



## REVISIÓN

# Nuevos fármacos para tratar las dislipemias. De las pequeñas moléculas a los ARN pequeños de interferencia



Lluís Masana\* y Daiana Ibarretxe

*Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi, Unitat de Medicina Vasculard i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, CIBERDEM, Reus, Tarragona, España*

Recibido el 23 de julio de 2024; aceptado el 24 de julio de 2024

### PALABRAS CLAVE

Fármacos  
hipolipemiantes;  
Inclisiran;  
siRNA;  
asoRNA;  
*Genetic edition*;  
LDL;  
ANGPTL3;  
ApoC3;  
Lp(a)

**Resumen** A pesar de las diversas herramientas terapéuticas de que disponemos, muchos pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos, y las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una causa muy importante de muerte en nuestro medio. Además, incluso en los pacientes que consiguen reducir sus cifras de c-LDL hasta los objetivos recomendados, se siguen produciendo eventos cardiovasculares.

La dificultad terapéutica y el riesgo persistente han propiciado una activa investigación de nuevos fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas en el ámbito de los trastornos del metabolismo lipoproteico. El abordaje terapéutico se realiza a través de nuevos mecanismos farmacológicos que van desde las pequeñas moléculas, pasando por los anticuerpos monoclonales y llegando a la interferencia del ARN, de la que inclisiran es el primer fármaco aprobado para uso clínico en el ámbito cardiovascular.

En esta revisión pretendemos dar una visión amplia de las nuevas dianas terapéuticas y de los nuevos mecanismos farmacológicos en desarrollo y de su posible impacto clínico.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

### KEYWORDS

Lipid-lowering drugs;  
Inclisiran;  
siRNA;  
asoRNA;

### New drugs for treating dyslipidemias. From small molecules to small interfering RNAs

**Abstract** Despite the various therapeutic tools available, many patients do not achieve therapeutic goals, and cardiovascular diseases remain a significant cause of death in our setting. Furthermore, even in patients who manage to reduce their LDL-C levels to the recommended targets, cardiovascular events continue to occur.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luis.masana@urv.cat](mailto:luis.masana@urv.cat) (L. Masana).

Genetic edition;  
LDL;  
ANGPTL3;  
ApoC3;  
Lp(a)

The therapeutic challenge and the persistent risk have led to active research into new drugs targeting novel therapeutic pathways in the field of lipoprotein metabolism disorders. The therapeutic approach involves new pharmacological mechanisms, ranging from small molecules and monoclonal antibodies to RNA interference, with inclisiran being the first drug approved for clinical use in the cardiovascular domain.

In this review, we aim to provide a comprehensive overview of the new therapeutic targets and pharmacological mechanisms under development, as well as their potential clinical impact. © 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Interés en el desarrollo de fármacos para tratar las dislipemias

El metabolismo lipídico está involucrado en múltiples procesos morbosos desde el cáncer hasta las alteraciones neurodegenerativas pasando por trastornos tan prevalentes como el hígado graso originado por disfunción metabólica. Para cada uno de estos procesos hay un importante número de objetivos terapéuticos relacionados con el metabolismo lipídico, y actualmente existe una gran actividad investigadora para desarrollar fármacos que modulen el metabolismo lipídico en distintos niveles metabólicos, revisados recientemente<sup>1</sup>.

Sin duda alguna la enfermedad más importante por su prevalencia y trascendencia clínica asociada a las alteraciones lipídicas es la arteriosclerosis y su consecuencia, las enfermedades vasculares ateromatosas (EVA). Estas son la primera causa de mortalidad y de pérdida de años sin discapacidad en nuestro entorno.

La arteriosclerosis es una alteración patológica que se asienta en la capa íntima de las arterias y es el resultado de un proceso inflamatorio y proliferativo iniciado por el depósito de colesterol en la zona subendotelial. Cuando hay un exceso de colesterol vehiculado por las LDL (c-LDL) y otras partículas lipoproteicas que contienen apo B, como las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), este se acumula en la pared arterial, cristaliza y desencadena el proceso ateromatoso. El colesterol, por tanto, no debe ser considerado un factor de riesgo para la enfermedad, sino que es su principal factor etiológico. El papel causal del c-LDL en la ateromatosis ha sido recientemente revisado<sup>2</sup>.

Existe un gran cuerpo de evidencia sobre el beneficio que se obtiene al reducir las concentraciones del c-LDL en plasma sobre el riesgo cardiovascular. Estudios aleatorizados y controlados (EAC) utilizando diferentes hipolipemiantes como estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9 o ácido bempedoico<sup>3-7</sup> han corroborado la reducción de los episodios cardiovasculares debida a la disminución de las concentraciones de c-LDL. Esta relación directa tiene una serie de características clínicas como son el hecho de que el factor determinante de la reducción de eventos es provocado por la disminución de las concentraciones de c-LDL independientemente del fármaco utilizado<sup>8</sup>. Además, cuanto más baja sea la concentración de c-LDL obtenida

mayor es el beneficio clínico, sin que se haya detectado un límite inferior a partir del cual no se obtenga beneficio adicional<sup>9</sup>. Es muy evidente la relación existente entre el tiempo e intensidad de exposición a las concentraciones elevadas de c-LDL y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares<sup>10</sup>. Por lo que las acciones más precoces, intensas y persistentes son las que se asocian a un mayor beneficio clínico<sup>11</sup>. El advenimiento de fármacos que aporten comodidad y simplicidad en su administración, eficacia hipolipemiente y persistencia en sus efectos ha de ser de gran ayuda clínica.

