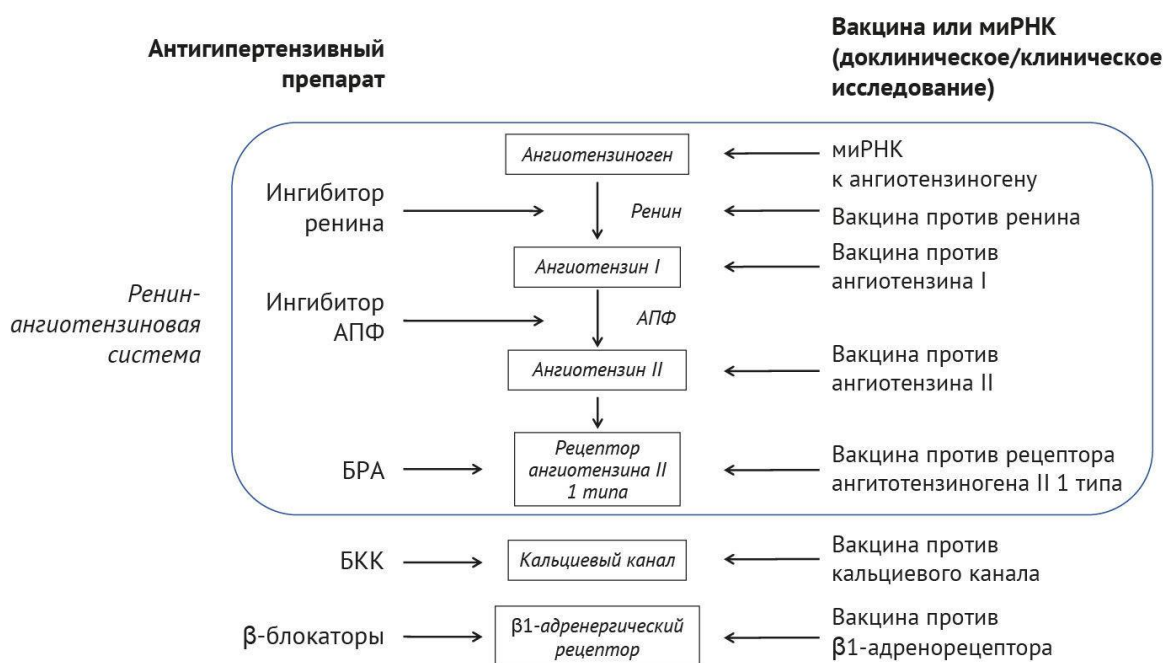


Новые терапевтические методы для лечения артериальной гипертензии: вакцины и малые интерферирующие РНК

Артериальная гипертензия является распространенным неинфекционным заболеванием, от которого, по оценкам, страдает более одного миллиарда взрослых людей во всем мире, при этом его распространенность удвоилась за последние 20 лет [1]. С 2012 по 2013 год в США общий экономический ущерб, связанный с гипертензией оценивался в 50 миллиардов долларов ежегодно [2]. Были показаны преимущества оптимального контроля артериального давления (АД): снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. приводит к снижению смертности от всех причин на 13% [3]. Тем не менее, АД у значительной части гипертоников остается неконтролируемым, отчасти из-за того, что пациенты не полностью соблюдают рекомендации по лечению. Таким образом, потребность в новых терапевтических вариантах для оптимального контроля АД по-прежнему существует.



В качестве одной из форм иммунотерапии гипертензии были предложены терапевтические вакцины, которые почти 50 лет исследовались на животных [4]. Большинство вакцин против гипертензии нацелены на ренин-ангиотензиновую систему [5–16]. В доклиническом исследовании вакцина против ангиотензина I (PMD3117) снижала артериальное давление у крыс с гипертензией [5], а вакцина против ангиотензина II (AngQb-Cyt006) эффективна в выработке антител к ангиотензину II у грызунов [6]. Кроме того, было показано, что терапевтические вакцины для рецептора ренина и ангиотензина II типа 1 эффективны в лечении гипертензии у крыс [7, 8]. На основании этих доклинических результатов было проведено клиническое испытание вакцин против ангиотензина I и II. Введение вакцины против ангиотензина I (PMD3117) значительно увеличивало титр антител к ангиотензину I в фазе клинического исследования, но не снижало АД [9]. Введение вакцины против ангиотензина II (AngQb-Cyt006) значительно увеличивало титры антител против ангиотензина II [6, 10], но АД значительно снижалось только у тех животных, которые получали высокие дозы. Авторы также начали оценивать эффективность вакцины против ангиотензина II на животных [12, 13]. Введение вакцины против ангиотензина II приводило не только к снижению АД, но и к органопротекторным эффектам, а вызываемый ангиотензином II периваскулярный фиброз в сердце

