

# Άναστολείς τής PCSK 9. Ή νέα επανάσταση στη θεραπεία τῶν λιπιδίων.

↔ **Ἰωάννης Ν. Σκούμας**

*Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ἴπποκράτειο" Γ.Ν.Α.*

**Ἰωσήφ Π. Κουτάγιαρ**

*Καρδιολόγος, Ἐπ. Συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ἴπποκράτειο" Γ.Ν.Α.*

**Η** ἀθηροσκληρωτικὴ καρδιαγγειακὴ νόσος ἀποτελεῖ τὴν πρώτη αἰτία θανάτου παγκοσμίως.<sup>1</sup> Ἡ ἀθηροσκλήρωση σχετίζεται μὲ παράγοντες κινδύνου ὅπως ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, ὁ σακχαρώδης διαβήτης, ἡ φλεγμονή, τὸ κάπνισμα καὶ ἡ δυσλιπιδαιμία.

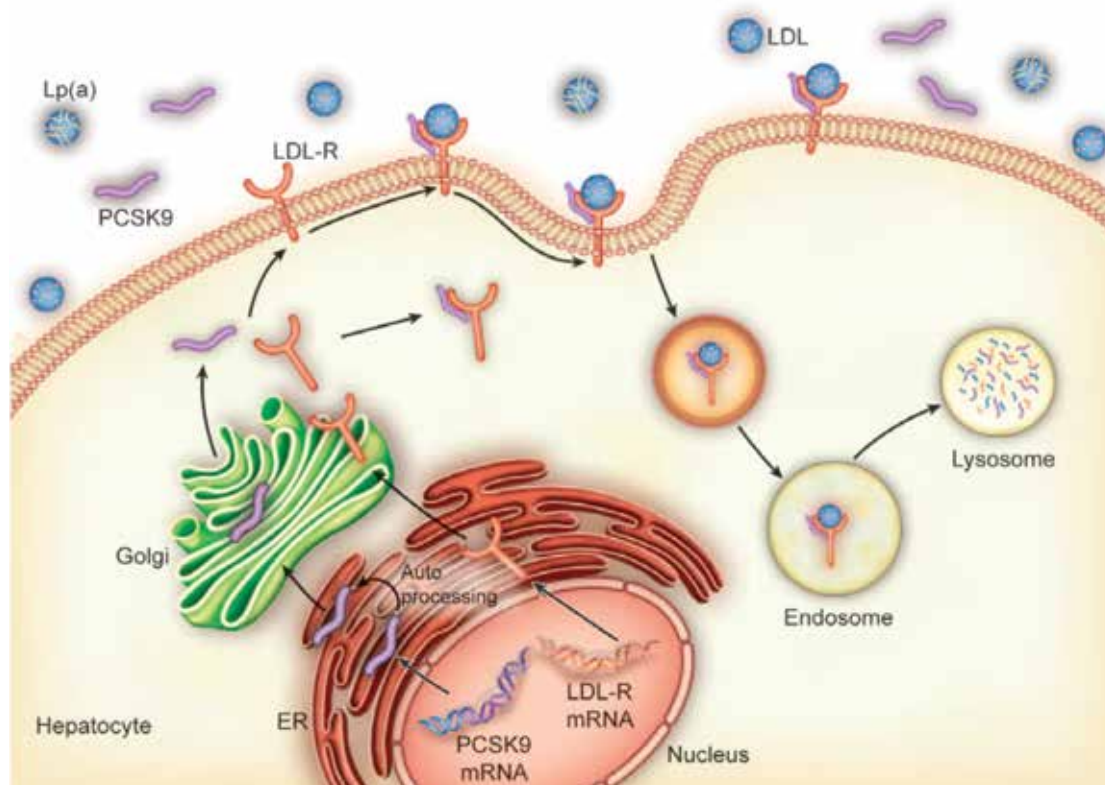
Πληθυσμιακὲς μελέτες ἀνέδειξαν μία καμπυλόγραμμη σχέση μεταξύ τῶν ἐπιπέδων τῆς LDL-C καὶ τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου.<sup>2</sup> Ἡ σχέση αὐτὴ φάνηκε σὲ γενετικές, μεντελιανές ἀλλὰ καὶ τυχαίως ποιημένες μελέτες μείωσης τῆς LDL-C.<sup>2</sup> Ἡ σχέση αὐτὴ, ποὺ λογαριθμικὰ εἶναι γραμμικὴ, συνεχίζεται χωρὶς νὰ ὑπάρχει ἓνα κατώτατο ὄριο LDL-C, πέραν τοῦ ὁποίου νὰ μὴν ὑπάρχει ἐπιπρόσθετο ὄφελος.<sup>3</sup> Βέβαια τὸ ὄφελος ἀπὸ τὴ μείωση τῆς LDL-C δὲν προέρχεται μόνο ἀπὸ τὸ μέγεθός της, ἀλλὰ καὶ ἀπὸ τὴ διάρκειά της.<sup>4</sup> Ἔτσι ἡ μείωση τῆς ἐπίπτωσης τῆς καρδιαγγειακῆς νόσου σχετίζεται μὲ τὴν ἐπιθετικὴ καὶ γιὰ μακρὸ χρονικὸ διάστημα μείωση τῆς LDL-C. Ἡ δραστικὴ μείωση τῆς LDL-C μὲ στατίνες σὲ τυχαίως ποιημένες μελέτες πενταετοῦς διάρκειας εἶχε ὡς ἀποτέλεσμα τὴ μείωση τῶν καρδιαγγειακῶν τόσο στὴ δευτερογενῆ ὅσο καὶ στὴν πρωτογενῆ πρόληψη.<sup>5</sup> Πρόσφατα, ἡ προσθήκη τῆς ἐξετιμίμπης στὴ στατίνη ἔδειξε ἓνα ἐπιπρόσθετο ὄφελος στὸν καρδιαγγειακὸ κίνδυνο.<sup>6</sup>