A pesar de la capacidad de reducción del c-LDL de la que disponemos, el número de pacientes que siguen presentando eventos es notable. Estos pacientes presentan un riesgo persistente debido a factores tanto extralipídicos como lipídicos. Entre los factores lipídicos más allá de las concentraciones de c-LDL se ha identificado el poder aterogénico de las LRT, sus remanentes<sup>12</sup> y componentes moleculares como la apoproteína CIII, y también la lipoproteína (a). Por otra parte, se ha estimulado la actuación sobre los factores patogénicos (inflamación, oxidación, agregación plaquetar)<sup>13</sup>.

La magnitud del problema clínico y social, la evidencia científica y los problemas no resueltos han activado la investigación en este campo identificando nuevas dianas terapéuticas y nuevos mecanismos farmacológicos, que son el objetivo de este artículo.

## Nuevas dianas terapéuticas

### Reducir el c-LDL, *primum movens* de la terapia hipolipemiente

Como hemos mencionado el colesterol vehiculado por las LDL es el principal factor etiológico de la arteriosclerosis<sup>2,11</sup>. Entre las múltiples evidencias que avalan este hecho está la reducción del RCV ligada a la disminución de las concentraciones circulantes de c-LDL. Por este motivo la disminución de c-LDL ha sido objeto de intensa investigación farmacológica con identificación de diversas dianas terapéuticas. La mayoría de las terapias actúan incrementando el aclaramiento de las partículas LDL mediante la activación de su receptor.

**Tabla 1** Fármacos dirigidos al tratamiento de las dislipemias clasificados según la diana terapéutica y el mecanismo farmacológico

	Pequeñas moléculas	AcMo	asoRNA	siRNA	Vacunas	Edición génica	Péptidos macrocíclicos	Adnectina
HMGCoAr	Estatinas							
ATPcitrato liasa	Bempedoico							
NPC1L1	Ezetimiba							
PCSK9		Alirocumab	AZD-8233	Inclisiran	Anti PCSK9	Verve 101-102	MK-0616	Lerodalcibep
	AZD0780	Evolocumab						
CETP	Obicetrapib							
MTTP	Lomitapida							
LRT	Icosapento de etilo							
PPARa	Fibratos							
ANGPTL3		Evinacumab		Zodasiran		X		
APOC3		STT-5058	Volanesorsen	Plozasiran		X		
			Olezarsen					
Lp(a)	Muvalaplin		Pelacarsen	Olpasiran		Verve		
				Zerlasiran				
				Lepodisiran				

AcMo: anticuerpos monoclonales; ANGPTL3: angiopoyetina *like* 3; ApoC3: apolipoproteína 3; asoRNA: oligonucleótidos antisentido ARN; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; HMGCoAr: hidroximetilglutaril coenzima A reductasa; Lp(a): lipoproteína (a); LRT: lipoproteínas ricas en triglicéridos; MTTP: proteína microsomal transferidora de triglicéridos; NPC1L1: Niemann-Pick C1L1; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PPARa: activador de receptores proliferadores peroxisómicos alfa; siRNA: ARN pequeños de interferencia; X: proyectos de fármacos en fases muy iniciales.

La enzima limitante de la síntesis intracelular de colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril, coenzima A reductasa (HMGCoAr) es la diana de las estatinas. Su inhibición reduce el colesterol intracelular provocando un incremento de la síntesis de los receptores LDL y con ello un incremento del aclaramiento plasmático de la LDL. La ATP citrato liasa actúa en la misma vía metabólica, un par de pasos enzimáticos antes que la HMGCoAr y, por tanto, ejerciendo las mismas acciones metabólicas. El ácido bempedoico inhibe dicho paso enzimático de forma específica a nivel hepático<sup>14</sup>.

La absorción digestiva de colesterol está exquisitamente controlada y se realiza a través de un receptor específico, Nieman Pick C1L1, situado en el polo luminal de los enterocitos. Su bloqueo limita la absorción de colesterol. Además, se expresa en el polo biliar de los hepatocitos para facilitar la recaptación de parte del colesterol vertido a la bilis, por lo que su inhibición también limita la llegada de colesterol al interior del hepatocito<sup>15</sup>. Ambas acciones condicionan un incremento de la expresión de RLDL.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) se sintetiza en el hígado en un 80%, y se secreta al torrente circulatorio en donde se une al RLDL. En presencia de PCSK9, cuando el RLDL es internalizado junto a una partícula de LDL, en lugar de reciclarse hacia la membrana, es degradado con lo que la expresión de RLDL en la membrana del hepatocito se reduce<sup>16</sup>. Distintas estrategias farmacológicas tienen como objetivo reducir o bloquear dicha proteína que conlleva un incremento de la expresión del RLDL. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (alirocumab y evolocumab) bloquean la PCSK9 circulante, mientras que inclisiran bloquea su síntesis.

