

**PUNTO DI VISTA**

# **DOPO LP(a)HORIZON: RIPENSARE IL RISCHIO ASSOCIATO ALLA LIPOPROTEINA(A) E GUARDARE OLTRE L'ATEROSCLEROSI**

## **After Lp(a)HORIZON: Rethinking the Risk Associated with Lipoprotein(a) and Looking Beyond Atherosclerosis**

**ALBERICO L. CATAPANO**

*Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milan;  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Italia*

### **Un risultato negativo che richiede una lettura biologica, non semplicistica**

I risultati preliminari dello studio Lp(a)HORIZON impongono una riflessione critica sul ruolo della lipoproteina(a) [Lp(a)] nella malattia cardiovascolare e, soprattutto, sulle condizioni nelle quali la sua riduzione può tradursi in un beneficio clinico. Secondo la comunicazione topline del 4 settembre 2026, pelacarsen ha ridotto significativamente le concentrazioni di Lp(a), ma lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica urgente in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e Lp(a) elevata (1).

In attesa della presentazione completa dei risultati, il dato deve essere interpretato con

prudenza. Un risultato neutro di un singolo intervento farmacologico non equivale necessariamente alla confutazione del ruolo causale di Lp(a). Può invece indicare che la relazione tra biomcatore, contesto metabolico, durata dell'esposizione, momento dell'intervento e beneficio terapeutico è più complessa di quanto ipotizzato. Saranno essenziali l'hazard ratio con il relativo intervallo di confidenza, l'entità assoluta e relativa della riduzione di Lp(a), la separazione temporale delle curve, l'aderenza e le analisi prespecificate per Lp(a), LDL-C e apolipoproteina B.

### **Lp(a) e LDL-C: indipendenza biologica, rischio integrato**

Lp(a) è costituita da una particella simile alle LDL, contenente apolipoproteina B-100, le-

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Alberico L. Catapano  
alberico.catapano@unimi.it

gata covalentemente all'apolipoproteina(a). Condivide con le LDL la capacità di attraversare la parete arteriosa e contribuire alla deposizione lipidica, ma possiede caratteristiche peculiari legate soprattutto al trasporto di fosfolipidi ossidati e alle conseguenti attività proinfiammatorie, procalcifiche e potenzialmente protrombotiche.

Le evidenze disponibili non consentono di affermare in modo assoluto che valori elevati di LDL-C siano necessari affinché Lp(a) diventi un importante fattore di rischio. Studi epidemiologici recenti sostengono piuttosto che Lp(a) e LDL-C conferiscano rischi indipendenti e additivi, anche durante trattamento con statine (2). È tuttavia plausibile che l'entità assoluta del rischio attribuibile a Lp(a) dipenda dal carico globale e cumulativo di lipoproteine contenenti apoB. Un'elevata concentrazione di LDL può favorire l'avvio e la progressione della lesione, creando un ambiente nel quale gli effetti di Lp(a) acquistano maggiore rilevanza clinica. Una riduzione precoce e sostenuta dell'LDL-C diminuisce invece il substrato aterogeno complessivo e può attenuare il rischio assoluto sul quale Lp(a) si innesta, senza necessariamente abolirlo (3).

### **Dall'ingresso delle LDL nell'intima al danno endoteliale e all'inizio dell'aterosclerosi**

Le evidenze sperimentali indicano che il passaggio delle LDL attraverso un endotelio inizialmente ancora strutturalmente integro precede la formazione della lesione aterosclerotica. In modelli murini, il recettore endoteliale scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) e la proteina DOCK4 promuovono la transcytosis delle LDL verso l'intima. La delezione endotelio-specifica di SR-B1 o DOCK4 riduce l'ingresso e l'accumulo arterioso di LDL e limita lo sviluppo dell'aterosclerosi, fornendo una dimostrazione funzionale del fatto che il trasporto endoteliale delle LDL contribuisce alle fasi ini-

ziali della malattia (4). Dati sperimentali più recenti indicano inoltre ALK1 come ulteriore mediatore della transcytosis delle LDL: la sua neutralizzazione genetica o farmacologica riduce il trasporto endoteliale di LDL e l'accumulo lipidico arterioso (5).

