

## REVIEW

# I NUOVI FARMACI IPOLIPIDEMIZZANTI

## The new hypolipidemic drugs

STEFANO BELLOSTA, ALBERTO CORSINI

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,  
Università degli Studi di Milano*

## SUMMARY

The key pharmacological approach to atherosclerotic process stabilization is the reduction of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) plasma levels. Statins are the gold standard for cardiovascular (CV) disease prevention and treatment, but a significant residual CV risk remains even after an intensive cholesterol-lowering therapy. Therefore, new hypocholesterolemic therapies are under evaluation with the aim of optimizing patient outcome, among these, lomitapide, an inhibitor of MTP the microsomal transfer protein and new biological drugs such as mipomersen, an antisense oligonucleotide against apoB100, and monoclonal antibodies against PCSK9. Finally, the CETP inhibitors increase HDL-C and reduce LDL-C. These new therapeutic strategies should be able to further improve patient lipid profile and reduce CV risk.

**Keywords:** *Hypocholesterolemic drugs, mipomersen, lomitapide, evacetrapib, anacetrapib, statins, ezetimibe, fibrates, niacin, antibodies against PCSK9, antisense oligonucleotides, MTP inhibitors, CETP inhibitors.*

## Introduzione

Numerosi studi clinici controllati con obiettivi quali mortalità e morbilità per cause cardiovascolari (CV) e mortalità per tutte le cause hanno documentato il beneficio della terapia ipolipidemizzante (1). Da questi studi risulta evidente l'importanza clinica di un corretto trattamento farmacologico delle dislipidemie e negli ultimi anni si è assistito ad un continuo progredire delle conoscenze sul suo impiego clinico.

La riduzione dei livelli di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità

(LDL-C) con i farmaci ipolipidemizzanti è il principale approccio farmacologico per stabilizzare il processo aterosclerotico. Il diffuso utilizzo clinico della terapia con le statine ha fornito una protezione significativa contro il rischio CV, sia in prevenzione primaria sia secondaria, con riduzione della mortalità e della morbilità.

Le statine sono considerate la terapia di prima scelta per la prevenzione e il trattamento delle patologie cardiovascolari, ma un significativo rischio residuo rimane anche dopo una terapia intensiva. Inoltre, solo il 30-70% dei pazienti ad alto rischio raggiunge il livello di LDL-C ottimale raccomandato dalle linee guida attuali (<1,8 mmol/L). I pazienti con ipercolesterolemia familiare e iperlipidemia mista su base genetica non raggiungono questo livello con la terapia standard. I pazienti con iperlipidemia mista secondaria a sindro-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Stefano Bellosta  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e  
Biomolecolari, Università degli Studi di Milano  
Via Balzaretti 9, 20133 Milano  
E-mail: stefano.bellosta@unimi.it

me metabolica, diabete, patologie renali o infezione da HIV hanno un alto rischio relativo a causa di bassi livelli di colesterolo trasportato dalle lipoproteine ad alta densità (HDL-C) o alti livelli di trigliceridi (TG). Numerosi farmaci sono attualmente disponibili in terapia, e nuove terapie ipolipidizzanti sono in fase di studio. Il loro effetto sul profilo lipidico è riassunto in *Tabella 1*. Questo articolo si focalizza sulle terapie ipolipidizzanti correnti e sulle nuove strategie emergenti aventi come bersaglio l'aterosclerosi, con particolare riferimento alle loro proprietà farmacologiche.

### Stato dell'arte della terapia ipolipidizzante

#### *Inibitori della sintesi del colesterolo: le statine*

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima chiave della via biosintetica del colesterolo, o statine, sono la classe di farmaci di elezione per il trattamento della ipercolesterolemia e sono in grado di ridurre il rischio di morbilità e mortalità CV in pazienti a rischio, perfino in quelli con livelli

normali di LDL (1). Le statine sono in grado di abbassare i livelli di LDL-C dal 20 al 55% a seconda del dosaggio e della statina somministrata, con un effetto dose-risposta lineare (*Tabella 1*). I livelli di LDL-C si riducono del 6% ogni volta che la dose di statina viene raddoppiata, e l'effetto massimo sui livelli plasmatici di colesterolo viene raggiunto dopo 15-30 giorni dall'inizio del trattamento. Un recente studio di meta-analisi su più di 170000 pazienti ha dimostrato che le statine, per ogni ulteriore riduzione di 1 mmole/L (~40 mg/dL) di LDL-C, riducono di circa un quinto il rischio di infarto, rivascolarizzazione e ictus ischemico (1). Non è stata dimostrata l'esistenza di alcun valore soglia all'interno dell'intervallo dei livelli di colesterolo studiati, facendo ipotizzare che una riduzione del LDL-C di 2-3 mmoli/L porterebbe ad una riduzione del rischio di circa il 40-50%, senza un aumento del rischio di cancro o morti non CV (1).

Sulla base delle evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche, le recenti Linee Guida internazionali (2) e le raccomandazioni nazionali (Nota 13) (3) evidenziano il ruolo del LDL-

**Tabella 1 - Impatto delle terapie farmacologiche esistenti e innovative sui parametri lipidici.**

|                    | Classe o farmaco              | Effetti sui livelli ematici (%) |         |         |         |
|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|---------|---------|
|                    |                               | HDL-C                           | LDL-C   | TG      | Lp(a)   |
| Terapie esistenti  | Fibrati                       | ↑ 10-20                         | ↓ 5-20  | ↓ 20-50 |         |
|                    | Statine                       | ↑ 5-15                          | ↓ 18-55 | ↓ 7-30  |         |
|                    | Resine a scambio ionico       | ↑ 3-5                           | ↓ 15-30 | ↔ o ↑   |         |
|                    | Ezetimibe                     | ↑ 3                             | ↓ 19    | ↓ 8     |         |
|                    | Acidi grassi Omega 3          | ↑ o ↔                           | ↑ o ↔   | ↓ 20-50 |         |
| Terapie innovative | ASO (Mipomersen, anti ApoB)   | ↔                               | ↓ 21-47 | ↓ 20    | ↓ 21-24 |
|                    | ASO (Anti ApoCIII)            |                                 |         | ↓ 75    |         |
|                    | Inibitori di MTP (Lomitapide) | ↓ 6                             | ↓ 30-50 | ↓ 10    | ↓ 17    |
|                    | Anticorpi contro PCSK9        | ↔                               | ↓ 29-72 | ↔       | ↓ 32    |
|                    | Inibitori di CETP             | ↑ 34-120                        | ↓ 42    | ↔       | ↓ 35    |

↑ = aumento; ↓ = riduzione; ↔ = nessun effetto; TG = trigliceridi; ASO = oligonucleotidi antisenso; MTP = proteina microsomiale che trasferisce i trigliceridi; Apo = apolipoproteina.

