

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**EAS 2019**

Nel mese di maggio 2019 si è tenuto a Maastricht il meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, le più recenti evidenze sui meccanismi molecolari alla base dell'aterosclerosi e i nuovi approcci ipolipemizzanti.

Nuovi approfondimenti sulla disfunzione metabolica nelle malattie cardiovascolari

La prima sessione plenaria si è concentrata sulla disfunzione metabolica, con la discussione dei potenziali obiettivi per un intervento terapeutico.

È stato suggerito un ruolo dei recettori olfattivi nella mediazione dell'aterosclerosi. I recettori olfattivi sono sette recettori accoppiati con proteine G transmembrana che rilevano ligandi volatili (odori). Originariamente identificati nell'epitelio olfattivo, esistono anche in altri tessuti, inclusi macrofagi di topo e umani nei tessuti vascolari. La diversità dei recettori olfattivi - e delle molecole che li attivano - suggerisce che questi possano innescare diverse vie di *signalling* attraverso il coinvolgimento di specifici cofattori. Nuovi dati sperimentali mostrano che la stimolazione del recettore Olfr2 da parte dell'ottanale, un'aldeide grassa contenuta negli oli di agrumi, in combinazione con lipopolisaccaridi, favorisce il flusso di calcio, aumenta la produzione di mediatori infiamma-

tori come l'interleuchina-1 β , il fattore di necrosi tumorale (TNF) e le chemochine CCL2 e CCL4, nonché l'ossido nitrico sintasi (iNOS), con conseguente accelerazione dell'aterosclerosi in un modello Apoe knockout. Al contrario, citranal, un antagonista di olfr2, riduce l'aterosclerosi. Una risposta simile è stata ottenuta nei macrofagi derivati da monociti umani, che coinvolgono il recettore OR6A2, espresso in placche carotidee umane. Dato che il microbioma intestinale produce metaboliti come l'ottanale che agiscono sui macrofagi per promuovere l'aterosclerosi, questi risultati suggeriscono nuove possibilità per combattere l'infiammazione coinvolgendo l'interazione tra microbioma, macrofagi e tessuti vascolari.

Successivamente, è stata discussa l'angiogenesi, in particolare il ruolo del metabolismo endoteliale. Il metabolismo delle cellule endoteliali è essenziale nella produzione di energia e nel mantenimento dell'omeostasi redox, e la perturbazione di questo metabolismo influisce sulla vascolarizzazione. Un approccio omico può aiutare a comprendere ulteriormente il ruolo

del metabolismo endoteliale nell'angiogenesi, identificare nuovi fenotipi di cellule endoteliali e suggerire obiettivi angiogenici e strategie terapeutiche in diversi tessuti. Ad esempio, studi metabolici hanno dimostrato che una ridotta ossidazione del glucosio limita la proliferazione e riduce la sintesi di collagene, mentre un aumento del flusso di glutammina aumenta l'idrossilazione di prolina e lisina sul collagene. Le analisi di trascrittomica e proteomica hanno rivelato che questa modifica disregolata del collagene può contribuire alle malattie che coinvolgono la matrice extracellulare come il cancro e la fibrosi.

L'attenzione si è poi spostata sulla disfunzione mitocondriale, in particolare nel contesto dell'invecchiamento. La disfunzione endoteliale e l'aumento della rigidità arteriosa sono meccanismi chiave implicati nella disfunzione vascolare correlata all'età, in cui sia l'infiammazione che lo stress ossidativo svolgono un ruolo chiave. Questi risultati hanno un significato importante dato che, con l'invecchiamento della popolazione, si prevede che la morbilità cardiovascolare aumenterà in modo esponenziale. Inoltre, la disfunzione vascolare associata all'invecchiamento si estende oltre il sistema cardiovascolare, includendo effetti su funzione cognitiva, malattie renali e disturbi metabolici. Lo stress ossidativo derivato dai mitocondri svolge un ruolo chiave nell'invecchiamento cardiovascolare. Studi preclinici, dimostrando che gli antiossidanti mirati ai mitocondri possono migliorare la disfunzione endoteliale arteriosa correlata all'età, hanno fornito supporto per l'indagine traslazionale nell'uomo. I dati di uno studio pilota condotto su soggetti anziani sani (età media 68 anni) mostrano che l'integrazione con mitoQ riduce i *marker* di stress ossidativo e annulla gli effetti della soppressione della funzione endoteliale

mediata dallo stress ossidativo, e che questi cambiamenti sono associati al miglioramento della rigidità aortica.