значительно ослаблялся у иммунизированных мышей и крыс [12, 13]. Кроме того, вакцина против ангиотензина II была эффективна в предотвращении сердечной недостаточности у крыс с инфарктом миокарда, вызванным путем постоянной перевязки левой передней нисходящей артерии [14], и в предотвращении инфаркта головного мозга после окклюзии средней мозговой артерии [15]. Авторы провели плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы, чтобы изучить безопасность, переносимость и иммунологические реакции этой вакцины против ангиотензина II (AGMG0201). AGMG0201 вводили двенадцати участникам групп с низкими и высокими дозами. Субъекты были случайным образом распределены для получения либо активного исследуемого препарата, либо плацебо. Каждый участник получил одну внутримышечную инъекцию, за которой через 30 дней следовала вторая инъекция; за ним наблюдали в течение 360 дней после второй дозы. Результаты показали, что большинство побочных эффектов вакцинации представляли собой боль и эритему в месте инъекции, которые были классифицированы как легкие или умеренные по степени тяжести, что говорит о хорошей переносимости AGMG0201. Антитела к ангиотензину II наблюдались у пациентов с AGMG0201, особенно в группе высоких доз [16]. В следующем клиническом испытании следует оценить влияние вакцины на снижение АД.

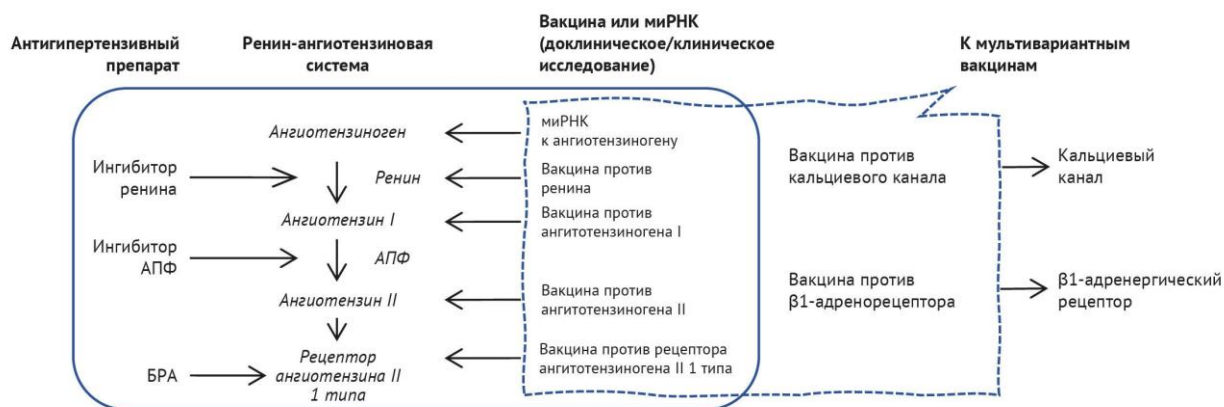


Рис. 1. Разработка вакцины или миРНК для лечения гипертензии.

Молекулами-целями для терапии гипертензии служат ренин-ангиотензиновая система (ангиотензиноген, ангиотензин I или II, рецептор ангиотензина II типа 1), кальциевые каналы L-типа и β1-адренорецепторы. Основными антигипертензивными препаратами являются ингибиторы ренина, ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент), БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина), БКК (блокаторы кальциевых каналов) и β-блокаторы. Текущая задача состоит в том, чтобы разработать вакцины или миРНК для одних и тех же молекул-мишеней.

Хотя исследования вакцины для ренин-ангиотензиновой системы все еще исследуются, для лечения гипертензии были предложены вакцины, направленные на решение другой проблемы. Блокада кальциевых каналов является распространенным медикаментозным механизмом лечения гипертензии, и уже сообщалось о введении вакцин для кальциевых каналов L-типа для лечения гипертензии у крыс [17]. При разработке этой пептидной вакцины антиген был выбран из эпитопа третьей внеклеточной области домена IV кальциевого канала L-типа человека [18, 19], и после четырех инъекций вакцины с кальциевыми каналами систолическое АД у крыс с гипертензией значительно снижается. Недавно Ке с соавт. предложили новую терапевтическую вакцину, названную ABRβQ-006, которая нацелена на β1-адренергический рецептор [20]. Введение вакцины ABRβQ-006 способствовало снижению систолического давления крови у крыс с гипертензией (приблизительно на 10 мм рт. ст.) и ослабляла ремоделирование сосудов, гипертрофию миокарда и периваскулярный фиброз. В случае инфаркта миокарда вакцина ABRβQ-006 эффективно подавляла ремоделирование сердца и уменьшала сердечный фиброз и воспалительную инфильтрацию. Вакцина, нацеленная на β1-адренорецептор, показала влияние на гипертензию и контроль частоты сердечных сокращений, что привело к

