

PCSK9 Monoclonal Antibody: 12 Years, from Basic Research to Clinical Application

Hangying Ying*, Jiacheng Wang, Binqun Zhou#

Key Laboratory of Cardiovascular Intervention and Regenerative Medicine of Zhejiang, Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated with Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang
Email: yinghangying@zju.edu.cn, #benzhou@hotmail.com

Received: Oct. 25th, 2019; accepted: Nov. 7th, 2019; published: Nov. 14th, 2019

Abstract

PCSK9, subfamily of Proprotein convertase subtilisin, is a serine protease synthesized by the liver and responsible for regulating the activity of proteins. A recent study on murine founded that overexpression of PCSK9 led to the decrease in LDL-R (low-density lipoprotein receptor) and an increase in LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol). Another experiment in human suggested that deficiency PCSK9 reduced LDL-C level. Since dyslipidemia and atherosclerosis are major risk factors for ischemic cardiovascular diseases, PCSK9 inhibitors rapidly become a new hotspot of blood lipid management. Antibodies applied clinically are Alirocumab, Evolocumab and Bococizumab. Despite the great potential in clinical lipid control, there are still side effects (e.g. cognitive function impairment and plasma glucose fluctuation) that cannot be ignored. In this review, the mechanism, clinical transformation, side effects and clinical prospect of PCSK9 were summarized.

Keywords

PCSK9 Inhibitor, Alirocumab, Evolocumab

PCSK9单克隆抗体：12年，从基础研究到临床应用

应航鹰*, 王嘉程, 周斌全#

浙江大学附属邵逸夫医院心内科, 浙江省心血管介入与再生修复研究重点实验室, 浙江 杭州
Email: yinghangying@zju.edu.cn, #benzhou@hotmail.com

收稿日期: 2019年10月25日; 录用日期: 2019年11月7日; 发布日期: 2019年11月14日

*第一作者。

#通讯作者。

摘要

PCSK9是一种属于枯草杆菌蛋白酶亚族,由肝脏合成并负责调控蛋白质活性的丝氨酸蛋白酶。有研究发现,鼠科动物实验中PCSK9过表达能引起LDL-R(低密度脂蛋白受体)减少,LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)升高,同时人群中PCSK9功能缺失突变降低LDL-C水平。而血脂异常和动脉粥样硬化是缺血性的心血管疾病的主要危险因素。因此,PCSK9抑制剂迅速成为血脂管理的新热点。目前,临床应用较多的单抗主要有Alirocumab(阿利西尤单抗)、Evolocumab(依洛尤单抗)和Bococizumab。虽然PCSK9在临床血脂控制上有很大的潜力,但仍存在影响认知功能及血糖波动无法忽视的等副作用。本文完整地归纳总结了PCSK9的作用机制、临床转化、临床副作用及临床展望。

关键词

PCSK9抑制剂,阿利西尤单抗,依洛尤单抗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. PCSK9 的定义及作用机制

PCSK9是一种属于枯草杆菌蛋白酶亚族,由肝脏合成并负责调控蛋白质活性的丝氨酸蛋白酶。在被发现具有调节血脂稳态的作用之前,PCSK9被认为是神经凋亡调节转化酶-1(NARC-1)[1]。有研究发现,动物实验中PCSK9过表达引起LDL-R(低密度脂蛋白受体)减少,LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)升高[2],同时人群中PCSK9功能缺失突变降低LDL-C水平[3]。一项临床前研究发现,PCSK9功能缺失的患者LDL-C降低28%,冠心病风险降低88%[4]。2012年,新英格兰杂志报道了3个临床I期试验,证实了PCSK9单克隆抗体可以显著降低健康志愿者和家族性高胆固醇血症受试者的LDL-C[5];PCSK9迅速成为降低LDL-C,调节血脂稳态的新靶点。

