

Ο ρόλος του PCSK9 στην αθηροσκλήρωση: μια νέα εποχή στη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας

Γεωργακόπουλος Α, Μουσελίμης Δ, Τσαρουχάς Α, Σαρρής Δ, Παπαδόπουλος Χ, Μπακογιάννης Κ, Σκέμπερης Β, Βασιλικός Β.

Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Οι στατίνες είναι επί του παρόντος η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της LDL χοληστερόλης, και κατ'επέκταση για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε ασθενείς που παραμένουν εκτός ορίων LDL παρά τη μέγιστη ανεκτή θεραπεία με στατίνες, απαιτείται εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Η πρωτεΐνη PCSK9 αποτελεί ένζυμο με αναγνωρισμένο ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η πρωτεΐνη ευνοεί τον καταβολισμό των υποδοχέων LDL στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση της κυκλοφορούσας στο αίμα LDL. Σε θεραπεία με στατίνες, τα μειωμένα επίπεδα LDL προκαλούν αύξηση της PCSK9 μέσω αρνητικής ανάδρασης. Οι αναστολείς της PCSK9 αποτελούν βιολογικά φάρμακα τα οποία δεσμεύουν την πρωτεΐνη και αναστέλλουν τη βλαπτική δράση της, και έχουν δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στη μείωση της LDL και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III.

Λέξεις κλειδιά: Αορτική σκληρία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσος, SGLT-2 αναστολείς

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Τσαρουχάς Αναστάσιος
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Κωνσταντινουπόλεως 49,
54642, Θεσσαλονίκη
e-mail: tasos.tsarouchas@gmail.com

Εισαγωγή

Λέγοντας αθηροσκλήρωση εννοούμε το σύνολο των παθοφυσιολογικών διεργασιών που οδηγούν σε βλάβη του ενδοθηλίου και οδηγούν σε διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας του αγγειακού τοιχώματος και του αγγείου.

Λιπίδια και φλεγμονώδης διεργασία στην αθηροσκλήρωση

Οι διαταραχές μεταβολισμού των λιπιδίων και οι φλεγμονώδεις διεργασίες έχουν κεντρικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση. Η υπερλιπιδαιμία οδηγεί στη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων. Έτσι, τα λιπίδια εισέρχονται στον έσω χιτώνα των αρτηριών μέσα από τη δυσλειτουργική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Εκεί τροποποιούνται και εντέλει καταλήγουν σε οξειδωμένες μορφές. Οι μορφές αυτές εντείνουν τη βλάβη του ενδοθηλίου και επιστρατεύουν τα μακροφάγα που εισέρχονται με τη σειρά τους στον έσω χιτώνα των αγγείων. Τα μακροφάγα «καταναλώνουν» χοληστερόλη και εστέρες της και σχηματίζουν αφρώδη κύτταρα γεμάτα από λιπίδια. Επίσης διεγείρουν τα λεία μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώνα των αγγείων και έτσι αυτά συνθέτουν κολλαγόνο και χάνουν την ικανότητα σύσπασής τους. Τελικά έχουμε το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, δηλαδή της ιστολογικής αλλοίωσης της αθηροσκλήρωσης.

Η κλινική σημασία της αθηροσκλήρωσης

Η αθηροσκλήρωση έχει δύο κύριες κλινικές επιπτώσεις, τα οξέα στεφανιαία επεισόδια και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Ο

αιφνίδιος καρδιακός θάνατος μπορεί να οφείλεται σε θρόμβωση μετά από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ή σε στενωτικές διεργασίες που οδηγούν σε ισχαιμία και θανατηφόρο αρρυθμία. Μάλιστα το 60% των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων μπορεί να αποδοθεί σε αθηροροσκληρωτικές διεργασίες. Το ισχαιμικό ΑΕΕ συμβαίνει επίσης λόγω θρόμβου που ενσφηνώνεται σε εγκεφαλική αρτηρία [1].

Σημαντικό κλινικό στοιχείο είναι, ότι εκ των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, η υπερλιπιδαιμία είναι ένας από τους τροποποιήσιμους και επομένως αποτελεί φαρμακευτικό στόχο.