Dopo l'ingresso nell'intima, una quota delle particelle contenenti apoB viene trattenuta attraverso l'interazione con i proteoglicani della matrice extracellulare. Secondo il modello "response-to-retention", questa ritenzione subendoteliale costituisce un evento iniziale e necessario dell'aterogenesi (6). Le LDL trattenute vanno incontro ad aggregazione e modificazioni ossidative o enzimatiche. I lipidi modificati attivano le cellule endoteliali, riducono la biodisponibilità dell'ossido nitrico, aumentano lo stress ossidativo e inducono l'espressione di molecole di adesione, tra cui VCAM-1 e ICAM-1. Ne conseguono adesione e migrazione dei monociti, differenziazione macrofagica, captazione delle lipoproteine modificate e formazione delle cellule schiumose e della stria lipidica.

Questa sequenza suggerisce una distinzione importante: l'LDL non deve necessariamente produrre prima una lesione macroscopica dell'endotelio per entrare nella parete; il suo trasporto e la successiva ritenzione possono verificarsi precocemente e contribuire essi stessi alla disfunzione endoteliale. Il "danno endoteliale" va quindi inteso soprattutto come alterazione funzionale – perdita delle proprietà vasodilatatrici, antinfiammatorie e antitrombotiche – che amplifica ulteriormente il reclutamento cellulare e la deposizione lipidica.

### **Ipotesi: livelli molto bassi di LDL-C riducono il terreno sul quale agisce Lp(a)**

Lp(a) è essa stessa una particella contenente apoB e può attraversare e rimanere intrappolata nella parete arteriosa. Rispetto alle LDL, veicola inoltre apolipoproteina(a) e un carico particolarmente elevato di fosfolipidi ossidati, capaci di potenziare infiammazione, attivazione endote-

liale e calcificazione. È quindi plausibile che Lp(a) agisca come fattore indipendente, ma che la rilevanza clinica dei suoi effetti sia maggiore quando trova una parete già esposta a un elevato flusso cumulativo di LDL e a processi di ritenzione, ossidazione e infiammazione.

Su queste basi può essere formulata l'ipotesi che concentrazioni di LDL-C molto basse, riducano in modo importante il rischio assoluto conferito da Lp(a). Il meccanismo non consisterebbe nella riduzione diretta di Lp(a), ma nella diminuzione del numero complessivo di particelle apoB che entrano e vengono trattene nell'intima, nella minore produzione di LDL modificate, nella preservazione della funzione endoteliale e nella riduzione del substrato infiammatorio necessario alla crescita della placca. In tale contesto, la componente di rischio specificamente attribuibile a Lp(a) potrebbe diventare quantitativamente più piccola e più difficile da modificare o dimostrare in un trial di prevenzione secondaria.

A sostegno epidemiologico, un'analisi condotta in EPIC-Norfolk e nella Copenhagen City Heart Study ha osservato che, in prevenzione primaria, l'associazione tra Lp(a) elevata ed eventi cardiovascolari risultava attenuata quando l'LDL-C corretto per il colesterolo contenuto in Lp(a) era inferiore a 2,5 mmol/L, circa 97 mg/dL (7). Non è stata però dimostrata un'interazione statistica significativa tra LDL-C e Lp(a). Il problema resta il valore assoluto del rischio conferito da Lp(a). Questi dati non provano quindi che basse LDL annullino il rischio di Lp(a), ma sono coerenti con una marcata riduzione del rischio assoluto quando viene eliminata gran parte del carico aterogeno concorrente (*Figura 1*).

### Cosa può aver condizionato Lp(a) HORIZON

La popolazione di HORIZON presentava malattia cardiovascolare stabilita, Lp(a) di al-

