**ОГЛЯД**

**УДК 616.153.922.2-07:616.153.915-07]-08**

**Ю.М. ПАНЧИШИН**

# ЗНАЧЕННЯ ГЕНУ PCSK9 В ПОРУШЕННІ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ТА ЛІКУВАННІ ГІПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМІЇ

На сьогоднішній день відомі 9 членів родини пропротеїн конвертаз: PC1/3, PC2, фурин (furin), PC4, PC5/6, PACE4, PC7, SKI-1/S1P, proprotein convertase subtilisin/kexin9 (PCSK9) [14]. Перші сім знаходяться в апараті Гольджі, секреторних гранулах, ендосомах чи на поверхні клітин. Вони контролюють адгезивні молекули, гормони ендокринної та нервової систем, фактори росту, їх рецептори та багато інших речовин. Функціями фурину є розщеплення інших білків та перетворення їх в зрілі/активні форми; активація білків багатьох токсинів та вірусів. PC4 регулює статеву фізіологію. PC5/6 та PACE4 зв'язують протеоглікани гепарину сульфату. PC7 впливає на функції мозку. SKI-1/S1P відіграє роль посередника протеолітичної активації прекурсорів sterol-regulated element-binding proteins (SREBPs) 1 і 2, транскрипційних факторів регуляції експресії генів, пов'язаних з метаболізмом холестеролу (ХС) та ліпідів. Мутації гену PCSK9 асоціюються з гіпо- та гіперхолестеролемією (гіперХС), а сам ген розглядається як потенційна мішень для корекції рівнів ХС та ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ) [23,43,17, 9,44].

PCSK9 секретується печінкою та in vivo є мішенню для SREBP-2, який пов'язаний з генами, залученими до синтезу ХС [48,11]. Рецептори до ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ-Р) експресуються в гепатоцитах і є первинними детермінантами рівня ЛНГ в плазмі. PCSK9 сприяє деградації печінкових ЛНГ-Р [21,20].

***PCSK9 та метаболічні процеси.*** Проводяться дослідження для виявлення можливої ролі PCSK9 в регуляції метаболізму ХС в різних органах і системах. Так, in vivo ендогенна PCSK9 регулює рівень протеїну ЛДНГ-рецепторів в жировій тканині [42]. Аналіз, проведений A. Jelassi et al. [27], виявив, що місенс-мутації (кодується інша амінокислота) гену PCSK9 не впливають на клінічний фенотип родинної гіперХС. Експериментальні дослідження показали антивірусний ефект циркулюючої в печінці PCSK9 на HCV в клітинах та зниження нею рівня експресії CD81 в печінці in vivo у мишей [29]. PCSK9 впливає на метаболізм ХС в клітинах HepG2 [30]. Пригнічення синтезу ХС в печінці змінювало денні ритми PCSK9 та латостеролу: через 18 годин після їжі визначалося чітке зменшення вмісту PCSK9 в крові та латостеролу, тоді як рівень ЛНГ не змінювався [38].

В здорових волонтерів нема достовірної різниці в плазмових величинах PCSK9 у чоловіків та жінок (Mann Whitney U тест) [14]. Концентрація PCSK9 плазми істотно корелювала з рівнями ХС ($r = 0,382$, $p < 0,001$), ХС-ЛНГ ($r = 0,351$, $p < 0,001$), тригліцеридів ($r = 0,356$, $p < 0,001$), глюкози натще ($r = 0,354$, $p < 0,001$), індексом маси тіла ($r = 0,264$, $p < 0,001$) та віком ($r = 0,376$, $p < 0,001$) [14]. Не виявлено достовірної кореляції з ХС-ЛНГ [14]. За даними інших вчених, рівень PCSK9 в плазмі достовірно позитивно корелює з величинами ХС ($r = 0,543$; $P = 0,011$), ХС-ЛНГ ($r = 0,543$; $P = 0,011$), *apo B*-100 ($r = 0,548$; $P = 0,010$), негативно – з ЛНГ та *apo B*-100, інсуліном, HOMA-IR [9,3]. У чоловіків концентрація PCSK9 в плазмі впливає на катаболізм ЛНГ незалежно від надваги, інсулінорезистентності, споживання енергії та віку [9].