L'ipercolesterolemia familiare: una mancata diagnosi precoce aumenta l'incidenza degli eventi cardiovascolari

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia lipidica ereditaria comune, che si ritiene colpisca circa una persona su 200-250 in Europa. Non trattata, la FH conferisce un elevato rischio di malattia cardiovascolare prematura a causa dell'esposizione cumulativa ad alti livelli di colesterolo LDL (LDL-C). Tuttavia, con l'identificazione precoce, idealmente nei bambini, le persone con FH possono essere trattate efficacemente, gestendo l'aumento del rischio: ciò rende indispensabile lo screening precoce. I risultati di un'analisi di oltre 1,7 milioni di pazienti dalla banca dati di medicina generale nel Regno Unito mostrano che i soggetti che sono probabilmente affetti da FH in base al colesterolo e ai criteri di storia familiare, ma non sono diagnosticati come FH, hanno il doppio delle probabilità di morte prematura rispetto alle persone che hanno una diagnosi di FH. Nello studio, i pazienti con una diagnosi di FH definita o potenziale (0,4% e 0,8% rispettivamente) avevano livelli di LDL-C basali più elevati rispetto ai non FH (185 mg/dL e 216 mg/dL rispetto a 115 mg/dL, rispettivamente). È interessante notare che la prescrizione di statine nei pazienti con una potenziale diagnosi di FH era doppia rispetto a quelli con FH definita o improbabile (67,5% contro 33,3% e 23,9%, rispettivamente). Nonostante i limiti di un disegno retrospettivo, i risultati forniscono prove convincenti per lo screening precoce, per identificare e trattare precocemente le persone con FH e quindi migliorare

lo stato di salute a lungo termine. Tuttavia, la realtà clinica, come dimostra lo stesso studio, è che solo pochi individui con FH sono riconosciuti. Il progetto *EAS FH Studies Collaboration* (FHSC) è stato avviato per colmare questa lacuna, con l'obiettivo di garantire che lo screening per questa malattia sia riconosciuto come parte del programma di gestione delle malattie non trasmissibili dell'OMS. Per facilitare il raggiungimento dell'obiettivo, l'EAS FHSC ha recentemente annunciato una collaborazione con la rete delle associazioni dei pazienti, FH Europe.

Comprendere la genetica dei lipidi offre informazioni aggiuntive a quelle fornite dallo screening lipidico di routine e può aiutare a migliorare la previsione e il trattamento del rischio. In un'indagine genetica su profili lipidomici dettagliati, i ricercatori hanno integrato informazioni provenienti da genomica, lipidomica e fenomica in 511.700 individui per 35 varianti genetiche principali e 37 outcome di malattia, mettendo in evidenza alcuni risultati chiave. Tra questi, le specie lipidiche sono ereditarie, con la più alta ereditabilità nei lipidi contenenti acidi grassi polinsaturi. Dieci delle varianti studiate (nei geni *APOA5*, *ABCG5/8*, *BLK*, *LPL*, *FADS2*, *COL5A1*, *GALNT16*, *GLTPD2*, *MBOAT7* e *SPTLC3*) erano associate a malattie cardiovascolari. Inoltre, le varianti geniche di *BLK*, *GALNT16* e *LPL* erano associate al diabete di tipo 2. Lo studio ha anche fornito indizi sui meccanismi sottostanti l'associazione tra loci lipidici ben noti e il rischio di malattie cardiovascolari. In particolare, la riduzione del rischio cardiovascolare con la variante rs11570891 nell'introne del gene che codifica per la lipoproteina lipasi (LpL) potrebbe essere mediata dall'aumentata attività di LpL. In un altro report, dati del *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study* hanno mostrato che

una variante su *NLRP3* (rs10754555) era associata a infiammazione più elevata ma non ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, suggerendo la necessità di ulteriori indagini sul suo potenziale ruolo di target terapeutico.

Ipercolesterolemia familiare, PCSK9 e acido bempedoico

Durante una *late breaking session* sono stati discussi i nuovi approcci terapeutici incentrati sulla riduzione del LDL-C. Tra gli studi riportati c'erano lo studio ORION-2 su inclisiran nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), il nuovo agente anti-PCSK9 LIB003 e una combinazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. Inoltre, ci sono stati importanti spunti da una nuova analisi dello *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S).