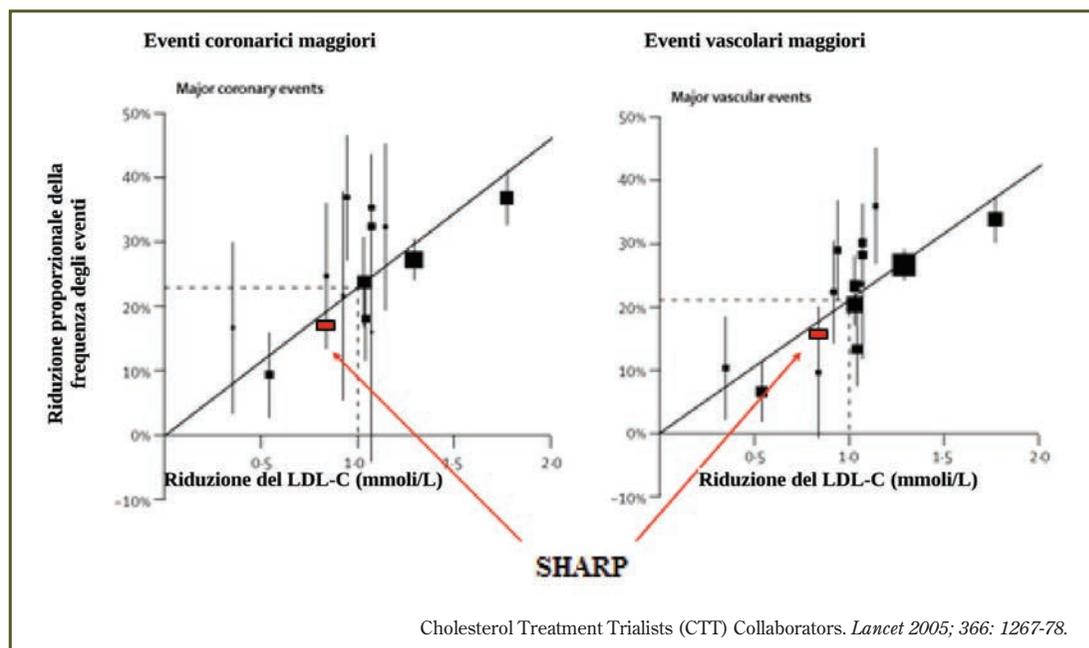
C come principale bersaglio della terapia farmacologica per la prevenzione del rischio CV. In particolare, i livelli proposti di LDL-C da ottenere sono correlati con il rischio CV del paziente e prevedono una strategia ipolipidemizzante che ha come primo intervento l'impiego delle statine in monoterapia ed, in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi, la terapia di combinazione delle statine con altri farmaci ipocolesterolemizzanti con particolare riferimento ad ezetimibe (2, 3).

L'impiego delle statine oggi è ben consolidato e l'inizio della terapia permette di portare la maggior parte (>65%) dei nostri pazienti a quei livelli soglia di LDL-C raccomandati (4).

Tuttavia, l'adesione al trattamento con statine risulta critica mentre più del 50% dei pazienti smette di utilizzare in modo appropriato le statine dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia (5) con un aumentato rischio CV (6).

Le motivazioni di questo fallimento terapeutico sono svariate tra cui terapie concomitanti, fattori genetici, ed effetti collaterali. È noto come elevati dosaggi di statine siano associati ad aumentato rischio di miopatie, dei livelli degli enzimi epatici, di insorgenza di diabete di tipo 2 ed anche della mortalità non CV (6). Queste ultime considerazioni suggeriscono come una terapia combinata sia potenzialmente più favorevole rispetto ad una terapia con dosaggi elevati di statine nel ridurre il LDL-C.

È importante notare (*Figura 1*) che la relazione tra riduzione del LDL-C e riduzione degli eventi vascolari è in accordo con i risultati di tutti gli studi clinici condotti con statine in diverse tipologie di pazienti (e.g. diabetici, ipertesi, coronaropatici, dislipidemic) a sottolineare che l'obiettivo della terapia ipolipidemizzante è l'abbassamento del LDL-C sia in monoterapia sia in combinazione.



**Figura 1** - Relazione tra la riduzione proporzionale dell'incidenza degli eventi coronarici e vascolari maggiori e la riduzione assoluta del LDL-C ad 1 anno.

### **Inibitori dell'assorbimento del colesterolo: Ezetimibe**

Per ottenere un controllo ottimale dei livelli plasmatici di colesterolo è necessario un duplice effetto di inibizione dell'assorbimento e dell'aumentata sintesi endogena di colesterolo. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di ezetimibe 10 mg/die nell'aumentare del 15-26% l'effetto ipolipidemizzante di qualsiasi statina (7). Questo approccio consente di portare e mantenere un maggior numero di pazienti a quei valori soglia di LDL-C raccomandati per un controllo ottimale del rischio CV. Lo studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (8), condotto in 9,270 pazienti (di cui 3.023 dializzati) trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs placebo, ha permesso di documentare che il trattamento ha ridotto sia gli eventi vascolari maggiori sia gli eventi aterosclerotici maggiori (*Figura 1*). Il trattamento con l'associazione ezetimibe/simvastatina è ad oggi l'unico trattamento che abbia dimostrato un beneficio clinico in questa tipologia di pazienti.

### **Acido nicotinico**

L'acido nicotinico (niacina) è l'unico farmaco in grado di modificare il quadro lipidico in modo completo. La sua azione ipolipidemizzante si esplica essenzialmente a livello epatico e provoca una riduzione della secrezione delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ed ovviamente una diminuzione del LDL-C e dei TG. L'effetto di innalzamento del HDL-C è ascrivibile invece ad un ridotto catabolismo epatico delle HDL ed all'aumentata sintesi di apolipoproteina (apo) AI. Purtroppo, il suo uso terapeutico è severamente limitato da vampate (flushing nell'80% dei pazienti) e conseguenti rossore, bruciore e prurito cutaneo su viso e torace, che compromet-

tono l'adesione del paziente al trattamento e rallentano il raggiungimento del dosaggio adeguato (6) che possono essere mitigate da laropiprant.