На основі вивчення 1739 молодих осіб віком 9-16 років, дослідниками зроблений висновок про те, що кількість PCSK9 в хлопчиків знижується з віком, а у дівчат ця асоціація зворотня [3].

Вивчення, проведені в США та Канаді, показали наявність кореляції між різними метаболічними факторами та циркулюючою PCSK9 [13]. Дослідження, проведене в одній з етнічних популяцій Китаю (2719 осіб) показало, що рівень PCSK9 був достовірно вищий у жінок, ніж у чоловіків. Жінки в постменопаузі мали теж вищу PCSK9, порівняно з тими, хто був у пременопаузі [13]. Рівень PCSK9 корелює з віком, індексом маси тіла, загальним ХС, ХС-ЛНГ, ТГ, глюкозою натще, систолічним та діастолічним артеріальним тиском в описаній популяції [13]. Після регресивного аналізу виявлена достовірно позитивна кореляція концентрацій PCSK9 і загального ХС, ТГ та систолічного артеріального тиску в чоловіків [13]. У жінок така кореляція виявлена між PCSK9 та величиною загального ХС, віком та діастолічним артеріальним тиском. Автори говорять про можливість використання PCSK9 як біомаркера метаболічного статусу при кардіоваскулярних хворобах [13].

***Мутації та генетичні варіанти PCSK9***. Надекспресія PCSK9 у мишей з мутаціями з підсиленням функції чи новою/зміненою мутацією (gain-of-function, GOF) у людей збільшують

деградацію ЛНГ-рецепторів у печінці, що сприяє зростанню ліпопротеїнів низької густини в крові [45,23]. Місенс-мутація PCSK9 пов'язана з автосомно-домінантною гіперХС. Збільшення протеїну ЛНГ-Р сприяє зростанню кліренсу циркулюючих ліпопротеїнів та зниженню ХС в плазмі [41]. Мутації зі зниженням/втратою функції (loss-of-function, LOF) PCSK9 збільшують густину ЛНГ-рецепторів на клітинних мембранах гепатоцитів, збільшують переміщення ЛНГ з плазми та знижують їх рівень [45].

Генетичні дослідження довели участь PCSK9 в регуляції величини ХС-ЛНГ та розвитку коронарної хвороби у чоловіків. На поєднаних даних автопсій та клініки дослідники вказують на те, що ген PCSK9 асоціюється з ризиком розвитку атеросклерозу великих судин та інсульту на його фоні [1].

Зростання концентрації ХС-ЛНГ, як прояв родинної гіперХС, зумовлене мутаціями трьох великих генів: рецепторів ЛНГ, *apoB* та PCSK9 [40]. GOF-мутація гену PCSK9 асоційована з підвищенням ХС-ЛНГ (>300 мг/дл) та ранньою ішемічною хворобою серця (ІХС) [23]. LOF- мутація PCSK9 поєднується з ХС-ЛНГ ≤100 мг/дл та достовірно знижує кардіоваскулярний ризик [5,10]. C. Le May et al. [32] говорять про те, що дефіцит PCSK9 можливо має протективний ефект на розвиток кардіоваскулярної хвороби через зниження рівня післяобідньої тригліцеридемії. За даними T.P. Leren et al. [33] мутації гену *apoB*-100 є більш характерними для гіпоХС, ніж LOF-мутації гену PCSK9.

Недавні дослідження виявили велику кількість генетичних варіантів PCSK9, які можуть змінювати рівні холестеролу, тим самим впливати на ризик розвитку атеросклерозу [28,15]. Вчені вважають, що розпізнавання таких мутацій може мати клінічне значення в оцінці важкості хвороби, прогнозу та лікування [28,15].