Poiché attualmente non è possibile quantificare i benefici del trattamento con statine nei pazienti in prevenzione secondaria e probabile FH utilizzando una sperimentazione clinica randomizzata, l'analisi nel database del 4S ha offerto un'opportunità unica. I ricercatori hanno stratificato i dati dei 4444 pazienti con malattia coronarica accertata (CAD) in base al livello di LDL-C (inferiore o superiore a 190 mg/dL) e alla presenza di malattia coronarica prematura nel paziente e/o nei fratelli, e la combinazione di questi due elementi è stata considerata suggestiva di un "fenotipo FH". A un anno, l'abbassamento dei livelli di LDL-C nelle persone con livelli di LDL-C basali di almeno 190 mg/dL ha comportato una riduzione di circa un terzo del rischio di eventi CAD gravi, nonché una riduzione di un terzo del rischio di morte per tutte le cause. Il beneficio nei soggetti con probabile FH era maggiore, con una riduzione di oltre l'80% del rischio di morte per tutte le cause e una riduzione

di oltre il 50% negli eventi CAD. Questi risultati confermano l'importanza di trattare un LDL-C elevato in questi soggetti ad alto rischio con probabile FH.

Nello studio ORION-2 è stato testato inclisiran, uno *small interfering RNA* per PCSK9 in quattro pazienti con HoFH sul gene per il recettore LDL. Inclisiran agisce silenziando il gene che codifica per PCSK9, bloccando in tal modo la sintesi di PCSK9 e abbassando i livelli di LDL-C. L'entità dell'effetto permette di somministrare il trattamento meno frequentemente rispetto al regime di dosaggio per gli anticorpi monoclonali antiPCSK9. Il farmaco 300 mg è stato somministrato per via sottocutanea il giorno 1 e il giorno 90. Inclisiran è risultato efficace in tre di questi pazienti, con riduzione del LDL-C in media del 30%, simile ai risultati osservati nello studio TESLA con evolocumab. Il paziente che non ha risposto a inclisiran è risultato *non responder* anche a evolocumab o alirocumab. Sulla base di questi risultati, inclisiran è ora in fase di studio in un disegno randomizzato che coinvolge circa 50 pazienti con HoFH (ORION-5). Da notare, gli studi su farmaci diretti contro PCSK9 hanno mostrato che una piccola percentuale di pazienti non risponde all'inibizione di PCSK9; le stime della prevalenza sono difficili da accertare, sebbene i dati suggeriscano che può interessare dall'1% a circa il 10% dei pazienti.

Sono stati poi presentati i risultati dello studio di fase 2 per un nuovo intervento terapeutico mirato su PCSK9, LIB003. In questo agente, una molecola di adnectina (circa 11 KD) con elevata potenza nel legare PCSK9 viene fusa con albumina (66 KD). La formulazione risultante ha un'emivita prolungata di 12-15 giorni e una maggiore solubilità rispetto ai precedenti anticorpi monoclonali, consentendo di somministrare il trattamento in un vo-

lume più piccolo. Lo studio ha incluso 81 pazienti randomizzati al trattamento sottocutaneo con LIB003 150 mg, 300 mg, 350 mg o placebo ogni 4 settimane per 12 settimane. La riduzione media più consistente di LDL-C a 12 settimane (rispetto al placebo) è stata del 77,3% con LIB003 300 mg, senza ulteriori abbassamenti alla dose più alta. Il trattamento con LIB003 sembra essere ben tollerato e nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Questi risultati supportano la prosecuzione dello sviluppo di questo agente nei trial di fase 3.

Dai risultati di un'analisi di metabolomica, in cui è stato confrontato il profilo metabolico di pazienti da un ampio studio randomizzato sulle statine (PROSPER) rispetto a pazienti con l'inibizione genetica di PCSK9 da uno studio di randomizzazione mendeliana, è emerso che per un abbassamento equivalente di LDL-C, gli effetti dell'inibizione genetica di PCSK9 su 228 marcatori metabolici erano generalmente coerenti con quelli della terapia con statine. Tuttavia, per le lipoproteine a bassissima densità (VLDL), l'inibizione genetica di PCSK9 aveva effetti più deboli rispetto alla terapia con statine. I risultati rafforzano l'opinione secondo cui gli inibitori di PCSK9 sono prevalentemente LDL-lipolipemizzanti e che, a differenza delle statine, hanno un impatto limitato sulle rimanenti lipoproteine.