Οι στατίνες

Μικρή εισαγωγή

Οι στατίνες είναι αναστολείς της HMG CoA αναγωγής, η οποία είναι το ρυθμιστικό ένζυμο στην παραγωγή χοληστερόλης. Επομένως, μειώνουν την παραγωγή χοληστερόλης στο ήπαρ. Έτσι, οδηγούν σε αύξηση των υποδοχέων της LDL. Σκοπός της αύξησης αυτής είναι η ενδοκυττάρωση της LDL προς αποδόμησή της σε χοληστερόλη, σε προσπάθεια αντιρρόπησης της ένδειας που προκάλεσαν οι στατίνες. Αποτέλεσμα αυτής της αλληλουχίας γεγονότων είναι η μείωση των επιπέδων της LDL στο πλάσμα. Δεδομένης της ισχυρής παθοφυσιολογικής συσχέτισης μεταξύ λιπιδίων πλάσματος και αθηροσκλήρωσης, οι στατίνες βρίσκονται στην πρώτη γραμμή θεραπείας.

Παρόλο που οι στατίνες θεωρούνται ένα πολύ αποτελεσματικό φάρμακο, ωστόσο παρουσιάζουν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συχνότερη είναι η μυοπάθεια στο 10-15% των ασθενών, ενώ λιγότερο συχνές περιλαμβάνουν την ηπατοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια και αυτοάνοσα νοσήματα [2]. Λόγω των ανωτέρω

ανεπιθύμητων, και ιδίως της μυοπάθειας, συχνή είναι η κακή συμμόρφωση των ασθενών στο σχήμα θεραπείας που τους χορηγείται [3]. Επιπλέον, ως επί το πλείστον οι στατίνες χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, επιτυγχάνοντας μεν μείωση των τιμών των λιπιδίων, αποτυγχάνοντας δε στη διασφάλιση των τιμών στόχων της συγκέντρωσης της LDL [4]. Επίσης, οι στατίνες είναι αναποτελεσματικές σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Ο λόγος είναι ότι οι ασθενείς αυτοί δεν εκφράζουν τους υποδοχείς LDL, που είναι καίριας σημασίας στον τρόπο δράσης των στατίνων, όπως εξηγήθηκε παραπάνω.

Τέλος, μέσω του μηχανισμού δράσης τους οδηγούν στην αυξημένη έκφραση των υποδοχέων PCSK9 [5]. Το σημείο αυτό θα αναλυθεί παρακάτω, καθώς αποτελεί συνεκτικό κρίκο μεταξύ της υπάρχουσας θεραπείας των στατίνων και των αναστολέων των υποδοχέων PCSK9, οι οποίοι είναι στο επίκεντρο αυτής της ανασκοπικής μελέτης.

PCSK9 ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Όπως έχει γίνει ήδη κατανοητό τα λιπίδια και η φλεγμονή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Η πρωτεΐνη PCSK9 επηρεάζει και τους δύο αυτούς παράγοντες και ως εκ τούτου την αθηροσκλήρωση.

Η επίδραση της PCSK9 στα λιπίδια

Στα ηπατικά κύτταρα υπάρχουν υποδοχείς της LDL (LDL-R), οι οποίοι συμβάλουν στην αποδόμηση της LDL. Η PCSK9 καταστρέφει της LDL-R οδηγώντας στην ενδοκυττάρωση και αποδόμηση της στα λυσοσωμάτια [6]. Έτσι, αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό στοιχείο της συγκέντρωσης της

LDL στο πλάσμα. Επομένως, αναδύεται ένας φαρμακευτικός στόχος: αν γίνει αναστολή της PCSK9, τότε παρατείνεται η ζωή των LDL-R με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της LDL στο πλάσμα. Ο LDL-R είναι ο κύριος υποδοχέας των apoB100 περιεχόντων λιποπρωτεϊνών. Αυτό σημαίνει, ότι η PCSK9 που καταστρέφει τον LDL-R αυξάνει τα επίπεδα των apoB100 περιεχόντων λιποπρωτεϊνών (συμπεριλαμβανομένων των VLDL και καταλοίπων) [7].

Επιπλέον, η μείωση των επιπέδων της PCSK9 φαίνεται να έχει δύο ακόμη αποτελέσματα σχετικά με τα λιπίδια. Πρώτον, μειώνει κατά 25-30% την Lp(a), χωρίς ωστόσο να έχει κατανοηθεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου συμβαίνει αυτό. Αξίζει να τονιστεί ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αθηροσκλήρωσης [44,45]. Δεύτερον, η αναστολή της PCSK9 φαίνεται να μειώνει και τη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια (TRL) στο πλάσμα [6].