Πρέπει νὰ τονισθεῖ, ὅτι οἱ στατίνες μειώνουν τὴν LDL-C μέχρι 50-60%, ποσοστὸ ποὺ δὲν εἶναι ἀρκετὸ σὲ πολλὲς περιπτώσεις, ὅπως στὴν οἰκογενῆ ὑπερχοληστερολαιμία (FH), νὰ μειώσει τὴν LDL-C

σὲ ἐπίπεδα στὰ ὁποῖα σχεδὸν ἐξαλείφεται ἡ διαδικασία τῆς ἀθηρωμάτωσης. Ἐπίσης, ἓνα σημαντικὸ ποσοστὸ ἀσθενῶν δὲν ἀνέχεται μεγάλες δόσεις αὐτῶν τῶν φαρμάκων ὥστε νὰ ἐπιτύχουν 50-60% μείωση τῆς LDL-C. Παραμένει ἐπιτακτικὴ ἡ ἀνάγκη γιὰ περαιτέρω μείωση τῆς LDL-C. Ἡ ἀνακάλυψη τῆς προπρωτεΐνης κονβερτάσης σουμπιλισίνης/κεξίνης τύπου 9 (PCSK 9), ἡ ἀναγνώριση τῆς σχέσης της μὲ τὴ χοληστερόλη καὶ ἡ ἀνάπτυξη θεραπειῶν ἀναστολῆς της ἄνοιξε ἓνα νέο πεδίο δραστικῆς μείωσης τῆς χοληστερόλης πέραν τῶν στατινῶν.

## **Ἡ θέση τῆς PCSK 9 στὸ μεταβολισμὸ τῶν λιπιδίων**

Ὁ κυρίαρχος παράγων, ποὺ ρυθμίζει τὴ συγγένωση τῆς LDL-C στὸ πλάσμα, εἶναι ὁ ἀριθμὸς καὶ ἡ δραστικότης τῶν LDL ὑποδοχέων (LDL-R). Σήμερα γνωρίζουμε τὸ σημαντικὸ ρόλο ποὺ παίζει ἡ PCSK 9 στὴ ρύθμιση τῶν LDL-R στὴν ἐπιφάνεια τοῦ ἥπατοκυττάρου καὶ ὡς ἐκ τούτου στὸν καθορισμὸ τῶν ἐπιπέδων τῆς LDL-C στὸ πλάσμα.<sup>7,8</sup> Ἡ PCSK 9 εἶναι μία πρωτεΐνη, ποὺ συντίθεται στὸν πυρήνα τοῦ ἥπατοκυττάρου, ἐκφράζεται ἐπιπλέον στὸ ἔντερο, στὸ κεντρικὸ νευρικὸ σύστημα καὶ στοὺς νεφρούς. Ἡ παραμονὴ της στὸ πλάσμα εἶναι βραχεῖα, μικρότερη τῶν 10 λεπτῶν, καὶ ἀποσύρεται κυρίως μὲσφ τῶν LDL-R. Ὁ ρόλος αὐτῆς τῆς πρωτεΐνης δὲν εἶναι πλήρως γνωστός. Ἡ PCSK 9, εὐρισκόμενη ἐξωκυτταρίως, συνδέεται μὲ τὴν περιοχὴ τοῦ epidermal growth factor repeat A (EGF-A) τοῦ LDL-R, στὸν ὁποῖο συνδέεται ἡ LDL-C μὲσφ τῆς apo B 100, καὶ ὅλο τὸ



**Εικόνα 1.** Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών και ρύθμιση από προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπιλισί-νη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK9). Η PCSK9 και οι υποδοχείς LDL (LDL-R) συντίθενται στο ήπαρ. Η ενεργοποίηση του sterol regulatory element binding protein 2, σε συνθήκες ένδοκυττάριας έλλειψης έπαρκους χοληστερόλης, αυξάνει την έκφραση του mRNA για την PCSK9 και τους LDL-R. Η διαδικασία αυτόκατάλυσης της PCSK9 στο ένδοπλασματικό δίκτυο αποδίδει ένα προμόριο, το οποίο παραμένει συνδεδεμένο με την ώριμη PCSK9. Η έκκριθείσα PCSK9 συνδέεται στην έξωκυττάρια περιοχή του LDL-R στην επιφάνεια του κυττάρου. Το σύμπλεγμα PCSK9 και LDL-R εισέρχεται στο ενδόσωμα και κατευθύνεται στο λυσοσώμα, όπου αποδομοούνται τόσο η PCSK9 όσο και ο LDL-R, μειώνοντας το διαθέσιμο αριθμό των LDL-R για την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων μορίων LDL.

σύμπλεγμα εισέρχεται στο κύτταρο περιβαλλόμενο από κλαθρίνη και την πρωτεΐνη LDLRAP1 (ARH). Το όξινο pH του ενδοσώματος προκαλεί διαχωρισμό του LDL-R από την LDL-C, με αποτέλεσμα αφενός ο υποδοχέας να ξαναβγαίνει στην κυτταρική επιφάνεια, αφετέρου η LDL-C να κατευθύνεται στα λυσοσώματα, όπου αποδομοείται και παράγεται έλεύτερη χοληστερόλη μέσω της υδρόλυσης των έστερων χοληστερόλης, η οποία και έναποτίθεται στο κύτταρο. Όταν η PCSK 9 είναι πολύ δραστική δεν διαχωρίζεται ο LDL-R από την LDL-C και το σύμπλεγμα LDLR= LDL-C οδηγείται στα λυσοσώματα,

