

Νέες θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας

ΘΕΟΔΩΡΑ ΜΠΑΜΠΑΛΗ¹, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΑΛΟΓΕΡΑ²,
ΑΛΚΗΣΤΙΣ-ΕΛΕΝΗ ΚΑΛΕΣΗ³,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΗΣ⁴, ΑΡΙΣΤΗ ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ⁵,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗΣ⁴

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ιωαννίνων “Χατζηκώστα”

² Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α
“Η Σωτηρία”

³ Καρδιολογική Κλινική “Τζάνειο”, Γ.Ν.Πειραιά

⁴ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

⁵ Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Λέξεις ευρετηρίου

δυσλιπιδαιμία, νουκλεϊκά οξέα

Επικοινωνία

Ιωάννης Καχριμανίδης,
Ειδικεύομενος Καρδιολογίας
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΝΑ
Email: ikaxri@yahoo.gr

Η καρδιαγγειακή νόσος συνιστά τον κυριότερο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας ανά τον κόσμο, καθώς ευθύνεται για 18.000.000 θανάτους ετησίως.¹

Ο εντυπωσιακός αυτός αριθμός αναμένεται να αυξηθεί εντός της επόμενης δεκαετίας στα πλαίσια του διαρκώς γηράσκοντος πληθυσμού. Παρά τις επαναστατικές προόδους που έχουν σημειωθεί στις μεθόδους διάγνωσης και αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ανακάλυψη νέων μεθόδων πρόληψης και θεραπείας, τόσο της νόσου όσο και των επιμέρους παραγόντων κινδύνων, αποτελεί αδήριτη ανάγκη.

Η δυσλιπιδαιμία είναι ευρέως αποδεκτή ως ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.² Η διαταραχή στα επίπεδα των λιπιδίων εμπλέκεται στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, ενώ προάγει τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχοντας στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου.³








Οι στατίνες αποτέλεσαν για δεκαετίες το σπουδαιότερο όπλο στη φαρέτρα αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας, καθώς αποτελούν παράγοντες ασφαλείς, αποτελεσματικούς και καλά ανεκτούς στην πλειοψηφία των ασθενών.⁴

Τα τελευταία χρόνια, μελετώνται και τίθενται σταδιακά σε εφαρμογή μια σειρά από θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα (nucleic acid-based therapeutics) με στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων εν γένει.⁵

Η εντυπωσιακή πρόοδος που έχει σημειωθεί στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού νέων θεραπευτικών στόχων, οι οποίοι δεν δύναται να επιτευχθούν με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Οι κατηγορίες θεραπειών βασιζόμενων στα νουκλεϊκά οξέα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι οι εξής (**Πίνακας 1**):

Πίνακας 1.
Ανασκόπηση φαρμάκων (δράση, αποτελεσματικότητα, στόχος, δοσολογία, έρευνα)

| Φάρμακο | Δράση | Στόχος | Μορφή | Πληθυσμός | Κατηγορία | Δοσολογία | Μελέτες | Στάδιο |
|--------------|----------------------|--------------|---|--|------------------------------|-------------------------|--------------------|---|
| Inclisiran | PCSK9 αναστολέας | ↓ 50% LDL |  | - Δυσανεξία σε στατίνες - On top στατίνες - HeFH | siRNA | κάθε 6 μήνες, s.c. | Orion | FDA ✓ EMA/GR ✓ |
| Mipomersen | Apo-B 100 αναστολέας | ↓ 30% LDL |  | - FH | anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο | 1/εβδομάδα s.c. | HoFH | FDA ✓ EMA (ηπατοεξικόπτητα/αύξηση CV συμβαμάτων) |
| Pelacarsen | Μείωση Lp(a) | ↓ 80% Lp(a) |  | - CVD + Lp(a) > 60mg/dl | anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο | 1/μήνα, s.c. | Horizon | Φάση III |
| Olpasiran | Αναστολή Lp(a) | ↓ >80% Lp(a) |  | - CVD + Lp(a) > 100mg/dl | siRNA | κάθε 3 μήνες, s.c. | Ocean(a) - Dose | Φάση II |
| Vupanorsen | Μείωση TGs | ↓ >60% TGs |  | - υπερTG + ΣΔ + αυξημένο BMI + στεάτωση | anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο | 1/εβδομάδα ή μήνα, s.c. | TRANS-LATE-TIMI 70 | Φάση II |
| Volanesorsen | Apo-C III αναστολή | ↓ >50% TGs |  | - οικογενής χυλομικροναιμία | anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο | 1/εβδομάδα s.c. | Approach | FDA pending EMA ✓ |
| Olezarsen | Apo-C III αναστολή | ↓ >60% TGs |  | - οικογενής χυλομικροναιμία - σοβαρή τριγλυκεριδαιμία | anti-sense ολιγονουκλεοτίδιο | 1/μήνα, s.c. | ISIS | Φάση 2,3 FDA ✓ [orphan drug] |