Infine, sono stati riportati i risultati di uno studio di fase 3 per una combinazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. L'acido bempedoico è un agente non statinico, il primo di questa classe di composti, che inibisce l'ATP-citrato liasi, un enzima attivo in una fase precedente rispetto alla 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A riduttasi, l'enzima che è inibito dalle statine. Di conseguenza, l'acido bempedoico riduce la biosintesi del colesterolo e abbassa il colesterolo LDL regolando a monte il recet-

tore LDL. Dato che l'acido bempedoico e l'ezetimibe sono agenti somministrati per via orale con meccanismi d'azione complementari, è razionale la loro combinazione. Lo studio in doppio cieco ha arruolato 301 pazienti valutabili ad alto rischio di eventi cardiovascolari che non avevano raggiunto gli obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida nonostante la terapia con statine alla massima dose tollerata. Sono stati inclusi anche i pazienti che non erano in grado di tollerare una statina. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con acido bempedoico 180 mg, ezetimibe 10 mg, associazione fissa o placebo, una volta al giorno per 12 settimane. Complessivamente, il 65% dei pazienti era in terapia con statine. Alla fine delle 12 settimane, la combinazione fissa di acido bempedoico più ezetimibe ha ridotto il LDL-C del 36,2%, effetto significativamente maggiore rispetto a ezetimibe (23,2%) o al solo acido bempedoico (17,2%). Questi risultati offrono un nuovo trattamento orale per la gestione di pazienti ad alto rischio che non sono in grado di raggiungere l'obiettivo LDL-C, in particolare quelli che non sono in grado di tollerare le statine.

Prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari: a che punto siamo?

L'ampliamento delle conoscenze su una miriade di fattori di rischio, inclusi biomarcatori, genetica e imaging, insieme al riconoscimento dell'esistenza di risorse economiche limitate per i sistemi sanitari, apre a nuove riflessioni sulla prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari.

Durante la sessione, è stato proposto un nuovo approccio per riconsiderare il quadro dei biomarcatori in base alla loro utilità. I biomarcatori potrebbero essere classificati come:

- 1) causali, con LDL-C come punto di riferimento;
- 2) biomarcatori di sistemi, come proteina C-reattiva, fibrinogeno, apolipoproteina (apo) CIII, trigliceridi non a digiuno e insulino-resistenza, che forniscono informazioni sullo stato di un sistema, ma potrebbero non essere direttamente coinvolti nell'aterogenesi;
- 3) biomarcatori della progressione della malattia, come la troponina T e I ad alta sensibilità e il peptide natriuretico di tipo NT-proB, che informano sullo stato del miocardio e, se combinati con biomarcatori classici, migliorano la capacità di prevedere la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca e la malattia vascolare periferica.

In questo contesto, è stato suggerito un nuovo paradigma per la prevenzione delle malattie cardiovascolari simile a quello usato in altre discipline, come l'oncologia e le malattie infettive, che prevede un abbassamento intensivo iniziale del LDL-C plasmatico, mirando specificamente ai giovani adulti nella prevenzione primaria per abbassare i livelli fino alla risoluzione delle lesioni aterosclerotiche, seguito da una successiva "fase di mantenimento", in cui si considerano sufficienti obiettivi lipidici meno stringenti (LDL-C <100 mg/dL). Un simile approccio ha il potenziale di limitare successivi eventi clinici di malattie cardiovascolari aterosclerotiche e conferire benefici socioeconomici. Questo approccio eviterebbe anche la necessità di una terapia farmacologica ipolipemizzante permanente nella maggior parte degli individui e minimizzerebbe le problematiche di sicurezza.

Tuttavia, ci sono altri componenti del rischio cardiovascolare che devono essere considerati. Il rischio genetico può essere attribuito sia a varianti rare con effetti di grandi dimensioni che a varianti comuni di piccolo effetto. Queste ultime hanno un

profondo impatto sul rischio a livello di popolazione e pertanto le strategie di prevenzione dovrebbero mirare a neutralizzare gli effetti di questi alleli di rischio. È stata suggerita l'incorporazione di punteggi di rischio poligenici che identifichino quegli individui con rischio equivalente a quello conferito da mutazioni monogeniche. Le informazioni genetiche aiuteranno anche a chiarire i meccanismi causali implicati nell'aterosclerosi, tra cui quelli associati allo stile di vita, che è almeno in parte geneticamente determinato.

