утратой его функции (LOF), что проявляется дефицитом ANGPTL3 – ангиопоэтиноподного белка 3 типа в кровотоке [5]. Мутантные аллели могут быть связаны со снижением продукции ANGPTL3 гепатоцитами или со структурно-функциональной неполноценностью белковой молекулы ANGPTL3 [6]. Недостаток ANGPTL3 регулирует липидный обмен: повышает активность липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы, что стимулирует липолиз в жировой и мышечной ткани, сопровождается высвобождением свободных жирных кислот в кровотоке и изменением липидного профиля [7]. По данным крупного исследования DiscovEHR, унаследованному дефициту ANGPTL3 соответствовала комбинированная гиподислипидемия в виде снижения общего холестерина на 12%, триглицеридов – на 27%, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – на 9% и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – на 4%, а носительство гетерозиготных аллелей ассоциировалось со снижением риска развития ишемической болезни сердца на 34% [8]. Результаты метаанализа Stitzel et al. оказались схожими как по изменениям липидного спектра у носителей мутаций в гене ANGPTL3, так и по взаимосвязи мутантных гетерозиготных аллелей с сердечно-сосудистым риском: отношение шансов инфаркта миокарда у гетерозиготных носителей мутаций гена ANGPTL3 с утратой его функции было ниже на 41% по сравнению с контролем [9]. С другой стороны, высокий уровень ANGPTL3 значимо ассоциировался с развитием сосудистых катастроф у больных ишемической болезнью сердца старше 50 лет [10]. Кардиопротективные возможности дефицита ANGPTL3 подкрепляют данные об отсутствии накопления высвобождаемых при липолизе

липидных суррогатов в печени, которая, соответственно, не подвергается жировой дегенерации [11, 12]. Дополнительное метаболическое свойство дефицита ANGPTL3 может определяться в его уникальной взаимосвязи с инсулинорезистентностью [13], однако более крупные исследования такую взаимосвязь опровергли [8].

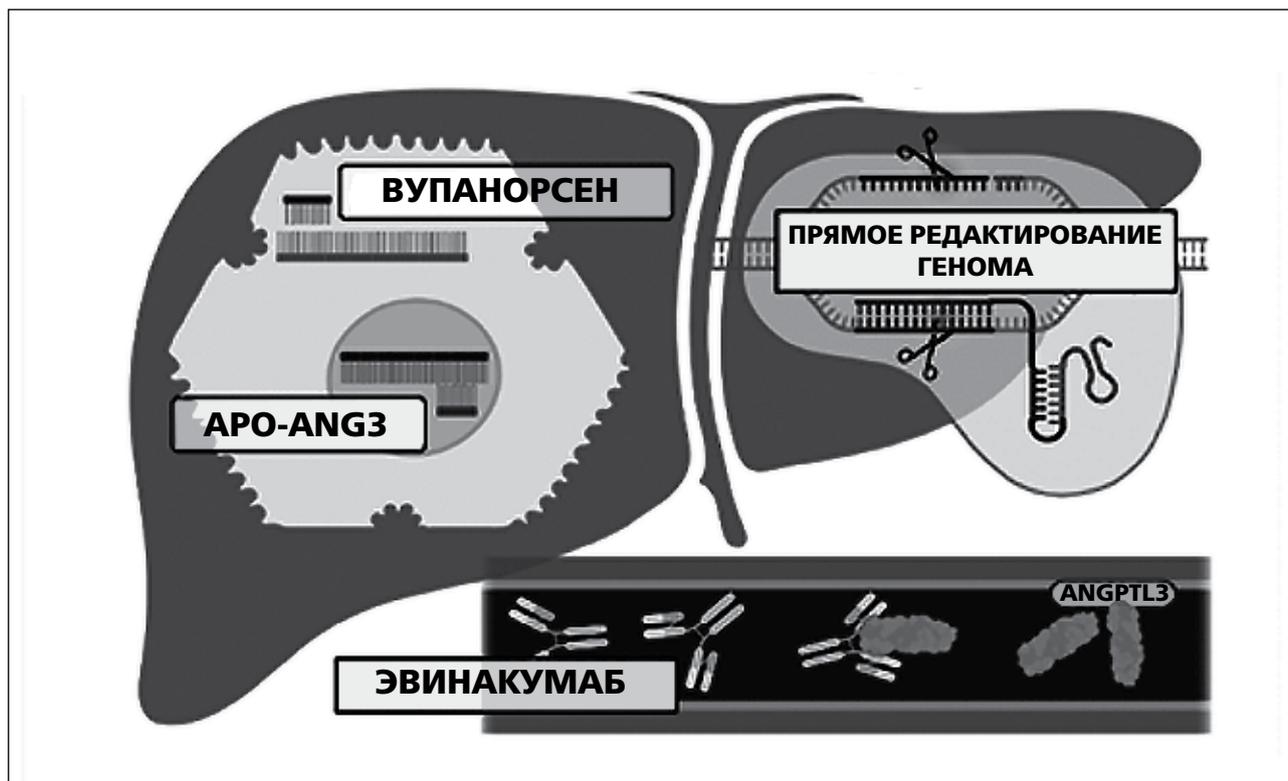
Таким образом, генетически детерминированный дефицит ANGPTL3 сопровождается умеренной комбинированной гиподислипидемией и ассоциируется со снижением риска развития ишемической болезни сердца.

