

# NUOVI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI: RECENTI EVIDENZE E NUOVE APPLICAZIONI CLINICHE

## New lipid lowering therapies: recent evidence and new clinical application

Alice Bresolin, Camilla Portinari, Marco Allegra, Paola Tosin, Sabina Zambon, Alberto Zambon

Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

### Keywords

Inclisiran  
Volanesorsen  
Evinacumab  
Pelacarsen  
Olpasiran

### Abstract

Despite guideline-recommended treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk, including antihypertensive, high-intensity statin, and antiplatelet therapy, high-risk patients, especially those with established ASCVD and patients with type 2 diabetes, continue to experience cardiovascular events.

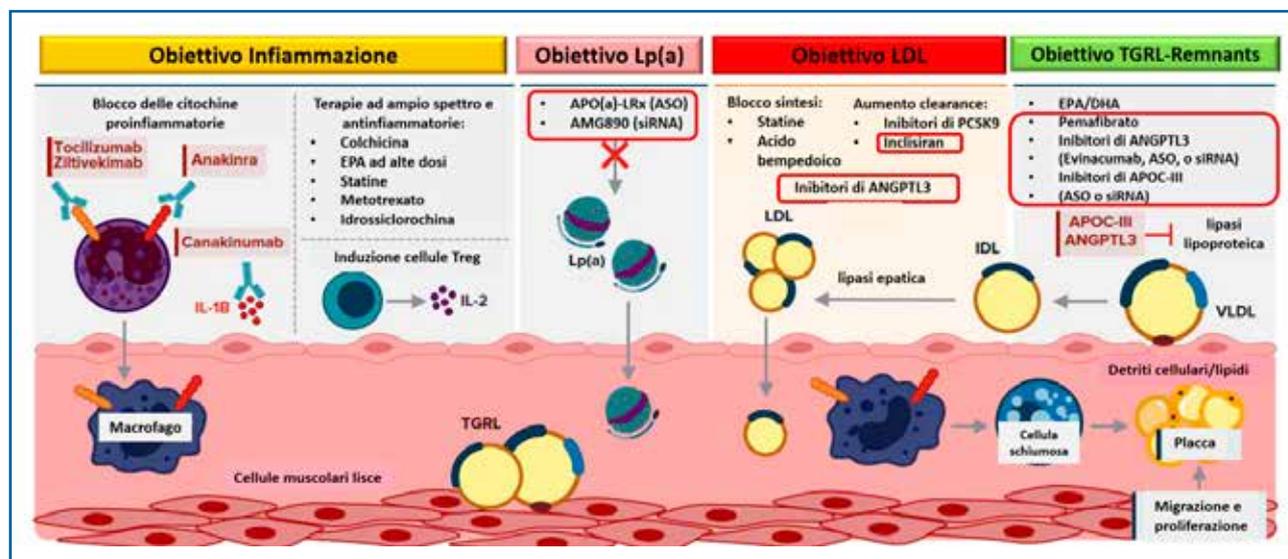
Robust evidence from epidemiological and genetic studies, as well as randomized clinical trials, suggest that triglyceride-rich very-low-density lipoprotein and their remnants, lipoprotein(a), and inflammation are causally related to risk of ASCVD even in individuals already treated with statin therapy. Although statins remain the mainstay of guideline recommended lipid-lowering strategies, new and effective lipid lowering therapies are, or will be soon, available to lower risk of ASCVD events. Inclisiran is a small interfering RNA molecule that works by reducing the plasma levels of PCSK9 as well the LDL cholesterol. Pemaflibrate is selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator which has been shown to produce a robust reduction of triglycerides, remnant cholesterol and apoprotein CIII levels. Volanesorsen is an antisense inhibitor of apoprotein CIII production therefore able to reduce triglycerides and it is recommended for patients with severe hypertriglyceridemia at high risk of pancreatitis. Evinacumab is a human mAb against angiotensin-like protein 3 very effective in reducing LDL cholesterol in severe forms of genetic hypercholesterolemia. Pelacarsen is an antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a) mRNA, while olpasiran is a small interfering RNA against apolipoprotein(a), both shown to be very effective in reducing lipoprotein(a) levels.

These emerging therapeutic strategies will likely translate into a significant clinical benefit for patients at significant residual ASCVD risk, despite apparently acceptable response to the current standard of care.

## Introduzione

**Secondo l'OMS, l'impatto delle malattie cardiovascolari è enorme essendo responsabili di circa il 30% dei decessi nel mondo. I notevoli progressi compiuti negli ultimi anni dagli studi di tali malattie hanno suggerito diversi possibili target terapeutici, che sono stati oggetto di ricerca nel tentativo di portare sul mercato nuovi farmaci efficaci e sicuri.**

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) continua a rappresentare una sfida sanitaria globale. Nonostante il trattamento raccomandato dalle linee guida per prevenire la ASCVD, comprese la terapia antipertensiva, le statine ad alta intensità e la terapia antiaggregante, i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in particolare coloro già affetti da ASCVD e i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), continuano a manifestare eventi cardiovascolari [1]. Evidenze sempre maggiori da studi epidemiologici, genetici e trial clinici randomizzati suggeriscono che, in pazienti già trattati con statine, le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL), i loro *remnant*, la lipoproteina(a) [Lp(a)] e l'infiammazione siano implicati nell'aumentare il rischio di ASCVD (**Figura 1**). Negli ultimi anni la ricerca sui lipidi e sull'aterosclerosi ha avuto sviluppi significativi, e in particolare diversi farmaci ipolipemizzanti devono la loro scoperta, almeno in parte, alle evidenze provenienti da studi su polimorfismi genetici nell'uomo [2]. Nonostante le statine rimangano il pilastro della terapia ipolipemizzante raccomandata dalle linee guida, nuovi ed effi-



**Figura 1** Strategie attuali ed emergenti per ridurre il rischio cardiovascolare.

Lp(a): Lipoproteina(a); TGRL: Lipoproteine Ricche in Trigliceridi; IL: Interleuchina; ANGPTL3: Angiopietin-like 3; EPA: Estere Etilico dell'Acido Eicosapentaenoico; ASO: Oligonucleotide Antisense; siRNA: Small Interfering RNA; APOC-III: Apoproteina C-III. Modificata da Hussain A, Ballantyne CM. *Annu Rev Med.* 2021; 72: 43.

caci farmaci ipolipemizzanti sono o saranno presto disponibili, riducendo il rischio di eventi ASCVD attraverso l'abbassamento dei livelli di particelle aterosclerotiche che contengono l'apolipoproteina B (apo B), come le lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL), ma anche la Lp(a), le lipoproteine a densità molto bassa (*very low-density lipoprotein*, VLDL e i loro remnant (**Figura 1**). Queste nuove strategie terapeutiche aiuteranno ad ottenere un significativo beneficio clinico in pazienti con dislipidemie severe resistenti ai trattamenti già disponibili, in coloro che hanno manifestato intolleranza o effetti avversi severi con le terapie esistenti e soprattutto in pazienti con un significativo rischio residuo di malattia aterosclerotica nonostante una buona risposta ai trattamenti standard. Affronteremo brevemente i meccanismi, gli effetti sul profilo lipidico e i profili di sicurezza di alcuni dei più promettenti farmaci ipolipemizzanti che sono entrati da poco o che saranno presto disponibili nella nostra pratica clinica quotidiana.