Дослідники виявили 5 мутацій чи варіантів низького рівня PCSK9 (менше 60 нг/мл) і 2 – його високого рівня (більше 150 нг/мл), серед них невідомі раніше R434W, Q190R та G365R з концентраціями плазмового PCSK9 51, 55 і 205 нг/мл та ХС-ЛНГ 75, 150 і 111 мг/дл [14].

Пацієнти-гомозиготи чи гетерозиготи для мутацій ЛНГ-Р, чи подвійні гетерозиготи для мутацій ЛНГ-рецепторів та *apoB* R3500Q мають вищі рівні ХС-ЛНГ, більш виражений ксантоматоз та важчу ранню коронарну хворобу серця порівняно з носіями мутацій інших генів чи місенс-мутацій гену PCSK9 [39]. Автори вказують, що рідкісні місенс-мутації гену PCSK9 можуть погіршувати клінічний фенотип пацієнтів з мутаціями ЛНГ-рецепторів [39].

Відомо, що R46L варіант гену PCSK9 асоційований зі зниженням рівнів ЛНГ та загального ХС, нижчим ризиком розвитку коронарної хвороби серця [22]. В обстеженні, проведеному в Італії, виявлена тенденція до захисного ефекту R46L, проте асоціація з інфарктом буда недостовірна. Можливо це зумовлено низькою частотою R46L в італійській популяції та молодим віком аналізованої когорти. Вказана гіпотеза підтвердилася, коли виділили пацієнтів старших за віком [22]. ХС-ЛНГ був достовірно нижчий в R46L (116,2 ±34,7 мг/дл і 137,4±47,3 мг/дл; P=0,00022), подібне зменшення характерне і для ХС (191,7±37,7 і 211,7±49 мг/дл; P=0,00019) [22].

В багатьох вивченнях показана асоціація 46L алелі гену PCSK9 зі зниженням рівня ХС-ЛНГ та ризику ІХС, але результати різняться в різних дослідженнях. В роботі M. Benn et al. [4] порівнювалися дані проспективного дослідження CCHS (Copenhagen City Heart Study, 10 032 осіб), крос-секційного CGPS (Copenhagen General Population Study, 26 013 хворих) та дослідження випадок-контроль CIHDS (Copenhagen Ischemic Heart Disease Study, 9 654 пацієнти) та наведені дані мета-аналізу наявних та попередніх досліджень (66 698 осіб). При вивченні підтверджена гіпотеза про те, що 46L алель гену PCSK9 поєднується зі зниженням ХС-ЛНГ в загальній популяції. Зниження ризику коронарної хвороби є більше виражене, ніж передбачуване за зниженням ХС-ЛНГ [4].

LOF варіант p.R46L асоційований з низькими концентраціями циркулюючої PCSK9 [26]. GOF p.D374Y мутація також асоціюється з низьким рівнем PCSK9, очевидно через вищу спорідненість цього варіанту з ЛНГ-рецепторами [26].

E670G поліморфізм гену PCSK9 асоційований зі збільшенням товщини інтими-медії сонних артерій [37], зростанням ХС-ЛНГ в плазмі та важкістю коронарного атеросклерозу [25] Наявність 670G алелі при поєднанні з *apoE*-алелями, *apoE2*, PCSK9-670EE показує більш сприятливий ліпідний профіль та зниження товщини інтими-медії сонних артерій, ніж носії *apoE4*-PCSK9-670G [37]. Обстежено 202 пацієнти з коронарною хворобою в етнічній китайській популяції Тайваню. Достовірно нижчий рівень ХС-ЛНГ визначався в осіб-носіїв 670G, ніж в неносіїв. 670G недостовірно частіше виявлялася в осіб з коронарною хворобою, ніж в групі контролю [25]. Дослідження показало, що поліморфізм E670G гену PCSK9 модулює рівні ХС-ЛНГ, але не є ризик-фактором коронарної хвороби у вказаній популяції [25].