Изучение комплементарных свойств этого фенотипа позволило рассмотреть возможность его фармакологической мимикрии, направленной на коррекцию комбинированных нарушений липидного обмена.

Фармакологическое воздействие на ANGPTL3 представлено на адаптированном [4] рисунке 1. Оно может реализовываться путем подавления активности ANGPTL3 в кровяном русле моноклональным антителом; блокирования трансляции ANGPTL3 в гепатоцитах с помощью антисмысловой таргетной терапии и прямого редактирования генома гепатоцитов.

Выраженный гиподислипидемический эффект моноклонального антитела к ANGPTL3 (эвинакумаб) в животных моделях сопровождался уменьшением атеросклеротического поражения аорты. Дальнейшее клиническое исследование эвинакумаба на 83 здоровых добровольцах определило значительное дозозависимое снижение уровня ANGPTL3, триглицеридов, ЛНП, apoCIII по сравнению с плацебо-контролем. При этом во всех сравниваемых группах не наблюдалось случаев тромбоза, тромбоцитопении, изменения печеночных ферментов и других нежелательных реакций [8].

В исследовании второй фазы эвинакумаб вводился различными путями и в различных дозировках в группе пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией, включая 116 случаев гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии и 9 случаев гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Во всех группах, получавших эвинакумаб, отмечалось снижение ANGPTL3, триглицеридов и ЛНП. Наиболее выраженным снижением ЛНП (56%) было при еженедельном подкожном введении 450 мг эвинакумаба. При подкожном введении 300 мг эвинакумаба 1 раз в 2 недели уровень ЛНП снизился на 38,5%, а при внутривенном введении эвинакумаба в дозе 15 мг/кг 1 раз в 4 недели – на 24,2% [14, 15]. Именно внутривенная дозировка эвинакумаба (15 мг/кг 1 раз в 4 недели) применялась в исследовании 3 фазы (ELIPSE HoFH), где его эффективность оценивалась у 65 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, находящихся на интенсивной гиподислипидемической терапии [16]. Через 24 недели с момента

**Рисунок 1.** Схема методов фармакологической инактивации ANGPTL3

добавления к лечению эвинакумаба уровень ЛНП дополнительно значительно снизился – на 47% против увеличения на 2% в группе плацебо. Необходимо уточнить, что эвинакумаб снижал ЛНП независимо от наличия мутаций, исключающих активность рецептора ЛНП [15, 16]. Возможности коррекции липидного обмена эвинакумабом при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии с полным выключением рецептора ЛНП изучалась у подростков 12 и 16 лет, получавших статины, эзетемиб и липидный аферез. Добавление эвинакумаба к лечению не только дополнительно снизило уровень ЛНП в 2 раза, но и вызвало регрессию атеросклеротических бляшек [17]. 11 февраля 2021 года эвинакумаб (Evkeeza, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) одобрен в США для лечения пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [18].