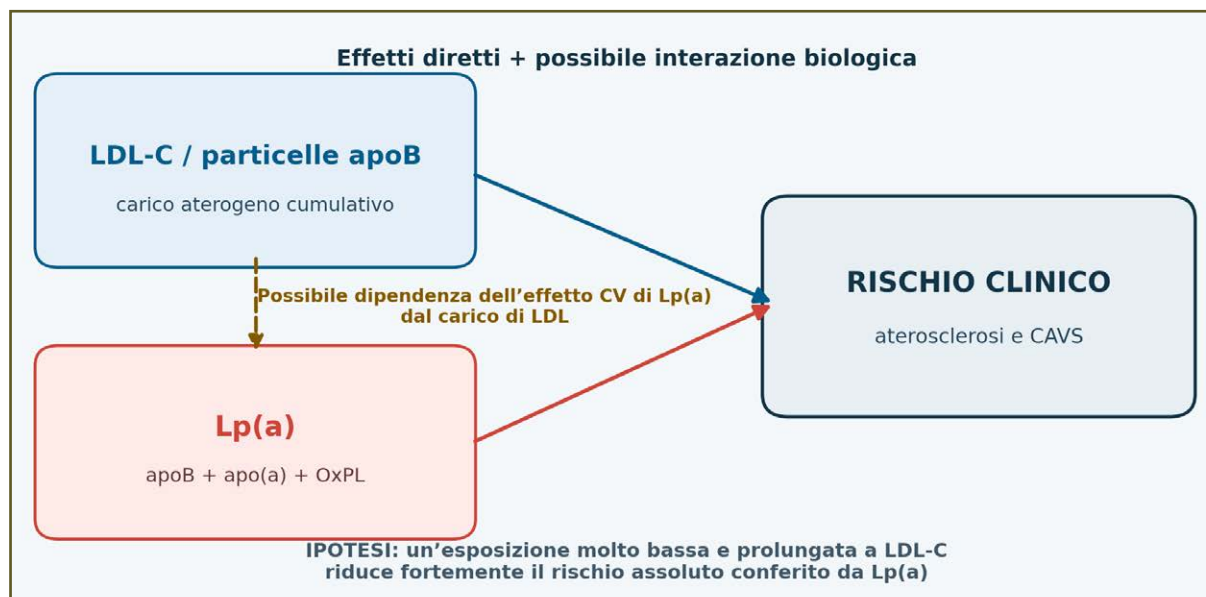


**Figura 1** - Modello concettuale del rapporto tra Lp(a), LDL-C/particelle apoB e rischio clinico. La freccia tratteggiata da LDL-C verso Lp(a) indica la possibile dipendenza dell'entità dell'effetto cardiovascolare attribuibile a Lp(a) dal carico concomitante e cumulativo di LDL. Lo schema rappresenta un'ipotesi biologica da verificare e non implica che LDL-C elevato sia un prerequisito assoluto per l'azione di Lp(a).

meno 70 mg/dL e un LDL-C mediano basale di 65,7 mg/dL (8). Il controllo intensivo dell'LDL-C può avere ridotto in modo sostanziale il flusso di particelle LDL verso la parete, la ritenzione lipidica e il tasso residuo di eventi ancora modificabili attraverso la sola riduzione di Lp(a), diminuendo la dimensione dell'effetto clinico osservabile. Altre spiegazioni comprendono una riduzione di Lp(a) insufficiente in termini assoluti, una durata non adeguata rispetto al carico aterosclerotico accumulato, l'intervento in una fase troppo avanzata della malattia o differenze tra le proprietà biologiche della particella e la concentrazione misurata.

Per questa ragione, le analisi complete dovrebbero valutare l'effetto del trattamento secondo LDL-C e apoB basali e on-treatment, concentrazione iniziale e riduzione assoluta di Lp(a), precedenti eventi, diabete, funzione renale, infiammazione e fenotipo vascolare. Eventuali risultati nei sottogruppi dovranno comunque essere considerati esplorativi se l'interazione non era prespecificata o non risulterà statisticamente robusta.

### Studi clinici di outcome e sulla stenosi aortica

La *tabella 1* riassume gli studi che possono chiarire se una riduzione più profonda e duratura di Lp(a), popolazioni differenti o endpoint valvolari producano risultati diversi. Per gli studi ancora in corso i valori medi o mediani basali non sono disponibili; le soglie di inclusione non devono essere confuse con le caratteristiche effettive della popolazione arruolata.