***PCSK9 та цукровий діабет.*** PCSK9 та ЛНГ-рецептори експресуються в панкреатичних дельта-клітинах [31, 35]. Миші без PCSK9, мали більше ЛНГ-Р і менше інсуліну в підшлунковій залозі, гіпоінсулінемію, гіперглікемію та були менш толерантні до глюкози. Очевидно, що PCSK9 є необхідною складовою для нормального функціонування панкреатичних острівців [35]. Рівень PCSK9 в плазмі достовірно вищий в пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, ніж другого (P=0,04), в діабетичних осіб, які вживали статини та тих, які мали клінічні прояви з боку великих судин (P=0,002) [6]. Уніваріантний регресивний аналіз показав, що рівень PCSK9 позитивно корелює з віком, індексом маси тіла, систолічним артеріальним тиском, гаммаглютамілтранпептидазою та лікуванням статинами [6].

Описаний випадок 49-річного чоловіка-європейця з діабетом, який мав глибоку родинну гіпобеталіпопротеїнемію (ХС-ЛНГ 16 мг/дл), його дочка та сестра мали помірний фенотип гіпобеталіпопротеїнемії (ГБЛП) – ХС-ЛНГ 44 мг/дл і 57 мг/дл відповідно [7]. Інші члени родини здорові та мають нормальну функцію печінки. Автори вказують на те, що гетерозиготні місенс-мутації, асоційовані з глибокою ГБЛП, а зниження ХС-ЛНГ асоційоване з LOF мутацією PCSK9 [7].

***PCSK9 та лікування дисліпідемій.*** Антитіла, що блокують взаємодію PCSK9 та рецепторів до ЛНГ, можуть перешкоджати дії ендогенного PCSK9 [19]. Вони здатні руйнувати високо-споріднені взаємодії між природною (справжньою) PCSK9, з мутацією, що посилює функцію (D374Y), та ЛНГ-рецептором при аналізах in vitro та in vivo [19]. Вивчення показало, що антитіла, мішенню яких є PCSK9, можуть змінити вплив PCSK9 на ЛНГ-рецептори на поверхні клітин [19]. Генероване нейтралізаційне антитіло anti-PCSK9 mAb1 in vitro пригнічує участь PCSK9 в побудові рецепторів до ліпопротеїнів низької густини та опосередкованому нею зменшенні протеїну ЛНГ-рецепторів, таким чином збільшуючи рівень ЛНГ [10]. Комбінація mAb1 зі статинами збільшує рівень ЛДНГ-рецепторів в клітинах гепатоми HepG2. У диких мишей mAb1 збільшує кількість протеїну ЛДНГ-рецепторів вдвічі, знижує загальний ХС майже на 36%. Цей ефект не виражений в ЛДНГ –/– мишей [10]. J.C.Y. Chan et al. [10] показали виражене зниження ХС-ЛНГ в мавп після інфузії mAb1. Автори вказують, що зниження концентрації ЛНГ чітко залежить від наявності печінкових ЛНГ-Р, а інфузія mAb1 сприяє збільшенню експресії таких рецепторів. Синергістичний ефект mAb1 в лікованих статинами клітинах полягає в збільшенні їх експресії, блокада PCSK9 в лікованих статинами людей буде мати синергістичний гіполіпідемічний ефект [10]. Миші з недостатньою кількістю PCSK9 є гіперчутливі до статинів. Комбінація статинів та інгібіторів PCSK9 може досягти швидше ідеальних рівнів ХС-ЛНГ у пацієнтів з високим ризиком [10].

Діабетична дисліпідемія характеризується гіпертригліцеридемією, як результат підвищеного рівня ЛДНГ і вносить свій вклад в розвиток кардіоваскулярної патології в осіб з цукровим діабетом типу 2 [8]. Фенофібрат знижує PCSK9 та концентрацію ЛДНГ в статин-лікованих осіб з цукровим діабетом [8].