### Actuaciones farmacológicas sobre las partículas ricas en triglicéridos

Como indicamos en la parte inicial de este artículo, a pesar de conseguir concentraciones muy bajas de c-LDL, persiste cierto grado, no despreciable, de riesgo cardiovascular asociado a las alteraciones lipídicas. Ello ha motivado la búsqueda de dianas terapéuticas adicionales y entre ellas la intervención dirigida a reducir las LRT (quilomicrones, VLDL, sus remanentes, IDL...) y algunos de sus componentes (tabla 1).

### Dianas farmacológicas dirigidas a evitar la síntesis de la VLDL

El bloqueo de la formación de la VLDL se debe traducir en la disminución de todas las lipoproteínas a excepción de las HDL.

Entre las dianas terapéuticas dirigidas a reducir las concentraciones de LRT destacan la propia apolipoproteína B:100, que es la proteína fundamental en la constitución de todas las partículas lipoproteicas excepto de las HDL. Los pacientes con defectos genéticos en la síntesis de apo B como los afectos de hipobetalipoproteinemia familiar de tipo heterocigota, suelen tener una vida sin efectos secundarios relevantes a excepción de una mayor tendencia al hígado graso en algunos casos. El mipomersen sin embargo no fue aprobado por la EMA debido a sus efectos secundarios en forma de lesiones importantes en los puntos de inyección<sup>17</sup>. La proteína transferidora de triglicéridos a nivel microsomal (MTTP), encargada de unir los triglicéridos a la apo B, es otra diana terapéutica abordada mediante el fármaco lomitapide. La maduración y viabilidad de la

apo B requiere de su unión a los triglicéridos. Su bloqueo produce importantes reducciones de todas las partículas lipoproteicas<sup>18</sup>.

Un abordaje de interés ha sido la búsqueda de inhibidores de la síntesis de triglicéridos lo que conllevaría menor contenido graso en el hígado y menor producción de VLDL (del inglés *very low density lipoprotein*) en general. En este sentido solo los ácidos grasos n-3 reducen los triglicéridos actuando en parte en la fase anabólica de los mismo o dirigiéndoles hacia la beta oxidación en lugar de la formación de triglicéridos.

### Dianas farmacológicas dirigidas a incrementar el aclaramiento plasmático de LRT

La diana central de este abordaje es la lipoproteína lipasa (LPL), enzima que se encuentra en la superficie endotelial de tejidos como el adiposo y el muscular, y se encarga de hidrolizar lo triglicéridos de las LRT para que sus ácidos grasos pasen a formar parte del almacenaje energético en el tejido adiposo o proporcionen energía en el tejido muscular. Por su acción a nivel plasmático las LRT se convierten en partículas residuales, remanentes, posteriormente en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y finalmente en LDL. La regulación de su expresión está mediada entre otros por los factores de transcripción denominados PPAR alfa. Los fibratos activan los mismos por lo que se han utilizado para mejorar su actividad y, por tanto, incrementar el aclaramiento de las LRT. La acción de la LPL es clave en el funcionamiento de la cascada metabólica lipoproteica y está exquisitamente regulada por un número importante de proteínas que modulan la su funcionalidad, activándola o inhibiéndola. Entre ellas, la angiopoyetina *like 3* (ANGPTL-3) es una sustancia inhibidora de la LPL (además de la lipasa hepática y endotelial), por lo que su bloqueo activa la función de la LPL<sup>19</sup>. Pacientes con déficits de esta proteína tiene una menor concentración de todas las partículas lipoproteicas y menor riesgo cardiovascular, por lo que su bloqueo se convirtió en una diana terapéutica. Evinacumab actúa de esta forma, habiéndose observado que además de incrementar el aclaramiento por una mayor actividad LDL facilita el aclaramiento de las LRT remanentes a nivel hepático, produciendo una reducción global de partículas aterógenas. Otra proteína de gran interés terapéutico es la apolipoproteína CIII, que circula asociada a las LRT y tiene como función inhibir la LPL, si bien también actúa ralentizando el aclaramiento de las LRT. Además, ella misma tiene una acción proinflamatoria<sup>20</sup>. Su inhibición (volanesorsen, olezarsen...) se asocia a una clara reducción de triglicéridos y LRT en general.

Las LRT condicionan la composición del resto de lipoproteínas mediante el intercambio de moléculas lipídicas con las lipoproteínas ricas en colesterol (LDL, HDL). En este intercambio lipídico interviene diversas proteínas circulantes entre las que cabe destacar la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que permite el intercambio de triglicéridos por colesterol entre dichas lipoproteínas<sup>21</sup>. El resultado de este efecto es una reducción del colesterol en las HDL por lo que su inhibición se consideró de interés para incrementar las concentraciones de colesterol HDL. También se asocian a una reducción de c-LDL por lo que a pesar de ciertos estudios en los que no se observó beneficio en su

acción, su impacto sobre el c-LDL ha sido retomado como nueva línea de desarrollo farmacológico (obicetrapib).