Συντομογραφίες: BMI: body mass index – δείκτης μάζας σώματος, CV: cardiovascular – καρδιαγγειακός, CVD: cardiovascular disease – καρδιαγγειακή νόσος, HeFH: Heterozygous familial hypercholesterolemia – ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία, FH: familial hypercholesterolemia –οικογενής υπερχοληστερολαιμία, s.c.: subcutaneous – υποδόρια, TG: triglycerides – τριγλυκερίδια, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

1. Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, ASOs)

Πρόκειται για σειρά από 13-20 νουκλεϊκά οξέα που συνιστούν ένα ολιγονουκλεοτίδιο, τμήμα DNA ή RNA που συνδέεται με γονίδια και προκαλεί τη «σίγασή» τους.⁶ Η σύνδεση του ASO με το mRNA οδηγεί μέσω μιας σειράς διαδικασιών στην αναστολή της έκφρασής του. Ως προς τη δυσλιπιδαιμία, έχουν ήδη εγκριθεί παράγοντες για τη θεραπεία της οικογενούς χυλομικροναιμίας (volanesorsen), για την Lp(a), για την πρωτεΐνη ANGPTL3, ενώ άλλα βρίσκονται υπό μελέτη.

2. Μόρια RNA σύντομης παρέμβασης (siRNAs)

Πρόκειται για μικρά μόρια RNA (τυπικά 20-25 ολιγονουκλεοτίδια) που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση των γονιδίων. Τα siRNAs είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να συνδέονται με το

mRNA μετά την έκφρασή του, οδηγώντας έτσι στην αποδόμησή του και μη επιτρέποντας τη μετάφρασή του σε λειτουργική πρωτεΐνη, με μεγάλη σταθερότητα σύνδεσης και μακροχρόνια αποτελέσματα.⁷ Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, τα siRNAs βρίσκονται υπό μελέτη στη σειρά ORION (inclisiran).

3. Γενετικές και επιγενετικές θεραπείες - CRISP/Cas9 gene editing

Το CRISP/Cas συστήμα ενδοκυττάριο σύστημα, το οποίο παρέχει δυνατότητες για επεξεργασία γονιδίων απευθείας σε επίπεδο DNA. Σε πειραματικές μελέτες έχει ήδη επιτευχθεί η «επιδιόρθωση» γονιδίων που αφορούν τα λιπίδια, και συγκεκριμένα του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PCSK9, με υποσχόμενα αποτελέσματα στο πεδίο των καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁸

Στοχεύοντας την LDL

- Inclisiran [Leqvio;Novartis]

Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs και δρα καταστέλλοντας την ενδοκυττάρια μετάφραση του PCSK9 mRNA εντός των ηπατοκυττάρων μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της LDL \approx 50%. Χορηγείται με υποδόρια έγχυση κάθε έξι μήνες. Στις μητρικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε η δόση των 300 mg. Η διαθέσιμη εμπορική μορφή είναι των 284 mg. Το 2021 έλαβε έγκριση από τον FDA και τον EMA σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις στατίνες, που έχουν ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία καθώς και σε κλινικά σημαντική αθηροσκληρωτική νόσο που απαιτείται περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL, επιπρόσθετα της θεραπείας με στατίνη. Η έγκριση ήρθε μέσα από το πρόγραμμα των μελετών ORION, με πιο πρόσφατη την ORION-11.⁹

Είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα, ενταγμένο στο αναθεωρημένο πρωτόκολλο για την δυσλιπιδαιμία του 2023 στην κατηγορία των PCSK9 αναστολέων. Έχει μηδενική συμμετοχή και είναι νοσοκομειακό σκεύασμα που απαιτεί έγκριση από τον ΕΟΠΠΥ. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυρίως την τοπική δερματική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης και σε μικρότερη συχνότητα κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, οσφυαλγία, βρογχίτιδα και λοιμώξεις από το ανώτερο αναπνευστικό. Σε λιγότερο από 2,6% έχουν ανιχνευτεί αντισώματα έναντι του φαρμάκου, χωρίς να επηρεάζεται η φαρμακοκινητική.⁹

Σε μια πολύ πρόσφατη ανάλυση από τους Wright et.al¹⁰ επτά μελετών ORION, σε \approx 3500 ασθενείς με μέση διάρκεια θεραπείας τα 2,8 έτη (>80% είχαν κλινικά σημαντική αθηροσκληρωτική νόσο και >90% λάμβαναν στατίνη), οι σχετιζόμενες με την θεραπεία επείγουσες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διάφεραν σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo) στο πρώτο 1,5 έτος παρακολούθησης. Πιο ειδικά, δεν διέφεραν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, το νεφρικό και το μυϊκό σύστημα.

