

Ο πολύπλευρος ρόλος της PCSK9 πρωτεΐνης

Ε. Κλούρας, Μ. Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

The composite role of PCSK9 protein

E. Klouras, M. Elisaf

Department of Internal Medicine, Medical School,
University of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Μετά την ανακάλυψη της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) και του καθοριστικού ρόλου της στην αποδόμηση του χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) υποδοχέα, περισσότερα στοιχεία για τη λειτουργία της έρχονται στο φως. Η σχέση της πρωτεΐνης με τον LDL υποδοχέα είναι στενή και πολύπλοκη, ενώ φαίνεται ότι η PCSK9 επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, την αθηρωματική διαδικασία και τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, υπάρχει σημαντική συσχέτιση της PCSK9 με τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για τη συμμετοχή της σε διάφορες μεταβολικές οδούς. Τέλος, η αναστολή της PCSK9 φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, αφού η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου συνοδεύεται από εντυπωσιακή μείωση της LDL χοληστερόλης.

Λέξεις ευρετηρίου: PCSK9 πρωτεΐνη, μονοκλωνικό αντίσωμα, δυσλιπιδαιμία.

1. Επίδραση της PCSK9 στον μεταβολισμό των λιπιδίων

Η PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) φαίνεται ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Αυτή η πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, το έντερο και τους νεφρούς αυξάνει την αποδόμηση των χαμηλής πυκνό-

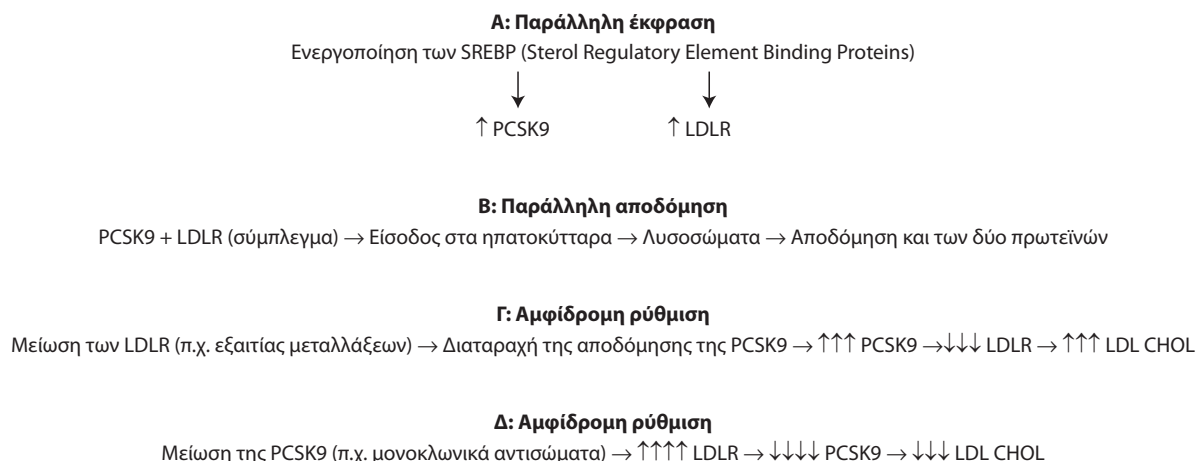
ABSTRACT: After discovering proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its critical role in low density lipoprotein (LDL) receptor catabolism, more data concerning its function come to light. PCSK9 protein, which exhibits a close and complicated relation with the LDL receptor, appears to have a prominent role in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation. Furthermore, a strong correlation of PCSK9 with cardiovascular risk factors is also observed, while PCSK9 seems to participate in various metabolic pathways. Finally, inhibition of PCSK9 can be an effective lipid lowering treatment.

Key words: PCSK9 protein, monoclonal antibody, dyslipidemia.

τητας λιποπρωτεϊνών (LDL) υποδοχέων, με αποτέλεσμα την αύξηση της LDL χοληστερόλης.^{1,2} Φαίνεται ότι υπάρχει μια αμφίδρομη (reciprocal) ρύθμιση μεταξύ της PCSK9 και των LDL υποδοχέων (σχήμα 1).^{3,4} Οι LDL υποδοχείς (LDLR) αποτελούν την κύρια οδό της απομάκρυνσης της PCSK9 και η αμφίδρομη ρύθμιση μεταξύ αυτών των δύο πρωτεϊνών ελέγχει τα επίπεδα της PCSK9, την έκφραση των LDL υποδοχέων και τα επί-

Ελισάφ Μωυσής, MD, FACA, FRSH
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510-075 09, Fax: 26510-075 16
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Elisaf Moses, MD, FACA, FRSH
Department of Internal Medicine, Medical School,
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 26510-075 09, Fax: 26510-075 16
e-mail: egepi@cc.uoi.gr



Σχήμα 1. Παράλληλη και αμφίδρομη ρύθμιση της PCSK9 και των LDL υποδοχέων.

