

PCSK9: dalla biologia alla clinica

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-type 9) è una proteina scoperta nel 2003 da un gruppo di ricercatori francesi come proteina up-regolata dopo induzione di apoptosi in neuroni cerebellari primari. Per questo motivo è stata inizialmente chiamata *neural apoptosis regulated convertase 1* (NARC-1). Tuttavia l'interesse per PCSK9 origina dalla descrizione di mutazioni PCSK9 associate con ipercolesterolemia autosomica dominante in due famiglie francesi in cui erano state precedentemente escluse mutazioni nei geni comunemente candidati e codificanti per il recettore LDL (LDLR) e apoB. Ulteriori studi hanno dimostrato che, negli esseri umani, variazioni genetiche nel gene PCSK9 contribuiscono alla regolazione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL, con in particolare rare varianti con guadagno di funzione (GOF) che portano a ipercolesterolemia, mentre varianti con perdita di funzione (LOF) inducono ipocolesterolemia. Il gene codificante PCSK9 può presentare due diversi tipi di mutazioni, correlate con alterazioni della colesterolemia: le mutazioni missenso (che danno una diversa sequenza di amminoacidi con incremento dell'attività dell'enzima) causano ipercolesterolemia familiare; le mutazioni non-senso (che interrompono la sequenza di amminoacidi) provocano invece una riduzione dell'attività enzimatica e ipocolesterolemia, con ridotta incidenza di eventi cardiovascolari.

La ricerca sui meccanismi molecolari

Queste osservazioni hanno promosso un'intensa attività di ricerca sui meccanismi molecolari coinvolti nelle attività di PCSK9, che in sostanza descrivono la capacità di PCSK9 di regolare i livelli circolanti di LDL aumentando la degradazione degli LDLR epatici.

PCSK9 appartiene alla famiglia delle subtilisine; è espressa a livello del fegato, dell'intestino tenue e dei reni, ed è presente in circolo. La proteina secreta si lega ad un sito specifico del recettore per le LDL e viene internalizzata insie-

me ad esso nelle cellule epatiche, alterando la via normale seguita dal recettore quando è legato alle lipoproteine. Come risultato, il recettore non torna a livello della membrana, ma viene degradato.

Dato che PCSK9 promuove la degradazione dei recettori delle LDL, la possibilità di inibire PCSK9 rappresenta un passo logico per aumentare l'effetto ipolipemizzante di agenti convenzionali. È stato osservato che le statine aumentano i livelli circolanti di PCSK9, come risposta omeostatica all'aumento dei recettori per le LDL. Questo perché sia i livelli della proteina che quelli dei recettori sono sotto il controllo della proteina SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein 2*), la stessa che media l'effetto di questi farmaci. Ciò significa che esiste un meccanismo di compensazione che impedisce di ottenere la massima efficacia dal trattamento con statine. È interessante notare che 10 mg al giorno di atorvastatina sono in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL del 32% senza aumentare PCSK9, mentre 40 mg al giorno di atorvastatina riducono i livelli di colesterolo del 42% con un aumento dei livelli di PCSK9 del 34%, suggerendo che una combinazione tra terapia con statine e inibitori PCSK9 sarebbe più efficace con alte dosi di statina. Tra gli altri farmaci ipocolesterolemizzanti, il fenofibrato sembra indurre l'espressione di PCSK9 con un meccanismo ancora non ben definito; questa osservazione potrebbe spiegare il motivo per cui l'aggiunta di fenofibrato alla terapia con statine non comporta un ulteriore abbassamento delle LDL tanto quanto ci si potrebbe aspettare. Quindi una terapia di inibizione di PCSK9 in questi pazienti può anche portare ad una riduzione additiva dei livelli di colesterolo LDL. Tuttavia, altri studi hanno indicato un effetto negativo del fenofibrato sull'espressione di PCSK9, così il ruolo di fenofibrato, e forse di tutti i fibrati, sull'espressione PCSK9 è ancora dibattuto. Ezetimibe non influenza in vitro l'espressione di PCSK9 e il trattamento con ezetimibe nell'uomo non altera i livelli plasmatici PCSK9, ma in pazienti ipercolesterolemici la combinazione di ezetimibe con statine è stata associata a maggiori livelli circolanti di PCSK9

rispetto ai pazienti trattati solo con statine. Infine, le resine leganti gli acidi biliari aumentano l'espressione del gene di PCSK9 in biopsie di fegato umano, indicando un potenziale effetto sinergico ipocolesterolemizzante in combinazione con un inibitore PCSK9.

L'azione dei nuovi farmaci

L'osservazione che la proteina PCSK9 regola i livelli circolanti di colesterolo LDL promuovendo la degradazione del recettore delle LDL ha spinto verso la ricerca di farmaci che inibiscano l'attività di PCSK9. I possibili step che possono essere oggetto dell'azione di farmaci sono la riduzione dell'espressione del mRNA di PCSK9, la riduzione dell'espressione della proteina (inibendo il processo autocatalitico), l'inibizione del legame tra la proteina e il recettore delle LDL o l'inibizione della degradazione del recettore mediata da PCSK9. Sono in fase di sviluppo almeno sei differenti anticorpi monoclonali

umani e tre approcci di silenziamento genico. Gli approcci terapeutici in fase di studio prevedono l'inibizione del legame al recettore (tramite anticorpi monoclonali o peptidi di piccole dimensioni), l'inibizione della sintesi di PCSK9 con silenziamento del gene (tramite oligonucleotidi antisenso o small interfering RNA) o l'inibizione del processo autocatalitico (tramite piccole molecole ad attività inibitoria).

Sono disponibili i risultati degli studi clinici per tutti e tre gli anticorpi monoclonali sviluppati contro PCSK9, alirocumab (SAR236553/REGN727), evolocumab (AMG145) e bococizumab (RN316/PF-04950615), mentre per RG7652, 1B20 e LGT209 non sono stati ancora pubblicati i dati. Una grande quantità di evidenze è già disponibile per alirocumab e evolocumab. Gli anticorpi agiscono sottraendo PCSK9, aumentando il numero di recettori disponibili e quindi riducendo i livelli circolanti di LDL. Gli studi di fase II hanno mostrato una riduzione del colesterolo LDL dopo terapia PCSK9 fino al 60-70%. Questa nuova forma di terapia promette buoni risultati e coniuga efficacia e tollerabilità, almeno nel breve termine. La dose più efficace è stata quella di 150 mg sottocute ogni 2 settimane. La via di somministrazione, che qualche volta ha determinato modeste reazioni locali, non sembra un ostacolo alla sua introduzione nella pratica clinica. Sono necessari però altri studi per confermare l'efficacia e la tollerabilità degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 su casistiche più ampie e con trattamenti più prolungati.

Manuela Casula, Elena Traghi, Alberico L. Catapano
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL: PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol* 2014; 62 (2): 103-111.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL: Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 273-293.
- Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (11): 835-843.