- CiVi007

Είναι ένα τρίτης γενιάς AsO. Δρα και αυτό

έναντι του PCSK9 mRNA μειώνοντας την παραγωγή της πρωτεΐνης PCSK9 και κατ' επέκταση την υδρόλυση των διαθέσιμων LDL υποδοχέων. Συνεπώς η κυκλοφορούσα LDL δεσμεύεται περισσότερο και ενδοκυτταρώνεται από τα ηπατοκύτταρα και μάλιστα η δράση αυτή διαρκεί περισσότερο σε σχέση με τις στατίνες. Το μόριο είναι υπό εξέλιξη, ενώ δοκιμάζεται και η από του στόματος μορφή εκτός από την υποδόρια. Δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας καθώς είναι σε μελέτη φάσης 2a. [NCT04164888]

Στοχεύοντας την απολιποπρωτεΐνη Β (APO-B)

- Mipomersen [Kynamro;Ionis]

Ανήκει στην κατηγορία των AsOs. Καταστέλλει την παραγωγή της apoB 100, η οποία εκφράζεται στα ηπατοκύτταρα και είναι το βασικό δομικό στοιχείο της VLDL και κατ' επέκταση της LDL. Χορηγείται υποδόρια μία φορά την εβδομάδα, στην δόση των 200 mg και μειώνει την LDL \approx 30%.

Ελαβε έγκριση από τον FDA το 2013 σε ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία.¹¹ Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, η κόπωση, η πυρεξία, οι μυαλγίες και αρθραλγίες. Η εμφάνιση όμως ηπατοτοξικότητας κατά το πρώτο εξάμηνο της θεραπείας οδήγησε τον FDA να εκδόσει Black Box warning, ενώ ο EMA δεν ενέκρινε τη χορήγηση του φαρμάκου λαμβάνοντας υπόψιν και δεδομένα σχετικά με την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹²

Στοχεύοντας την LP(A)

Περίπου το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού έχουν αυξημένη τιμή Lp(a), δηλαδή >50 mg/dl, και αυτό σχετίζεται με δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Έως τούδε, μόνο οι αναστολείς PCSK9 έχουν έγκριση για μείωση της Lp(a) (25-30%). Τα νουκλεϊκά οξέα δεν έχουν ακόμα έγκριση, όμως τρία μόρια είναι πολύ πιθανό να λάβουν καθώς βρίσκονται σε μελέτες φάσης 2 και 3.

- Pelacarsen (Novartis/Ionis)

Ανήκει στην κατηγορία των AsOs. Δρα ανα-

στέλλοντας εκλεκτικά την παραγωγή της apo(a), στοχεύοντας στο LPA mRNA. Το φάρμακο είναι DNA μονής αλύσου (single-stranded) και συνδέεται με το συνθετικό N-Acetylgalactosamine (GalNAc), το οποίο έχει υποδοχέα στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων. Μία μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και Lp(a) >60mg/dl, έδειξε τη μέγιστη μείωση κατά 80% στην δόση 20 mg κάθε εβδομάδα.¹³ Η μελέτη HORIZON (NCT04023552) σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και Lp(a) ≥ 70 ή ≥ 90 mg/dL, είναι φάσης 3, θα μελετήσει την επίδραση του φαρμάκου στην καρδιαγγειακή έκβαση και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2025. Μέχρις στιγμής τα δεδομένα είναι λίγα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, πονοκέφαλος, κόπωση και λοιμώξεις του ουροποιητικού. Δεν έχουν καταγραφεί παρενέργειες όσον αφορά το ήπαρ, τα νεφρά και τα αιμοπετάλια.

- Olpasiran (Amgen)

Ανήκει στα siRNAs. Δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά την μεταγραφή του LPA mRNA και κατ'επέκταση μειώνει την παραγωγή της Lp(a). Μπορεί να μειώσει την τιμή της Lp(a) έως 80% για έξι μήνες μετά από μονήρη χορήγηση.¹⁴

Τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2 "OCEAN(a)-DOSE ανακοινώθηκαν τον Νοέμβριο του 2022 στο ΑΗΑ και έδειξαν μείωση της Lp(a) κατά 95% σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και μέση τιμή Lp(a) 260,3 nmol/l (104 mg/dl).¹⁵ Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η τοπική αντίδραση και η κεφαλαλγία. Δεν κατεγράφη διαφορά όσον αφορά τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, την εμφάνιση διαβήτη, νευροπάθειας ή θρομβοπενίας. Συνολικά και στο σκέλος του φαρμάκου και του placebo, το ποσοστό παρενεργειών ήταν <3%.