Nonostante queste premesse, le evidenze del beneficio clinico dell'associazione statina-nicotinico rimangono da definirsi. La recente pubblicazione dello studio AIM-HIGH (9) non ha infatti permesso di evidenziare un beneficio clinico dopo l'aggiunta di acido nicotinico ad una statina ± ezetimibe. Infine, lo studio HPS2-THRIVE, condotto in oltre 25000 pazienti con patologia cardiovascolare conclamata con l'obiettivo di valutare acido nicotinico/laropiprant in aggiunta a statina ± ezetimibe sulla riduzione degli eventi CV, è stato interrotto in quanto l'associazione non ha dimostrato alcun beneficio sulla riduzione degli eventi CV e ha causato un aumento significativo del rischio di miopatie (10). Questo ha portato al ritiro dal commercio di acido nicotinico/laropiprant. Sulla base di questi recenti studi, il ruolo dell'acido nicotinico è stato fortemente ridimensionato.

### **Fibrati**

I fibrati agiscono come deboli agonisti dell'isoforma  $\alpha$  del recettore PPAR con riduzione soprattutto dei livelli plasmatici dei TG (in particolare delle VLDL). L'aumento causato dai fibrati del HDL-C è dovuto alla stimolazione, mediata dal PPAR $\alpha$ , della sintesi e dell'espressione di apoAI e apoAII. L'effetto dei fibrati sul profilo lipidico globale è riportato in *Tabella 1*.

### **Associazione fibrati-statine: Terapia dell'iperlipidemia mista**

Numerosi studi hanno documentato come la combinazione statine/fibrati rappresenti la combinazione terapeutica

ottimale per il controllo del profilo lipidico della maggior parte dei pazienti con iperlipidemia mista (profilo lipidico essenzialmente caratterizzato da bassi livelli di HDL-C, elevati livelli di TG e LDL quantitativamente nella norma ma qualitativamente piccole e dense) quali i pazienti affetti da sindrome metabolica e diabetici. In particolare, la combinazione permette di ridurre i livelli elevati di TG e di aumentare in modo significativo il HDL-C, ma anche di diminuire i livelli di LDL dense, determinando quindi una modificazione sia qualitativa sia quantitativa della dislipidemia (2). Nonostante il razionale farmacologico e la documentata efficacia clinica, la combinazione statina/fibrato è associata ad un aumentato rischio di miopatia, in particolare con gemfibrozil (11, 12). Il fibrato di prima scelta è il fenofibrato, per la sua maggior sicurezza in caso di associazione con una statina. È importante ricordare che l'aggiunta di un fibrato è una strategia terapeutica successiva alla riduzione delle LDL ottenuta con statina ± ezetimibe.

Riassumendo, le attuali conoscenze sulla terapia ipocolesterolemizzante evidenziano l'importante contributo clinico, in particolare delle statine, nei pazienti ad alto rischio CV, ma sottolineano anche come la terapia di combinazione rappresenti un'importante opzione terapeutica.

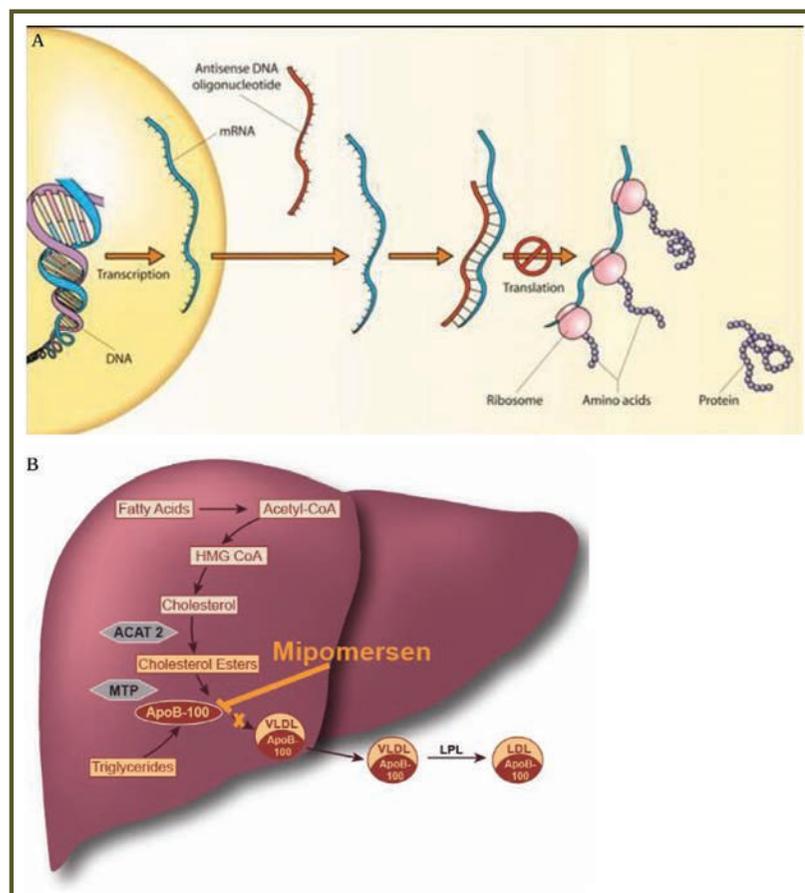
### Le nuove terapie ipolipidizzanti

Sono numerosi composti in diverse fasi di sviluppo clinico (I-III) disegnati con l'obiettivo di ottimizzare la terapia ipolipidizzante. Di interesse è la lomitapide, un inibitore della proteina che trasferisce i trigliceridi a livello dei microsomi e che si è dimostrata efficace e sicura nella gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (13). Inoltre, grande interesse hanno

suscitato i nuovi farmaci biologici quali oligonucleotidi antisense che inibiscono la sintesi di apo B100, quali mipomersen (14, 15), e anticorpi monoclonali contro la proteina PCSK9 che sono in grado di ridurre il LDL-C. Infine, vanno ricordati gli inibitori della CETP (tra cui anacetrapib e evacetrapib) in grado di aumentare in modo significativo il HDL-C e di ridurre il LDL-C (14). Questa ultima classe di farmaci, malgrado alcuni dubbi iniziali, rappresenta un'importante opzione che ci permetterà di valutare, in modo definitivo, il ruolo delle HDL come bersaglio terapeutico.