ослаблению ремоделирования миокарда и защите сердечной функции. Что касается клинической практики, то в будущем планируется использовать комбинацию этих вакцин. Поливалентные вакцины обычно применяют для профилактики инфекционных заболеваний. Интересно, что бивалентная вакцина против ренин-ангиотензиновой системы и кальциевых каналов снижает АД у крыс с гипертензией [17]. Хотя для этого типа бивалентной вакцины потребуется эффективный метод равномерной индукции антител к множественным антигенам, эффективное лечение гипертензии с помощью комбинации поливалентных вакцин может быть реализовано в будущем.

Привлекательным вариантом является направленное воздействие на ангиотензиноген терапевтических средств на основе РНК, которые связываются с РНК и изменяют экспрессию любого белка [21, 22]. Антисмысловые олигонуклеотиды состоят из одноцепочечной ДНК, содержащей от 15 до 30 нуклеотидов, и ингибируют трансляцию РНК, связываясь с мРНК-мишенью. Напротив, терапия на основе РНК-интерференции (РНКи) использует двухцепочечную РНК и препятствует экспрессии мРНК. В большинстве методов лечения на основе РНК-интерференции применяются некодирующие малые интерферирующие РНК (миРНК) длиной 21–23 основания. В настоящее время миРНК служат новой терапевтической стратегией; например, инклизирин сначала применялся при лечении редких генетических заболеваний, а затем использовался в терапии семейной гиперхолестеринемии, после чего препарат стали назначать при распространенных заболеваниях, таких как первичная дислипидемия [23]. Если говорить о прогрессе в системах доставки лекарств, можно упомянуть, что химически модифицированная миРНК, конъюгированная с N-ацетилгалактозамином (GalNAc), специфически нацелена на мРНК пропротеинконвертазы субтилсин/кексин типа 9 (PCSK9) в печени, поскольку GalNAc связывается с асиалогликопротеиновым рецептором, который в высокой степени экспрессируется на гепатоцитах; это приводит к быстрому эндоцитозу [24]. Действительно, в доклинической модели этот подход был использован для улучшения эффективности доставки миРНК в гепатоциты более чем в десять раз. Сходным образом, миРНК против ангиотензиногена была разработана для лечения гипертензии [25]. Ангиотензиноген служит единственным предшественником ангиотензина I или II и представляет собой перспективную цель для сайленсинга генов. Удаление ангиотензиногена будет подавлять образование ангиотензина I или II без феноменов ускользания ренин-ангиотензиновой системы, которые включают контррегуляторный рост в плазме. Таким образом, устранение ангиотензиногена может привести к более эффективному ингибированию ренин-ангиотензиновой системы и стабильному контролю АД. МиРНК против ангиотензиногена в настоящее время проходит клинические испытания для лечения гипертензии. Однако с данными терапевтическими методами были связаны определенные проблемы, такие как ненаправленные эффекты, иммунная реакция и токсичность.

Разработка агонистов длительного действия с использованием вакцин и препаратов нуклеиновых кислот для лечения гипертензии — интересная стратегия (рис. 1), которая может улучшить контроль гипертензии, который не соответствует клиническим рекомендациям. Практическое применение вакцин или препаратов на основе нуклеиновых кислот требует одновременного продвижения лечения артериального давления в домашних условиях и персонализированной медицины. В качестве преимущества этих новых методов лечения для пациентов, принимающих несколько антигипертензивных препаратов, можно назвать снижение базового артериального давления и его точную настройку в сочетании с антигипертензивными эффектами. В будущем различные методы антигипертензивной терапии обеспечат наилучшую индивидуализированную медицинскую помощь с возможностью выбора.

Оригинал: Hironori Nakagami. Challenges in the development of novel therapies, vaccines and siRNAs for the treatment of hypertension. Hypertension Research 2023; 46: 1812–1815