- LY3819469 (Lepodisiran; Eli Lilly)

Ανήκει στα siRNAs. Η μελέτη NCT05565742 είναι φάσης 2 και θα ολοκληρωθεί το 2024. Εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του μορίου σε ασθενείς με αυξημένη τιμή

Lp(a) και σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο.

- SLN360 – Zerlasiran (Silence Therapeutics)

Το μόριο αυτό είναι σε πιο πρώιμο στάδιο μελέτης. Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs. Δρα συνδεόμενο με το N-acetyl-galactosamine (GalNAc) ημιμόριο. Με τη σειρά του, αυτό το σύμπλεγμα συνδέεται με τον ασιαλογλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα που εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. Με αυτό τον τρόπο το SLN360 συνδέεται και αποδομεί το αγγελιοφόρο RNA που παράγει την apo(a) και κατ'επέκταση την Lp(a). Στη μελέτη φάσης 1 APOLLO¹⁶ φάνηκε μείωση της Lp(a) >90% στις δόσεις των 300 mg και 600 mg. Η εταιρεία, ανακοίνωσε πρόσφατα δεδομένα από την εν εξελίξει μελέτη φάσης 2 «ALPACAR-360», στις 36 εβδομάδες [σε 178 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και Lp(a) ≥ 125 nmol/L (μέση τιμή 215 nmol/L)]. Τόσο στην δόση των 300 mg sc. κάθε 16 ή 24 εβδομάδες, όσο και στην δόση των 450 mg κάθε 24 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση της Lp(a) >90% χωρίς νέες αναφορές για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μελέτη θα ολοκληρωθεί στις 60 εβδομάδες.

Στοχεύοντας τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες

Μια σύγχρονη θεωρία στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης πρεσβεύει ότι το αθηρογόνο φορτίο της χαμηλής HDL σχετίζεται με την συνεξαρτώμενη αντιστρόφως ανάλογη αύξηση των καταλοίπων χοληστερόλης (remnant cholesterol).¹⁷ Ως κατάλοιπο, ορίζεται η χοληστερόλη που εμπεριέχεται σε όλες τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, δηλαδή στα κυλομικά, στην VLDL και την IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).

Οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από την LDL και μεταφέρουν 5-20 φορές μεγαλύτερο φορτίο χοληστερόλης. Η λιποπρωτεϊνική και η ηπατική λιπίση διασπά τα τριγλυκερίδια αυτών των λιποπρωτεϊνών. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζονται λιποπρωτεΐνες μικρότερες, αλλά με πιο πυκνό φορτίο χοληστερόλης, οι οποίες συσσωρεύονται

στα αφρώδη κύτταρα του ενδοθηλίου και επάγουν τον σχηματισμό πλακών. Η μελέτη LURIC έδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα ηπατικής λιπάσης, η οποία αφαιρεί τα τριγλυκερίδια από την IDL, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹⁸ Διάφορα γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων (APOA5, APOC3 και TRIB1)¹⁹ είναι υπό μελέτη.

Δύο από αυτά μελετώνται ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι, με βάση την τεχνολογία των νουκλειϊκών οξέων: angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) και απολιποπρωτεΐνη C3 (apoC3). Η ANGPTL3, εκφράζεται και εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα, σχετίζεται με την λιπόλυση και την κάθαρση των καταλοίπων χοληστερόλης από τα τριγλυκερίδια, μέσω της αναστρέψιμης αναστολής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (συνεπώς δεν παράγονται οι μικρές-πυκνές λιποπρωτεΐνες).

Γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με μη λειτουργικό γονίδιο της ANGPTL3 (loss of function mutations), έχουν εξαιρετικά πολύ μικρή συγκέντρωση όλων των λιποπρωτεϊνών και μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.²⁰ Η απολιποπρωτεΐνη C3 (apoC3) βρίσκεται κυρίως στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και αναστέλλει την λιποπρωτεϊνική λιπάση. επίσης, αυξάνει την πρόσληψη και την υδρόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από τους υποδοχείς LDL, από τα ηπατοκύτταρα. Ο μηχανισμός αυτός είναι η βάση της θεωρίας ότι η αναστολή της apoC3 μπορεί να μειώσει τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η μείωση των τριγλυκεριδίων δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο κατά την διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρά ταύτα, μια πρόσφατη συμφωνία ειδικών²¹, σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο, ορίζει ότι σε ασθενείς με εμμένουσα υπερτριγλυκεριδαιμία (>150 mg/dl) παρά τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, πρέπει να χορηγηθούν τα διαθέσιμα φάρμακα (στατίνες, φιμπράτες, icosapent ethyl). Υπάρχουν τέσσερις RNA-θεραπείες υπό μελέτη.