对于血脂的调节,过往的研究都认为胆固醇稳态的调节系统全部都发生在细胞内[6],细胞外蛋白所起的作用仅限于血浆脂蛋白的分装,加工及其清除。而PCSK9的作用靶点突破了以往的观点。PCSK9可以作为分子伴侣在细胞外产生效应[7],同时影响细胞内(分泌前)及细胞外(分泌到循环后)的脂蛋白代谢[8]。在细胞内,PCSK9前体蛋白在细胞内质网自发催化裂解,产生结合亚基和催化亚基,结合亚基使催化亚基酶失活并在分泌时起结合蛋白的作用。在细胞外,PCSK9分子通过催化亚基与LDL受体结合,其C-末端亚基可以作为分子伴侣发挥内吞作用,介导PCSK9-LDLR-LDL复合物运输至溶酶体进行降解[9]。而当外界PCSK9分子浓度下降或在酸性环境中,内体中LDLR-LDL复合物解离,LDLR循环回到细胞表面[10]。

2. PCSK9 的临床转化

PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶,可与LDLR结合并使其降解,从而减少LDLR对血清LDL-C的清除。以PCSK9为靶点的药物主要可分为两大类:一、阻止PCSK9与LDL-R的结合(单克隆抗体、模拟肽、模拟抗体蛋白药);二、通过抑制PCSK9分子的表达及干扰PCSK9分泌使PCSK9分子的合成受到抑制(反义寡核苷酸、小分子干扰RNA、小分子抑制剂)[11]。临床上,PCSK9分子的单克隆抗体自2009问世以来就得到迅猛的发展,多种单克隆抗体迅速通过临床研究并得已批准上市。目前,临

床应用较多的单抗主要有 Alirocumab (阿利西尤单抗)、Evolocumab (依洛尤单抗)和 Bococizumab。

2.1. Alirocumab (REGN727/SAR236553, 阿利西尤单抗)

Alirocumab 是 2015 年首个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的人源性 PCSK9 的单克隆抗体,主要适用于杂合子家族性高胆固醇血症或作为他汀类药物不能有效控制 LDL-C 的心血管高危风险患者的辅助治疗。Alirocumab 是一个 145 kDa 的大分子,在皮下注射后 3~7 小时内达到最大血药浓度,4~8 小时内发挥最大的生物抑制作用。Alirocumab 的作用呈现剂量依赖性,其生物利用度约为 85%,半衰期约为 17~20 天[12]。Alirocumab 初始 I 期临床试验中参与者耐受良好,在 LDL > 2.6 mmol/L 的健康志愿者中,可平均降低 65% 的 LDL-C,高剂量药物维持时间可达 30 天以上[5]。进一步 I 期多剂量研究显示了 Alirocumab 降低 LDL-C 呈剂量依赖性,随着皮下药物注射剂量的增加(50、100 或 150 mg),药物组较安慰剂组 LDL-C 水平分别降低 39%, 54% 和 61% [5]。Alirocumab 的 II 期临床实验首先对比了 5 种不同剂量(每两周 50、100、150 mg 或每四周 200、300 mg) Alirocumab 与安慰剂在原先长期接受阿托伐他汀治疗的原发性高胆固醇血症患者的疗效,治疗持续 12 周[13]。12 周后,2 周疗法(50, 100, 150 mg)参与者的 LDL-C 较基线下降 40%~72%,4 周疗法(200, 300 mg)前两周 LDL-C 可分别较基线下降 67% 和 70%,但在接下来两周 LDL-C 回升,只较基线下降 39% 和 53%。因此,相比 4 周疗法,两周疗法一次皮下注射的疗法可能会产生更好的临床效果,并且是更有效血脂控制方案;该研究同时评估了杂合基因的家族性高胆固醇血症参与者在使用他汀类药物时使用累增剂量 Alirocumab 的降脂安全性和有效性[14]。对于 Alirocumab 的 III 期临床试验,ODYSSEY 项目汇集了 14 项临床 III 期试验来评估 Alirocumab 在各种人群中和临床条件的安全性和有效性,该项目显示发生过急性冠脉综合征患者 2.8 年的随访期中, Alirocumab 联合他汀药物强化降脂治疗可以减少 1 型和 2 型心肌梗死的再发。对于 1 型心肌梗死,降脂治疗益处会随着时间逐渐增加;同时项目数据首次表明表示降脂治疗可以降低 2 型心肌梗死的风险[15]。