Η επίδραση της PCSK9 στη φλεγμονή

Τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα παράγουν PCSK9 [8]. Η PCSK9 αυξάνει το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας ανεξάρτητα από την επίδρασή της στα λιπίδια, καθώς διαμεσολαβεί στην είσοδο φλεγμονωδών στοιχείων (μονοκυττάρων) στο αγγειακό τοίχωμα μέσω αλληλεπίδρασης με την πλάκα [9]. Επίσης η PCSK9 αποδομεί τους LDL-R στην επιφάνεια των αρτηριακών μακροφάγων. Γνωρίζουμε πως αυτό σχετίζεται άμεσα με τη φλεγμονή και την αθηροσκλήρωση [6]. Τέλος, η PCSK9 εμπλέκεται σε έναν βρόγχο ανατροφοδότησης (feedback loop) με την LOX-1, η οποία συμβάλει στη φλεγμονή [10].

Η PCSK9 ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Οι αναστολείς της PCSK9

Προς το παρόν έχουν εγκριθεί από τον FDA τα alirocumab και evolocumab [11]. Και τα δύο είναι ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του PCSK9, οδηγώντας έτσι στην αύξηση των υποδοχέων της LDL και εν τέλει στην περισσότερη κάθαρση αυτής. Αμφότερα χορηγούνται υποδόρια [12].

Το alirocumab έχει εγκριθεί ως συμπληρωματικό της δίαιτας και μέγιστης ανεκτής δόσης στατινών για τη θεραπεία ασθενών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή αθηροσκληρωτική νόσο του καρδιαγγειακού [13]. Αντίστοιχα, το evolocumab έχει εγκριθεί ως συμπληρωματικό της δίαιτας και μέγιστης ανεκτής δόσης στατινών για τη θεραπεία ασθενών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αθηροσκληρωτική νόσο του καρδιαγγειακού, αλλά και ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία [14]. Αξίζει να τονίσουμε ότι υπάρχουν δυνατότητες επέκτασης των χρήσεων των παραπάνω ουσιών και σε άλλες ομάδες ασθενών στο μέλλον [15].

Σε δυσλιπιδαιμικά άτομα το alirocumab μειώνει τα επίπεδα της LDL κατά 60% είτε ως μονοθεραπεία είτε ως επικουρική θεραπεία [16]. Παρομοίως, το evolocumab μειώνει τα επίπεδα της LDL από 54% ως 80%, της apo-B100 από 31% ως 61% και της Lp(a) από 12% ως 36%. (Η διαφοροποίηση των ποσοστών σχετίζεται με τις δοσολογίες χορήγησης) [17,18].

Για την αποτελεσματικότητα των παραπάνω φαρμάκων μπορούμε να αντλήσουμε πληροφορίες από δύο μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη μέγιστα ανεκτές δόσεις στατινών: την ODYSSEY LONG TERM για το alirocumab και την FOURIER για το evolocumab. Και οι δύο υπέδειξαν

θετική συσχέτιση και των δύο φαρμάκων με μειωμένα καρδιαγγειακά επεισόδια. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός πως καμία από τις δύο ουσίες δεν μείωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα [19,20]. Όμως, μια μετα-ανάλυση 10159 ασθενών έδειξε ότι τα alirocumab και evolocumab μειώνουν τη θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, που ίσως να είναι και ισχυρότερος δείκτης από την καρδιαγγειακή [21].

Συμπερασματικά, παρότι τα alirocumab και evolocumab έχουν πολύ ικανοποιητική δράση στα λιπίδια, στερούνται αποτελεσμάτων στην καρδιαγγειακή θνητότητα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το υψηλό τους κόστος έχουν προς το παρόν περιορίσει την κλινική τους χρήση.