- Vupanorsen (IONIS ANGPTL3-LRX/ AKCEA-ANGPTL3-LRX/ISIS 703802)
Το Vupanorsen είναι δεύτερης γενιάς AsO, που

στοχεύει εκλεκτικά στο ANGPTL3 mRNA και συνδέεται με το GalNac. Μελετάται η υποδόρια άπαξ χορήγηση κάθε εβδομάδα ή μήνα. Μειώνει τα τριγλυκερίδια >60%.

Εχει δημοσιευτεί μια μελέτη φάσης 1, η οποία έδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης ANGPTL3, της VLDL, της non-HDL, των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης, από 65-80%.²² Σε μια μελέτη φάσης 2, σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατική στεάτωση και BMI 27-40 kg/m², έδειξε μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 53% και των επιπέδων της ANGPTL3 κατά 62%.²³ Στην μελέτη TRANSLATE-TIMI 70, η χορήγηση του φαρμάκου κάθε μήνα, σε δόσεις 80-320 mg σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη μείωση της non-HDL (≈22%) και των τριγλυκεριδίων (≈ 50%). Η επίδραση στην LDL και της apoB είναι πιο μικρή (≈10%).²⁴ Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις πρωτόλειες μελέτες ήταν η τοπική δερματική αντίδραση και ο πονοκέφαλος. Τα αποτελέσματα ασφαλείας της TRANSLATE-TIMI 70, έδειξαν ότι δεν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία, όμως αυξάνεται η τιμή των τρανσαμινασών >3 φορές και η ηπατική στεάτωση, δοσοεξαρτώμενα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την μικρή επίδραση στην τιμή της LDL, οδήγησε την Pfizer να ανακοινώσει την επιστροφή του υπό μελέτη φαρμάκου στην εταιρεία IONIS.

• ARO-ANG3

Ανήκει στην κατηγορία των siRNAs. Αναστέλλει εκλεκτικά την μετάφραση του ANGPTL3 mRNA στα ηπατοκύτταρα. Μελετάται η χορήγηση μια φορά το μήνα. Δεδομένα από μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές (AROANG1001) έδειξαν ότι τη μείωση της πρωτεΐνης ANGPTL3 (45% -78%) 85 μέρες μετά την δόση. Η μείωση των τριγλυκεριδίων είναι 34% έως 54% και της non-HDL-C 18% έως 29% και είναι δοσοεξαρτώμενη.²⁵

Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η τοπική δερματική αντίδραση, η κεφαλαλγία και οι λοιμώξεις από το ανώτερο αναπνευστικό. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ηπατική λειτουργία.²⁵

- Volanesorsen (Waylivra; Akcea Therapeutics Ireland Ltd)

Είναι δεύτερης γενιάς AsO και αναστέλλει εκλεκτικά την σύνθεση της apoC3. Φαίνεται ότι μειώνει τα τριγλυκερίδια $\approx 53\%$.²³ Έλαβε έγκριση από τον EMA για την θεραπεία της οικογενούς χυλομικροναϊμίας το 2019, ενώ εκκρεμεί η έγκριση από τον FDA.

Η μελέτη φάσης 3 APPROACH σε ασθενείς με οικογενή υπερχυλομικροναϊμία έδειξε μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 77% και την apoC κατά 80% τον τρίτο μήνα χορήγησης.²⁶ Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη φάσης 3 COMPASS σε ασθενείς με μη οικογενή χυλομικροναϊμία.²⁷ Τα αποτελέσματα της μελέτης OLE, στην οποία εντάχθηκαν οι ασθενείς της μελέτης APPROACH και θα εκτιμήσει την μακροχρόνια χορήγησης του φαρμάκου, δεν έχουν ακόμα ανακοινωθεί. Έχει καταγραφεί αύξηση της τιμής LDL σχεδόν 100%, όμως δεν αυξήθηκε η τιμή της apoB, συνεπώς η μετρούμενη LDL εν τέλει είναι πολύ χαμηλή. Πρέπει να συνεκτιμάται συχνά αυτή η παράμετρος και πιθανά να χρειάζεται συγχορήγηση με στατίνη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Η πιο συχνή παρενέργεια είναι η ήπια τοπική δερματική αντίδραση σε υψηλό ποσοστό (61% στη μελέτη APPROACH). Η πιο σοβαρή παρενέργεια ήταν η εμφάνιση σοβαρής θρομβοπενίας (σε δύο ασθενείς στην μελέτη APPROACH). επίσης, έχει καταγραφεί παροδική αύξηση της CRP και κοιλιακό άλγος.