Антисмысловая таргетная терапия заключается в подавлении синтеза белка путем блокирования трансляции его матричной РНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей. Для выполнения этой задачи доступно два вида препаратов: одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды и двуцепочечные олигонуклеотидные последовательности коротких интерферирующих РНК [19]. В отношении ANGPTL3 исследуются оба подхода [17].

Первый из них – антисмысловой олигонуклеотид IONIS-ANGPTL3-LRX (вупанорсен) – в животных моделях значительно снижал уровень триглицери-

дов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и холестерин неЛВП, замедлял прогрессирование атеросклероза у животных на проатерогенной диете, а также восстанавливал чувствительность тканей к инсулину в подгруппе тучных мышей [20]. В первой фазе клинического исследования вупанорсена участвовали 44 здоровых добровольца в возрасте 18–60 лет. Препарат обладал выраженным дозозависимым эффектом, прогрессивно снижая уровень ANGPTL3 (от 46,6% в случае дозы 10 мг до 84,5% в случае дозы 60 мг), триглицеридов – на 33,2–63,1%, ЛНП – на 1,3–33%, ЛОНП – на 27,8–60%. Препарат хорошо переносился, среди нежелательных явлений в 2 случаях отмечалась головная боль и головокружение [20]. В исследовании второй фазы у 105 пациентов с сахарным диабетом, гипертриглицеридемией и стеатозом изучалось влияние различных режимов терапии вупанорсеном в течение 6 месяцев. Оптимальным режимом дозирования вупанорсена оказалось подкожное введение 80 мг препарата каждые 4 недели, снижавшее ANGPTL3 на 59%, триглицериды – на 53%. Среди нежелательных реакций в двух случаях отмечалась только боль и гиперемия в месте инъекции [21]. В настоящее время продолжается исследование фазы 2b TRANSLATE-TIMI 70 в группе из 260 участников с повышенным уровнем триглицеридов и неЛВП, получающих статины [22].

Альтернативный подход, включающий подавление ANGPTL3 посредством двуцепочечной

олигонуклеотидной последовательности коротких интерферирующих РНК, – это препарат ARO-ANG3. В клиническом исследовании первой фазы, проведенном на 52 добровольцах (из них 16 человек – в группе плацебо), отмечался дозозависимый выраженный и устойчивый на протяжении 16 недель гиполипидемический эффект (снижение триглицеридов на 66%) при минимальном количестве незначительных побочных явлений [23]. В исследовании AROANG1001 при введении 200 мг препарата пациентам с повышенным уровнем ЛНП (n=6), принимавшим статины, отмечалось снижение уровня ANGPTL3 на 91%, а уровень ЛНП дополнительно снизился на 39%. В группе пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (n=6) препарат дозозависимо (100/200/300 мг) снижал ANGPTL3 на 79-90%, а ЛНП – на 39-42%. В группе пациентов с гипертриглицеридемией (n=6) на фоне введения препарата в дозе 200 мг ANGPTL3 снизился на 83%, а триглицериды – на 79%. Отсутствие выраженных побочных эффектов при высокой терапевтической эффективности позволяет продолжить дальнейшее клиническое исследование ARO-ANG3 [24].

В животных моделях редактирование генома – введение мутаций с помощью технологии CRISP-Cas9 (Base Editor 3) в ген ANGPTL3 успешно реализовывалось в 35% аллелей гепатоцитов. При этом уровень ANGPTL3 в крови снизился в два раза по сравнению с контролем, уровень триглицеридов – на 31%, а общего холестерина – на 19%. Также получены данные о снижении в 2 раза содержания триглицеридов и общего холестерина у мышей

с фенокопированием пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии – нокаут рецептора ЛНП [25]. В тоже время механизмы действия этого подхода, вопросы его эффективности и безопасности пока остаются предметом научного поиска [4].