### Y llega el momento Lp(a)

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una partícula LDL a la que se le une una proteína denominada apolipoproteína (a) probablemente en el intersticio celular hepático. No es objetivo de este artículo revisar los aspectos fisiológicos o patogénicos de la partícula Lp(a), para lo que recomendamos algunos documentos recientes<sup>22,23</sup>. La apo(a) es una proteína cuya estructura guarda ciertas analogías con el plasminógeno, y probablemente su gen deriva de duplicaciones y deleciones del gen del plasminógeno. Sus concentraciones plasmáticas dependen del tamaño de la apo(a) determinado en un 85% genéticamente. La partícula es altamente aterógena, proinflamatoria y trombogénica, sin que por otra parte se conozca ningún papel fisiológico relevante de la misma. Las personas que hereditariamente tienen concentraciones bajas de Lp(a) tiene un menor riesgo de EVA mientras que las concentraciones altas se asocian clínicamente a un mayor número de eventos cardiovasculares, por ello su inhibición es un claro objetivo terapéutico.

### Nuevos mecanismos de acción farmacológicos

#### Pequeñas moléculas

La mayoría de los fármacos que utilizamos en la terapia médica son pequeñas moléculas de distinta estirpe bioquímica que suelen administrarse mayoritariamente por vía oral. Las características de las moléculas determinan su farmacocinética y farmacodinámica. En el ámbito del metabolismo de las lipoproteínas entran en esta categoría la mayor parte de los tratamientos clásicos como las estatinas, ezetimiba o fibratos. Entre las nuevas incorporaciones terapéuticas también hay pequeñas moléculas entre las que cabe destacar como reductores de c-LDL el ácido bempedoico y lomitapida. Inhibidores de la CETP, obicetrapib, e incluso inhibidores de Lp(a), muvalaplin y un inhibidor de PCSK9 (AZD0780).

El ácido bempedoico es una pequeña molécula, que como profármaco es activado exclusivamente en el hígado en donde actúa inhibiendo la ATP citrato liasa, enzima de la cadena de síntesis de colesterol a nivel hepático. Actúa pues en la misma cadena de acción que las estatinas. Reduce el c-LDL cerca de un 23% o algo menos en presencia de estatinas. Es un fármaco bien tolerado y sus efectos secundarios son escasos y controlables clínicamente<sup>24</sup>.

La lomitapida es una pequeña molécula que inhibe la MTTP y, por tanto, disminuye la producción de VLDL y, en consecuencia, todas las partículas derivadas de ellas como son las LDL. También inhibe la formación de quilomicrones. Su efecto fundamental es la reducción de partículas aterógenas de forma muy eficaz (más de un 50% de descenso de c-LDL) de forma independiente a la vía del receptor de LDL, por ello su uso se centra en pacientes con graves defectos en dicha vía metabólica y en concreto en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Dada la gravedad del cuadro clínico se asumen los efectos secundarios que pueden producirse como son el acúmulo de grasa en hígado,

manejable modulando las dosis o los déficits de absorción de vitaminas liposolubles que requieren la administración de suplementos<sup>25</sup>.

Obicetrapib es un inhibidor de la CETP que a pesar de los fracasos de sus antecesores parece tener un buen perfil de seguridad y en función de su descenso de c-LDL se espera pueda unirse al arsenal terapéutico hipolipemiante<sup>26</sup>.

Muvalaplin, es un fármaco oral, en fases iniciales de su desarrollo farmacológico que bloquea la zona de unión de la apo(a) a la apo B evitando la formación de Lp(a)<sup>27</sup>.

El *icosapento de etilo* (ácido eicosapentaenoico altamente purificado), si bien no puede considerarse una pequeña molécula es un fármaco de administración oral que reduce las LRT habiendo demostrado un importante efecto en la prevención cardiovascular<sup>28</sup>, si bien esta parece mediada por sus efectos antiinflamatorios, antiagregantes y antioxidantes.

### Anticuerpos monoclonales

La utilización de anticuerpos monoclonales se ha generalizado en diversos campos médicos para el manejo de procesos oncológicos, inmunitarios o inflamatorios y también el ámbito cardiovascular. Alirocumab y evolocumab son 2 tipos de anticuerpos dirigidos contra PCSK9. Bloqueando su unión al RLDL impiden que actúe acelerando la degradación del RLDL como hemos mencionado previamente. Se administran por vía subcutánea una o 2 veces al mes según el preparado y su tolerancia es buena. Alirocumab 75 mg/cada 15 días reduce el c-LDL cerca del 50%, alirocumab 300 mg al mes produce descensos superiores al 50%, mientras que alirocumab 150 mg y evolocumab 140 mg/cada 15 días reducen el c-LDL más del 60%<sup>5,6</sup>.

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3 que se administra en perfusión endovenosa una vez al mes. Reduce las concentraciones de todas las lipoproteínas. Dada su gran eficacia en reducción de LDL por vías independientes del RLDL se ha aprobado su utilización para pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar homocigota, constituyendo junto a lomitapida, la alternativa actual a la LDL aféresis en estos pacientes<sup>29</sup>.

STT-5058 son anticuerpos monoclonales altamente específicos dirigidos a bloquear la apo CIII. Sus formas de administración endovenosa y subcutánea están siendo exploradas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa, estando en la actualidad en fases iniciales de su desarrollo farmacológico<sup>30</sup>.