- Olezarsen (Ionis)

Είναι εξελιγμένη μορφή του volanesorsen και αναστέλλει εκλεκτικά την σύνθεση της apoC3. Μειώνει τα τριγλυκερίδια $\approx 60\%$ με μηνιαία χορήγηση. Θεωρείται πιο αποτελεσματικό και ασφαλές μόριο αφού σε μελέτες φάσης 1 και 2a κατεγράφη μείωση της apoC3 κατά 92% και των τριγλυκεριδίων κατά 77%, ενώ μόνο ένας ασθενής ανέφερε τοπική δερματική αντίδραση και δεν αναφέρθηκαν επεισόδια θρομβοπενίας.²⁸ Μελετάται σε πληθυσμούς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και οικογενή χυλομικροναϊμία σε μελέτες φάσης 2 και 3²⁹ αλλά και σε

ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο και μέτρια τριγλυκεριδαιμία³⁰ χωρίς όμως να περιλαμβάνονται στα καταληκτικά σημεία καρδιαγγειακά συμβάματα. Στις 15 Φεβρουαρίου 2024 έλαβε αποδοχή από τον FDA ως ορφανό φάρμακο (ορφανά ονομάζονται τα φάρμακα που αφορούν <200.000 ασθενείς στην Αμερική την στιγμή της έγκρισης) για την θεραπεία των ασθενών με Οικογενή Χυλομικροναϊμία και υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας.

- ARO-APOC3 (Arrowhead Pharmaceuticals Inc.)

Είναι siRNA και καταστέλλει εκλεκτικά την έκφραση της apoC3 στο ήπαρ καθώς κάνει σύζευξη με το GalNAc το οποίο συνδέεται με τον ηπατικό υποδοχέα ASGPR. Οι εν εξελίξει μελέτες δείχνουν σημαντική μείωση της apoC3, με μηνιαία χορήγηση.

Σε μελέτη φάσης 1, που συμπεριελήφθησαν και ασθενείς με οικογενή χυλομικροναϊμία, φάνηκε ότι το φάρμακο μειώνει την apoC3 κατά 60%-90%, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και τα τριγλυκερίδια κατά 72% έως και οκτώ εβδομάδες μετά από δις χορήγηση.³¹ Εν εξελίξει είναι η μελέτη φάσης 3 PALISADE [(NCT05089084)] σε ασθενείς με οικογενή χυλομικροναϊμία, η μελέτη φάσης 2 SHASTA-2 [NCT04720534] σε ασθενείς με σοβαρή τριγλυκεριδαιμία και η μελέτη φάσης 2 MUIR [NCT04998201] σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία.

Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου τα δεδομένα είναι λίγα. Υπάρχουν σποραδικές αναφορές για επεισόδια τοπικής δερματικής αντίδρασης, κεφαλαλγίας, λοίμωξης από το ανώτερο αναπνευστικό και αύξησης της ALT.³²

Συζήτηση

Ενώ οι έως τώρα ευρέως χρησιμοποιούμενες υπολιπιδαιμικές θεραπείες δρουν μέσω αναστολής της ενεργότητας ορισμένων ενζύμων όπως η HMG-CoA ρεδοουκτάση ενδοκυττάρια ή μέσω αντισωμάτων που στοχεύουν στην PCSK9 της κυκλοφορίας, οι βασιζόμενες σε νουκλεϊκά οξέα θεραπείες αποτελούν μια καινοτόμο προσέγγιση

για τη μείωση των επιπέδων κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών καθώς η δράση τους έγκειται στην αναστολή της παράγωγής αυτών στο ηπατοκύτταρο. Οι βασιζόμενες σε νουκλεοτίδια θεραπείες περιλαμβάνουν τη χρήση χημικά τροποποιημένων ολιγονουκλεοτιδίων ως μονόκλιωνα μόρια RNA, συμπληρωματικά αγγελιοφόρων RNA μορίων (antisense oligonucleotides – ASO), ή ως δίκλιωνα μικρά παρεμβαλλόμενα RNA μόρια (SiRNA).

Οι δομικές διαφορές μεταξύ των ASO και SiRNA έγκεινται στο ότι τα πρώτα αποτελούν μονόκλιωνα ενώ τα δεύτερα δίκλιωνα, μη κωδικοποιητικά μόρια. Στην πράξη το γεγονός ότι είναι δίκλιωνα προσδίδει στο SiRNA μεγαλύτερη σταθερότητα στις in-vitro μελέτες, κάνοντας το να μοιάζει πιο δελεαστικό. Ωστόσο, στις in-vivo μελέτες και κλινικές εφαρμογές καθιστά πιο περίπλοκη τη δράση του, καθώς η δίκλιωνη δομή του μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση δράσεων εκτός στόχου μειώνοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητά του.