### La stenosi aortica calcifica come fenotipo prioritario

La stenosi aortica calcifica rappresenta il secondo grande fenotipo clinico associato a Lp(a). Studi genomici e di randomizzazione mendeliana collegano le varianti di LPA, le concentrazioni di Lp(a) e i fosfolipidi ossidati alla calcificazione valvolare e allo sviluppo di stenosi clinicamente significativa. Lp(a) può trasportare fosfolipidi ossidati e autotaxina nel tessuto valvolare, favorendo infiammazione, segnalazione mediata da lisofosfatidilcolina e acido li-

**Tabella 1** - Principali studi clinici dedicati alla riduzione di Lp(a) (9). Dati aggiornati al 5 settembre 2026. “Non pubblicato” indica che il valore basale della popolazione randomizzata non è disponibile nelle fonti pubbliche consultate; è riportata separatamente la soglia di inclusione.

| Studio/Intervento                                        | Popolazione e stato                                                     | Lp(a): basale o soglia                                                                                  | LDL-C basale          | Endpoint principale                                                 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Lp(a)HORIZON<br>Pelacarsen, ASO<br>NCT04023552           | 8.323 con CVD stabilita;<br>fase 3; topline negativa                    | Soglia $\geq 70$ mg/dL<br>( $\approx 149$ nmol/L);<br>distribuzione basale<br>completa<br>da pubblicare | Mediana<br>65,7 mg/dL | MACE a 4 componenti                                                 |
| OCEAN(a)-Outcomes<br>Olpasiran, siRNA<br>NCT05581303     | 7.297 con ASCVD;<br>fase 3; in corso                                    | Soglia $\geq 200$ nmol/L;<br>valore basale<br>non pubblicato                                            | Non<br>pubblicato     | Morte coronarica,<br>IM o rivascolarizzazione<br>coronarica urgente |
| ACCLAIM-Lp(a)<br>Lepodisiran, siRNA<br>NCT06292013       | ASCVD o alto rischio<br>di primo evento;<br>fase 3; in corso            | Soglia $\geq 175$ nmol/L;<br>valore basale<br>non pubblicato                                            | Non<br>pubblicato     | MACE                                                                |
| Lp(a)FRONTIERS<br>CAVS<br>Pelacarsen, ASO<br>NCT05646381 | $\approx 502$ con stenosi<br>aortica calcifica;<br>fase 2; reclutamento | Soglia $\geq 175$ nmol/L;<br>valore basale<br>non pubblicato                                            | Non<br>pubblicato     | Progressione CAVS:<br>ecocardiografia e calcio<br>valvolare alla TC |

sofosfatidico, differenziazione osteogenica delle cellule interstiziali e deposizione di calcio.

Una meta-analisi di cinque coorti longitudinali, comprendente 710 pazienti con stenosi aortica, ha mostrato nel tertile superiore di Lp(a), rispetto al tertile inferiore, una progressione più rapida del 41% della velocità di picco transvalvolare e del 57% del gradiente medio; non è stata invece documentata una differenza significativa nella progressione dell'area valvolare (10). Queste associazioni non provano che la riduzione farmacologica di Lp(a) rallenti la malattia, ma forniscono un razionale diretto per Lp(a)FRONTIERS CAVS (*Figura 2*).

Sul piano clinico, un valore marcatamente elevato di Lp(a) dovrebbe quindi richiamare attenzione non soltanto sul rischio aterosclerotico, ma anche sul fenotipo valvolare. In presenza di soffio sistolico, dispnea, sincope, angina o altri elementi suggestivi, è indicata la valutazione ecocardiografica secondo la pratica clinica. Nei pazienti con stenosi già diagnosticata, velocità di picco e gradiente medio sono misure particolarmente riproducibili per il follow-up; la TC con quantificazione del calcio valvolare può integrare la valutazione nei casi appropriati.

Non vi sono tuttavia dati sufficienti per proporre uno screening ecocardiografico indiscriminato di tutti i soggetti con Lp(a) elevata.

## Conclusioni

Lp(a)HORIZON non chiude la questione Lp(a), ma ne modifica i termini. Il risultato topline non autorizza a ignorare l'ampia evidenza genetica ed epidemiologica, né a considerare automaticamente la riduzione di un biomarcatore equivalente a una riduzione degli eventi. L'impatto clinico di Lp(a) deve essere interpretato nel contesto del carico totale di particelle apoB, della durata dell'esposizione, della fase della malattia e del fenotipo considerato.