όπου καταστρέφεται ο υποδοχέας<sup>9</sup>, με αποτέλεσμα να μειούται ο αριθμός των υποδοχέων και ο καταβολισμός της LDL-C, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ή συγκέντρωσή της στο αίμα (Εικόνα 1). Μάλιστα η έντονη δραστικότητα της PCSK 9 συνδυάζεται με υψηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) (Lp (α)), χωρίς όμως ο μηχανισμός να έχει πλήρως διευκρινισθεί.<sup>10</sup>

Μεταλλάξεις, που οδηγούν σε έντονη δραστικότητα της PCSK 9 (gain of function (GOF) mutations), έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη LDL-C πλάσματος, ενώ μεταλλάξεις που συνεπάγονται απώλεια της δραστικότητας της PCSK 9 (loss of function (LOF)

mutations) συνοδεύονται από χαμηλή LDL-C πλάσματος<sup>9</sup>. Μεταλλάξεις με έντονη δραστηριότητα της PCSK 9 αποτελούν την τρίτη αιτία οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, πέραν της έλλειψης LDL-R και της έλαττωματικής apoB 100.<sup>7</sup> Αντίθετα, μεντελιανές τυχαίοποιημένες μελέτες κατέδειξαν, ότι η χαμηλή δραστηριότητα της PCSK 9 σχετίζεται με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, πράγμα που πιθανότατα συνεπάγεται όφελος από τη θεραπευτική αναστολή της PCSK 9.<sup>11</sup>

### Ή PCSK 9 ως στόχος θεραπείας

Βασίζόμενη στα παραπάνω δεδομένα και στην πρόοδο της τεχνολογίας παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων, η επιστημονική κοινότητα ανέπτυξε μονοκλωνικά αντισώματα (mAb) κατά της PCSK 9, όπως το evolocumab (Repatha) και το alirocumab (Praluent), πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία παρασκευάστηκαν από τις εταιρείες AMGEN και SANOFI, αντίστοιχα. Τα δύο αυτά μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν την έγκριση για την κυκλοφορία τους από την ευρωπαϊκή EMA και από το αμερικάνικο FDA, το καλοκαίρι του 2015. Τα πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK 9 παρουσιάζουν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών από το ανοσοποιητικό, όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η δόση του evolocumab είναι 140 mg ανά 14 ημέρες ή 420 mg μία φορά το μήνα, του δε alirocumab 75 mg ή 150 mg ανά δύο εβδομάδες. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η έρευνα της αναστολής της PCSK9 συνεχίζεται με έντονα ρυθμούς, για παράγοντες που μεσολαβούν σε κάθε στάδιο ώριμανσης της PCSK 9 (Πίνακας 1).

### Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που στοχεύουν στη προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπιλισίνη/κεξίνη τύπου 9 (PCSK 9)<sup>12</sup>

- A. Έξουδετέρωση της PCSK 9 πλάσματος με αντι-PCSK 9 αντισώματα.
- B. Αναστολή της μετάφρασης του mRNA της PCSK 9 των ήπατοκυττάρων.
- Γ. Παρέμβαση στην έκκριση της PCSK 9 από τα ήπατοκύτταρα.

- Δ. Αναχαίπιση της αλληλεπίδρασης PCSK 9 και LDL-R.
- Ε. Έμβόλιο.

### Έπίδραση αναστολέων PCSK 9 στα λιπίδια του πλάσματος

Η αναστολή της PCSK 9 με μονοκλωνικά αντισώματα αυξάνει την έκφραση των LDL-R και, ως εκ τούτου, μειώνει την LDL-R του πλάσματος μέχρι και 60%. Η μείωση είναι δοσοεξαρτώμενη και είναι παρόμοια είτε χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνες. Επίσης προκαλεί μέτρια μείωση των τριγλυκεριδίων, μέτρια αύξηση της HDL-C και μείωση της Lp(a) μέχρι και 30%.<sup>13</sup> Η συγχορήγηση των νέων αυτών φαρμάκων με στατίνες ευοδώνει τη δραστηκή μείωση της LDL-C, επιτρέποντας σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου την επίτευξη χαμηλών τιμών αυτής, που προσεγγίζουν τα 40 mg/dl. Σημαντική είναι η συμβολή τους στην επίτευξη των στόχων LDL-C σε άτομα με FH, τα οποία έχουν υψηλά επίπεδα αυτής, παρά την άγωση με στατίνη και εξετιμίμμη.<sup>14,15</sup> Ακόμη και στην όμοζυγο FH, επί παρουσίας κάποιας έκφρασης LDL-R, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK 9 προκαλούν μείωση της LDL-C μέχρι και 30%.<sup>16</sup> Αυτό έχει ως συνέπεια είτε μείωση των συνεδριών της LDL αφαίρεσης, είτε και πλήρη αποδέσμευση από αυτή. Μία άλλη κατηγορία ασθενών, που θα ωφεληθούν από την αναστολή της PCSK 9, είναι αυτοί που δεν ανέχονται τις στατίνες. Υπολογίζεται ότι 10-20% των ασθενών υψηλού κινδύνου δεν ανέχεται τις υψηλές δόσεις ή και καθόλου τις στατίνες.<sup>17</sup>

### Αναστολείς PCSK 9 και αθηρωμάτωση

Την τελευταία δεκαετία έδειχθη ύποστροφη της αθηρωματικής πλάκας, όταν η LDL-C μειωνόταν κάτω των 70 mg/dl, με ισχυρή στατίνη.<sup>18</sup> Όμως ένα ποσοστό ασθενών >20%, παρά τη μείωση της LDL-C <70 mg/dl, παρουσίασε αύξηση της αθηρωματικής πλάκας.<sup>19</sup> Οι ασθενείς αυτοί είχαν και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες και υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων και apoB. Φαίνεται, λοιπόν, ότι πλην της χαμηλής LDL-C και οι χαμηλές τιμές τριγλυκεριδίων και apoB αποτελούν απαραίτητη συνθήκη για την ύποστροφη της αθηρωμάτωσης. Οι αναστολείς της PCSK 9, μειώνοντας πολύ δραστικά τα