Επιχειρώντας μια σύγκριση ανάμεσα στις υπολιπιδαιμικές θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα και συγκεκριμένα με PCSK9i και στις θεραπείες βασιζόμενες στα νουκλεϊκά οξέα θα πρέπει να επισημάνουμε αρχικά ότι η δράση των πρώτων είναι εξωκυττάρια και αφορά στη σύνδεση με εξωκυττάρια πρωτεΐνες (ένζυμα, υποδοχείς, πρωτεΐνες σηματοδότησης), τροποποιώντας τη δράση τους ή απενεργοποιώντας τους, ενώ των δεύτερων ενδοκυττάρια και περιλαμβάνει την σύνδεση τους με συγκεκριμένο ενδοκυττάριο mRNA μόριο, εμποδίζοντας έτσι τη μετάφραση της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης.¹ Η απομάκρυνση από την κυκλοφορία για τους μεν PCSK9i επιτυγχάνεται κυρίως μέσω σύνδεσης με την PCSK9 αλλά και μέσω πρωτεόλυσης, με χρόνο ημιζωής από 11 έως 17 ημέρες², ενώ για τα RNA μόρια μέσω αποδόμησης από ένδο- και έξω-νουκλεάσες και νεφρικής απέκκρισης³, με πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (< 1 ώρας) σε ό,τι αφορά στην απέκκριση από την κυκλοφορία, με την απομάκρυνση τους από το ηπατοκύτταρο να απαιτεί ωστόσο κάποιες εβδομάδες. Οι PCSK9i έχει φανεί ότι μπορεί να παρουσιάσουν φαινόμενα «αντοχής» στη θεραπεία, μέσω ανάπτυξης

αυτοαντισωμάτων που μειώνουν τη δράση τους, ενώ για τις RNA θεραπείες δεν έχει βρεθεί κάτι αντίστοιχο. Τέλος, σε ότι αφορά στο κόστος και στην πολυπλοκότητα παραγωγής τους, αυτά είναι πολύ υψηλότερα στην κατηγορία των PCSK9i, ενώ η αποτελεσματικότητα στη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι παρόμοια για τους δύο τύπους θεραπειών.⁴

Παρά το γεγονός ότι η μέχρι τώρα εμπειρία μας με τις RNA θεραπείες προβάλλει την υψηλή ειδικότητα και τη μειωμένη συχνότητα χορήγησης των παραπάνω φαρμάκων, οι προκλήσεις παραμένουν. Ζητήματα όπως η επίτευξη αυξημένης σταθερότητας και η μείωση των εκτός στόχου δράσεων και των συμπτωμάτων δίκλη κοινού κρουολογήματος που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες θεραπείες θα πρέπει να επιλυθούν. Ο μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών που λαμβάνουν χώρα αυτό το διάστημα σχετικά με την αναζήτηση καινούργιων θεραπειών βασιζόμενων στο RNA, υποδεικνύουν ότι πρόκειται για ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο που αναμένεται να βρει εφαρμογή και σε άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ήδη αυτή τη στιγμή βρίσκει ευρεία κλινική εφαρμογή στη θεραπεία της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη το βασιζόμενο σε SiRNA patisiran.

Δεδομένου ότι πρόκειται για θεραπείες με πολύ υψηλό κόστος κατανοεί κανείς ότι η εφαρμογή τους απαιτεί μια προσεκτική ανάλυση κόστους – οφέλους για την επιλογή των ασθενών εκείνων που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από αυτές τις θεραπείες. Θα πρέπει σε αυτό το πλαίσιο να ληφθεί υπόψη το υψηλό μακροπρόθεσμο κόστος με το οποίο επιφορτίζονται τα συστήματα υγείας για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών (στεφανιαία νόσος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια) των ανεπαρκώς θεραπευθέντων ασθενών, που παραμένουν εκτός στόχου με τις υφιστάμενες υπολιπιδαιμικές θεραπείες.

Προς αυτή την κατεύθυνση θα πρέπει να στοχεύσουν και οι μελλοντικές κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, έως τώρα στο επίκεντρο των περισσότερων κλινικών μελετών βρισκόταν η αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων θεραπειών ως προς την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων χωρίς να έχει μελετηθεί το καρδιαγγει-

ακό όφελος από τις συγκεκριμένες θεραπείες. Μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών από τις μελέτες ORION 9, 10 και 11, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο ή ισοδύναμο αυτής υπό μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης, φαίνεται να δείχνει οφέλη και σε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου και μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων. Θα πρέπει ωστόσο να ακολουθήσουν περισσότερες κλινικές μελέτες που θα επικεντρωθούν στην αποτελεσματικότητα των RNA θεραπειών στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Συμπεράσματα