## Inclisiran

***Inclisiran, un siRNA, (small-interfering RNA) first-in-class in grado di inibire la produzione di PCSK9, somministrato due volte l'anno, ha mostrato una riduzione efficace e prolungata del colesterolo LDL.***

La prevenzione primaria e secondaria della malattia aterosclerotica è basata sul raggiungimento degli obiettivi raccomandati dalle linee guida per i principali fattori di rischio cardiovascolare [3]. Il colesterolo LDL (C-LDL) è direttamente implicato come fattore causale nella ASCVD e le evidenze suggeriscono che i trattamenti farmacologici in grado di diminuire il C-LDL sono i più efficaci nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare. Le statine e l'ezetimibe rappresentano la prima scelta farmacologica per ridurre gli eventi cardiovascolari. La recente scoperta della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) come uno dei principali regolatori del catabolismo del recettore delle LDL [4, 5] ha spinto verso lo sviluppo di nuovi farmaci che, agendo su questa proteina, aumentano la disponibilità di recettori LDL sulla superficie dell'epatocita, riducendo pertanto i livelli plasmatici di colesterolo delle LDL. L'inibizione di PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali è, ad oggi, una strategia farmacologica affermata come hanno dimostrato studi di sicurezza, efficacia e trial clinici su endpoint clinici cardiovascolari [5]. Evolocumab e alirocumab sono stati approvati dalle autorità regolatorie e sono oggi utilizzati nella pratica clinica quotidiana anche in Italia. Gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 inibiscono la proteina PCSK9 in circolo, senza interferire con i suoi meccanismi di espressione e trascrizione genica [6].

Lo sviluppo farmacologico di inclisiran rappresenta un nuovo e promettente approccio in grado di regolare, a livello di RNA messaggero (mRNA), la produzione di PCSK9 nel fegato. Inclisiran rientra nella classe delle piccole molecole che interferiscono con dell'RNA (*small interfering RNA molecules*, siRNA), di sintesi chimica che agiscono con un meccanismo d'azione specifico che, interagendo con la molecola di mRNA di PCSK9, in funzione di sequenze nucleotidiche complementari, producono la degradazione dell'mRNA di PCSK9 una volta trascritto impedendone quindi la traduzione e in ultima istanza la sintesi della proteina. Le principali caratteristiche di inclisiran sono l'emivita -inclisiran è un siRNA a lunga durata d'azione - e la specificità per il fegato, ottenuta grazie al legame con specifiche molecole di carboidrati (N-acetilgalattosammina trivalente) che si legano ai recettori dell'asialoglicoproteina presenti in abbondanza sugli epatociti [7-9]. Nel 2021 inclisiran è stato approvato in Europa come terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) o con dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, in associazione a statina o a statina in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti (es. ezetimibe), quando queste terapie da sole non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o in cui le statine sono controindicate. La dose di inclisiran è di 300 mg sottocute, da ripetere dopo 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi.

Lo sviluppo clinico di inclisiran è stato condotto mediante il programma Orion/Victorion [10, 11]. Sono stati completati Orion 1 e 2 (studi di fase II) e Orion 8, 9, 10 e 11 (studi di fase III) [12]. In questi studi è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di inclisiran in diverse categorie di pazienti con ASCVD o a rischio equivalente di ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 1 e Orion 11); con ipercolesterolemia familiare omozigote (*homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) (Orion 2); con ipercolesterolemia familiare eterozigote (*heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) (Orion 9); con ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 10). Inclisiran è stato somministrato in singola o multiple dosi sottocute (Orion 1) o alla singola dose di 300 mg sottocute ai giorni 1 e 90 e poi a 6 mesi (Orion 2, 9, 10 e 11). In 1500 pazienti con ASCVD o a rischio equivalente di ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 1, Orion 10 e Orion 11). Inclisiran, somministrato alla dose di 300 mg sottocute ogni 6 mesi per 18 mesi consecutivi, ha ridotto i livelli di C-LDL di circa il 50%, con una riduzione dei livelli plasmatici di PCSK9 di circa l'80%. La sicurezza e la tollerabilità del farmaco sono risultate buone. Inclisiran è stato studiato in due gruppi di pazienti che usualmente rappresentano una sfida terapeutica alla luce dei livelli basali molto elevati di C-LDL, ovvero pazienti con HoFH e HeFH. Nello studio pilota Orion 2, quattro pazienti con una diagnosi genetica o clinica di HoFH (con C-LDL pre-trattamento >500 mg/dL - 13 mmol/L) hanno completato lo studio. Il trattamento di base dei pazienti comprendeva una statina ad alta intensità in associazione con ezetimibe. Inclisiran è stato somministrato alla dose di 300 mg sottocute con una riduzione duratura dei livelli plasmatici di PCSK9 (fino all'80%) e in 3 pazienti su 4 anche una riduzione dei livelli di C-LDL (fino al 37%). I risultati di Orion 9, che ha arruolato 481 con HeFH, hanno mostrato che inclisiran riduce significativamente i livelli di C-LDL fino al 48%, con una riduzione dei livelli di colesterolo anche dopo 18 mesi pari al 44%. In questo studio è stata somministrata una dose di 300 mg sottocute di inclisiran o di placebo all'inizio, dopo 3 e successivamente ogni 6 mesi. Non sono state osservate differenze negli effetti avversi comuni e gravi nei due gruppi di pazienti. Lo studio Orion 4 [13] è lo studio più ampio, tuttora in corso, che valuta gli effetti di inclisiran sugli eventi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular events*, MACE); al termine del periodo di arruolamento, 15.000 soggetti di età superiore a 55 anni con ASCVD, sono stati randomizzati ad assumere 300 mg di inclisiran sottocute ogni 6 mesi oppure placebo. L'*endpoint* primario dello studio dopo 5 anni di trattamento comprendeva la mortalità coronarica, l'infarto del miocardio (IMA), l'ictus fatale e non, e la necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti.