**Table 1. Pharmaceutical Approaches Targeting PCSK9**

Approach	Advantages	Disadvantages	Compound	Developmental stage	Company
mAbs	Highly selective	Intravenous or subcutaneous administration High cost Short shelf life	Alirocumab/REGN7272/ SAR236553	FDA approved on July 24, 2015	Sanofi/Regeneron
	Less dosing frequencies		Evolocumab/AMG145	FDA approved on August 27, 2015	Amgen
	No serious adverse reactions		Bococizumab/RN-316/ PF04950615	Phase III ongoing	Pfizer/Genetech
			LY3015014	Phase II completed	Eli Lilly
			LGT209	Phase I completed	Novartis
Mimetic peptides	Highly selective	Injection administration	SX-PCK9	Preclinical	Serometrix
	Easier production than mAbs		EGF-A peptide	Preclinical	Merck & Co
Adnectin	Selective	Short half-life	BMS-962476	Phase I completed	BMS-Adnexus
siRNA	Highly selective	Intravenous or subcutaneous administration	ALN-PCS (intravenous)	Phase I completed	Alnylam Pharmaceuticals
			ALN-PCSsc (subcutaneous)	Phase I recruiting	
Small molecules	Oral administration	Less selective	SBC-1 and SBC-2	Preclinical completed	Shifa Biomedical Corp
	Low cost	Greater likelihood of side effects			

EGF-A indicates epidermal growth factor precursor homology domain-A; FDA, US Food and Drug Administration; and mAb, monoclonal antibody.

**Πίνακας 1.** Θεραπευτική προσέγγιση έναντι της PCSK 9.

λιπίδια, θα μπορούσαν να επιφέρουν μεγαλύτερη υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας, ακόμη και σε άτομα εύρισκόμενα ήδη υπό στατίνη. Η μελέτη GLAGOV σχεδιάστηκε ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της αγωγής με evolocumab 420mg μηνιαίως, σε σχέση με εικονικό φάρμακο, στην πρόοδο της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας, όπως αυτή εκτιμάται με το ένδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα, σε ασθενείς που έλάμβαναν σταθερή δόση στατίνης τουλάχιστον για 4 εβδομάδες. Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με αγγειογραφική στεφανιαία νόσο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε evolocumab 420mg μηνιαίως (n=484) ή εικονικό φάρμακο (n=484) για 76 εβδομάδες. Το evolocumab μείωσε δραστικά την LDL-C (93 έναντι 36,6 mg/dl  $p<0,001$ ) και είχε σημαντική επίδραση στη μεταβολή του PAV (έπι τοίς εκατό όγκος αθηρώματος), ήτοι μείωση 0,95% έναντι

αύξηση 0,05% με το εικονικό φάρμακο ( $p<0,001$ ). Όσον αφορά στο δευτερογενές τελικό σημείο, το TAV (όλικος αθηρωματικός όγκος) μειώθηκε 0,9 mm<sup>3</sup> με το εικονικό φάρμακο και 5,8 mm<sup>3</sup> με το evolocumab ( $p<0,001$ ). Επιπλέον, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, που έλαβε το φάρμακο, παρουσίασε υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας (64 έναντι 47%) και παρατηρήθηκε μία συνεχής σχέση μεταξύ τιμής επιπέδων LDL-C και μεταβολής της αθηρωμάτωσης, χωρίς εμφανές σημείο κάθωθεν του οποίου να χάνεται αυτή η σχέση. Αντίθετα, οι ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση του αθηρώματος είχαν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως παρατηρήθηκε και στις μελέτες των στατινών. Στους ασθενείς, τέλος, με αρχική LDL-C <70 mg/dl, παρατηρήθηκε ακόμη μεγαλύτερη υποστροφή<sup>20</sup>. Επίσης εκτιμήθηκε με εικονική ιστολογία η επίδραση

του enolocumab στα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας. Αύξηση του άσβεστίου της πλάκας παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες. Όσο χαμηλότερη ή επιτευχθείσα LDL-C τόσο μεγαλύτερη ή τελική έπασβεστώση του αθηρώματος. Το ανωτέρω εύρημα, τόσο με τις στατίνες όσο και με το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της PCSK 9, υπαινίσσεται ότι η δραστική μείωση των λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή και έπασβεστώση του αθηρώματος, οί όποιες πιθανότατα σταθεροποιούν την πλάκα και μειώνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια.<sup>20</sup>