Un LDL-C elevato, ma può creare e alimentare il terreno biologico sul quale Lp(a) esprime la propria componente aterogena, infiammatoria e, forse, procalcifica. L'ipotesi proposta è che livelli bassi di LDL-C, riducano in modo importante il rischio assoluto conferito da Lp(a), pur senza necessariamente annullarlo. La riduzione intensiva dell'LDL-C rimane quindi essenziale nei soggetti con Lp(a) elevata, pur non costituendo una terapia specifica per Lp(a).

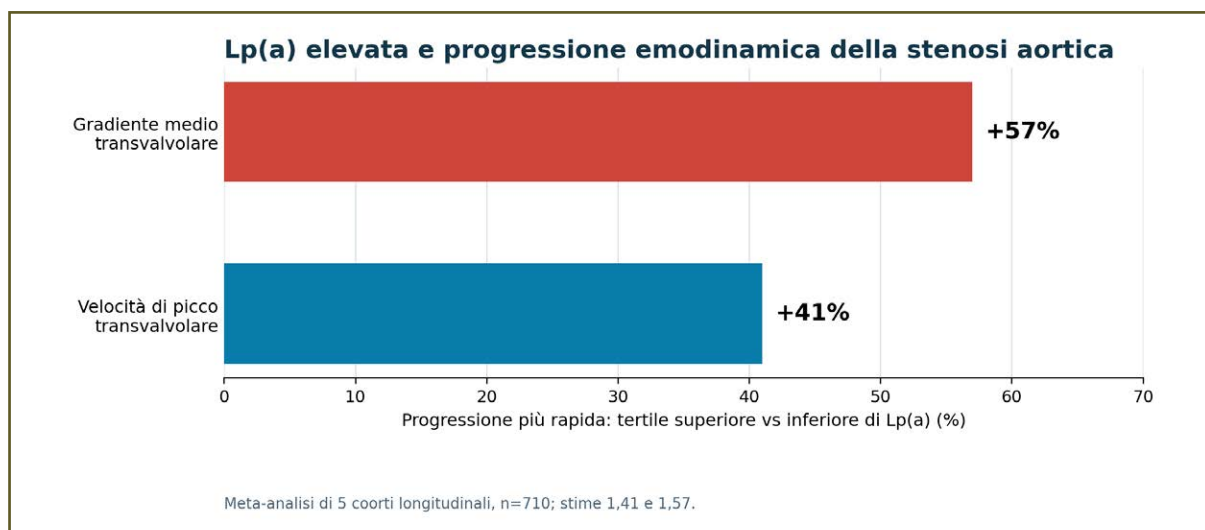


**Figura 2** - Progressione emodinamica della stenosi aortica nei pazienti appartenenti al tertile superiore rispetto al tertile inferiore di Lp(a). Elaborazione originale dei risultati di Arsenault et al. (5).

Parallelamente, la stenosi aortica calcifica merita di assumere maggiore rilievo nella ricerca: un intervento iniziato prima che la calcificazione diventi autosufficiente, con endpoint anatomici ed emodinamici e un follow-up adeguato, potrebbe fornire una risposta differente da quella ottenuta sugli eventi aterotrombotici tardivi.

## Bibliografia

1. Novartis. Lp(a)HORIZON Phase III topline results. Comunicato del 4 settembre 2026.
2. Bhatia HS, et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol for Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2025. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556.
3. Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3925-3946.
4. Huang L, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature*. 2019; 569: 565-569. doi:10.1038/s41586-019-1140-4.
5. Lee S, et al. Genetic or therapeutic neutralization of ALK1 reduces LDL transcytosis and atherosclerosis. *Nat Cardiovasc Res*. 2023. doi:10.1038/s44161-023-00266-2.
6. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis. *Circulation*. 2007; 116: 1832-1844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890.
7. Verbeek R, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low LDL cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2589-2596. doi:10.1093/eurheartj/ehy334.
8. Cho L, et al. Design and rationale of the Lp(a)HORIZON trial. *Am Heart J*. 2025. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019.
9. ClinicalTrials.gov: NCT05581303, NCT06292013 e NCT05646381; schede consultate il 5 settembre 2026.
10. Arsenault BJ, et al. Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol*. 2024. doi:10.1001/jamacardio.2024.1882.