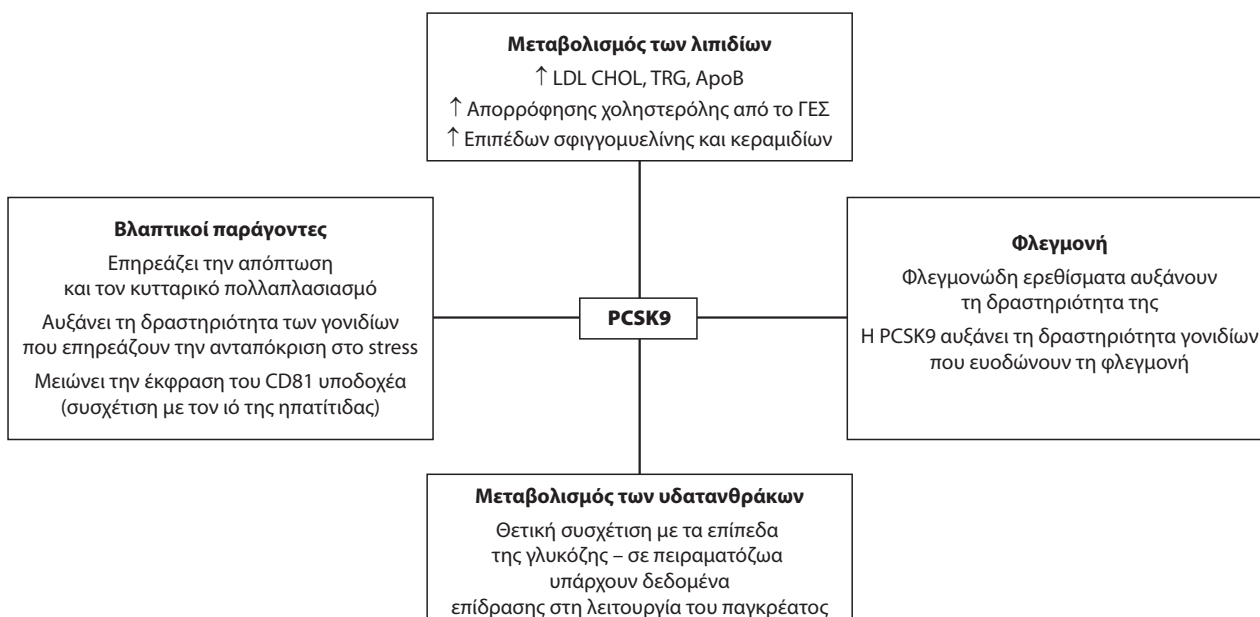
πεδα της LDL χοληστερόλης.⁴ Πράγματι, ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τους LDL υποδοχείς (receptor-negative) χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, αφού η παντελής έλλειψη των LDL υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού της PCSK9, η οποία στη συνέχεια ασκεί δυσμενή επίδραση στη δραστηριότητα των φυσιολογικών υποδοχέων. Έτσι, τα επίπεδα της PCSK9 είναι υψηλότερα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που εμφανίζουν μη λειτουργικές (loss of function) μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τους LDL υποδοχείς.¹ Πράγματι, σε αυτά τα άτομα με μη λειτουργικούς LDL υποδοχείς μειώνεται σημαντικά ο καταβολισμός της PCSK9. Πρέπει να επισημανθεί ότι το 30% της κυκλοφορούσας PCSK9 συνδέεται με τα LDL σωματίδια, πιθανόν διότι η πρωτεΐνη αυξάνει τη σύνθεση της αποπρωτεΐνης Β (ΑpoB), που αποτελεί δομικό συστατικό των LDL (σχήμα 2).^{3,5,6} Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η σύνδεση της PCSK9 με τα LDL σωματίδια στο πλάσμα ελαττώνει την ικανότητα της PCSK9 να συνδεθεί με τους υποδοχείς στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και με αυτόν τον τρόπο μειώνει την αποδόμηση των LDL υποδοχέων.⁶ Υπάρχουν επίσης βάσιμες ενδείξεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ της PCSK9 και της ΑpoB, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενδοκυττάριας αποδόμησης της ΑpoB, άσχετα από τους LDL υποδοχείς, και επομένως την αύξηση της ηπατικής παραγωγής και έκκρισης των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ΑpoB.⁵ Επιπρόσθετα, η PCSK9 επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών ανεξάρτητα από τους LDL υποδοχείς.⁵ Υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με άλλους υποδοχείς, όπως τον υποδοχέα των πολύ χαμηλής

πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDLR), τον υποδοχέα της απολιποπρωτεΐνης Ε (ΑpoE) και της lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1).^{1,7,8} Πράγματι υπάρχουν βασικές ενδείξεις ότι η κυκλοφορούσα PCSK9 ρυθμίζει την έκφραση των LDL υποδοχέων. Τα επίπεδα της PCSK9 φαίνεται ότι συσχετίζονται με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TRG),⁹ ενώ πειραματικές μελέτες επισημαίνουν ότι αυτή η πρωτεΐνη επηρεάζει επίσης την απορρόφηση λίπους από τον γαστρεντερικό σωλήνα.¹⁰ Πρόσφατα δεδομένα επισημαίνουν ότι η PCSK9 εκφράζεται επίσης και στις αθηρωματικές πλάκες.¹¹ Έτσι, *in vitro* η PCSK9 που εκκρίνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων οδηγεί σε μείωση της έκφρασης των LDL υποδοχέων των μακροφάγων και της πρόσληψης της LDL χοληστερόλης από τα κύτταρα με αποτέλεσμα συσσώρευση λίπους στα τοιχώματα των αγγείων.¹²

2. PCSK9 και LDL υποδοχέας

Η PCSK9 συντίθεται ως μια προπρωτεΐνη στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Υπάρχουν 2 οδοί διαμέσου των οποίων η πρωτεΐνη επηρεάζει τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων:

- α. Η ενδοκυττάρια οδός: Η PCSK9 μαζί με τον LDLR εισέρχονται στα λυσοσώματα με αποτέλεσμα την αποδόμηση των LDLR.¹²
- β. Η εξωκυττάρια οδός: Η PCSK9 εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα συνδέεται με τους LDL υποδοχείς, το σύμπλεγμα PCSK9-LDLR εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την αποδόμηση των LDLR. Αυτή η οδός απαιτεί την έκφραση της πρωτεΐνης ARH (adaptor protein).¹²



Σχήμα 2. Λειτουργία και ιδιότητες της PCSK9.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναστέλλουν την εξω-κυττάρια οδό και μειώνουν την PCSK9.¹

Ολιγονουκλεοτίδια antisense αναστέλλουν την έκφραση της PCSK9 αναστέλλοντας το mRNA της PCSK9.¹

3. PCSK9 και φλεγμονή

Η αυξημένη έκφραση της PCSK9 σε πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που συσχετίζονται με την απόπτωση, τη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.^{11,12} Πράγματι τα επίπεδα της PCSK9 σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι συσχετίζονται με δείκτες χρόνιας χαμηλού βαθμού (low-grade) φλεγμονής, όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων.^{11,13,14} Παράλληλα, διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα π.χ. λιποσακχαρίτες, καθώς και η οξειδωμένη LDL, αυξάνουν την παραγωγή της PCSK9 με αποτέλεσμα την αύξηση της LDL χοληστερόλης.^{11,15} Η PCSK9 φαίνεται επίσης ότι επηρεάζει αρκετές μεταβολικές οδούς στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η βιοσύνθεση χοληστερόλης, η ανταπόκριση στο stress και η ανταπόκριση σε χημικά ερεθίσματα (σχήμα 2).¹¹ Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η PCSK9 δυνητικά μπορεί τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο να προστατεύει από λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), αφού μειώνει την έκφραση στα ηπατοκύτταρα του CD81 υποδοχέα και των HCV υποδοχέων εισόδου, με αποτέλεσμα τη μεί-

ωση του ρυθμού μόλυνσης των ηπατοκυττάρων από τον ιό.^{1,16} Επιπρόσθετα, η έλλειψη της PCSK9 μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξάνει την κυτταρική απόπτωση σε περιπτώσεις μερικής ηπατεκτομής.¹ Γι' αυτούς τους λόγους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση του ήπατος. Πράγματι, η έλλειψη της PCSK9 θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση σε ασθενείς με ηπατική βλάβη. Ωστόσο, η έλλειψη της PCSK9 μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος.¹ Πρέπει να επισημανθεί ότι η PCSK9 αποτελεί έναν δείκτη της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου σε ασθενείς με πολλαπλά σοβαρά τραύματα.¹¹