### Oligonucleotidi antisense

Gli oligonucleotidi antisense (ASO) vengono chiamati così per la loro sequenza complementare all'RNA senso. La somministrazione di farmaci antisense a singolo filamento è semplificata dalla loro farmacocinetica prevedibile e dalla capacità di molte cellule di incorporare la molecola anche in assenza di forme farmaceutiche particolari (complessi lipidici o nanoparticelle) (15). Questi frammenti di RNA a singolo filamento si legano all'RNA del bersaglio attraverso una ibridizzazione di Watson-Crick per produrre una coppia di DNA/RNA che fa da substrato per il taglio del trascritto dell'RNA da parte della RNasi H (15). In seguito a questa ibridizzazione, l'oligonucleotide inibisce la traduzione e lo splicing, causando la degradazione dell'RNA messaggero da parte della RNasi H. Questo causa una forte riduzione dell'espressione della proteina bersaglio (*Figura 2A*). La somministrazione sistemica degli antisense porta ad una vasta distribuzione nei tessuti, con l'esclusione del SNC dato che questi oligonucleotidi non passano la barriera ematoencefalica, e a una concentrazione preferenziale nel fegato e nei reni.



**Figura 2** - Meccanismo d'azione di Mipomersen.

Il Mipomersen è un oligonucleotide antisense di seconda generazione contro l'apolipoproteina B 100 (apoB100) umana. L'apoB100 fornisce la struttura proteica per tutte le particelle lipidiche aterogene circolanti nel sangue. L'uso di mipomersen riduce i livelli epatici di mRNA per l'apoB100 (*Figura 2B*) in maniera dose-dipendente, seguita da una riduzione dei livelli ematici di LDL-C, numero di particelle LDL, TG e lipoproteina (a) (Lp(a)), mentre i chilomicroni, che contengono in prevalenza apoB48 e vengono sintetizzati nell'intestino, non vengono toccati, probabilmente anche a causa della captazione preferenziale degli oligonucleotidi da parte degli epatociti. Questo porta ad una riduzione dose-dipendente dei livelli di colesterolo

totale. Il mipomersen viene somministrato per iniezione sottocutanea e la concentrazione massima viene raggiunta in circa 3-4 ore, con una biodisponibilità del 54-78% e un legame alle proteine plasmatiche del 90%. Viene metabolizzato da endonucleasi a oligonucleotidi più corti che vengono a loro volta ulteriormente metabolizzati da esonucleasi. Il mipomersen ha una emivita molto lunga, di circa 1-2 mesi e dopo 24 ore dalla somministrazione, meno del 4% viene escreto nelle urine.

Mipomersen ha completato con successo diversi studi di fase III in doppio-cieco, controllati con placebo in un ampio ventaglio di pazienti (grave ipercolesterolemia associata a ipercolesterolemia familiare (FH), sia eterozigote sia omozigote).

In un recente studio in doppio-cieco, randomizzato e controllato con placebo, in pazienti con LDL-C >100 mg/dL ad alto rischio e già in trattamento con il dosaggio massimo di ipolipidemizzanti, il mipomersen (200 mg/una volta alla settimana) per 26 settimane ha ridotto il LDL-C del 37% contro un 5% del placebo (16). Il valore target di LDL-C è stato ottenuto nel 76% dei pazienti con mipomersen contro il 36% con il placebo. I livelli di apoB100 sono stati ridotti in modo significativo del 38% e di Lp(a) del 24%. Gli eventi avversi più comuni sono stati delle reazioni nel punto di iniezione (eritema con dolore e prurito nel 78% contro 31% nel placebo) e sintomi influenzali (34% contro 21%). In alcuni pazienti è stato osservato un aumento delle transaminasi e dell'accumulo di lipidi a livello epatico, come aspettabile a causa del meccanismo d'azione del farmaco, ma i valori si sono normalizzati dopo la cessazione del trattamento (16). In un altro studio in pazienti FH trattati con la dose massima di ipolipidemizzante e sottoposti a plasmaferesi, il mipomersen ha ridotto ulteriormente i livelli di LDL-C del 28% e di Lp(a) del 21%, riducendo così la necessità di aferesi nel 50% di questi pazienti (17). Data la relazione causale indiscussa tra elevati livelli di LDL-C e rischio cardiovascolare, si prevede che questa riduzione addizionale del LDL-C possa portare ad una robusta riduzione del rischio CV.

Mipomersen è stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti FH omozigoti come adiuvante della dieta e della terapia ipolipidemizzante, al contrario l'EMA ha emanato una opinione negativa su mipomersen sulla base della sicurezza del farmaco ed ha richiesto una valutazione aggiuntiva (18).

Altri ASO sono in via di sviluppo per aiutare i lipidologi e i cardiologi nel controllo dei lipidi aterogeni, e comprendono

oligonucleotidi contro l'apo CIII, Lp(a), la proteina 3 simile all'angiopoietina, PCSK9 e la CETP (15).

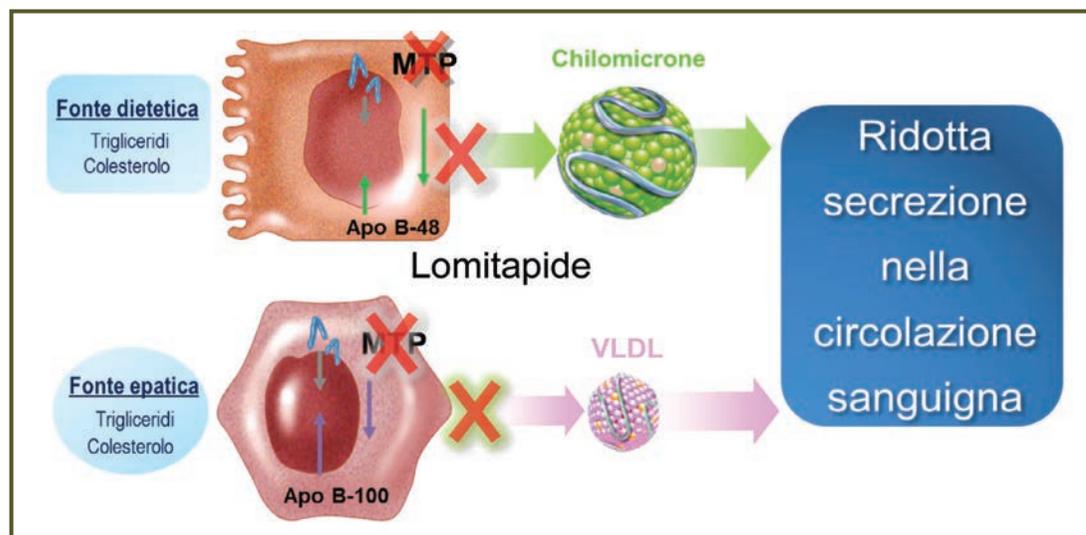
L'uso di ASO di seconda generazione contro l'apoCIII (ISIS-APOCIIIrx) ha portato ad una riduzione significativa del 75% dei livelli di TG circolanti in primati non umani e nell'uomo (19). Al momento, questo farmaco è in fase II per determinare la sua efficacia e sicurezza. Si pensa che verrà utilizzato in pazienti con livelli molto elevati di TG (>880 mg/dL) per ridurre il rischio di pancreatite.