Η επίδραση των αναστολέων της PCSK9 στην Lp(a)

Οι αναστολείς PCSK9 δείχνουν να έχουν επίδραση στη μείωση της συγκέντρωσης της λιπορωτεΐνης Lp(a). Όμως, η λιποπρωτεΐνη Lp(a) φαίνεται να συνδέεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία και τη στένωση αορτικής βαλβίδας [22]. Ως εκ τούτου οι αναστολείς PCSK9 αποτέλεσαν ενδιαφέρουσα επιπρόσθετη θεραπευτική προσέγγιση στην αορτική στένωση. Μια κλινική μελέτη φάσης 2 έδωσε τα πρώτα θετικά αποτελέσματα, αλλά απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση [23]. Επιπρόσθετα, η μελέτη FOURIER υπέδειξε ότι οι αναστολείς PCSK9 μπορούν να θεωρηθούν χρήσιμη προσθήκη στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών συμβάντων (όπως καρδιαγγειακός θάνατος, εγκεφαλικό, ασταθής στηθάγχη) σε ασθενείς με Περιφερειακή Άγγειακή Νόσο. Ωστόσο, και εδώ τα στοιχεία απαιτούν περισσότερες κλινικές δοκιμές προς αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας [24].

Νέες στρατηγικές αναστολής του PCSK9

Συμπεριλαμβάνουν τα siRNAs, τα αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια και ένα εμβόλιο, όπως θα αναλυθούν παρακάτω.

α. siRNAs

Πρόκειται για την πιο ελπιδοφόρα από τις εναλλακτικές. Λόγω της εκλεκτικότητάς τους φαίνεται να ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό υποστηρίχθηκε και από τις κλινικές δοκιμές φάσης 2 ORION-1 [31]. Το συνθετικό siRNA για το οποίο γίνεται ο λόγος ονομάζεται inclisiran [31].

β. Αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια

Είναι χημικά τροποποιημένες αλληλουχίες νουκλεϊκών οξέων που καταστέλουν τη γονιδιακή έκφραση. Έτσι σταματάνε την παραγωγή του PCSK9 από την «πηγή». Έχουν φανεί αποτελεσματικά σε άλλα πρωτεύοντα, αλλά οι ανθρώπινες δοκιμές υπολείπονται με κύριο ανασταλτικό παράγοντα τη νεφροτοξικότητα [32].

γ. Εμβόλιο

Το AT04A είναι ένα πειραματικό εμβόλιο βασισμένο στο AFFITOPE, ένα μόριο το οποίο επάγει αντισωματική αντίδραση έναντι του PCSK9 [33]. Τα αποτελέσματα στα ζώα ήταν ενθαρρυντικά και το AT04A βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης 1. Προφανώς, η μορφή του εμβολίου συνεπάγεται λόγω της εφάπαξ χορήγησης, όχι μόνο μειωμένο κόστος, αλλά και ευκολία συμμόρφωσης.

Συμπεράσματα

Όλες οι ενδείξεις συνηγορούν ότι οι αναστολείς των PCSK9 αποτελούν μια «επανάσταση» για τη λιπιδαιμική αγωγή και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα προβλήματα του κόστους και της οδού χορήγησης ενδέχεται να λυθούν με τις από του στόματος χορηγούμενες εκδοχές των παραπάνω ουσιών. Αυτές βρίσκονται ακόμα υπό ανάπτυξη [30].

The role of PCSK9 in atherosclerosis: A new age in dyslipidemia management

A. Georgakopoulos, D. Mouselimis, A. Tsarouchas, D. Sarris, C. Papadopoulos, C. Bakogiannis, V. Skeberis, V. Vassilikos

Third Cardiology Clinic of Aristotle University of Thessaloniki, Ippokrateio General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Summary

PCSK9 is a protein with proven deleterious effects on lipid metabolism. PCSK9 facilitates the degradation

of the LDL receptors on the surface of hepatocytes. As a result, LDL concentrations in the serum increase. Statin therapy stimulates a positive feedback circle which causes PCSK9 levels to increase, attenuating statin's efficiency. PCSK9 inhibitors have proven themselves in several clinical trials as safe drugs that cause significant improvements in lipid profiles. The purpose of this review is to fully delineate the link between PCSK9 and atherosclerosis, as well as the future of PCSK9 inhibition.