In uno studio attualmente in corso, il VICTORION 2 PREVENT, sono stati arruolati 16.000 pazienti con ASCVD stabile [14], con *endpoint* composito primario comprendente la mortalità cardiovascolare, IMA e ictus ischemici non fatali. In questo studio inclisiran è stato somministrato alla dose di 300 mg all'inizio, dopo 3 mesi e poi ogni 6 mesi fino al termine dello studio.

In conclusione, considerati complessivamente, questi studi clinici dimostrano che inclisiran, un siRNA a lunga durata d'azione, è in grado di ridurre i livelli di C-LDL in diverse popolazioni di pazienti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare. Un vantaggio del farmaco è sicuramente la posologia di somministrazione (2 volte all'anno) che potrebbe favorire una maggiore aderenza alla terapia rispetto ai trattamenti in uso (per esempio statine ed ezetimibe) permettendo di mantenere nel medio-lungo termine una migliore riduzione dei livelli di C-LDL. In circa il 60% dei pazienti è stata ottenuta una riduzione duratura dei livelli di C-LDL superiore al 50%. Un'analisi composita ha dimostrato come inclisiran sia sicuro e ben tollerato anche nei pazienti con insufficienza renale cronica e con livelli di eGFR tra 15-29 mL/min, e che il numero di effetti avversi è comparabile nei due gruppi di pazienti in trattamento attivo o placebo, eccezion fatta per un modesto incremento delle reazioni locali nel sito di iniezione. Inoltre, non sono stati registrati effetti avversi sulla conta piastrinica o di immunogenicità [12]. Gli studi in corso potranno valutare l'aderenza alla terapia nei pazienti trattati con inclisiran e l'incidenza di eventi clinici ASCVD, l'efficacia e la sicurezza in gruppi di pazienti come i bambini e gli anziani, l'uso clinico dopo le sindromi coronariche acute e, non meno rilevante, la sostenibilità economica del farmaco.

## Modulatori selettivi dei PPAR-alfa

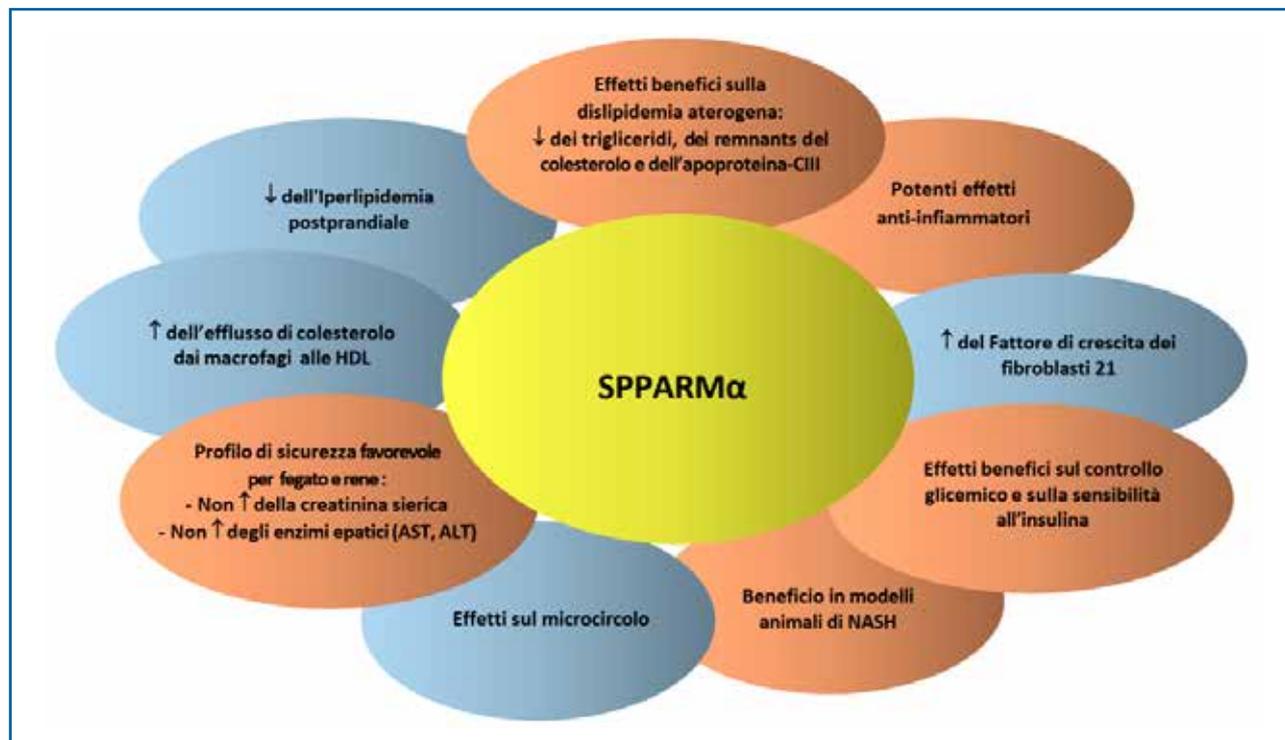
*Allo scopo di superare i limiti legati alla tossicità dei fibrati, è stata sviluppata una nuova generazione di modulatori PPAR-alfa altamente selettivi, con un elevato potenziale di riduzione degli eventi macrovascolari nelle persone con dislipidemia aterogena.*

Evidenze sempre maggiori dimostrano come le TRL e i loro *remnant* siano implicati nello sviluppo di ASCVD in maniera addizionale e indipendente rispetto alle LDL [15, 16]. Oggi c'è un farmaco in fase sperimentale in grado di agire sul rischio cardiovascolare legato alle TRL, che appartiene alla famiglia degli attivatori dei recettori nucleari attivati da proliferatori perossisomiali (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR), in particolare il PPAR-alfa. I PPAR-alfa sono espressi principalmente in tessuti attivi metabolicamente (fegato, rene, cuore, muscolo e macrofagi) e regolano l'espressione di geni coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi, nel metabolismo delle lipoproteine e nell'infiammazione [17, 18]. Le linee guida raccomandano l'uso dei fibrati (agonisti dei PPAR-alfa) e gli acidi grassi polinsaturi omega-3, generalmente in aggiunta alla terapia con statine, per il trattamento delle ipertrigliceridemie [3]. I risultati degli studi sugli eventi cardiovascolari con gli agonisti dei PPAR-alfa, in particolare il fenofibrato, sia in monoterapia (FIELD) [19] sia con in associazione con altre terapie incluse le statine [20], sono stati però deludenti, eccezion fatta per alcuni sottogruppi di pazienti con livelli di trigliceridi basali elevati (TG > 200 mg/dL - 2,3 mmol/L).