Попередні вивчення продемонстрували, що статини впливають на експресію mRNA PCSK9 в культурі тканин і на тваринних моделях. Концентрація PCSK9 є достовірно вищою в гіперхолестеролемічних осіб без лікування, ніж в здорових волонтерів. Ліковані статинами мали вищий його рівень порівняно з контролем і тими, хто отримував езітіміб в комбінації з статинами [14]. Зниження концентрації циркулюючого ХС-ЛНГ співвідноситься зі зниженням вільного PCSK9 [36, 24, 2].

Парадокс впливу статинів на величину PCSK9 в тому, що з однієї сторони вони збільшують активність ЛНГ-рецепторів, що сприяє зниженню ХС-ЛНГ, з іншої – збільшують експресію PCSK9, яка знижує кількість ЛНГ-рецепторів і таким чином опонує зниженню ЛНГ [14,45,47]. Статини збільшують експресію SREBP-2, транскрипційний фактор активації ЛНГ-рецепторів та гену PCSK9 [41]. Використання статинів у PCSK9 (-/-) мишей викликало надекспресію ЛНГ-рецепторів у печінці та збільшувало кліренс ЛНГ в плазмі. Інгібітори PCSK9 можуть діяти синергістично зі статинами для збільшення ЛНГ-рецепторів та зниження холестеролу [41]. Говорять про пригнічення PCSK9 як важливий підхід в лікуванні гіперхолестеролемії, але необхідні подальші дослідження, що виявили би зворотні ефекти такої редукції PCSK9, зокрема при хворобах печінки [18].

Аторвастатин 40 мг/день достовірно збільшує величину циркулюючої PCSK9 на 34% порівняно з його вихідним рівнем і плацебо та знижує ХС-ЛНГ. Також відмічено, що терапія фенофібратом (200 мг/день) достовірно збільшує концентрацію PCSK9 на 25% порівняно з вихідним рівнем [46, 12].

Розувастатин індукує PCSK9 mRNA більше, ніж mRNA ЛНГ-рецепторів у печінці хом'яків [16]. Кількість ЛНГ-Р у печінці тварин була зменшена, що корелює зі збільшенням ХС-ЛНГ в сироватці крові при терапії статинами. Додатково до збільшення експресії SREBP2, лікування розувастатином збільшує експресію в печінці нуклеарного фактора 1-альфа, нового трансактиватора експресії гену

PCSK9 [16]. Індукція ефекту розувастатину на нуклеарний фактор 1-альфа лежить в основі розуміння механізму вищої індукції PCSK9, ніж ЛНГ-рецепторів [16].

In vivo статини збільшують експресію proprotein convertase subtilisin/kexin9, тоді як фібрати впливають на цей процес через модуляцію вказаною конвертазою рівнів ХС. Використання комбінації статинів з інгібітором PCSK9 може бути ще однією ланкою гіполіпідемічної терапії [34].