### Bloqueo de la traducción del ARN mensajero a proteína. Una revolución terapéutica

Todos los mecanismos comentados hasta ahora se centran en modular, modificar o inhibir la acción de una proteína ya sintetizada. El bloqueo de la síntesis proteica mediante la interferencia en la traducción de su ARN mensajero es una metodología novedosa, que se basa en mecanismos naturales de regulación genética, y que ha abierto el acceso terapéutico hacia aspectos previamente inaccesibles al mismo, como es el caso de la eliminación de proteínas anómalas cuyo acúmulo puede causar enfermedades severas. En el campo de las enfermedades cardiovasculares y en

concreto en el ámbito del metabolismo lipídico, son varias las moléculas en desarrollo dirigidas a diversas dianas terapéuticas de las mencionadas en las secciones anteriores.

Cabe distinguir 2 formas básicas de interferencia del RNAm, los oligonucleótidos antisentido y los pequeños RNA de interferencia (asoRNA *and* siRNA por sus siglas en inglés)<sup>31,32</sup>.

La generalización de estas terapias ha venido de la mano del desarrollo de su conjugación con el glicopéptido N-acetilgalactosamina. Esta molécula dirige las diferentes construcciones de RNA específicamente hacia los hepatocitos dada su afinidad por los receptores de glicoproteínas asializadas presentes en la superficie hepática. La elevada especificidad de acción que N-acetilgalactosamina (GalNac) confiere a estas terapias ha incrementado su eficacia y seguridad<sup>33</sup>.

### Oligonucleótidos antisentido de ARN

Se trata de oligonucleótidos monocatenarios constituidos por 18 a 21 nucleótidos, que se administran en general por vía subcutánea, penetran en el núcleo celular y localizan a la cadena de ARNm complementaria con una exquisita especificidad, bloqueando su traducción a proteína al generar zonas de reconocimiento de ARNasa que destruyen el ARN. En las preparaciones más recientes el asoRNA se conjuga GalNac.

Dicha metodología se ha desarrollado para bloquear diversas dianas terapéuticas relacionadas con el metabolismo lipoproteico.

*AZD8233 (ION-863633)* es un ASO dirigido a PCSK9, conjugado con GalNac. Se administra por vía subcutánea. Los estudios en fase 2 sugieren una elevada eficacia hipocolesterolémica con escasos efectos secundarios<sup>34</sup>.

*Volanesorsen* es un ASO dirigido a apo CIII. Reduce los triglicéridos alrededor de un 70% incluso en los pacientes con déficit de la LPL. Se administra por vía subcutánea cada una o 2 semanas. Esta comercializado en España para el tratamiento del síndrome quilomicronémico familiar. Se ha observado el desarrollo de plaquetopenia, en algún caso severa<sup>35</sup>.

*Olezarsen* es también un ASO anti-apo CIII, pero conjugado con GalNac, por lo que su acción es específica a nivel hepático. Su desarrollo farmacológico está en fase 3 y muestra un perfil de eficacia similar al anterior con una administración menos frecuente y al parecer sin el desarrollo de trombopenia<sup>36</sup>.

El desarrollo clínico de *Vupanorsen*, un ASO anti-ANGPTL3, se detuvo por falta de eficacia clínica y algunos efectos secundarios.

*Pelacarsen* es un ASO anti-apo (a) conjugado con GalNac, que evita la formación de Lp(a). Se administra de forma subcutánea mensualmente lo que produce descensos de Lp(a) de alrededor del 80%. Su perfil de seguridad es bueno. En la actualidad hay diversos estudios de fase 3 en marcha, incluido la evaluación de su eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares<sup>37</sup>.

### Pequeños ARN de interferencia

Los pequeños ARN de interferencia (siRNA, por sus siglas en inglés) son estructuras bicatenarias compuestas por una veintena de nucleótidos. Su función es similar a los ASO ya

mencionados, es decir bloquear la traducción de ARN a proteína. Actúan de forma distinta a los ASO dado que una vez internalizados en la célula hepática por la mediación de GalNac, una de las cadenas, actuando como guía en el trayecto intracelular, dirige la construcción oligonucleotídica hacia el citoplasma celular, a diferencia de los ASO que actúan en el núcleo. Una vez allí la cadena guía se separa y es degradada, mientras que la hebra antisentido se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) en donde tiene lugar la traducción de ARN a proteína. Esta hebra antisentido localiza específicamente el ARN diana y se conjuga con él, bloqueando la traducción a proteína creando una diana para la acción de ARNasas que degradaran el ARN diana. En general la integración del siRNA en el RISC permite su acción durante un prolongado periodo de tiempo lo que suele facilitar un mayor intervalo entre las dosis a administrar.

Este mecanismo terapéutico se ha utilizado para desarrollar terapias dirigidas a PCSK9 (inclisiran), anti-Lp(a), ANGPTL-3 y apo CIII en el ámbito lipídico-cardiovascular. En todos los casos las construcciones de siRNA se conjugan con GalNac para garantizar la especificidad de su acción intrahepatocitaria.