Il pemafibrato, appartenente ai modulatori selettivi dei PPAR-alfa, si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di trigliceridi e di aumentare i livelli del colesterolo HDL (C-HDL). Ad oggi è approvato per il trattamento delle dislipidemie in Giappone, mentre in Europa e negli Stati Uniti sono in corso degli studi di fase III. Rispetto ai tradizionali agonisti dei PPAR-alfa, il pemafibrato, il primo attivatore selettivo del PPAR-alfa (*selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator*, SPPARM-alfa), si differenzia per maggiori potenza e selettività e per il profilo di cofattori leganti (**Figura 2**). Rispetto al fenofibrato, il pemafibrato ha una maggiore capacità di ridurre i trigliceridi e di aumentare il C-HDL, ed è in grado di ridurre maggiormente l'ipertrigliceridemia postprandiale, attraverso la soppressione dell'aumento dei chilomicroni postprandiali e dell'accumulo dei loro *remnant* [21].

Gli agonisti SPPARM-alfa regolano dei geni con rilevanza clinica, implicati nella modulazione del metabolismo delle lipoproteine. Inoltre, il pemafibrato ha effetti non solo sul metabolismo lipidico; aumenta infatti l'espressione di geni implicati nella regolazione della risposta immunitaria innata, dell'infiammazione e del fattore di crescita dei fibroblasti [22], implicati nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. Infine, ha effetti microvascolari con evidenze sulla riduzione della nefropatia diabetica in topi diabetici db/db, dovuta alla riduzione del contenuto lipidico renale e dello stress ossidativo [23]. Questi effetti positivi sono supportati dai risultati degli studi FIELD [19] e ACCORD [20], in cui l'uso del fenofibrato in pazienti con DM2 è associato a una riduzione significativa della progressione delle complicanze microvascolari, come la retinopatia diabetica e l'aumento del rapporto albumina/creatina.

Studi di fase II/III, condotti su pazienti giapponesi ed europei con elevati livelli di trigliceridi e affetti o meno da DM2, hanno confermato la capacità del pemafibrato



**Figura 2** Profilo farmacologico unico del pemafibrato (SPPARM $\alpha$ ). Modificata da Fruchart, et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 71.

di modificare il profilo lipidico, in particolare riducendo soprattutto i remnants del colesterolo (fino all'80%), i trigliceridi e l'apoproteina CIII (apo CIII) (fino al 50%). Il trattamento con pemafibrato alla dose di 0,2-0,4 mg/giorno in pazienti con e senza DM2 riduce significativamente l'area sotto la curva dei livelli di trigliceridi postprandiali, di apoB48 e di colesterolo dei *remnant*. Dagli studi pubblicati, pemafibrato è generalmente ben tollerato, sia in monoterapia sia in associazione con le statine, senza importanti effetti collaterali in particolare renali o epatici [24] confrontato con il placebo. Soprattutto, rispetto al fenofibrato che ha mostrato in alcuni studi un incremento reversibile della creatinina [19, 20], il pemafibrato non ha determinato in alcun studio, dopo un trattamento fino a un massimo di 52 settimane, un aumento dei livelli di creatinina in pazienti con o senza un'alterata funzione renale preesistente [24]. Dunque, il pemafibrato potrà rappresentare un nuovo approccio terapeutico, in aggiunta al trattamento con le statine, per ridurre il rischio residuo nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con dislipidemia aterogena, in particolare in quelli con DM2. Lo studio PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patients*) era stato disegnato per valutare il ruolo del pemafibrato nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in oltre 10.000 pazienti diabetici con elevati livelli di trigliceridi (200-500 mg/dl) e ridotti livelli di C-HDL ( $\leq 55$  mg/dL). Quindi, rispetto agli studi precedenti, PROMINENT ha preso specificatamente in esame una popolazione con elevati livelli di trigliceridi randomizzando i pazienti ad assumere pemafibrato al dosaggio di 0,2 mg 2 volte al giorno o placebo, in aggiunta alla terapia statinica, con un follow-up di 4-5 anni [25]. L'*endpoint* primario dello studio comprendeva mortalità cardiovascolare, IMA e ictus ischemico non fatali, ospedalizzazione per angina instabile che necessita di rivascolarizzazione urgente. Nell'ambito dello studio PROMINENT, un sottostudio aveva l'obiettivo di valutare se il pemafibrato è in grado di rallentare significativamente la progressione della retinopatia diabetica in pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa [26]. Recentemente lo studio PROMINENT è stato sospeso dopo un'analisi *ad interim* per futilità (Nota degli Autori 11 aprile 2022).

Da sottolineare invece gli interessanti risultati forniti dallo studio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial*) che ha mostrato