4. Επίπεδα PCSK9 και καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου

Τα επίπεδα της PCSK9 φαίνεται ότι συσχετίζονται με την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), τα επίπεδα της συστολικής (SBP) και διαστολικής (DBP) αρτηριακής πίεσης, καθώς και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, των TRG, της γλυκόζης και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA), καθώς και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).^{9,11} Η PCSK9 φαίνεται ότι ανιχνεύεται στα δ-κύτταρα του παγκρέατος και η έλλειψή της σε πειραματικά μοντέλα συσχετίζεται με μορφολογικές αλλοιώσεις των β-κυττάρων, μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία.^{1,11} Ωστόσο, η χορήγηση

μονοκλωνικών αντισωμάτων που μειώνουν την PCSK9 δεν έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του παγκρέατος. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με στατίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αύξηση των LDLR υποδοχέων και ενδεχόμενα στη συσσώρευση λίπους στα κύτταρα του παγκρέατος. Τα επίπεδα της PCSK9 συσχετίζονται θετικά με τον BMI, ενώ πειραματόζωα με έλλειψη της PCSK9 φαίνεται να συσσωρεύουν κοιλιακό λίπος, ένα εύρημα που επισημαίνει ότι η PCSK9 πιθανόν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αδιπογένεση.¹¹ Είναι πολύ πιθανό η PCSK9 να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του λίπους, αφού έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της LDL χοληστερόλης αλλά και τη μείωση της εισόδου TRG και ελευθέρων λιπαρών οξέων (FFA) στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό.^{11,11} Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η PCSK9 αυξάνει την αποδόμηση των επιθηλιακών διαύλων νατρίου (Na⁺) που επηρεάζουν την επαναρρόφηση του Na⁺ στα αθροιστικά σωληνάκια του νεφρού και έτσι ρυθμίζουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).¹ Αν και δεν είναι σαφές εάν το ένζυμο επηρεάζει στην κλινική πράξη τα επίπεδα της ΑΠ, μια μελέτη κόορτης έδειξε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ΑΠ και τα επίπεδα της PCSK9. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η PCSK9 εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στους νεφρούς.¹¹

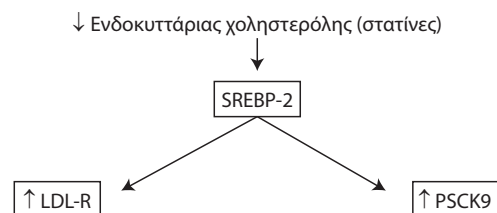
5. PCSK9 και καρδιαγγειακή νόσος

Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την PCSK9 συνοδεύεται από μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 15% και κατά 47% μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (παρακολούθηση 15 ετών).¹⁷ Η μείωση αυτή οφείλεται στη μείωση της LDL χοληστερόλης αλλά και στις δυνητικές αθηρογόνες δράσεις της PCSK9. Πράγματι, πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι η πρωτεΐνη (είτε παράγεται από το ήπαρ, είτε στα τοιχώματα των αγγείων) άμεσα επηρεάζει τη λειτουργία των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων.¹² Εξάλλου φαίνεται ότι η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι δυσανάλογη σε σύγκριση με τη μείωση της LDL χοληστερόλης. Επιπρόσθετα, δύο μελέτες σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση έδειξαν ότι τα επίπεδα της PCSK9 συσχετίζονταν αντίστροφα με το πάχος έσω/μέσου χιτώνα του τοιχώματος των αρτηριδίων, μια συσχέτιση που ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των λιπιδίων.¹¹ Μια μελέτη έδειξε επίσης συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της PCSK9 και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθε-

νείς με σταθερή στεφανιαία νόσο υπό αγωγή με στατίνη και χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης.⁹