*Olpasiran* es un siRNA, dirigido contra apo (a) que administrado subcutáneamente cada 3 meses reduce las concentraciones de Lp(a) en un 90%, e incluso a valores indetectables de la lipoproteína. Es bien tolerado y con un perfil de seguridad adecuado. Está en la fase 3 de su desarrollo farmacológico.

*Zerlasiran* es un fármaco similar que está en fase 1 de su desarrollo.

*Lepodisiran* ha mostrado también una eficacia similar a los anteriores, con una pauta de administración que puede espaciarse ampliamente. Su perfil de seguridad y efecto cardiovascular está en estudio en la actualidad<sup>38-40</sup>.

La reducción de ANGPTL3 y apo CIII, también se ha abordado mediante el desarrollo de siRNA (*ARO-ANG3* y *ARO-APOCIII*). Ambas moléculas parecen eficaces pero su desarrollo farmacológico está todavía en fases iniciales<sup>41</sup>.

### Inclisiran, primer siRNA, aprobado para uso clínico en el ámbito cardiovascular

Inclisiran es el primer siRNA conjugado con GalNa aprobado para el uso clínico en el manejo de la hiperlipemia y el riesgo cardiovascular. Es una terapia novedosa y primera en su clase que se dirige al bloqueo del ARNm de PCSK9 inhibiendo su síntesis, lo que representa una nueva estrategia farmacológica en comparación con el uso de AcMo, que inhiben la proteína una vez formada. Existen otros siRNA aprobados para el uso clínico en otros campos de la enfermedad como son la amiloidosis por transtirretina, cierta forma de porfiria y la hiperoxaluria. La interferencia de ARN es un mecanismo fisiológico que ocurre naturalmente y que las células utilizan para regular la expresión génica e inclisiran aprovecha este mecanismo natural.

Inclisiran, está compuesto por un ARN de doble cadena compuestas por 21 y 23 nucleótidos respectivamente, que opera en el citoplasma. Una hebra del siRNA actúa como guía permitiendo que la hebra antisentido interaccione específicamente en el complejo RISC con el ARNm de PCSK9, lo que lleva a su degradación no produciéndose la síntesis proteica.

El efecto es prolongado porque el siRNA permanece asociado con el complejo RISC, bloqueando prolongadamente las moléculas de ARNm de PCSK9. Esto permite la administración de inclisiran cada 6 meses asegurando adherencia y la persistencia de valores bajos de c-LDL<sup>42-44</sup>.

Una característica importante de inclisiran es que es el primer fármaco comercializado cuyo siRNA está conjugado con GalNac, que es reconocida por el receptor de asialoglicoproteína presente exclusivamente en la superficie de los hepatocitos lo que asegura que la acción de inclisiran sea altamente específica a nivel hepático.

Mientras que inclisiran reduce los niveles totales de PCSK9 circulante, las terapias con MoAbs disminuyen el PCSK9 libre circulante, pero aumentan la masa total de PCSK9 circulante de 3 a 10 veces al bloquear su unión con el LDLR, que es su principal mecanismo de depuración. Se desconoce el impacto de este hecho, aunque no parece tener significancia clínica<sup>45</sup>.

Además, los MoAbs se dirigen a todo el PCSK9 circulante, mientras que inclisiran bloquea específicamente la producción de PCSK9 en el hígado, que representa la mayor parte (70-80%) del PCSK9 total circulante. Sin embargo, la parte extrahepática de la producción de PCSK9 que tiene lugar en intestino, páncreas, riñones, cerebro, tejido adiposo y las células vasculares, no se inhibe por inclisiran, preservando por otro lado las posibles funciones extrahepáticas de PCSK9.

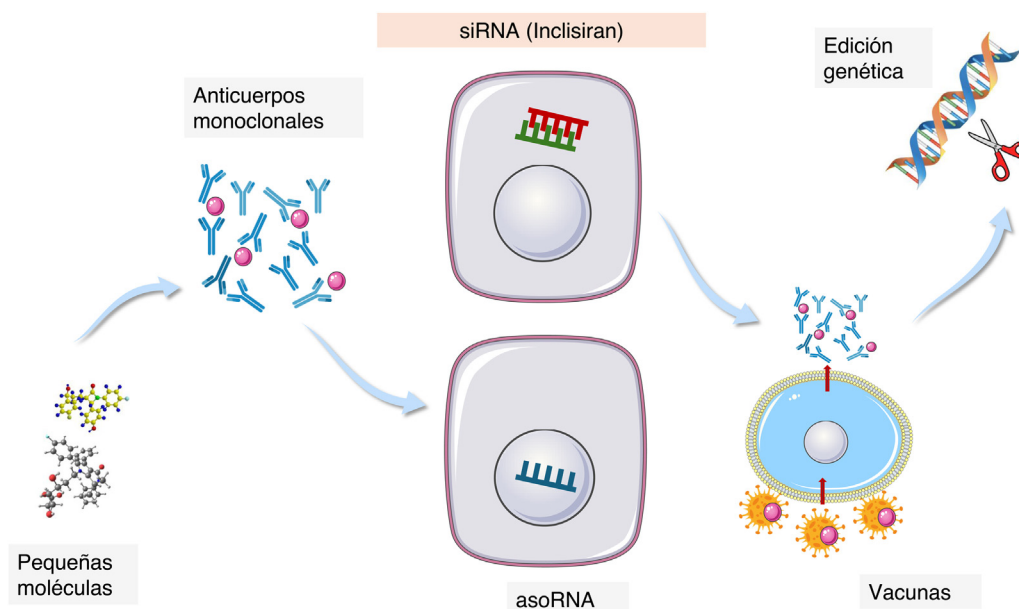
Entre los parámetros farmacocinéticos más interesantes con respecto a inclisiran destaca que las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan su punto máximo aproximadamente entre 4 y 6 h después de la administración, desapareciendo completamente del torrente sanguíneo entre 9 y 48 h después, dependiendo de la dosis administrada. Es de gran interés que, a pesar de esta corta vida media, sus efectos terapéuticos duran varios meses debido al mecanismo mencionado anteriormente. Es decir, la acción es persistente en ausencia de fármaco lo que puede tener sus claras ventajas en cuanto a la seguridad del producto, dado que los pacientes están expuestos a la presencia del fármaco en plasma solo unos 4 días al año<sup>46</sup>.