Αν και η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας με στατίνη μόνο ή και συνδυαστικά με εξετιμίμπη αποτελεί την τυπική αγωγή στους ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, συχνά δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι της LDL-C βάσει των σκορ καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, οι στατίνες δε συμπεριλαμβάνονται στη θεραπευτική μας φάρμακα στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα Lp(a) καθώς και σε αυτούς, οι οποίοι επανειλημμένα παρουσιάζουν δυσανεξία σε οποιαδήποτε δόση ή τύπο.³³

Οι νεότερες θεραπείες, που στοχεύουν σε μόρια mRNA και παρεμβαίνουν στη σύνθεση πρωτεϊνών, όπως η proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9), η apolipoprotein CIII και angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), έχουν αποδείξει την ικανότητα τους να μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό.^{34,35}

Περισσότερα στοιχεία έχουμε για το inclisiran, το οποίο έχει λάβει έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και επιτυγχάνει σημαντική μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων PCSK-9 και LDL-C, όταν χορηγείται δύο φορές ετησίως. Η υψηλή αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τη μικρή συχνότητα χορήγησης το καθιστά ως μια ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί το καρδιαγγειακό όφελος για τους ασθενείς και αναμένουμε δεδομένα επ' αυτού από τις μελέτες ORION-4 και VICTORION-2.³⁶

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα του συνόλου των μελετών που έχουν διεξαχθεί ως σήμερα

είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών και στα επόμενα χρόνια ενδεχομένως το πεδίο της υπολιπιδαιμικής αγωγής να διευρυνθεί εντυπωσιακά.

Βιβλιογραφία

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European heart journal*. 2022;43(8):716-99.
2. Du Z, Qin Y. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Existing Challenges, and New Opportunities for Management Strategies. *J Clin Med*. 2023;12
3. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(6):e051121189015.
4. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-53.
5. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *European heart journal*. 2020;41(40):3884-99.
6. Scoles DR, Minikel EV, Pulst SM. Antisense oligonucleotides: A primer. *Neurol Genet*. 2019;5(2):e323.
7. Alshaer W, Zureigat H, Al Karaki A, Al-Kadash A, Gharaibeh L, Hatmal MM, et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. *Eur J Pharmacol*. 2021;905:174178.
8. Chadwick AC, Musunuru K. Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(7):32.
9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–19.
10. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec 12;82(24):2251-2261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.007>.
11. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–66. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>.
12. European Medicines Agency. Kynamro. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kynamro>.
13. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med*. 2022;28(1):96–103. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01634-w>.
14. Koren MJ, Moriarty PM, Neutel J, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Single-dose Amg 890, a Novel siRNA Targeting Lp (a), in Healthy Subjects and Subjects With Elevated Lp (a). *Circulation*. 2020;142(Suppl_3):A13951.
15. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. for the OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators*. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 387:1855-1864
16. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA*. 2022;327(17):1679-1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>.
17. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>.
18. Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME, et al. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: an epidemiologic and Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2019;282:37–44. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.024
19. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345–52. doi.org/10.1038/ng.2795.
20. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002926>.
21. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011>.
22. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222–32. doi.org/10.1056/NEJMoa1701329
23. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients

- with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J.* 2020;00(40):1–10. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa689.
24. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation.* Vol 145, Issue 18, 3 May 2022; p1377-1386 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>
25. Watts G, Schwabe C, Scott R, et al. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2216-2223. doi: 10.1038/s41591-023-02494-2.
26. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
27. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. on behalf of the COMPASS study group. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):264–75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2).
28. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J.* 2019;40:2785–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz209>.
29. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ISIS 678354 administered subcutaneously to patients with severe hypertriglyceridemia. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05079919>.
30. Tardif J, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2022; 00(14):1–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab820>.
31. Schwabe C, Scott R, Sullivan D, et al. RNA interference targeting apolipoprotein C-III with ARO-APOC3 in healthy volunteers' mimics lipid and lipoprotein findings seen in subjects with inherited apolipoprotein C-III deficiency. *Eur H J.* 2020;41(Suppl 2):ehaa946–3330.
32. Clifton P, Sullivan D, Baker J, et al. First results of RNA interference against apolipoprotein C3 as a treatment for Chylomicronemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):594. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.078>
33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020 Jan 1;41(1):111–88.
34. Kim K, Choi SH. A New Modality in Dyslipidemia Treatment: Antisense Oligonucleotide Therapy. *J Lipid Atheroscler.* 2022;11(3):250.
35. Blom DJ, Marais AD, Moodley R, Van Der Merwe N, Van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2022 Dec;21(1):41.
36. Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA Silencing in the Management of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Nov;23(11):69.