Отже, нові дані про PCSK9 дають можливість змінити підходи до діагностики та лікування різнопланових порушень метаболізму холестеролу.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Abboud S., Karhunen P.J., Lutjohann D. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke // PLoS ONE. – 2007. – V.2. – e.1043.
2. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E., et al. Serum Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Is Correlated Directly with Serum LDL Cholesterol //Clin. Chem. – 2007. – V.53. – P.1814-1819.
3. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., et al. Plasma PCSK9 Is Associated with Age, Sex, and Multiple Metabolic Markers in a Population-Based Sample of Children and Adolescents //Clin. Chem. – 2009. –V. 55. – P.1637-1645
4. Benn M., Nordestgaard B.G., Grande P. et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses //J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – V.55. – P.2833-2842.
5. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 //J. Lipid. Res. – 2008. – V.49. – P.394-398.
6. Cariou B., Le Bras M., Langhi C. et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients //Atherosclerosis. – 2010. – V.211. – P.700-702.
7. Cariou B., Ouguerram K., Zaïr Y. et al. PCSK9 Dominant Negative Mutant Results in Increased LDL Catabolic Rate and Familial Hypobetalipoproteinemia //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – V.29. – P.2191-2197.
8. Chan D.C., Hamilton S.J., Rye K.A., et al. Fenofibrate concomitantly decreases serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and very-low-density lipoprotein particle concentrations in statin-treated type 2 diabetic patients //Diabetes. Obes. Metab. – 2010. – V.12. – P.752-756.
9. Chan D.C., Lambert G., Barrett P.H. et al. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9: A Marker of LDL Apolipoprotein B-100 Catabolism? //Clin.Chem. – 2009. – V.55. – P.2049-2052
10. Chan J. C. Y., Piper D. E., Qiong Cao et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates //PNAS. – 2009. – V.106. – P.9820-9825.
11. Colgan S.M., Hashimi A.A., Austin R.C. Endoplasmic reticulum stress and lipid dysregulation //Expert. Rev. Mol. Med. – 2011. – V.13. – e.4.
12. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B., et al. Plasma PCSK9 is increased by fenofibrate and atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients //Atherosclerosis. – 2010. – V.212. – P.246-251.
13. Cui Q., Ju X., Yang T. et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population //Atherosclerosis. – 2010. – V.213. – P.632-636.
14. Davignon J., Dubuc G. Statins and Ezetimibe Modulate Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9 (PCSK9) Levels //Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. – 2009. – V.120. – P.163-173.
15. Davignon J., Dubuc G., Seidah N.G. The influence of PCSK9 polymorphisms on serum low-density lipoprotein cholesterol and risk of atherosclerosis //Curr. Atheroscler. Rep. – 2010. – V.12. – P.308-315.
16. Dong B., Wu M., Li H., et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters //J. Lipid. Res. – 2010, – V.51. – P.1486-1495.
17. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H. et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – V.24. – P.1454-1459.
18. Duff C.J., Hooper N.M. PCSK9: an emerging target for treatment of hypercholesterolemia //Expert. Opin. Ther. Targets. – 2011. – V.15. – P.157-168.
19. Duff C.J., Scott M.J., Kirby I.T. et al. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor //Biochem. J. – 2009. – V.419. – P.577-584.
20. Frank-Kamenetsky M., Grefhorst A., Anderson N.N. et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates //PNAS. – 2008. – V.105. – P.11915-11920.
21. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice // J. Lipid. Res. – 2008. – V.49. – P.1303-1311.
22. Guella I., Asselta R., Ardissino D. et al. Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population //J. Lipid. Res. – 2010. – V.51. – P.3342-3349.
23. Hedrick J.A. Targeting PCSK9 for the treatment of hypercholesterolemia //Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2009. – V.10, – P.938-946.
24. Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism // J. Lipid. Res. – 2008. – V.50. – S.172–S.177.
25. Hsu L.A., Teng M.S., Ko Y.L. et al. The PCSK9 gene E670G polymorphism affects low-density lipoprotein cholesterol levels but is not a risk factor for coronary artery disease in ethnic Chinese in Taiwan //Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – V.47. – P.154-158.
26. Humphries S.E., Neely R.D., Whittall R.A., et al. Healthy Individuals Carrying the PCSK9 p.R46L Variant and Familial Hypercholesterolemia Patients Carrying PCSK9 p.D374Y Exhibit Lower Plasma Concentrations of PCSK9 //Clin. Chem. – 2009. – V.55. – P.2153-2161.
27. Jelassi A., Slimani A., Jguirim I. et al. Effect of a splice site mutation in LDLR gene and two variations in PCSK9 gene in Tunisian families with familial hypercholesterolaemia //Ann. Clin. Biochem. – 2011. – V.48(Pt 1). – P.83-86.
28. Kotowski I.K., Pertsemlidis A., Luke A., et al. A Spectrum of PCSK9 Alleles Contributes to Plasma Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol //Am. J. Hum. Genet. – 2006. – V.78. – P.410-422
29. Labonté P., Begley S., Guévin C., et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression //Hepatology. – 2009. – V.50. – P.17-24.
30. Lan H., Pang L., Smith M.M. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells //J. Cell. Physiol. – 2010. – V.224. – P.273-281.
31. Langhi C., Le May C., Gmyr V. et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion //Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – V.390. – P.1288-1293.
32. Le May C., Kourimate S., Langhi C. et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – V.29. – P. 684-690.