La domanda è come integrare le informazioni provenienti da biomarcatori e dalla genetica nella stima del rischio standardizzata. L'attuale approccio per la stima del rischio globale in Europa (SCORE) richiede una revisione. Questo perché si basa su coorti storiche che non sono rappresentative delle popolazioni attuali, non stima il rischio in modo affidabile nei soggetti più giovani e non tiene adeguatamente conto della complessa interazione biologica dei fattori di rischio. È in corso una revisione dell'algoritmo, che include l'estensione del limite di età superiore a 70 anni e l'impostazione dell'intervallo di colesterolo da 4 a 7 mmol/L (valori superiori indicherebbero un'ipercolesterolemia ereditaria e quindi un rischio di per sé elevato). Dovrebbero essere incorporati anche gli studi di randomizzazione mendeliana, nonché la durata dell'esposizione, il gradiente dell'aumento del fattore di rischio e i fattori ambientali. Inoltre, è necessario tarare il calcolo per le persone più giovani. È importante considerare l'incidenza delle malattie cardiovascolari per gli approcci basati sul rischio che prevedono il ricorso ai più recenti e costosi trattamenti ipolipemizzanti. Tali terapie dovrebbero essere indirizzate al meglio verso gruppi ad alto rischio, come quelli con malattie cardiovascolari aterosclerotiche preesistenti o

ipercolesterolemia familiare. Attualmente, la stima del rischio cardiovascolare in questi gruppi ad alto rischio necessita di ulteriori perfezionamenti e convalide. Infine, è stato sottolineato il ruolo del microbioma, particolarmente rilevante nel concetto che la suscettibilità a lungo termine alle malattie ha origine nella prima infanzia. È necessaria un'ulteriore comprensione dei meccanismi molecolari che guidano i collegamenti tra il microbioma e le malattie cardiovascolari, poiché i metaboliti del microbiota hanno un valore prognostico. Molte sfide rimangono per integrare le componenti del rischio - biomarcatori, genetica, ambiente e microbioma - e sviluppare un nuovo paradigma per la prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari.

Sessione congiunta ESC/EAS: come possiamo migliorare le strategie di imaging per rilevare l'aterosclerosi?

Esperti dell'EAS e della *European Society of Cardiology* (ESC) hanno discusso insieme questa problematica, sottolineando che le strategie dovrebbero essere dirette alla prevenzione e in generale alla promozione della salute cardiovascolare, il che gioverebbe sia all'individuo sia alla società nel suo complesso. Dato che l'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica, gli approcci di imaging non invasivo volti a rilevare l'infiammazione arteriosa precoce hanno grande valore. In un recente rapporto dello studio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), la PET/MRI (*Positron Emission Tomography/magnetic resonance imaging*) con 18F-fluorodeossiglucosio (18F-FDG) è stata in grado di rilevare l'infiammazione vascolare in soggetti con aterosclerosi subclinica, con assorbimento arterioso 18F-FDG aumentato con un numero crescente di fattori di

rischio cardiovascolare. È importante sottolineare che la maggior parte di questo assorbimento è stata rilevata in segmenti arteriosi senza placca. Inoltre, gli approcci integrativi che combinano l'imaging con lo screening genomico nella prima infanzia, nonché il rilevamento di mutazioni che predispongono all'ematopoiesi clonale e che sono state associate ad un aumentato rischio di malattia coronarica e calcificazione coronarica, forniranno senza dubbio un valore aggiunto per dirigere strategie mirate. Inoltre, la promozione della salute cardiovascolare favorisce anche la funzione cognitiva a lungo termine. In definitiva, una prevenzione precoce efficace deve iniziare nell'infanzia, attraverso un cambiamento culturale e di abitudini con strategie mirate alla salute del cuore. Un esempio di tale approccio è l'*Harlem Family Study*, che prevede l'imaging non invasivo e gli approcci genetici molecolari per valutare i benefici di una strategia preventiva precoce sulla salute vascolare a lungo termine. È stato inoltre discusso se i medici debbano usare l'imaging tomografico computerizzato o semplicemente trattare gli individui a rischio intermedio o elevato di malattia cardiovascolare. A sostegno, i risultati dello studio SCOT-HEART hanno dimostrato che l'angiografia tomografica computerizzata coronarica (CTA) ha migliorato la sicurezza diagnostica nella valutazione dei pazienti con dolore toracico stabile, sebbene ciò non si sia tradotto in una riduzione delle procedure invasive a 5 anni. Mentre il valore diagnostico può essere limitato dalla natura diffusa dell'aterosclerosi, in pazienti stabili con sospetta malattia coronarica il CTA coronarico ha dimostrato di essere un mezzo accurato per guidare le decisioni per l'angiografia coronarica invasiva. Nelle osservazioni conclusive, è stato citato l'uso dell'apprendimento automatico nella TC