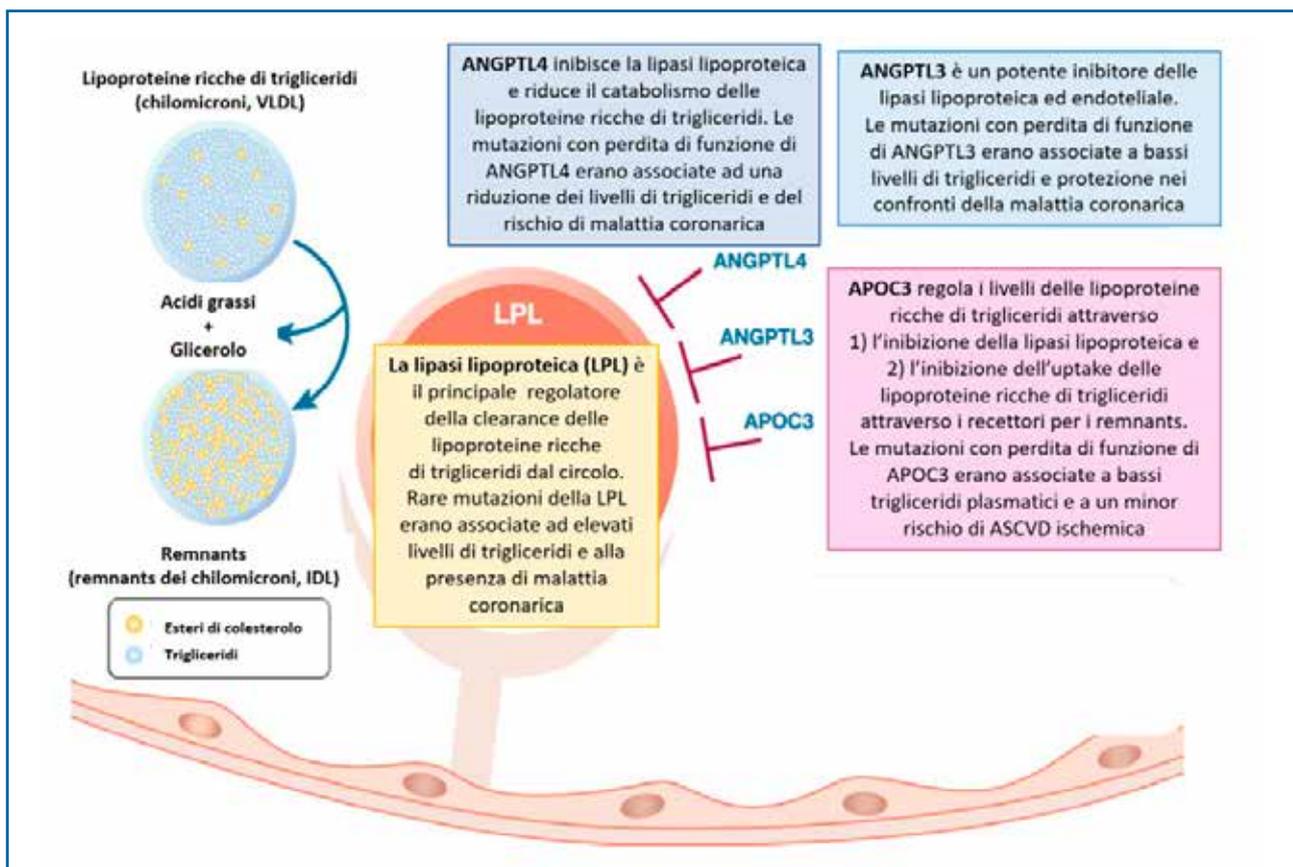
una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con elevati livelli di trigliceridi trattati con un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico altamente purificato alla dose di 2 g per 2 volte al giorno [27].

## Approcci mirati all'apolipoproteina CIII

*La apoC-III ha un ruolo critico nell'influenzare il metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi, e molti dati ne hanno suggerito un ruolo come target terapeutico nell'ipertrigliceridemia.*



L'apo CIII gioca un ruolo chiave nel metabolismo delle TRL. È costituita da 79 aminoacidi, è espressa principalmente nel fegato e nell'intestino ed è presente soprattutto nei chilomicroni e nelle VLDL. ApoC III inibisce l'attività della lipasi lipoproteica. Importanti evidenze dimostrano che alti livelli di apo CIII si associano a elevati livelli di trigliceridi e quindi possano modulare il rischio cardiovascolare. Nell'uomo mutazioni con perdita di funzione dell'attività dell'apo CIII sono associate a bassi livelli di trigliceridi e ridotto rischio di ASCVD (**Figura 3**) [28]. Inoltre, scoperte recenti indicano che apo CIII potrebbe modulare l'omeostasi glucidica, l'adesione monocitaria, l'attivazione dell'infiammazione e della cascata coagulativa [29]. Queste osservazioni suggeriscono che trattamenti che agiscono su apo CIII possano avere un ruolo terapeutico nelle ipertrigliceridemie; per questo, sono stati intrapresi importanti sforzi per trovare trattamenti mirati specificatamente su apo CIII [30].



**Figura 3** Nuovi approcci nel trattamento dell'ipertrigliceridemia e obiettivi chiave nel metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi: apolipoproteina CIII (apo CIII), angiopoietin-like proteins (ANGPTL) 3 e 4. Modificata da Fruchart, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 71.

## Volanesorsen

Volanesorsen è un inibitore chimerico antisense di seconda generazione della produzione di apo CIII che si lega al mRNA di apo CIII, favorendone la degradazione [29]. L'apo CIII inibisce l'attività della lipasi lipoproteica e il metabolismo epatico delle TRL causando pertanto ipertrigliceridemia; quindi, inibendo la produzione di apo CIII viene stimolato il metabolismo dei trigliceridi con riduzione dei livelli di trigliceridi circolanti. Volanesorsen viene somministrato in singola dose sottocutanea settimanale

**Poichè i farmaci disponibili non hanno mostrato di saper portare a diminuzioni di apoCIII tali da rendere apprezzabile la riduzione del rischio cardiovascolare, la ricerca farmacologica ha sviluppato un trattamento basato sul silenziamento genico.**

seguita da una dose ogni 3 mesi e viene eliminato per via renale dopo essere stato metabolizzato dalle endonucleasi ed esonucleasi tissutali.

Sono stati completati 2 studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Lo studio APPROACH ha reclutato 66 pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare (*familial chylomicronemia syndrome*, FCS), con livelli di trigliceridi a digiuno  $\geq 750$  mg/dL -  $\geq 8,4$  mmol/l) [31]. L'FCS, una rara malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene della lipasi lipoproteica o in geni di proteine coinvolte nella sua funzione, è caratterizzata da livelli elevati di chilomicroni plasmatici, con una conseguente severa ipertrigliceridemia e un aumentato rischio di pancreatiti acute ricorrenti e altre complicanze [32]. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati ad assumere per 52 settimane volanesorsen al dosaggio di 300 mg sottocute alla settimana o placebo. Dopo 3 mesi, i livelli di trigliceridi si sono ridotti del 77% in 33 pazienti trattati con volanesorsen mentre in 33 pazienti che hanno assunto placebo i livelli di trigliceridi sono aumentati del 18% ( $p < 0,0001$ ); l'effetto si è mantenuto per tutta la durata del trattamento. Tre pazienti trattati con placebo hanno manifestato 4 episodi di pancreatite acuta, mentre un solo paziente trattato con volanesorsen ha presentato una pancreatite acuta 9 giorni dopo la fine del trattamento. L'effetto avverso più comune del trattamento con volanesorsen è stata la reazione cutanea nel sito d'iniezione del farmaco di intensità da lieve a moderata (nell'11,8% di tutte le iniezioni di volanesorsen). Tuttavia, in 5 casi è stata osservata una piastrinopenia che ha costretto all'interruzione anticipata del trattamento; due pazienti hanno registrato una conta piastrinica  $< 25.000/\mu\text{L}$ , che è risalita dopo il termine della terapia con volanesorsen.