### Αναστολεῖς PCSK 9 και καρδιαγγειακά επεισόδια

Η σημαντικότερη δράση των PCSK 9 είναι η επίδρασή τους στα καρδιαγγειακά επεισόδια. Στις αρχές του 2017, είδε το φως της δημοσιότητας η FOURIERstudy<sup>21</sup>, μία μεγάλης κλίμακας μελέτη έκβασης σε 27.564 ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια) υπό θεραπεία με σταθερή δόση στατινών τουλάχιστον για 4 εβδομάδες και LDL-C >70 mg/dl ή non-HDL-C >100 mg/dl, στους οποίους εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότης της θεραπείας με enolocumab ή εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια της μελέτης ήταν 2,2 έτη. Έδειχθη ότι η επίτευξη χαμηλών επιπέδων LDL-C (30 έναντι 90 mg/dl) είχε ως αποτέλεσμα ένα 15% μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, δηλαδή του καρδιαγγειακού θανάτου, του έμφράγματος του μυοκαρδίου, του έγκεφαλικού επεισοδίου, της νοσηλείας λόγω άσταθους στηθάγχης και της επαναγγείωσης των στεφανιαίων με το enolocumab. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε κατά 20%. Οί καμπύλες μεταξύ enolocumab και εικονικού φαρμάκου άρχισαν να υφίστανται μετά τους 6 πρώτους μήνες θεραπείας, με τη στατιστική ανάλυση να δείχνει μεγαλύτερο όφελος μετά τους 12 μήνες. Αυτό η άμεση σχέση μεταξύ LDL-C και καρδιαγγειακών επεισοδίων, ή όποια επεκτείνεται μέχρι πολύ χαμηλά επίπεδα ακόμη και κάτω των 10 mg/dl μαζί με την επίτευξη της για μεγάλο (άνω των 12 μηνών), φαίνεται ότι επιτυγχάνει το μεγαλύτερο όφελος. Όσον αφορά στις παρενέργειες, το φάρμακο δεν διαφέρει από

το εικονικό<sup>22</sup>. Ός έκ τούτου, δεν παρατηρήθηκαν οί παρενέργειες που σχετίζονται με τις στατίνες, όπως μυαλγία, καταράκτης, νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, νευρογνωσιακή δυσλειτουργία, αλλά ούτε και αντίδραση στο σημείο της έγχυσης του φαρμάκου ούτε δημιουργία αντισωμάτων.<sup>22</sup>

Όσον αφορά στη νευρογνωσιακή λειτουργία, με τη λήψη του φαρμάκου μία ομάδα ασθενών υπεβλήθη σε νευρογνωσιακά test, τα όποια δεν είχαν διαφορά μεταξύ enolocumab και εικονικού φαρμάκου, περιλαμβανομένων και αυτών με LDL-C κάτω των 10 mg/dl.<sup>23</sup>

Σε μία νέα ανάλυση του πληθυσμού της FOURIER<sup>24</sup>, που περιέλαβε άτομα με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου (n=2.2351), έδειχθη ότι το enolocumab μείωσε το σχετικό κίνδυνο του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου περισσότερο σε αυτούς που το έμφραγμα μυοκαρδίου συνέβη τα δύο τελευταία έτη, είχαν υποστεί 2 ή περισσότερα έμφράγματα μυοκαρδίου ή παρουσίαζαν πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο. Όπως τονίζουν οί συγγραφείς, τα πρόσωπα με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά εύρίσκονται σε ύψηλο κίνδυνο μείζονων αγγειακών επεισοδίων και η δραστική μείωση της LDL-C με το enolocumab επιφέρει σημαντική μείωση του κινδύνου.

Στο τέλος του 2018 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης ODYSSEY outcomes<sup>25</sup> με το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του PCSK 9, alirocumab. Εκτιμήθηκε η δράση του alirocumab για 2,8 έτη σε ασθενείς με όξυ στεφανιαίο επεισόδιο στους προηγούμενους 1 έως 12 μήνες, που έλάμβαναν άγωγή με έντονης ισχύος στατίνη (ροσουβαστατίνη  $\geq 20$  mg άτορβαστατίνη  $\geq 40$  mg) και είχαν LDL-C μεγαλύτερη των 70 mg/dl. Ο στόχος ήταν η LDL-C να μειωθεί σε επίπεδα μεταξύ 25 και 50 mg/dl. Όταν η LDL-C ήταν από 15 έως 25mg/dl, το alirocumab από 150 έπεφτε στη δόση των 75 mg, και σε εικονικό φάρμακο εάν η LDL-C <15 mg/dl. Η μέση τιμή της LDL-C, στην αρχή της μελέτης, ήταν  $92 \pm 31$  mg/dl. Στην ομάδα του alirocumab η μέση τιμή της LDL-C στους 4, 12 και 48 μήνες ήταν αντίστοιχα 40, 48 και 66 mg/dl, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 93, 96 και 103mg/dl. Όταν αποκλείσθηκαν από τα αποτελέσματα οί τιμές προσώπων που διέκοψαν τη μελέτη ή προσώπων, που λόγω της χαμηλής LDL-C,