cardiaca, un campo in evoluzione che mira a tenere conto della natura multidimensionale della malattia clinica nei pazienti. Le future applicazioni offrono il potenziale per una maggiore accuratezza e precisione nell'affrontare l'incertezza nell'uso di procedure invasive. Nella discussione del ruolo dell'imaging dell'infiammazione nella pratica clinica, dato il coinvolgimento infiammatorio multilivello nella malattia aterosclerotica, sono state presentate evidenze a sostegno della sua sostenibilità e del valore predittivo nei pazienti con malattia cardiovascolare, sebbene sia ancora necessaria la convalida in studi prospettici su larga scala. L'uso dell'imaging dell'infiammazione può anche offrire importanti spunti sull'attività infiammatoria residua. Attualmente, la medicina clinica non tiene conto del rischio infiammatorio residuo nei pazienti con malattie cardiovascolari, che contribuisce fino a un terzo del rischio cardiovascolare residuo totale nei pazienti ad alto rischio. Nell'era della medicina personalizzata, l'imaging dell'infiammazione offre un valore aggiunto, ma presenta una serie di incertezze irrisolte relative ai costi, alla discriminazione e alla standardizzazione, nonché alla futura validazione in studi su larga scala, che aiuteranno a definire dove questi nuovi approcci di imaging possono essere applicati al meglio.

Al termine della sessione, sono state discusse questioni relative all'imaging della placca vulnerabile. Esiste indubbiamente un chiaro rationale, non solo per comprendere meglio la biologia della malattia, ma anche per tradurre queste informazioni in un miglioramento della diagnosi, della previsione del rischio e della valutazione della risposta al trattamento. L'imaging molecolare offre molteplici tecniche per identificare le caratteristiche della placca vulnerabile, incorporando le informazioni chiave relative al carico della placca, alle

caratteristiche della placca ad alto rischio e all'attività della malattia. Tuttavia, permangono notevoli sfide tecniche. Gran parte dell'attenzione si è concentrata sulle placche a rischio di rottura, trascurando l'erosione della placca, che differisce in termini di contenuto di lipidi, proteoglicani, cellule infiammatorie e coinvolgimento secondario dei neutrofilo. In definitiva, la domanda è se queste modalità di imaging hanno un ruolo nella valutazione del rischio residuo o se l'uso delle terapie attualmente disponibili abbia alzato il livello a tal punto che non è più possibile definire un beneficio incrementale.

Guardando al futuro: nuove strategie di trattamento

La sessione si è aperta con la discussione di ricerche che implicano il sistema immunitario nella rigenerazione e nella riparazione dei muscoli. I macrofagi svolgono un ruolo fondamentale in questo processo, inizialmente come mediatori dell'infiammazione, che aiutano a eliminare i detriti necrotici, e successivamente come macrofagi coinvolti nei processi di riparazione e rimodellamento dei tessuti. Approcci a livello sistemico, che coinvolgono una combinazione di epigenomica, trascrittomica e lipidomica, aiutano a definire effettori critici di questa plasticità dei macrofagi che si verifica in risposta a specifici segnali ambientali. Gli studi hanno identificato BACH1 e PPAR γ come fattori chiave di trascrizione coinvolti in questo *switch* fenotipico mediato tramite signalling lipidico che controlla l'espressione di effettori finali come HOX1 (via BACH1) e GFD3 (via PPAR γ). La lipidomica ha anche identificato la resolvina D2 come elemento critico nella promozione del processo di riparazione muscolare. Nel loro insieme, questi risultati implicano cellule immunitarie inna-

te con firme dei mediatori lipidici dinamici nel processo di riparazione muscolare. Gli effettori chiave di questa regolazione metabolica possono costituire un potenziale bersaglio terapeutico non solo nei disturbi della rigenerazione muscolare, ma anche nel diabete, quest'ultimo probabilmente attraverso il coinvolgimento di PPAR γ .