### Inibitori della MTP

La proteina microsomiale che trasferisce i trigliceridi (MTP), si trova nel reticolo endoplasmico degli epatociti ed enterociti ed è necessaria per la formazione delle lipoproteine che contengono l'apoB nel fegato e nell'intestino. La lomitapide è una piccola molecola sintetica somministrabile per via orale in grado di inibire la MTP, riducendo quindi la sintesi dei chilomicroni e delle VLDL (*Figura 3*) e di conseguenza i livelli plasmatici di LDL-C. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è di circa 6 ore con una dose di 60 mg, ed ha una biodisponibilità assoluta del 7%.

Il suo volume di distribuzione apparente è molto ampio (985-1290 L) ed quasi tutta legata alle proteine plasmatiche (circa il 99,8%). La lomitapide è metabolizzata principalmente dal Citocromo P450 (CYP) 3A4 a metaboliti inattivi, e in minor percentuale dai CYP 1A2, 2B6, 2C8 e 2C19. Viene eliminata principalmente nelle urine e in parte nelle feci (53-60% e 33-35%, rispettivamente), con una emivita di circa 40 ore.

In uno studio multinazionale di fase III a singolo braccio, aperto, della durata di 78 settimane, la lomitapide (da 5 a 60 mg/



**Figura 3** - Meccanismo d'azione di Lomitapide. (spiegazione nel testo).

die, con incrementi successivi ogni 2-4 settimane per 26 settimane e poi 52 settimane alla massima dose) ha ridotto i livelli plasmatici medi di LDL-C del 50% alla settimana 26 e i livelli si sono mantenuti nel corso delle successive settimane. In uno studio multicentrico di 12 settimane, in doppio cieco in pazienti con ipercolesterolemia, la lomitapide (da 5 a 10 mg/die con incrementi ogni 4 settimane) ha causato una riduzione dei livelli di LDL-C dal 20 al 30% in monoterapia, mentre l'aggiunta di ezetimibe (10 mg/die) ha ridotto ulteriormente i livelli di LDL-C fino al 46% (20). È da notare che durante il trattamento sono state proseguite le altre terapie ipolipidizzanti già in corso.

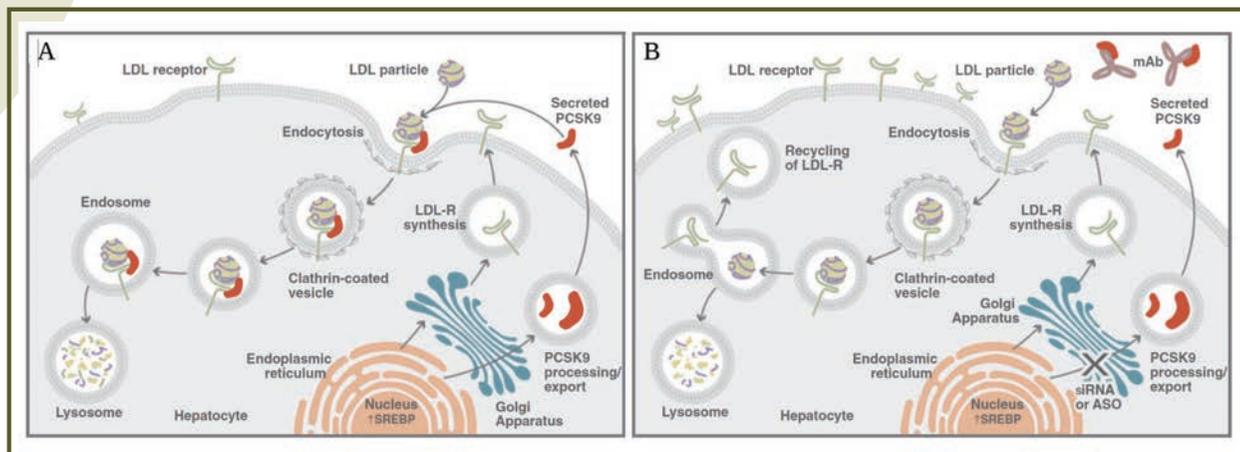
Il farmaco è stato in genere ben tollerato, e gli eventi avversi più comuni sono stati dei disturbi gastrointestinali e un leggero accumulo di grassi epatici che però si è stabilizzato dopo l'incremento iniziale (13). Ad oggi non sono stati segnalati casi di sospetta tossicità epatica nei pazienti trattati con lomitapide. Dato che l'accumulo di grassi a livello epatico può variare anche di molto da paziente a paziente, questo

argomento richiederà una attenta considerazione e un controllo a lungo termine per poter escludere in modo definitivo delle variazioni specifiche che possono causare fibrosi e cirrosi.

La lomitapide è stata di recente approvata dalla FDA, e in seguito da EMA, come adiuvante di una dieta povera in grassi e di altre terapie ipolipidizzanti per ridurre i livelli di LDL-C in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

### Inibitori della proteina PCSK9

La proproteina convertasi subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) fa parte della classe delle serina proteasi, è sintetizzata come zimogeno solubile prepro-PCSK9 che viene trasformato in proproteina convertasi attraverso un processo autocatalitico nel reticolo endoplasmatico (*Figura 4A*). Il peptide (prodominio) dopo il suo distacco autocatalitico rimane comunque associato a PCSK9 e contribuisce alla sua secrezione. PCSK9 rilasciata nel torrente circolatorio è in grado di interagire con il recettore delle LDL (LDL-R) e favorirne la degrada-



**Figura 4** - Interazione della proteina PCSK9 con LDL-R. A) Capacità di PCSK9 di ridurre il riciclo del LDL-R sulla superficie della cellula favorendone la sua degradazione. B) Il legame dell'anticorpo monoclonale a PCSK9 impedisce la degradazione del LDL-R (22).

zione. La ridotta espressione del LDL-R è associata ad aumentati livelli circolanti di LDL-C ed ad un effetto ipercolesterolemizzante (Figura 4A).

La proteina PCSK9 è sintetizzata in diversi tessuti, ma principalmente nel fegato e nell'intestino (21).

La relazione tra PCSK9 ed il metabolismo del colesterolo è dimostrata da evidenze genetiche che documentano come varianti del gene che codifica per la proteina PCSK9 siano associate a variazioni dei livelli circolanti di LDL-C (22). In particolare, mutazioni geniche che comportano un'aumentata attività di PCSK9 (gain of function) caratterizzano alcune forme di ipercolesterolemia familiare autosomica dominante con una normale espressione del LDL-R e LDL con normale affinità per il recettore, ma elevati livelli di LDL-C ed un aumentato rischio cardiovascolare (23).