Nello studio COMPASS 113 pazienti con trigliceridi a digiuno pari a  $1261 \pm 955$  mg/dL -  $14,3 \pm 10,8$  mmol/L (media  $\pm$  DS) sono stati randomizzati ad assumere volanesorsen 300 mg sottocute alla settimana o placebo per una durata di 26 settimane [33]. I pazienti trattati con volanesorsen hanno raggiunto una riduzione dei livelli di trigliceridi del 71,8% rispetto al basale dopo 3 mesi di trattamento, con una riduzione dello 0,8% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ). L'effetto del trattamento si è mantenuto anche dopo le 26 settimane. Il trattamento con volanesorsen ha ridotto gli episodi di pancreatite acuta, con 5 eventi in tre pazienti trattati con il placebo e nessun evento con volanesorsen ( $p = 0,036$ ). A differenza dello studio APPROACH, nel COMPASS non sono state registrate severe piastrinopenie; tuttavia, sono state osservate reazioni nel sito di iniezione, nasofaringiti, astenia, artralgie, mialgie e trombocitopenie lievi. Nonostante il meccanismo con cui è indotta la piastrinopenia non sia chiaro, lo sviluppo di un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) di nuova generazione coniugato con N-acetilgalattosammina (GalNac) mirato contro apo CIII dovrebbe essere in grado verosimilmente di ridurre il rischio di questo evento avverso.

Attualmente è in corso uno studio di fase I con un GalNac-siRNA mirato contro l'apo CIII per valutarne la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica, sia in individui sani che in pazienti con ipertrigliceridemia o con FCS [34].

A causa dei potenziali effetti collaterali severi è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/benefico dei trattamenti in via di sviluppo per le ipertrigliceridemie. Tuttavia, i dati supportano il ruolo centrale dell'apo CIII come modulatore della cascata lipolitica e la sua inibizione come una delle principali strategie per lo sviluppo di nuovi farmaci per l'ipertrigliceridemia. Rimane ancora da stabilire se questo approccio terapeutico possa ridurre il rischio cardiovascolare residuo legato all'ipertrigliceridemia e ad altri disordini metabolici. Nel 2019 l'EMA ha espresso parere favorevole all'autorizzazione all'immissione in commercio di volanesorsen per uso condizionato in pazienti con FCS confermata geneticamente ed episodi ripetuti di pancreatite, nei quali la risposta alla dieta e alla terapia per ridurre i livelli di trigliceridi sia inadeguata. Ad oggi l'FDA non ha approvato volanesorsen alla luce dei problemi di sicurezza riguardanti la piastrinopenia e il rischio di sanguinamento.

### Approcci mirati all'angiopoietin-like protein 3

La proteina angiopoietina-simile 3 (*angiopoietin-like protein 3*, ANGPTL3) è una glicoproteina di 45 kDa che viene sintetizzata e secreta solamente dal fegato [35, 36]. Appartiene a una famiglia di proteine che presentano analogie strutturali con l'angio-

---

**Angiopietina-like 3 (ANGPTL3) è un inibitore endogeno di due enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, la lipasi lipoproteica e la lipasi endoteliale. Sono stati sviluppati due approcci per inibire ANGPTL3, uno mediante l'utilizzo di un anticorpo monoclonale (evinacumab), l'altro tramite il metodo del silenziamento genico.**

---

poietina, il fattore chiave che regola l'angiogenesi [35]. È formata da un dominio a spirale N-terminale che rappresenta la porzione funzionale della proteina e un dominio C-terminale simile al fibrinogeno [35, 36]. I primi studi hanno chiaramente stabilito che ANGPTL3 è un importante regolatore dei livelli di trigliceridi plasmatici attraverso l'inibizione della lipasi lipoproteica (**Figura 3**), l'enzima che catalizza l'idrolisi di trigliceridi contenuti nelle VLDL e nei chilomicroni [35, 36]. Inoltre, ANGPTL3 tende ad aumentare i livelli plasmatici di C-HDL andando a inibire la lipasi endoteliale [35, 36]. Gli studi di associazione genomica nell'uomo hanno visto che polimorfismi a singolo nucleotide presenti vicino o all'interno del gene ANGPTL3 si associano a variazioni dei trigliceridi nella popolazione [37]. In seguito, si è scoperto che mutazioni con perdita di funzione nel gene ANGPTL3 in omozigosi sono responsabili di una particolare dislipidemia nell'uomo, cioè la ipolipidemia familiare combinata (*familial hypobetalipoproteinemia*, FHBL2) [38, 39]. È importante sottolineare come questo modello umano di deficit di ANGPTL3 abbia fornito un'opportunità unica per poter studiare la funzione di ANGPTL3 e le conseguenze favorevoli associate alla sua assenza [35]. FHBL2 è caratterizzata dalla marcata riduzione di apolipoproteine A1 e B contenute nelle lipoproteine VLDL e LDL, un aumento nell'attività della lipasi e un aumento marcato nella rimozione di TRL con una lipemia post-prandiale quasi assente [39-43]. Il meccanismo determinante la riduzione di C-LDL nel deficit di ANGPTL3 è ancora sconosciuto, anche se sembra essere indipendente dal metabolismo del recettore delle LDL. Infatti, gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che i soggetti portatori della variante con perdita di funzione di ANGPTL3 presentano un ridotto rischio di ASCVD [35]. Complessivamente, questi dati hanno chiaramente stabilito il razionale per lo sviluppo di strategie farmacologiche volte a inattivare ANGPTL3 e, in tal modo, ridurre i livelli plasmatici di lipoproteine aterogene e, potenzialmente, il rischio cardiovascolare. Fino ad oggi, sono stati utilizzati due approcci diversi per inattivare ANGPTL3 [44-46]: la somministrazione di un anticorpo monoclonale umano anti ANGPTL3 (evinacumab) e un ASO diretto contro ANGPTL3 (vupanorsen). La differenza principale tra questi trattamenti è che evinacumab inibisce l'ANGPTL3 in circolo mentre vupanorsen agisce all'interno del nucleo degli epatociti, perciò diversi studi clinici sono stati sviluppati per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sperimentali negli esseri umani [44-46]. Recentemente è stata annunciata la sospensione del programma di sviluppo clinico del vupanorsen in considerazione dell'aumento dose dipendente della steatosi epatica con significativa alterazione degli enzimi epatici.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega con alta affinità all'ANGPTL3. È stato testato in uno studio fase II, in aperto, in nove pazienti con HoFH, rara malattia genetica autosomica dominante che si associa a un severo aumento dei livelli di C-LDL e, di conseguenza, un quadro di aterosclerosi precoce [45, 46]. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'aggiunta di evinacumab alla terapia ipolipemizzante di base produceva una marcata riduzione dei livelli di C-LDL, trigliceridi e C-HDL rispettivamente del 50, 47 e 36%. [44-46]. Dati questi risultati promettenti, è stato condotto lo studio ELIPSE HoFH (*the Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*), uno studio di fase III in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in 65 pazienti con HoFH, indipendentemente dalla diagnosi molecolare e dalle terapie ipolipemizzanti di base [44-46]. Questo studio ha dimostrato che la somministrazione mensile di evinacumab alla dose di 15 mg/kg endovena, in aggiunta alla terapia di base, ha ridotto il C-LDL del 49%. Ancora più importante, la riduzione dei livelli di C-LDL è risultata indipendente dall'attività residua dei recettori delle LDL in pazienti HoFH portatori di varianti null/null che hanno mostrato riduzioni di C-LDL di circa il 70% con il farmaco vs il placebo [44-46]. L'analisi di sicurezza degli studi controllati con placebo ha mostrato che le reazioni avverse più comuni dopo 24 settimane di trattamento con evinacumab vs placebo erano nasofaringite, sintomi simil-influenzali, vertigini, rinorrea, nausea, dolore alle estremità e astenia [44-46]. Pertanto, evinacumab rappresenta un'opzione sicura ed efficace per migliorare significativamente il controllo delle lipoproteine aterogene riducendo così gli eventi cardiovascolari nei pazienti con HoFH. FDA ha in effetti approvato evinacumab come trattamento aggiuntivo per i pazienti HoFH dall'età di 12 anni in poi.