Keywords: PCSK9, lipid metabolism, PCSK9 inhibitors, atherosclerosis, review

Corresponding author

Anastasios-Stylianos Tsarouchas
e-mail: tasos.tsarouchas@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Insull W. (2009). The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 122(1), S3–S14. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
2. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. (2009) Adverse effects of statins-mechanisms and consequences. *Current Drug Saf.* 4, 209-228. <https://doi.org/10.2174/157488609789006949>.
3. Rosenson RS. (2016) Statin non-adherence: clinical consequences and proposed solutions. *F1000Res.* 21,5, <https://doi.org/10.12688/f1000research.8215.1> <https://doi.org/10.12688/f1000research.8215.1>.
4. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferri`eres J, Foody J, Jukema JW, et al. (2009) Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circul.*
5. Taylor BA, Thompson PD. (2016) Statins and Their Effect on PCSK9 –Impact and Clinical Relevance. *Curr. Atheroscler. Rep.* 18,46, <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0604-3?c>.
6. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb.* 2017 and 24(5): 462-72.
7. Twisk J, Gillian-Daniel DL, Tebon A, Wang L, Barrett PHR, Attie AD. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *Journal of Clinical Investigation.* 2000 and 521-532), 105.
8. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, Cipollone F, Mezzetti A, Pacia S, Corsini A, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis.* 2012 and 381-386, 220.
9. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, Yancey PG, Ding L, Linton MF, Fazio S. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation.* 2013 and 2403-2413, 127.
10. Ding Z, Liu S, Wang X, Deng X, Fan Y, Shahanawaz J, Shmookler Reis RJ, Varughese KI, Sawamura T, Mehta JL. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res.* 2015 and 556-567, 107.
11. Paton DM. (2016) PCSK9 inhibitors: monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs Today* 52, 183-192, <https://doi.org/10.1358/dot.2016.52.3.2440527>.
12. Reiss AB, Shah N, Muhieddine D, Zhen J, Yudkevich

J, Kasselmann LJ, et al. PCSK9 in cholesterol metabolism: from bench to bedside. *Clin Sci*. 2018 and 132(11): 1135-53.

13. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Praluent BLA 125559 label, July 24, 2015. Retrieved July 28th, 2016 from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000lbledt.pdf.

14. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Repatha BLA 125522 label, August 27, 2015. Retrieved June 28th, 2016 from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125522s000lbl.pdf.

15. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, Athyros V, Bargiota A, Bilianou E, et al. (2016) Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones J*. 15, 8-14.

16. Roth EM. (2016) Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiol*. 12, 115-128, <https://doi.org/10.2217/fca.15.78>.

17. Cicero AF, Colletti A, Borghi C. (2015) Profile of evolocumab and its potential in the treatment of hyperlipidemia. *Drug Design Dev. Ther*. 9, 3073, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S67498>.

18. Valerio MG, Velayati A, Jain D, Aronow WS. (2016) Promising new therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Biol. Ther*. 16, 609-618, <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1148136>.

19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. (2017) Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med*. 376, 1713-1722, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

20. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. (2015) Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med*. 372, 1489-1499, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.

21. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA,

Tantry U, Lin Y, et al. (2015) Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 163, 40-51, <https://doi.org/10.7326/M14-2957>

22. Langsted A, Nordestgaard B.G, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Kamstrup PR. (2016) PCSK9 R46L loss-of-function mutation reduces lipoprotein (a), LDL cholesterol, and risk of aortic valve stenosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 101, 3281-3287.

23. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, et al. (2013) AMG145, a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9, Significantly Reduces Lipoprotein (a) in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy Clinical Perspective: An Analysis From the LDL-C Assessment With Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 Trial. *Circulation* 128, 962-969, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001969>

24. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. (2018) Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 137, 338-350, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>

25. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. (2017) PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J. Cardiol*. 9, 76, <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.76>.

26. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. (2017) PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J. Cardiol*. 9, 76, <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.76>.

27. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, et al. (2017) Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circulation* 10, e003153.

28. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. (2017) Cognitive function in a ran-

domized trial of evolocumab. *N. Engl. J. Med.* 377, 633-643, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.

29. Reiner Z. (2018) PCSK9 inhibitors in clinical practice: expectations and reality. *Atherosclerosis*, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.001>.

30. Elshourbagy NA, Meyers HV, Mousa SA, Abdel-Meguid SS. (2015) Identification and characterization of orally bioavailable small molecule protease proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9 inhibitors. *Circulation* 132, A10306.

31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. (2017) Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N.*

Engl. J. Med. 376, 1430-1440, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>.

32. van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, Tessier Y, Levin AA, Persson R, et al. (2015) Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 80, 1350, <https://doi.org/10.1111/bcp.12738>

33. Pan Y, Zhou Y, Wu H, Chen X, Hu X, Zhang H, et al. (2017) A therapeutic peptide vaccine against PCSK9. *Sci. Rep.* 7, 12534, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13069-w>.