Queste evidenze cliniche sono state confermate in topi in grado di esprimere elevati livelli di PCSK9 circolante caratterizzati da una ridotta espressione del recettore per le LDL ed ipercolesterolemia; al contrario, la ridotta espressione di

PCSK9 nei modelli animali era associata ad un effetto opposto sul metabolismo del colesterolo (22). Successivamente, osservazioni epidemiologiche hanno documentato in coorti di soggetti caratterizzati da bassi livelli di LDL-C circolanti la presenza di varianti geniche che determinano la sintesi di PCSK9 con una ridotta attività (loss of function) associata ad ipocolesterolemia e ridotto rischio CV (24). Queste osservazioni sono state confermate in soggetti portatori di mutazioni geniche di PCSK9 che determinano la mancata sintesi della proteina e livelli di LDL-C di circa 15 mg/dl.

Un'ulteriore osservazione, che ha ulteriormente supportato il ruolo di PCSK9 come bersaglio farmacologico per una terapia ipocolesterolemizzante, è la dimostrazione dell'interazione di PCSK9 presente nel torrente circolatorio con il LDL-R (22). Sulla base di queste premesse, sono stati ideati numerosi approcci farmacologici, in sviluppo sia sperimentale sia clinico, mirati ad inibire l'attività di PCSK9 (Tabella 2).

Di particolare interesse sono gli effetti ipocolesterolemizzanti osservati in fase II

Tabella 2 - Inibitori di PCSK9 in varie fasi di sperimentazione (34).

| Meccanismo d'azione             | Farmaco                     | Ditta/Sponsor                | Fase clinica  |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| Anticorpi monoclonali           | SAR236553/REGN727           | Sanofi/Regeneron             | III           |
|                                 | AMG 145                     | Amgen                        | III           |
|                                 | RN316                       | Pfizer                       | II            |
|                                 | RG7652                      | Roche/Genentech              | II            |
|                                 | LGT-209                     | Novartis                     | II            |
|                                 | 1D05-IgG2                   | Merck                        | Pre-clinica   |
|                                 | 1B20                        | Merck                        | Pre-clinica   |
|                                 | J10, J16                    | Pfizer                       | Pre-clinica   |
|                                 | J17                         | Pfizer                       | Pre-clinica   |
| Adnectina                       | BMS-962476                  | Bristol-Myers-Squibb/Adnexus | I             |
| Peptidi mimetici                | EGF-AB frammento peptidico  | Schering-Plough              | Pre-clinica   |
|                                 | LDLR (H306Y) sottoframmento | US-NIH                       | Pre-clinica   |
|                                 | LDLR costruito di DNA       | US-NIH                       | Pre-clinica   |
| Piccole molecole inibitori      | SX-PCK9                     | Serometrix                   | Pre-clinica   |
|                                 | TBD                         | Shifa Biomedical             | Pre-clinica   |
| Oligonucleotidi antisenso (ASO) | ISIS 3948214                | ISIS                         | Pre-clinica   |
|                                 | SPC4061                     | Santaris-Pharma              | Pre-clinica   |
|                                 | SPC5011                     | Santaris-Pharma              | I (terminata) |
| RNA interference                |                             | Alnylam                      | I             |

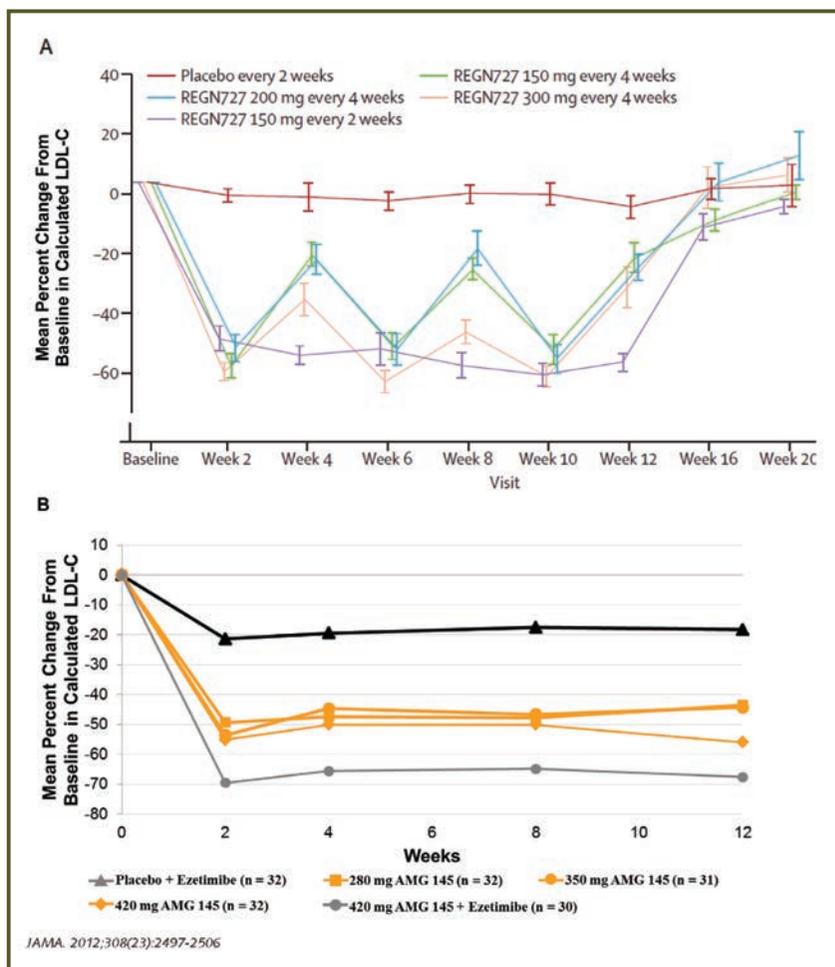
di sviluppo clinico con gli anticorpi monoclonali (mAb) umani specifici per PCSK9. Il legame dell'anticorpo monoclonale a PCSK9 impedisce la sua interazione con il LDL-R, e di conseguenza la degradazione dello stesso con il risultato finale di favorire la captazione epatica delle LDL circolanti e la riduzione dei livelli di LDL-C (*Figura 4B*).