τὸ alirocumab ἀντικατεστάθη ἀπὸ εἰκονικὸ φάρμακο (on-treatment analysis) ἡ μέση τιμὴ τῆς LDL-C στοὺς 4, 12 καὶ 48 μῆνες ἦταν ἀντίστοιχα 38, 42 καὶ 53mg/dl, ἢ 62,7%, 61%, καὶ 54,7% χαμηλότερες ἀπὸ τὰ ἀντίστοιχα ἐπίπεδα τοῦ εἰκονικοῦ φαρμάκου. Ἡ μελέτη ἔδειξε μία μείωση 15% (334 ἀσθενεῖς ὑπὸ alirocumab ἔναντι 392 μὲ εἰκονικὸ φάρμακο) στὸ πρωτογενὲς τελικὸ σημεῖο, ποῦ ἦταν ὁ στεφανιαῖος θάνατος, τὸ μὴ θανατηφόρο ἔμφραγμα μυοκαρδίου, τὸ θανατηφόρο καὶ μὴ ἰσχαιμικὸ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπείσοδιο καὶ ἡ ἀσταθὴς στηθάγχη, ποῦ ἀπαιτοῦσε εἰσαγωγή στὸ νοσοκομεῖο. Τὸ ἀπόλυτο ὄφελος ἀπὸ τὸ alirocumab, ὅσον ἀφορᾷ στὸ πρωτογενὲς τελικὸ σημεῖο, ἦταν μεγαλύτερο στοὺς ἀσθενεῖς μὲ ἀρχικὴ LDL-C  $\geq 100$  mg/dl. Μάλιστα σὲ μία posthoc ἀνάλυση ἐδείχθη ὅτι στὰ ἄτομα μὲ ἀρχικὴ LDL-C  $\geq 100$  mg/dl τὸ alirocumab μείωσε τὸ σχετικὸ κίνδυνο θανάτου κάθε αἰτιολογίας κατὰ 29% καὶ τὸν ἀπόλυτο κίνδυνο 1,7%. Τέλος, οἱ παρενέργειες ἦσαν ὅμοιες μὲ τοῦ εἰκονικοῦ φαρμάκου (3,8% ἔναντι 2,1%). Ἐπίσης τὸ alirocumab μείωσε τὰ ὀλικά (τὰ πρῶτα ἀλλὰ καὶ τὰ ἐπακόλουθα) μὴ θανατηφόρα καρδιαγγειακὰ συμβάντα καὶ τὸ θάνατο κάθε αἰτιολογίας, σὲ σχέση μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο. Μάλιστα τὸ σύνολο τῶν μειωθέντων ἐπεισοδίων μὲ τὸ alirocumab ἦταν διπλάσιο αὐτῶν τοῦ πρώτου ἐπεισοδίου. Σὲ σχέση μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο, 190 λιγότερα ἦσαν τὰ πρῶτα καὶ 385 τὰ ὀλικά ἐπείσοδια. Ἔτσι, τὸ alirocumab μείωσε τὰ ὀλικά μὴ θανατηφόρα καρδιαγγειακὰ ἐπείσοδια κατὰ 13%(HR) καὶ τὰ θανατηφόρα κατὰ 17%.<sup>26</sup> Τέλος, σὲ ἀνάλυση στὸν πληθυσμὸ τῆς ODYSSEYOUTCOMES, ἐκτιμήθηκε τὸ ὄφελος τῆς θεραπείας μὲ alirocumab, προστιθέμενο σὲ ἰσχυρὴ δόση στατίνης, σὲ ἀσθενεῖς μὲ ὄξυ στεφανιαῖο σύνδρομο (ΟΣΣ) καὶ συνυπάρχουσα μὴ στεφανιαία ἀθηροσκλήρωση, συνδυασμὸ ποῦ χαρακτηρίζεται ἀπὸ αὐξημένο κίνδυνο γιὰ καρδιαγγειακὰ καὶ θάνατο<sup>27</sup>. Τὸ πρωτογενὲς τελικὸ σημεῖο τῆς μελέτης ἦταν ὁ συνδυασμὸς: στεφανιαῖος θάνατος, μὴ θανατηφόρο ἔμφραγμα μυοκαρδίου, θανατηφόρο καὶ μὴ ἰσχαιμικὸ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπείσοδιο, ἀσταθὴς στηθάγχη μὲ εἰσαγωγή στὸ νοσοκομεῖο (MACE). Ὁ θάνατος κάθε αἰτιολογίας ἦταν δευτερογενὲς τελικὸ σημεῖο. Ὁ χρόνος παρακολούθησης ἦταν 2,8 ἔτη. Ἀπὸ τοὺς 18.924 ἀσθενεῖς, οἱ 17.370 εἶχαν μόνο

στεφανιαία νόσο, οἱ 1.405 εἶχαν πολυαγγειακὴ νόσο δύο ἀγγειακῶν ἐντοπίσεων (στεφανιαία νόσο καὶ περιφερικὴ ἀρτηριαπάθεια ἢ ἀγγειακὴ ἐγκεφαλικὴ νόσο) καὶ 149 εἶχαν πολυαγγειακὴ νόσο τριῶν ἐντοπίσεων (στεφανιαία νόσο, περιφερικὴ ἀρτηριαπάθεια καὶ ἀγγειακὴ ἐγκεφαλικὴ νόσο). Ἡ ἐμφάνιση τῶν MACE μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο στὶς τρεῖς κατηγορίες ἀσθενῶν ἦταν 10%, 22,2% καὶ 39,7%. Ἀντίθετα, μὲ τὸ alirocumab ἡ μείωση τοῦ ἀπολύτου κινδύνου (ARR) ἦταν 1,4%, 1,9% καὶ 13%. Ἡ δὲ ἐμφάνιση θανάτου μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο στὶς τρεῖς κατηγορίες ἀσθενῶν ἦταν 3,5%, 10% καὶ 21,8%, ἐνῶ ἡ μείωση τοῦ ἀπολύτου κινδύνου (ARR) μὲ τὸ alirocumab ἦταν 0,4%, 1,3% καὶ 16,2%, ἀντίστοιχα. Τὰ δεδομένα τῆς μελέτης τονίζουν τὸν ὑψηλὸ κίνδυνο γιὰ MACE καὶ θάνατο ποῦ ἔχουν τὰ ἄτομα μὲ ΟΣΣ καὶ ἄλλη ἐντόπιση ἀθηρωμάτωσης, πέραν τῶν στεφανιαίων, παρὰ τὴ χορήγηση στατινῶν ἐντονῆς ἰσχύος καὶ ὅτι ἡ ἐπιπλέον χορήγηση τοῦ alirocumab μειώνει δραστικὰ τὸν ἀπόλυτο κίνδυνο. Ἔτσι, τόσο ἡ FOURIER ὅσο καὶ ODYSSEY outcomes ἀναγνώρισαν κατηγορίες ἀσθενῶν μὲ ὑψηλότερο καρδιαγγειακὸ κίνδυνο καὶ ἄρα μὲ μεγαλύτερη ἀπόλυτη μείωση τοῦ κινδύνου μὲ τὰ μονοκλωνικὰ ἀντισώματα κατὰ τῆς PCSK9, καὶ ὡς ἐκ τούτου μικρότερο ἀριθμὸ ἀσθενῶν ποῦ πρέπει νὰ θεραπευθοῦν, ὥστε νὰ παρατηρηθεῖ κλινικὸ ὄφελος. Ἀσθενεῖς μὲ σακχαρώδη διαβήτη, πρόσφατο ἔμφραγμα μυοκαρδίου, πολλαπλὰ ἐμφράγματα μυοκαρδίου, πολυαγγειακὴ νόσο, στεφανιαία νόσο, περιφερικὴ ἀρτηριοπάθεια καὶ ἀγγειακὴ ἐγκεφαλικὴ νόσο, ἀνήκουν σὲ αὐτὲς τὶς κατηγορίες.