Los perfiles de eficacia y seguridad de inclisiran estudiados en profundidad en el programa ORION<sup>47,48</sup> no son objeto de este artículo.

### Vacunas

El interés por el efecto de la reducción de la acción de PCSK9 sobre las concentraciones de c-LDL y los eventos cardiovasculares ha llevado a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, entre ellas el desarrollo de vacunas para bloquear la proteína, que permitirían tratamientos probablemente anuales. Se han desarrollado diversos enfoques con péptidos de PCSK9 asociados a partículas *virus-like* y otras construcciones. Algunas de ellas han mostrado buena estimulación inmunológica, pero con un efecto en la reducción de c-LDL escaso<sup>41</sup>.

Estrategias similares se están desarrollando para la neutralización de ANGPTL3, con resultados todavía muy preliminares, aunque prometedores por su eficacia en la reducción de c-LDL y triglicéridos<sup>41</sup>.



**Figura 1** Evolución de los mecanismos farmacológicos aplicados a las nuevas terapias orientadas al manejo de las dislipemias.

### Edición genética

La tecnología CRISPR-Cas9 ha revolucionado el control de la edición genética, no tan solo a nivel experimental, sino también en el campo clínico. El bloqueo de la transcripción de ADN a ARN mediante cambios dirigidos en la secuencia genómica se ha desarrollado para silenciar el gen de PCSK9. Existen datos en primates que muestran que los efectos de reducción de PCSK9 y c-LDL persisten de forma prolongada. Verve-101 y Verve-102 basan su tecnología en la administración de micropartículas que transportan las herramientas necesarias para silenciar el gen *PCSK9* específicamente en el hígado y se están iniciando los estudios en fase 2<sup>47</sup>.

De forma similar existen programas en desarrollo para el silenciamiento de *ANGPTL3* y apo (a).

### Otros mecanismos farmacológicos dirigidos al bloqueo de PCSK9

#### Péptidos macrocíclicos

Son estructuras moleculares complejas que se unen al dominio catalítico de la molécula de PCSK9 inhibiendo su interacción con el LDL. Se administran por vía oral e inducen reducciones de c-LDL de un 60%. El perfil de seguridad y eficacia de *MK-0616* está siendo evaluado en ensayos clínicos fase 3<sup>48</sup>.

#### Adnectinas

Son proteínas derivadas del décimo dominio tipo III de la fibronectina. Su función es adherirse a diversas proteínas de una forma similar a como lo hacen los anticuerpos, es decir con alta afinidad y especificidad. Estas características se han utilizado para una vez convenientemente modificadas dirigir estas proteínas a los centros activos de PCSK9. *LIB003*

300 mg administrada por vía subcutánea ha demostrado una aceptable seguridad y tolerabilidad produciendo reducciones de más del 60% en las concentraciones de c-LDL. Está en fase 2 de su desarrollo farmacológico<sup>49</sup> (tabla 1 y figura 1).

### Compendio

El campo terapéutico del metabolismo lipídico y en especial el lipoproteico está en expansión. La identificación de nuevas dianas terapéuticas basadas en la investigación clínica y básica, y refrendada en datos genéticos<sup>50</sup> ha abierto la posibilidad de actuar sobre el riesgo cardiovascular persistente más allá de la reducción de LDL. El desarrollo de nuevas herramientas farmacológicas que van desde las pequeñas moléculas a la interferencia de RNA son un paso adelante que con la disponibilidad del primer siRNA anti-PCSK9, *inclisiran*, han dejado de ser una opción de futuro para convertirse en el presente de la farmacología cardiovascular (tabla 1 y fig. 1).

### Autoría

LM ha redactado el primer manuscrito. LM y DI han contribuido a la revisión, redacción y aprobación final del manuscrito.

### Financiación

El trabajo ha sido financiado mediante una ayuda no restringida de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

### Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Nuevos horizontes en el tratamiento de la hipercolesterolemia»,

que ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con patrocinio de Novartis.