I dati ottenuti dopo il trattamento con mAb verso PCSK9 sono molto significativi sia per l'effetto di riduzione del LDL-C osservato (-55-70%) sia per la consistenza dell'effetto in diverse tipologie di pazienti ipercolesterolemici non a target dopo trattamento con alte dosi di statine +/- ezetimibe (*Figura 5A*) sia per intolleranza alle statine (*Figura 5B*). Gli effetti ipolipidizzanti dei mAb contro PCSK9 osservati comportano anche una significativa ridu-

zione dei livelli di apo B (-57%), colesterolo totale (fino al 50%), non-HDL-C (fino al 60%) e Lp(a) (-32%), ma effetti modesti su HDL-C e trigliceridi. È importante sottolineare la parallela riduzione dei livelli di PCSK9 libero nel plasma a seguito del trattamento con i mAb.

La posologia con gli mAb contro PCSK9 prevede la somministrazione sottocutanea una volta ogni 2 settimane o una volta al mese. La somministrazione sottocutanea è possibile per la biodisponibilità dei mAb per via s.c. (>60%) e per la lunga emivita dei mAb che nell'uomo è di circa 3 settimane (25). Infine, i dati a tutt'oggi disponibili evidenziano un profilo di sicurezza e tollerabilità dei mAb verso PCSK9 particolarmente favorevole (18).

A conferma della rilevanza di PCSK9 come target farmacologico è la pubblica-



**Figura 5** - Effetto di mAb contro PCSK9 sui livelli plasmatici di LDL-C.

zione di uno studio di fase I che ha documentato l'effetto ipocolesterolemizzante del silenziamento del RNA messaggero per PCSK9 mediante RNA interferenza che ha evidenziato come la ridotta sintesi di PCSK9 (-70%) si associ ad un importante riduzione del LDL-C (-40%) (26).

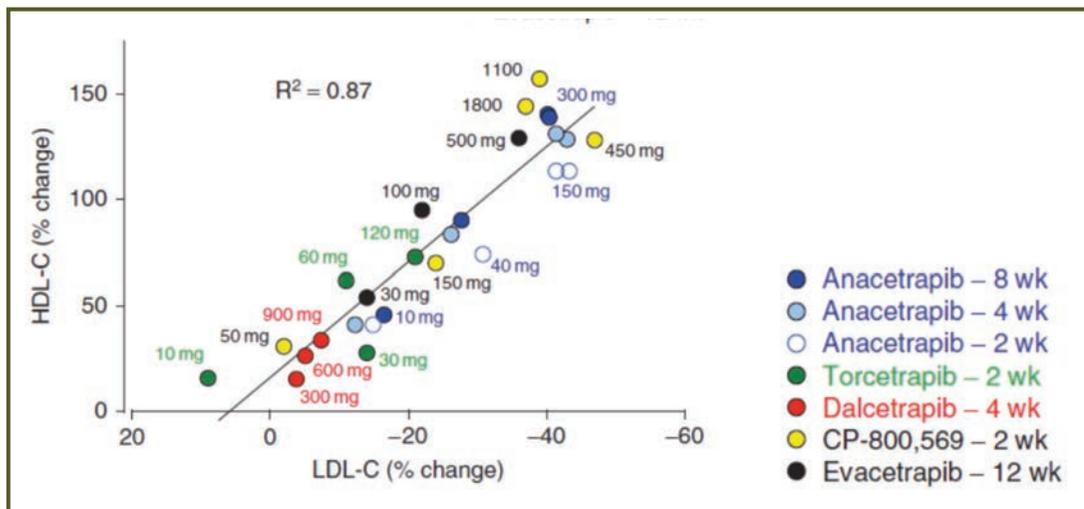
### Inibitori dell'enzima CETP

La proteina di trasferimento di esteri del colesterolo (CETP) promuove il trasferimento degli esteri di colesterolo e di trigliceridi dalle HDL alle lipoproteine contenenti apo B (VLDL e LDL) (27).

L'inibizione farmacologica della proteina, determina come atteso un incremento notevole dei livelli di HDL-C, ma anche una riduzione di LDL-C e non-HDL-C (-31%) (Tabella 1).

Questi farmaci sono inoltre in grado di ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) (-35%) e di apoproteina B (-20%) ad evidenziare un effetto particolarmente favorevole sull'intero profilo lipidico (28).

La Figura 6 mostra la correlazione tra l'aumento dei livelli di HDL-C con la riduzione del LDL-C dopo somministrazione di diversi inibitori della CETP con meccanismo tuttavia non completamente chiari (29).

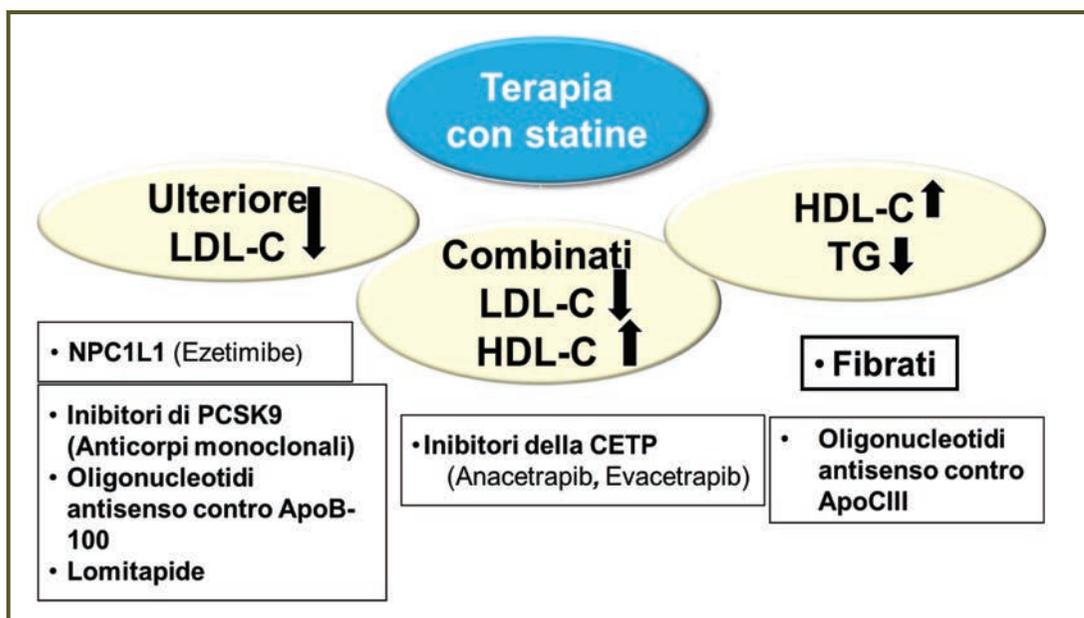


**Figura 6** - Correlazione tra le variazioni di HDL-c ed LDL-c dopo la somministrazione di diversi inibitori della CETP.