### **Ἡ θέση τῶν μονοκλωνικῶν ἀντισωμάτων κατὰ τῆς PCSK9 στὴν καθημερινὴ πρακτικὴ**

Τὸ κόστος τῶν φαρμάκων αὐτῶν, ὅπως καὶ ὄλων τῶν βιολογικῶν θεραπειῶν, ἀποτελεῖ σήμερα μία μεγάλη πρόκληση. Ἡ σχέση κόστους ἀποτελεσματικότητας δὲν ἐπιτρέπει, τουλάχιστον σήμερα, τὴν εὐρεῖα χρῆση τους.<sup>28</sup> Ἡ οἰκογενὴς ὑπερχοληστερολαιμία, λόγῳ τῆς πρώιμης ἐμφάνισης στεφανιαίας νόσου καὶ τῆς ἐπιβάρυνσης τῶν ἀφασιστικῶν ταμείων μὲ τὸ κόστος θεραπείας τῆς, ἀλλὰ καὶ τὴν πιθανὴ ἀπόσυρση νέων προσώπων ἀπὸ τὴν παραγωγή λόγῳ ἀναπηρίας, φαίνεται ὅτι ἀποτελεῖ ἔνδειξη γιὰ τὰ μονοκλωνικὰ ἀντισώματα κατὰ τῆς PCSK9.

Άλλες κατηγορίες ασθενών είναι αυτές με ύψηλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, στις οποίες παρατηρείται έντονο κλινικό όφελος με τη θεραπεία μικρότερου αριθμού ασθενών. Τέλος, πρέπει να τονισθεί, ότι η αναστολή της PCSK 9 δεν έχει εκτιμηθεί στα όξια στεφανιαία σύνδρομα.

### Τò άμεσο και άπώτερο μέλλον τής αναστολής τής PCSK 9

Η έρευνα για την αναστολή τής PCSK 9 εντατικοποιείται και έχει στραφεί στη μείωση τής σύνθεσης της ένδοκυτταρίως. Η αναστολή τής σύνθεσης του RNA τής PCSK 9 αποτελεί τò επόμενο βήμα αυτής τής θεραπείας και οί πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν μείωση τής LDL-C μέχρι και 53%<sup>29</sup>. Τò inclisiran, ένα νέο συνθετικό siRNA (small-interfering RNA) μόριο, αναστέλλει τή μεταγραφή του mRNA τής PCSK 9 και έτσι έμποδίζει τή σύνθεση τής PCSK 9 στα ήπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα να μειώνει δραστικά έξωκυττάρια PCSK 9. Τò φάρμακο χορηγείται 2 φορές έτησίως. Σε 24 ώρες από τήν υποδόρια χορήγησή του δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα, διότι αποσύρεται γρήγορα μέσω τής έκλεκτικής σύνδεσής του με τήν N-acetylgalactosamine (GalNAc), ή οποία αποτελεί σύνδεσμο για τούς υποδοχείς asialoglycoprotein (ASGPR), που εκφράζονται στο ήπατοκύτταρο και έχουν στόχο τόν καθαρισμό τών γερασμένων κυττάρων. Τò inclisiran συνενούται με τò RNA-induced silencing complex (RISC) και τò σύμπλεγμα αυτό καταστρέφει τò mRNA που κωδικοποιεί τήν PCSK 9. Τò έναπομείναν mRNA αποδομείται καταλυτικά και έτσι δεν συντίθεται ή PCSK 9. Ένα σύμπλεγμα inclisiran-RISC μπορεί να αποδομεί πολλά mRNA PCSK9. Τò σύμπλεγμα inclisiran-RISC έναποτίθεται στο κυττόπλασμα τών ήπατοκυττάρων και διατηρεί τή φυσιολογική του δράση για μακρά χρονική περίοδο.

Είναι γνωστό, ότι ή άθηροσκληρωση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του άρτηριακού τοιχώματος<sup>30</sup> και ότι ή φλεγμονή μετέχει σε όλα τὰ στάδιά της. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ή PCSK 9 παίζει σημαντικό ρόλο στην άθηρογένεση, μέσω αύξησης τής LDL-C του πλάσματος. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι έπιπαχύνει τήν άθηρωμάτωση και μέσω μηχανισμών, πέραν τής δράσης της στα έπίπεδα LDL-C.<sup>31-33</sup> Πρόσφατα, μελέτες τόνισαν τή σχέση τής