Oltre al ruolo del sistema immunitario innato nell'aterosclerosi, mediato dalle interazioni con le LDL nella parete del vaso, è sempre più riconosciuto che il sistema immunitario è anche coinvolto nello sviluppo, nella composizione e nella funzione cardiaca. I monociti/macrofagi svolgono un ruolo nel periodo successivo all'infarto del miocardio (IM), controllando l'infiammazione e promuovendo la ricostituzione di cardiomiociti. Nel processo di riparazione, i progenitori ematopoietici vengono mobilitati dal midollo osseo alla milza, determinando lo sviluppo di monociti e neutrofilo, che vengono quindi rapidamente trasportati nel sito colpito. Le evidenze più recenti mostrano che i macrofagi cardiaci possono modulare i monociti nel cuore e facilitare la conduzione nel nodo atrioventricolare. Al contrario, i macrofagi privi di connexina 43, una proteina di giunzione gap, promuovono il blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado. Inoltre, dati non pubblicati suggeriscono che i macrofagi cardiaci possono avere effetti extracardiaci, con studi che dimostrano un effetto protettivo nel polmone, che potrebbe coinvolgere il tessuto o i macrofagi alveolari residenti. Pertanto, i macrofagi possono avere un ruolo centrale nell'omeostasi cardiaca e nel mantenimento del ritmo sinusale. Comprendere il crosstalk tra i diversi mediatori di queste risposte può offrire nuove opportunità terapeutiche.

Con l'avvento degli inibitori di PCSK9, ora è possibile raggiungere livelli molto bassi di LDL-C, il che implica la necessità

di esplorare nuovi target terapeutici, tra cui le lipoproteine contenenti l'apolipoproteina-B. Gli studi di randomizzazione Mendeliana hanno validato tre potenziali target: apo-CIII per lipoproteine ricche in trigliceridi, apo(a) contenuta nella lipoproteina(a) e *angiopoietin like protein 3* (ANGPTL3). Dati recenti hanno dimostrato che il beneficio clinico derivante dalla riduzione delle lipoproteine contenenti apoB è direttamente correlato alla riduzione assoluta di apoB. Tuttavia, sembra esserci una discordanza tra l'entità della riduzione dei trigliceridi osservata negli studi clinici (che va dal 15% al 80%, a seconda del farmaco) e quella osservata per apoB (5-10%). Un'eccezione a ciò è rappresentata dai primi studi clinici mirati su ANGPTL3, in cui è stata osservata una riduzione comparabile ed estesa di apoB e trigliceridi con l'anticorpo monoclonale anti-ANGPTL3 evinacumab in uno studio pilota su pazienti con HoFH. Il meccanismo di questo effetto merita ulteriori indagini, ma sembra comportare un abbassamento sia dei trigliceridi che del colesterolo. In un contesto di risorse sanitarie limitate, diventerà sempre più importante indirizzare questi trattamenti costosi ai pazienti a più alto rischio cardiovascolare assoluto, che probabilmente trarranno maggiori benefici. Ai medici sarà richiesto di ottimizzare il processo decisionale clinico, integrando le informazioni provenienti da biomarcatori, genetica e imaging. In definitiva, l'implementazione richiederà la combinazione di omiche e apprendimento automatico, per indirizzare in modo conveniente l'uso di terapie altamente efficaci ma costose nella medicina cardiovascolare.

Inibizione dell'infiammazione e aterosclerosi

Il ruolo dell'infiammazione sistemica come marker o mediatore dell'aterotrom-

bosi ha suscitato molta discussione in passato. Lo studio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) ha gettato luce in questo dibattito. Nei pazienti gestiti con la migliore terapia *evidence-based*, e con livelli molto bassi di LDL-C al basale, il trattamento con canakinumab, un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina-1 β (IL-1 β) ha determinato una profonda riduzione dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (del 37 e del 41% con le due dosi più alte, 150 mg e 300 mg), e questo è stato associato a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. È importante sottolineare che questo vantaggio era indipendente da qualsiasi cambiamento nei livelli plasmatici di LDL-C. Le analisi secondarie hanno mostrato che i pazienti che hanno raggiunto livelli più bassi di hs-CRP o IL-6 in seguito alla terapia con canakinumab hanno ottenuto un maggiore beneficio cardiovascolare, anche in termini di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. CANTOS è stato davvero uno studio *proof-of-concept*, e ha cambiato irrevocabilmente il pensiero sul rischio infiammatorio. Ha costituito un punto di svolta nel definire il ruolo centrale dell'infiammazione nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche e nel promuovere un approccio di medicina di precisione alla terapia. Osservazioni precedenti avevano anche indicato che l'infiammazione cronica svolge un ruolo chiave nello sviluppo del cancro e delle metastasi. Anche qui, CANTOS ha fornito evidenze a supporto della possibilità di agire sull'infiammazione per ottenere benefici in ambito tumorale, riducendo il rischio di carcinoma polmonare totale del 67% e di carcinoma polmonare fatale del 77%. Più recentemente l'ematopoiesi clonale è stata proposta come un percorso condiviso a supporto dello sviluppo sia dell'aterosclerosi che del cancro. Studi preclinici hanno