L'utilizzo del primo inibitore della CETP studiato, torcetrapib, è stato interrotto nello sviluppo clinico per l'aumentata incidenza di eventi CV e di mortalità totale durante un trial di fase III.

È importante comunque sottolineare

che l'aumentata tossicità era da attribuirsi ad effetti collaterali sul sistema renina-angiotensina e quindi non riconducibili all'inibizione della CETP (30). Lo sviluppo clinico di un secondo inibitore della CETP, dalcetrapib, è stato interrotto durante un



**Figura 7** - Terapie ipolipidizzanti. Cosa dovremmo aggiungere alle statine nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare? Modificata da (33).

trial clinico di fase III per la mancanza di efficacia nel ridurre gli eventi CV, senza comunque causare eventi avversi seri (31).

Una risposta definitiva sull'eventuale valore clinico ottenibile attraverso l'inibizione farmacologica della CETP verrà dagli studi clinici attualmente in corso con due altri inibitori, anacetrapib (28) e evacetrapib (32).

### Conclusioni

La riduzione dei livelli di LDL-C con i farmaci ipolipidemizzanti è il principale approccio farmacologico per stabilizzare il processo aterosclerotico.

Diverse classi di farmaci sono utilizzate ormai da anni nella terapia delle dislipidemie, mentre nuove molecole con meccanismi d'azione alternativi sono in diverse fasi di sviluppo clinico.

Il diffuso utilizzo clinico della terapia con le statine ha fornito una protezione significativa, sia in prevenzione primaria sia secondaria, con riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare. Le statine sono considerate la terapia di prima scelta per la prevenzione e il trattamento delle

patologie CV, ma un significativo rischio residuo rimane anche dopo una terapia intensiva.

L'utilizzo della combinazione con ezetimibe ha permesso di migliorare l'azione sul LDL-C, e in seconda battuta l'uso dei fibrati per il controllo del profilo lipidico globale ha permesso l'avanzamento della terapia.

Le nuove strategie terapeutiche (Figura 7) permetteranno di ottimizzare ulteriormente il profilo lipidico con lo scopo di ridurre il rischio CV dei pazienti a rischio CV: ezetimibe, mipomersen e gli inibitori di PCSK9 e MTP per i pazienti che necessitano di una ulteriore riduzione del LDL-C, gli inibitori di CETP per quelli che oltre alla riduzione del LDL-C hanno bisogno di aumentare il loro HDL-C e infine i fibrati e gli antisense contro apoCIII per quelli che presentano alti livelli di TG e bassi livelli di HDL-C (33).

I nuovi farmaci ipolipidemizzanti si stanno dimostrando in grado di fornire un beneficio clinico sia in aggiunta alla terapia con statine in pazienti con ipercolesterolemia grave o con dislipidemia mista, sia come alternativa per i pazienti che sono intolleranti alle statine.

#### RIASSUNTO

La riduzione dei livelli di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) con i farmaci ipolipidemizzanti è il principale approccio farmacologico per stabilizzare il processo aterosclerotico. Le statine sono considerate la terapia di prima scelta per la prevenzione e il trattamento delle patologie cardiovascolari (CV), ma un significativo rischio residuo rimane anche dopo una terapia intensiva. Numerosi farmaci sono attualmente disponibili in terapia, e nuove terapie ipolipidemizzanti sono in fase di studio con l'obiettivo di ottimizzare la terapia ipolipidemizzante. Tra questi la lomitapide, un inibitore della MTP la proteina che trasferisce i trigliceridi a livello dei microsomi, i nuovi farmaci biologici quali oligonucleotidi antisense che inibiscono la sintesi di apo B100, come il mipomersen, e anticorpi monoclonali contro la proteina PCSK9 che sono in grado di ridurre il LDL-C. Infine, vanno ricordati gli inibitori della CETP (tra cui anacetrapib e evacetrapib) in grado di aumentare in modo significativo il HDL-C e di ridurre il LDL-C. Queste nuove strategie terapeutiche permetteranno di ottimizzare ulteriormente il profilo lipidico con lo scopo di ridurre il rischio CV dei pazienti ad alto rischio.

**Parole chiave:** Ipocolesterolemizzanti, mipomersen, lomitapide, evacetrapib, anacetrapib, statine, ezetimibe, fibrati, acido nicotinico, anticorpi contro PCSK9, oligonucleotidi antisense, inibitori MTP, inibitori CETP.

## Bibliografia

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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: 1670-1681.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
- AIFA. Nota 13. Determina AIFA del 26/03/2013. In: AIFA, ed.: *Gazzetta Ufficiale* 83 del 09/04/2013; 2013.
- Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2. *Am Heart J*. 2009; 158: 860-866.
- Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 667-674.
- Bersot T. Drug therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Laurence L, Brunton, Bruce A, Chabner, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 620-629.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 2181-2192.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255-2267.
- Group H-TC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1279-1291.
- Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11: 933-946.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004; 109: III50-57.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
- Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadis C. Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia. *Pharmacol Ther*. 2013; 139: 301-312.
- Geary RS, Crooke R, Bhanot S, Singleton W. Antisense therapy for cardiovascular metabolic disease. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2013.
- Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an Apolipoprotein B Synthesis Inhibitor, Reduces Atherogenic Lipoproteins in Patients with Severe Hypercholesterolemia at High Cardiovascular Risk: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
- Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 691-697.
- Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1783-1789.
- Graham MJ, Lee RG, Bell TA, 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013; 112: 1479-1490.

20. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasie-la WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 497-505.
21. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, 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.
22. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15: 310.
23. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
24. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005; 37: 161-165.
25. Corsini A, Minghetti P. I farmaci biotecnologici e l'offerta di salute. Dalle eritropoietine agli anticopri monoclonali: Maya Idee; 2012.
26. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2013.
27. Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review. *J Lipid Res.* 2012; 53: 1451-1458.
28. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2406-2415.
29. Johns DG, Duffy J, Fisher T, Hubbard BK, Forrest MJ. On- and off-target pharmacology of torcetrapib: current understanding and implications for the structure activity relationships (SAR), discovery and development of cholesteryl ester-transfer protein (CETP) inhibitors. *Drugs.* 2012; 72: 491-507.
30. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2109-2122.
31. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2089-2099.
32. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *Jama.* 2011; 306: 2099-2109.
33. Landmesser U. The difficult search for a 'partner' of statins in lipid-targeted prevention of vascular events: the re-emergence and fall of niacin. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1254-1257.
34. Urban D, Poss J, Bohm M, Laufs U. Targeting the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 for the Treatment of Dyslipidemia and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1401-1408.