PCSK 9 με τή φλεγμονή<sup>34-37</sup>, δείχνοντας ένα άλλο σπουδαίο μηχανισμό προαγωγής τής άθηρωμάτωσης. Σήμερα γνωρίζουμε, ότι προφλεγμονώδεις παράγοντες αναβαθμίζουν τήν έκφραση τής PCSK 9. Οί λιποπολυσακχαρίδες (LPS), που ως γνωστό διεγείρουν τή φλεγμονή, έχει βρεθεί ότι αύξάνουν άξιοσημείωτα τò mRNA τής PCSK 9 στο ήπαρ και στο νεφρό ποντικών.<sup>38</sup> Οί λιποπολυσακχαρίδες (LPS) επίσης αύξάνουν τήν έκφραση PCSK 9 σε άνθρωπινα ένδοθηλιακά κύτταρα και σε λεία μυϊκά κύτταρα.<sup>39</sup> Επίσης, ο TNF-α, σημαντική προφλεγμονώδης κυττοκίνη που μετέχει στην συστηματική φλεγμονή, αύξάνει τò mRNA τής PCSK 9 στα άγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ).<sup>40</sup>

Φαίνεται, λοιπόν, ότι τόσο ή PCSK 9 τής κυκλοφορίας, αλλά και ή τοπική PCSK 9 που εκφράζεται στα μακροφάγα, στα ένδοθηλιακά και στα άγγειακά ΛΜΚ, προάγουν τή φλεγμονή, που αποτελεί σημαντική παράμετρο τής άθηρωμάτωσης. Η αναστολή τής PCSK 9 σηματοδοτεί μία θεραπευτική προσέγγιση πέραν τής μείωσης τών έπιπέδων τής LDL-C πλάσματος. Ός εκ τούτου, για τήν αντιμετώπιση τής άθηρωμάτωσης, ή αναστολή τής PCSK 9 καλό είναι να στοχεύει πέραν τής κυκλοφορούσης και τήν ένδοκυττάρια στα άγγειακά κύτταρα PCSK 9. Η έρευνα για νέους παράγοντες, που θα στοχεύουν τήν παραγωγή της στα άγγειακά κύτταρα, θα βελτιώσει τήν κατανόσή μας για τήν PCSK 9 και τήν άθηροσκληρωτική διαδικασία, αλλά θα προσθέσει και ένα σημαντικό όπλο κατά τής άθηρωμάτωσης. ■

### Συμπεράσματα

Τα φάρμακα κατά τής PCSK 9 φαίνεται ότι αποτελούν μία σημαντική προσθήκη στα μέσα που έχει ή σημερινή ίατρική στον άγων της κατά τής άθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Βέβαια, σήμερα, ή εύρεία χρήση τους, λόγω του κόστους τους, είναι άπαγορευτική και ή χορήγησή τους έχει συγκεκριμένες ένδείξεις, στις οποίες ή αποτελεσματικότητά της ξεπερνά τò κόστος του φαρμάκου.

**► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. The WHO: Top 10 causes of death. (2018) [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death).
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
3. Packard CJ. LDL cholesterol: how low to go? *Trends Cardiovasc. Med*. 28(5), 348–354 (2018).
4. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL – not only how low, but how long? *Science* 311(5768), 1721–1723 (2006).
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97.
7. Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet*. 2003, 34:154–156.
8. Seidah NG et al.: The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2003, 100:928–933.
9. Seidah NG, Awan Z, Chréien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014 Mar 14;114(6):1022–36.
10. Scherer DJ, Nelson AJ, Psaltis PJ, Nicholls SJ. Targeting low density lipoprotein cholesterol with PCSK9 inhibitors. *Intern Med J*. 2017;47(8):856–65.
11. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2144–53.
12. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):1648–66.
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1870
14. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;385(9965):331–40.
15. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996–300
16. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341–50.
17. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an international lipid expert panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1–23.
18. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–87.
19. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2736–42.
20. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The ILLUMINATE randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–84
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722.
23. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–43.
24. Sabatine MS, De Ferrari, Giugliano RP, SM Huber K, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Analysis From FOURIER. *Circulation*. 2018;138:756–766. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
26. Michael Szarek, Harvey D. White, DSC, Gregory G. Schwartz, Marco Alings, et al for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018.
27. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington



- RA, Karpov Y, Moryusef A, Pordy R, Prieto JC, Roe MT, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.
28. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2677–87.
29. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430–40.
30. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
31. Cariou B, Ding Z, Mehta JL. PCSK9 and atherosclerosis: Beyond LDL-cholesterol lowering. *Atherosclerosis.* 2016 Oct;253:275-277.
32. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, Poirier S, Lazure C, Seidah NG, Prat A. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2012 Feb 21;125(7):894-901.
33. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb.* 2017 May 1;24(5):462-472.
34. Dixon DL, Trankle C, Buckley L, Parod E, Carbone S, Van Tassel BW, Abbate A. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *J Clin Lipidol.* 2016 Sep-Oct;10(5):1073-80.
35. Dwivedi D J, Grin PM, Khan M, Prat A, Zhou J, Fox-Robichaud AE, Seidah NG, Liaw PC. Differential Expression of PCSK9 Modulates Infection, Inflammation, and Coagulation in a Murine Model of Sepsis. *Shock.* 2016 Dec;46(6):672-680.
36. Ferri N, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia. *Endocrine.* 2016 Dec;54(3):588-601.
37. Paciullo F, Fallarino F, Bianconi V, Mannarino MR, Sahebkar A, Pirro M. PCSK9 at the crossroad of cholesterol metabolism and immune function during infections. *J Cell Physiol.* 2017 Sep;232(9):2330-2338.
38. Feingold, K. R., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Patzek, S. M., & Grunfeld, C. (2008). Inflammation stimulates the expression of PCSK9. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 374(2), 341–344.
39. Grune, J., Meyborg, H., Bezhaeva, T., Kappert, K., Hillmeister, P., Kintscher, U. Stawowy, P. (2017). PCSK9 regulates the chemokine receptor CCR2 on monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 485(2), 312–318.
40. Ding, Z., Liu, S., Wang, X., Deng, X., Fan, Y., Shahanawaz, J, Mehta, J. L. (2015a). Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovascular Research,* 107(4), 556–567.