## Conflicto de intereses

LM ha recibido honorarios por conferencias y/o trabajos de asesoría de Chiesi, Novartis, Sanofi, Amarin, MSD, Daiichi-Sankio y Ultragenix.

DI ha recibido honorarios por conferencias Novartis, Sanofi, Chiesi, Novartis, SOBI y Daiichi-Sankyo

## Bibliografía

- Liang K, Dai JY. Progress of potential drugs targeted in lipid metabolism research. *Front Pharmacol.* 2022;13:1067652, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1067652>.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41:2313–30, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al., CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388:1353–64, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
- Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, Park L, Kumar S, di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: A systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:36–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
- Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation.* 2023;147:1192–203, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399>.
- Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: Evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21:701–6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-024-01039-5>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernández Á, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2712–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>.
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:131, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>.
- Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties [Article in English, Spanish]. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33 Suppl 1:53–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.012>.
- Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: Evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2433–8, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000245791.53245.ee>.
- Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5880, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115880>.
- Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14:367–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-014-0077-0>.
- Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1261–8, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1340941>.
- Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32:335–41, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000789>.
- Packard CJ, Pirillo A, Tsimikas S, Ference BA, Catapano AL. Exploring apolipoprotein C-III: Pathophysiological and pharmacological relevance. *Cardiovasc Res.* 2024;119:2843–57, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvad177>.
- Rehman WU, Yarkoni M, Ilyas MA, Athar F, Javaid M, Ehsan M, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11:152, <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd11050152>.
- Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis Literature review and recommendations for clinical practice. *Clin Investig Arterioscler.* 2024;36:243–66.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925–46, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. CLEAR Outcomes Investigators Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388:1353–64, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
- D'Erasmo L, Giammanco A, Suppressa P, Pavanello C, Iannuzzo G, di Costanzo A, et al., Italian and European Working Group on Lomitapide in HoFH. Efficacy of Long-Term Treatment of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia With Lomitapide: A Subanalysis of the Pan-

- European Lomitapide Study. *Front Genet.* 2022;13:937750, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.937750>.
26. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, et al. Obicetrapib on top of maximally tolerated lipid-modifying therapies in participants with or at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease: Rationale and designs of BROADWAY and BROOKLYN. *Am Heart J.* 2024;274:32–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2024.05.002>.
  27. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:1042–53, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.16503>.
  28. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., REDUCE-It Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
  29. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. ELIPSE HoFH Investigators Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.
  30. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C, Somasundara AVH, Zanoni P, et al. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med.* 2017;23:1086–94.
  31. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *BioDrugs.* 2022;36:549–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-022-00549-3>.
  32. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J.* 2022;43:3198–208, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>.
  33. Cui H, Zhu X, Li S, Wang P, Fang J. Liver-Targeted Delivery of Oligonucleotides with N-Acetylgalactosamine Conjugation. *ACS Omega.* 2021;6:16259–65, <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.1c01755>.
  34. Clewe O, Rekić D, Quartino AL, Carlsson B, Higashimori M, Wernevik L, et al. Population pharmacokinetics of anovel PCSK9 antisense oligonucleotide. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90:1503–13, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.16046>.
  35. Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2024;390:476–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2306575>.
  36. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Bridge-TIMI 73a Investigators Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2024;390:1770–80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>.
  37. Yeang C, Karwowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1035–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.032>.
  38. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;387:1855–64, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>.
  39. Nissen SE, Wolski K, Watts GF, Koren MJ, Fok H, Nicholls SJ, et al. Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zelasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331:1534–43, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.4504>.
  40. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:2075–83, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.21835>.
  41. Gill PK, Hegele RA. New Biological Therapies for Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Can J Cardiol.* 2023;39:1913–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2023.08.003>.
  42. Wilkinson MJ, Bajaj A, Brousseau ME, Taub PR. Harnessing RNA Interference for Cholesterol Lowering: The Bench-to-Bedside Story of Inclisiran. *J Am Heart Assoc.* 2024;13, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.123.032031>, e032031.
  43. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
  44. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: The ORION-8 trial. *Cardiovasc Res.* 2024;cvae109, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvae109>.
  45. Oleaga C, Shapiro MD, Hay J, Mueller PA, Miles J, Huang C, et al. Hepatic Sensing Loop Regulates PCSK9 Secretion in Response to Inhibitory Antibodies. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1437–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.056>.
  46. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022;16:208–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2022.01.001>.
  47. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, Platt C, Vafai SB, Kathiresan S, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation.* 2023;147:242–53, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062132>.
  48. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:1553–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>.
  49. Stein EA, Turner T, Kereiakes DJ, Butcher B, Mangu P, Zhou R. Abstract 17222: Safety Tolerability and LDL-C Reduction With LIB003 a Novel Anti-PCSK9 Recombinant Fusion Protein: Results of Open-Label Extension Phase 2B Study. *Circulation.* 2019;140 Suppl 1. A17222.
  50. Burgess S, Mason AM, Grant AJ, Slob EAW, Gkatzionis A, Zuber V, et al. Using genetic association data to guide drug discovery and development: Review of methods and applications. *Am J Hum Genet.* 2023;110:195–214, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.017>.