Резюмируя имеющиеся данные, можно заключить, что LOF-мутации в гене ANGPTL3 регулируют липидный обмен через активность липопротеин-липазы и эндотелиальной липазы и проявляются не только фенотипом семейной комбинированной гипохолестеринемии 2 типа, но и снижением риска атеросклероза и его осложнений. Изучение особенностей инактивации ANGPTL3 позволяет рассматривать ее не только как новый гипохолестеринемический инструмент в лечении гомозиготной семейной гиперхолестеринемии с выключенным рецептором ЛНП, но и как перспективную возможность для индивидуализации терапии смешанных нарушений липидного обмена.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Conflict of interest

All authors declare a lack of potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

### Список литературы / References

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3259-3260. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RBSr, Massaro JM, et al. Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: The SMART-REACH model. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009217. doi: 10.1161/JAHA.118.009217.
3. McPherson R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Genetics and genomics of coronary artery disease: a decade of progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):1925-1937. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311392.
4. Chen PY, Gao WY, Liou JW, Lin CY, Wu MJ, Yen JH. Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) modulates lipoprotein metabolism and dyslipidemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7310. doi: 10.3390/ijms22147310.
5. Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH et al. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(1):70-79. doi:10.1172/JCI37118.
6. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Poloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220-2227. doi: 10.1056/NEJMoa1002926.
7. Ono M, Shimizugawa T, Shimamura M, Yoshida K, Noji-Sakikawa C, Ando Y, et al. Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3): ANGPTL3 is cleaved and activated in vivo. *J Biol Chem*. 2003;278(43):41804-41809. doi: 10.1074/jbc.M302861200.
8. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dusblaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790.

9. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054-2063. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030.
10. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Wang JH. High-serum angiotensin-like protein 3 levels associated with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Hypertens*. 2020;2980954. doi: 10.1155/2020/2980954.
11. Lang W, Frishman WH. Angiotensin-like 3 protein inhibition: a new frontier in lipid-lowering treatment. *Cardiol Rev*. 2019;27(4):211-217. doi: 10.1097/CRD.0000000000000258.
12. Tikka A, Jaubaiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine*. 2016;52(2):187-193. doi: 10.1007/s12020-015-0838-9.
13. Robciuc MR, Maranghi M, Labikainen A, Rader D, Bensadoun A, Цурни К, et al. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1706-1713. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301397.
14. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2307-2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049.
15. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal antibodies in the management of familial hypercholesterolemia: focus on PCSK9 and ANGPTL3 inhibitors. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(12):79. doi: 10.1007/s11883-021-00972-x.
16. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
17. Reeskamp LF, Tromp TR, Stroes ESG. The next generation of triglyceride-lowering drugs: will reducing apolipoprotein C-III or angiotensin like protein 3 reduce cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(3):140-146. doi: 10.1097/MOL.0000000000000679.
18. URL: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol-0> (Дата обращения: 01.06.2022).
19. Afanasieva OI, Ezbov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid-lowering drugs. *Rus J Cardiol*. 2018;23(8):99-109. Russian (Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Рос. кард. журн*. 2018;23(8):99-109). doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
20. Grabam MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329.
21. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurb E, Kingsbury J, Bartlett VJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3936-3945. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa689. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516291> (Дата обращения: 01.06.2022).
22. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516291> (Дата обращения: 01.06.2022).
23. Nurmohamed NS, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG. Targeting apo C-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18(6):355-361. doi: 10.1080/14779072.2020.1768848.
24. Watts G, Gladding P, Schwabe C, Scott R, Clifton P, Sullivan D, et al. Reduced expression of angiotensin-like protein 3 via RNA interference with AROANG3 produces prolonged reductions in LDL-C and triglycerides in dyslipidemic patients. *Pharm Control Lipids and Lipoproteins*. 2020;14(1):599. doi: 10.1016/j.jacl.2020.05.085.
25. Chadwick AC, Eviitt NH, Lv W, Musunuru K. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation*. 2018;137(9):975-977. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031335.