indicato che anche i topi con una mutazione del gene che codifica per l'enzima modificatore epigenetico *TET2*, criticamente coinvolto nell'ematopoiesi clonale, mostrano un'aterosclerosi accelerata. Dal punto di vista clinico, i risultati di CANTOS si adattano al concetto di medicina personalizzata. La categorizzazione del rischio cardiovascolare residuo in base all'infiammazione o al colesterolo aiuterà a ottimizzare il trattamento. Il rischio infiammatorio residuo è comune, come mostrato dai dati dello studio IMPROVE-IT con ezetimibe e simvastatina e SPIRE 1 e 2 con bococizumab, in cui almeno un terzo dei pazienti presenta rischio residuo. Il riconoscimento dell'entità di questo problema sta portando a una serie di nuovi approcci rivolti al rischio infiammatorio residuo; tuttavia, una strategia più completa potrebbe essere quella di combinare un inibitore di PCSK9 con un agente antinfiammatorio.

Lipoproteina(a)

Come nel congresso dell'anno scorso a Lisbona, si è parlato dell'entità della riduzione della lipoproteina(a) [Lp(a)] richiesta per ridurre il rischio cardiovascolare negli studi clinici, in un contesto di buon controllo del LDL-C. Un'analisi della biobanca britannica, su 375.000 persone con Lp(a) misurata usando un singolo test insensibile alle isoforme, ha mostrato che una riduzione dei livelli di Lp(a) a 160-180 nmol/L, corrispondente a circa 86 mg/dL, fornirebbe lo stesso effetto sul rischio *lifetime* di eventi cardiovascolari maggiori della riduzione di 1 mmol/L dei livelli di LDL-C. È importante sottolineare che questa entità di riduzione era la stessa tra uomini e donne. Inoltre, Lp(a) non sembra avere un effetto protrombotico clinicamente significativo nella maggior parte delle persone, come mostrato in

soggetti con e senza una variante del gene che codifica per la subunità alfa 3-guanilato ciclastasi solubile (*GUCY1A3*) e in quelli con e senza varianti genetiche nei geni del fattore II (protrombina) e del fattore 5. Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno concluso che la concomitante terapia antiplastrinica non dovrebbe avere alcun effetto sulla quantità di Lp(a) che deve essere ridotta per ottenere benefici clinicamente significativi.

Alcuni dati dagli studi di Copenaghen mostrano che un'elevata Lp(a) era associata al rischio di ictus ischemico sia da evidenze osservazionali che genetiche. Nelle prime, un livello di Lp(a) più alto di 50 mg/dL (105 nmol/L) era associato con un aumento di circa il 20% del rischio di ictus ischemico, di entità simile a quanto riportato nell'analisi sui dati genetici. Un altro studio che ha coinvolto 2813 bambini in un follow-up fino a 30 anni ha suggerito che i livelli di Lp(a) fluttuano in modo sostanziale nel tempo, e quindi potrebbe essere necessario misurare la Lp(a) più di una volta durante lo screening per la stima del rischio. Circa la questione se trattare o meno livelli elevati di Lp(a), nonostante siano stati sollevati problemi relativi all'inferenza statistica nelle analisi post hoc degli studi clinici, c'era un generale accordo sul fatto che la totalità delle prove supporta il ruolo di Lp(a) elevata come fattore di rischio cardiovascolare, sottolineando l'importanza dello screening. Con l'avvento di nuove terapie specificamente rivolte a Lp(a), è fondamentale la progettazione di studi volti a testare se abbassare i livelli di Lp(a) riduca gli eventi cardiovascolari. In particolare, è essenziale che questi studi arruolino pazienti con livelli di Lp(a) sufficientemente elevati da consentire una riduzione clinicamente significativa della lipoproteina.