## Approcci per l'abbassamento della lipoproteina(a)

*Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come livelli elevati di lipoproteina(a) si associno ad aumentato rischio cardiovascolare. Diverse osservazioni hanno supportato lo sviluppo di strategie farmacologiche, tra cui sembra essere particolarmente promettente la possibilità di silenziare apo(a); a questo scopo è stato generato un oligonucleotide antisense in grado di ridurre l'espressione epatica e la concentrazione plasmatica di apo(a).*

Lp(a) è una lipoproteina contenente apo B, simile nella struttura ad una LDL, ma legata a una proteina idrofila e altamente glicosilata chiamata apolipoproteina(a) [apo(a)] [47, 48]. I dati epidemiologici, di associazione genomica e di randomizzazione mendeliana dimostrano chiaramente un ruolo causale della Lp(a) nello sviluppo di ASCVD [49-53]. Ad oggi, tuttavia, manca la prova definitiva che interventi specifici che abbassino la Lp(a) riducano il rischio di eventi cardiovascolari. I risultati degli studi sull'intervento dietetico mostrano effetti molto modesti sui livelli di Lp(a) [54]. L'intervento clinicamente più efficace per la riduzione della Lp(a) è l'aferesi lipoproteica, con la quale la concentrazione di Lp(a) viene ridotta in modo acuto dal 50% all'85%. Dati limitati di studi clinici suggeriscono che l'abbassamento della Lp(a) con l'aferesi può ridurre il rischio di eventi ASCVD [55], ma ulteriori conferme da studi clinici si rendono ovviamente necessarie. I trattamenti attualmente disponibili per abbassare il C-LDL hanno effetti minori sulla Lp(a): le statine tendenzialmente ne aumentano leggermente i livelli [1, 56]. I dati degli studi sugli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 dimostrano una drastica riduzione del C-LDL del 50%-60%, ma un modesto abbassamento della Lp(a) del 25%-27%. I risultati di una recente analisi hanno suggerito che l'abbassamento della Lp(a) mediato dall'alirocumab ha contribuito in modo indipendente alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori [57]. Inoltre, in pazienti con recente sindrome coronarica acuta in terapia ottimale con statine e C-LDL <70 mg/dL, l'alirocumab ha abbassato gli eventi cardiovascolari maggiori solo nei pazienti con Lp(a) lievemente elevata (>13,7 mg/dL), mentre non c'erano gli stessi benefici con C-LDL ≥70 mg/dL [58].

Sono attualmente in fase di sviluppo terapie sperimentali che hanno come obiettivo la frazione proteica, la apo(a), della Lp(a): sono terapie con obiettivo l'mRNA e che puntano selettivamente alla sintesi epatica di apo(a). Un ASO che ha come bersaglio l'mRNA dell'apo(a) ha dimostrato di ridurre la Lp(a) fino all'80% alla dose di 20 mg sc 1 volta a settimana nei pazienti con elevati livelli di Lp(a) [59], con il 98% dei soggetti che ha raggiunto livelli di Lp(a) <50 mg/dL (<125 nmol/L) dopo 6 mesi di trattamento con l'ASO. Lo studio di fase III HORIZON, attualmente in corso, valuterà l'effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori dell'ASO contro l'mRNA dell'apo(a), pelacarsen, alla dose di 80 mg sc due volte al mese vs placebo in pazienti con alti livelli di Lp(a) e ASCVD stabile [60]; il completamento dello studio è previsto per giugno 2022.

Olpasiran è un siRNA progettato per ridurre la produzione di Lp(a) agendo sulla trascrizione dell'mRNA. In uno studio di fase I (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03626662>) sono state valutate la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di olpasiran. Soggetti adulti con concentrazioni plasmatiche allo screening di Lp(a) da ≥70 a ≤199 nmol/L (coorti da 1 a 5) o ≥200 nmol/L (coorti 6 e 7), sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di olpasiran o placebo. Nei soggetti assegnati a olpasiran non sono stati identificati problemi di sicurezza né alterazioni clinicamente rilevanti della funzione epatica o renale, nelle piastrine o nei parametri di coagulazione. Nei soggetti con Lp(a) elevata (mediane di 122 nmol/L [coorti da 1 a 5] e 253 nmol/L [coorti 6 e 7]), una singola dose di olpasiran ha ridotto significativamente la Lp(a), con riduzioni percentuali mediane superiori al 90% a dosi di 9 mg o maggiori, in modo dose dipendente, con una risposta persistente da 3 a 6 mesi. Uno studio di fase II sta attualmente valutando l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un siRNA coniugato con N-acetilgalattosamina in 240 soggetti con Lp(a) >60 mg/dL (>150 nmol/L) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04270760>).