6. Φάρμακα και PCSK9

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα έδειξαν με σαφήνεια ότι οι στατίνες αυξάνουν τα επίπεδα της PCSK9, μια αύξηση που οφείλεται στην ενεργοποίηση της μεταγραφής της sterol regulatory element-binding protein (SREBP-2), μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει τόσο τους LDL υποδοχείς όσο και την PCSK9 (σχήμα 3).^{11,12,15} Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν τα δεδομένα των κλινικών μελετών που έδειξαν ότι η αναστολή της PCSK9 με μονοκλωνικά αντισώματα ενισχύει την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών.^{18,19} Έτσι τα φάρμακα που μειώνουν την PCSK9 θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπερχοληστερολαιμία (οικογενής υπερχοληστερολαιμία), σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες, καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με υψηλές δόσεις αποτελεσματικών στατινών.^{11,11} Τα φάρμακα αυτά φαίνεται ότι επίσης μειώνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)].^{18,20} Πειραματικά δεδομένα επίσης υποστηρίζουν την άποψη ότι φάρμακα που μειώνουν την PCSK9 (μονοκλωνικά αντισώματα) και συγκεκριμένα η alirocumab αναστέλλει την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου, βελτιώνει τη μορφολογία των αθηρωματικών πλακών και αυξάνει τις δράσεις των στατινών.²¹ Μάλιστα, η χορήγηση της σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς όχι μόνο μείωσε τη μέση τιμή της LDL χοληστερόλης κατά 62%, αλλά μείωσε και τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 48%.²² Παρόμοια, εντυπωσιακή μείωση της LDL χοληστερόλης (κατά 61%) πέτυχε και η χορήγηση του evolocumab, ενός άλλου μονοκλωνικού αντισώματος εναντίον της PCSK9, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 53%, χωρίς να παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.²³



Σχήμα 3. Έκφραση τόσο της PCSK9 όσο και των LDL υποδοχέων (LDL-R) μέσω του SREBP-2.

7. Συμπεράσματα

Η PCSK9 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών και συγκεντρώνει το επιστημονικό ενδιαφέρον. Επιπλέον, η συσχέτισή της τόσο με ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο και με άλλες καταστάσεις (όπως η φλεγμονή), την καθιστούν στόχο θεραπευτικής παρέμβασης. Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον της PCSK9 φαίνεται ότι είναι το επόμενο βήμα για την αποτελεσματική καρδιαγγειακή πρόληψη, αφού αυτά τα φάρμακα μειώνουν την LDL χοληστερόλη σε πρωτόγνωρα χαμηλά επίπεδα και είναι πιθανό να μειώνουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Βιβλιογραφία

- Seidah NG, Awan Z, Chretien M et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014, 114:1022–1036
- Cui CJ, Li S, Li JJ. PCSK9 and its modulation. *Clin Chim Acta* 2015, 440:79–86
- Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects. *Atherosclerosis* 2015, 238:264–270
- Tavori H, Fan D, Blakemore JL et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation* 2013, 127:2403–2413
- Sun H, Samarghandi A, Zhang N et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32:1585–1595
- Kosenko T, Golder M, Leblond G et al. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J Biol Chem* 2013, 288:8279–8288
- Canuel M, Sun X, Asselin MC et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can mediate degradation of the low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1). *Plo S One* 2013, 8:e64145
- Awan Z, Delvin EE, Levy E et al. Regional distribution and metabolic effect of PCSK9 insLEU and R46L gene mutations and apoE genotype. *Can J Cardiol* 2013, 29:927–933
- Werner C, Hoffmann MM, Winkler K et al. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Vascul Pharmacol* 2014, 62:94–102
- Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis* 2013, 227:297–306
- Li S, Li JJ. PCSK9: A key factor modulating atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2015, 22:221–230
- Urban D, Poss J, Bohm M et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62:1401–1408
- Li S, Guo YL, Xu RX et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014, 234:441–445
- Li S, Zhu CG, Guo YL et al. The Relationship between the Plasma PCSK9 Levels and Platelet Indices in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2015, 22:76–84
- Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol* 2014, 25:387–393
- Labonte P, Begley S, Guevin C et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection *in vitro* and modulates liver CD81 expression. *Hepatology* 2009, 50:17–24
- Rodriguez F, Knowles JW. PCSK9 inhibition: current concepts and lessons from human genetics. *Curr Atheroscler Rep* 2015, 17:487
- Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol* 2014, 10:183–199
- Tavori H, Melone M, Rashid S. Alirocumab: PCSK9 inhibitor for LDL cholesterol reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014, 12:1137–1144
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014, 129:234–243
- Kuhnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J Lipid Res* 2014, 55:2103–2112
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372:1489–1499
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372:1500–1509

Ημερομηνία Υποβολής 05/05/2015
 Ημερομηνία Αποδοχής 26/05/2015