

## **Titolo: Lepodisiran riduce in maniera marcata e duratura la lipoproteina(a)**

**Autori: Francesco Radico e Raffaele De Caterina**

**Keywords: ipercolesterolemia; lipoproteina(a); lepodisiran; statine; PCSK9.**

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una particella lipidica composta da una molecola di LDL legata a una porzione della apolipoproteina(a). Le prove di meccanismo d'azione, epidemiologiche e genetiche riportate negli ultimi 20 anni forniscono supporto all'ipotesi che livelli elevati di Lp(a) plasmatici siano un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari e per lo sviluppo di stenosi valvolare aortica degenerativa. Essendo codificata da uno specifico gene, Lp(a) è riconosciuta come fattore di rischio cardiovascolare monogenico, mentre l'effetto dei fattori ambientali (dietetici in particolare) sui suoi livelli è relativamente scarso.

Le attuali linee guida suggeriscono una soglia di 50 mg/dL per definire l'iperlipoproteina(a), e suggeriscono di dosare il suo livello almeno una volta nella vita in tutti gli individui al fine di identificare quelli con un livello molto alto (>180 mg/dl), il cui rischio di malattie cardiovascolari può essere paragonato a quello di soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote.

Le terapie ipolipidemizzanti attualmente disponibili non sono però specifiche, e determinano solo una scarsa diminuzione di Lp(a): le statine, ad esempio, non hanno evidenziato effetti significativi sulla Lp(a), mentre una piccola riduzione si può ottenere con i farmaci che agiscono su PCSK9 (evolocumab, alirocumab e inclisiran). L'afèresi delle lipoproteine è ad oggi l'unico trattamento potenzialmente efficace, ma è utilizzato solo nelle forme più severe.

Nuovi approcci farmacologici alla riduzione della Lp(a) sono in fase di studio, in particolare quattro molecole, tutte a somministrazione sottocutanea, e tutte agenti a livello della trascrizione del gene della Lp(a). Si tratta di un oligonucleotide antisense e di tre piccoli RNA interferenti. Tra questi l'oligonucleotide antisense pelacarsen è nella fase più avanzata di sperimentazione con il trial HORIZON di fase 3, i cui risultati sono attesi per la metà del 2025. I tre RNA interferenti sono invece in fasi più precoci di sperimentazione, olpasiran ha appena iniziato la fase 3 dopo che negli studi precedenti ha dimostrato una riduzione del 94% della lipoproteina(a) con somministrazione sottocutanea trimestrale.

Nel corso dell'ultimo congresso annuale dell'American Heart Association, Steven Nissen, della Cleveland Clinic, ha presentato i risultati dello studio di fase 1 riguardanti lepodisiran, mostrando che una singola iniezione sottocutanea ha ridotto i livelli di Lp(a) del 94% a 48 settimane. I risultati sono stati contestualmente pubblicati sulla rivista *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*.

Lepodisiran come olpasiran e zerlasiran è un siRNA che mira a silenziare LPA, il gene che codifica per l'apolipoproteina(a), componente essenziale per la sintesi epatica di Lp(a).

In questo studio, 48 pazienti (età media 47 anni; 35% donne) sono stati randomizzati a placebo o a una singola dose di lepodisiran. Il livello medio di Lp(a) al basale era di 113 nmol/L e il livello medio di colesterolo LDL era di 132 mg/dL.

Dal basale alle 48 settimane, il livello medio di Lp(a) è diminuito del 5% nel gruppo placebo e del 41%, 59%, 76%, 90%, 96% e 97% nei diversi dosaggi di lepodisiran

(rispettivamente 4, 12, 32, 96, 304 e 608 mg). La variazione percentuale di Lp(a) è durata più a lungo con le dosi più alte di lepodisiran. Alla dose più alta, la concentrazione mediana di Lp(a) era al di sotto del limite inferiore di quantificazione per la maggior parte del periodo di studio. Nel complesso, il trattamento è stato ben tollerato, con eventi avversi segnalati per lo più di lieve entità come cefalea e rinorrea.

Michelle O'Donoghue, MD (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA), che ha guidato lo studio OCEAN(a)-DOSE con olpasiran, ha commentato, durante la successiva discussione dei risultati, che ciò che è più interessante nei dati è l'effetto duraturo di lepodisiran, specialmente rispetto a pelacarsen, e che probabilmente ne consentirà la somministrazione una volta all'anno, aspetto che sarà chiarito dallo studio di fase 2 attualmente in corso.

Si attendono comunque per questi farmaci i risultati degli studi di fase 3 miranti a dare informazioni significative su endpoint "hard", per valutare il reale impatto prognostico di queste terapie e per capire se davvero esse potranno rappresentare un'ulteriore arma a disposizione del clinico per ridurre il rischio cardiovascolare residuo.

## **Bibliografia**

Nissen SE et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized, dose-ascending clinical trial. JAMA. 2023;330(21):2075-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952254/>