## Conclusioni

Nonostante le raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali di utilizzare le statine come terapia ipolipemizzante di prima linea per la prevenzione delle ASCVD, il rischio residuo clinicamente rilevante di ASCVD, come osservato nella pratica clinica quotidiana, sottolinea la necessità di terapie aggiuntive. Le terapie emergenti offrono opzioni per un'ulteriore riduzione di colesterolo LDL, nonché obiettivi alternativi tra cui trigliceridi e TRL, Lp(a) e infiammazione. I benefici clinici in termini di riduzione di ASCVD, in particolare sugli eventi cardiovascolari, sono in fase di studio. La terapia

di combinazione, che utilizzerà più approcci farmacologici ipolipemizzanti, è plausibile che porti ad un significativo miglioramento nella prevenzione degli eventi ASCVD, evidenziando il ruolo dei clinici nel selezionare per ogni modalità di trattamento la corretta popolazione di pazienti da trattare al fine di massimizzare i benefici con il minor numero di farmaci e con costi sostenibili.

## Bibliografia

- [1] Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021; 67(1): 143-153.
- [2] Kathiresan S. Developing medicines that mimic the natural successes of the human genome: lessons from NPC1L1, HMGCR, PCSK9, APOC3, and CETP. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1562-1566.
- [3] Mach F, Baigent, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- [4] 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 USA*. 2003; 100: 928-933.
- [5] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264-1272.
- [6] Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, Reith C. Lipid-Modifying Agents, From Statins to PCSK9 Inhibitors. *Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1945-1955.
- [7] Nair JK, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014; 136: 16958-16961.
- [8] Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 11915-11920.
- [9] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: A randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 383: 60-68.
- [10] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376: 41-51.
- [11] Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA Silencing in the Management of Dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021; 23: 69.
- [12] Scott Wright R, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 1182-1193.
- [13] NCT03705234. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>. Accessed March 2, 2022.
- [14] NCT04929249. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>. Accessed March 3, 2022.
- [15] Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020; 41: 99-109.
- [16] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J*. 2021; 42: 4324-4332.
- [17] Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10: 245-257.
- [18] Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol*. 2007; 3: 145-156.
- [19] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500): 1849-1861.
- [20] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563-1574.
- [21] Sairoy M, Kobayashi T, Masuda D, et al. A novel selective PPAR Modulator (SPPARM), K-877 (pemafibrate), attenuates postprandial hypertriglyceridemia in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25: 142-152.
- [22] Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, et al. Transcriptome analysis of K-877 (a novel Selective PPAR $\alpha$  Modulator (SPPARM $\alpha$ ))-regulated genes in primary human hepatocytes and the mouse liver. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22: 754-772.
- [23] Maki T, Maeda Y, Sonoda N, et al. Renoprotective effect of a novel selective PPAR $\alpha$  modulator K-877 in db/db mice: a role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway. *Metabolism*. 2017; 71: 33-45.
- [24] Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. A pooled analysis of pemafibrate Phase II/III clinical trials indicated significant improvement in glycemic and liver function-related parameters. *Atheroscler (Suppl.)* 2018; 32: 155.
- [25] Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80-93.
- [26] PROMINENT-Eye Ancillary Study (Protocol AD). ClinicalTrials.gov Identifier NCT03345901. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345901>.
- [27] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 11-22.
- [28] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014; 371(1): 22-31.
- [29] Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, Catapano AL. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36: 675-687.
- [30] D'Erasmo L, Gallo A, Di Costanzo A, et al. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(14): 1675-1684.
- [31] Gaudet D, Digenio A, Alexander VJ, et al. The APPROACH study: a randomized double-blind placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with FCS. *Atheroscler (Suppl.)* 2017; 263: e10.
- [32] Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med*. 1992; 37: 249-273.
- [33] Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, et al. Apolipoprotein C-III Inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COM-PASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atheroscler (Suppl.)* 2017; 28: e1-e2.
- [34] Butler AA, Price CA, Graham JL, et al. Fructose-induced hypertriglyceridemia in rhesus macaques is attenuated with fish oil or ApoC3 RNA interference. *J. Lipid Res*. 2019; 60: 805-818.

- [35] Arca M, D'Erasmo L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiotensin-like protein-3 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2020; 31(2): 41-48.
- [36] Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, et al. The Interplay between Angiotensin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2): 742.
- [37] Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008; 40(2): 189-197.
- [38] Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med.* 2010; 363(23): 2220-2227.
- [39] Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): E1266-E1275.
- [40] Minicocci I, Santini S, Cantisani V, et al. Clinical characteristics, and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis. *J Lipid Res.* 2013; 54(12): 3481-3490.
- [41] Minicocci I, Tikka A, Poggjogalle E, et al. Effects of angiotensin-like protein 3 deficiency on postprandial lipid and lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 2016; 57(6): 1097-1107.
- [42] Tikkanen E, Minicocci I, Hällfors J, et al. Metabolomic Signature of Angiotensin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(4): 665-674.
- [43] Ruhanen H, Haridas PAN, Minicocci I, et al. ANGPTL3 deficiency alters the lipid profile and metabolism of cultured hepatocytes and human lipoproteins. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020; 1865(7): 158679.
- [44] Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Curr Opin Lipidol.* 2021; 32(6): 335-341.
- [45] D'Erasmo L, Bini S, Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(11): 65.
- [46] Cesaro A, Fimiani F, Gragnano F, et al. New Frontiers in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Heart Fail Clin.* 2022; 18(1): 177-188.
- [47] Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System, *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59: 369-382.
- [48] Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): a historical appraisal. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1-14.
- [49] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama.* 2009; 302: 412-423.
- [50] Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 598-608.
- [51] Afshar M, Kamstrup PR, Williams K, et al. Estimating the Population Impact of Lp(a) Lowering on the Incidence of Myocardial Infarction and Aortic Stenosis--Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2421-2423.
- [52] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 524-533.
- [53] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2518-2528.
- [54] Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, et al. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients.* 2020; 12(7): 2024.
- [55] Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a) - Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2019-2027.
- [56] Fras Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia (a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities. *Anatol J Cardiol.* 2020; 23: 60-69.
- [57] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(2): 133-144.
- [58] Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(5): 421-433.
- [59] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 244-255.
- [60] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a). *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77: 1576-1589.