33. Leren T.P., Berge K.E. Identification of mutations in the apolipoprotein B-100 gene and in the PCSK9 gene as the cause of hypocholesterolemia //Clin. Chim. Acta. –2008. – V.397. – P. 92-95.
34. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans //Lipids. Health. Dis. – 2008. – V.7. – P.22.
35. Mbikay M., Sirois F., Mayne J. et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities //FEBS Lett. – 2009. – V.584. – P.701-706.
36. Ni Y.G., Di Marco S., Condra J.H. et al. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo //J. Lipid. Res. – 2011. – V.52. – P.78-86.
37. Norata G.D., Garlaschelli K., Grigore L. et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles //Atherosclerosis. – 2010. – V.208. – P.177-182.
38. Persson L., Cao G., Ståhle L. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans //Arterioscler. Thromb. Vasc Biol. – 2010. – V.30. – P.2666-2672.
39. Pisciotta L., Priore O.C., Cefalu A.B. et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia //Ath. – 2006. – V.186. – P.433–440.
40. Poirier S., Mayer G., Poupon V. et al. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route //J. Biol. Chem. – 2009. – V.284. – P.28856-28864.
41. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R. et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 // PNAS. – 2005. – V.102. – P.5374-5379.
42. Roubtsova A., Munkonda M.N., Awan Z., et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) Regulates VLDLR Protein and Triglyceride Accumulation in Visceral Adipose Tissue //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – V.31. – P.785-791.
43. Seidah N.G. What lies ahead for the proprotein convertases? //Ann.NY.Acad.Sci. – 2011. – V.1220, – P.149-161.
44. Seidah N.G., Mayer G., Zaid A., et al. The activation and physiological functions of the proprotein convertases // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2008. – V.40, – P.1111-1125.
45. Steinberg D., Witztum J. L. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels //PNAS. – 2009. – V.106. – P.9546-9547.
46. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., et al. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels //J. Lipid. Res. – 2010. – V.51. – P.345-351.
47. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A. et al. High dose atorvastatin causes a rapid, sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol //J. Lipid. Res. – 2010. – V.51. – P.2714-2721.
48. Wong J., Quinn C.M., Brown A.J. SREBP-2 positively regulates transcription of the cholesterol efflux gene, ABCA1, by generating oxysterol ligands for LXR //Biochem. J. – 2006. – V.400. – P.485-491.

**J. PANCHYSHYN**

## GENE PCSK9, DISTURBANCE OF LIPID METABOLISM AND TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a key regulator of circulating levels of low-density lipoprotein (LDL) particles. PCSK9 acts mainly by enhancing degradation of the LDL receptor in the liver. Several gain-of-function and loss-of-function mutations in the PCSK9 gene have been identified and linked to hypercholesterolemia and hypocholesterolemia. PCSK9 inhibition represents a very promising target for reducing LDL-C levels and decreasing the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases, but human clinical trials will be crucial to assess the potency and safety of PCSK9 inhibitors.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
кафедра внутрішньої медицини №2

Дата поступления 29.04. 2011р.

Панчишин Юлія Мирославівна

Кандидат медичних наук доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
juliya.panchyshyn@rambler.ru