2.2. Evolocumab (AMG 145, 依洛尤单抗)

Evolocumab 作为 2015 年首个被欧洲药物管理局(EMA)批准上市的 PCSK9 人源性 IgG2 单克隆抗体,主要适用于 12 岁及以上的纯合子家族性高胆固醇血症及成人原发性高胆固醇血症。Evolocumab 通过皮下注射给药,并在 4 小时内最大程度地抑制未结合 PCSK9 在血液的循环。Evolocumab 的血清浓度在 3-4 天内达到峰值,生物利用度约为 72% [16]。Evolocumab 主要通过 PCSK9 的结合而消除,而在更高浓度的情况下,通过不饱和蛋白而消除。Evolocumab 的半衰期约为 11~17 天[17]。更重要的是,evolocumab 是一个 144 kDa 的大分子,透过血脑屏障的可能性很小,多项荟萃分析也未发现对神经系统的不利影响[18]。在 2017 年 3 月,FOURIER 临床试验结果发布,该实验随机将 27,564 名患有冠状动脉粥样硬化性心脏病且 LDL-C > 70 mg/dl (1.8 mmol/L)患者被随机分配接受 evolocumab (每 2 周 140 mg 或每月 420 mg)或相应的安慰剂皮下注射。主要疗效观察终点是心血管死亡,心肌梗塞,中风,不稳定型心绞痛住院或需要冠脉血运重建的情况的出现;次要疗效终点是心血管死亡,心肌梗塞或中风症状的出现。中位随访时间为 48 周[19]。治疗 48 周后,evolocumab 组患者的 LDL-C 中位数为 30 mg/dL (IQR 19-46)。evolocumab 患者中 87% 的患者 LDL-C 降至 70 mg/dL (1.8 mmol/L)以下,67% 的患者降至 40 mg/dL (1.0 mmol/L),42% 的患者甚至达到 25 mg/dL (0.65 mmol/L),而在安慰剂组,只有分别 18%, 0.5% 和少于 0.1% 的患者达到了同样的 LDL-C 水平。在该事件驱动的试验中,随访的中位时间为 26 个月(IQR 22~30)。总体而言,与安慰剂相比,埃洛韦单抗联合背景他汀类药物治疗可显著降低主要终点风险(9.8% 比 11.3%, HR 0.85, 95% CI 0.79~0.92; P < 0.001)。主要终点之间的组间差异是由于心肌梗塞(3.4% vs 4.6%, HR 0.73, 95% CI 0.65~0.82; P < 0.001),中风(1.5% vs 1.9%, HR 0.79)显著降低; 95% CI 0.66~0.95; P < 0.01)和冠脉血运重

建(5.5% vs 7.0%, HR 0.78, 95% CI 0.71~0.86; $P < 0.001$)。心血管疾病死亡,任何原因导致的死亡或不稳定型心绞痛的住院治疗均无显著差异,各子组的事件减少量相似。重要的是,evolocumab 和安慰剂之间导致药物停用的不良事件没有显著差异(1.6%比 1.5%)。evolocumab 组的注射部位反应稍常见(2.1%比 1.6%),但总体上很少发生。两组之间神经认知事件和新发糖尿病的风险没有显著差异。对于每年超过 60,000 患者 evolocumab 治疗者,只有 3 例具有抗药物抗体的患者,同时没有 1 例患者是中和抗体[19]。GLAGOV 临床试验评估 PCSK9 抑制剂 Evolocumab。

2.3. Bococizumab (RN316/PF04950615)

Bococizumab 是另一种直接抑制 PCSK9 的人源性单克隆抗体。在已经结束的四项 I 期临床试验中,每 2 周 150 mg 的静脉或皮下注射的治疗剂量可将 LDL-C 降低多达 54%,并且无明显不良反应发生[20]。II 期临床试验中, Bococizumab 安全有效地降低了大剂量他汀治疗无法控制的高胆固醇血症受试者[21]。然而,与 Alirocumab 和 Evolocumab 不同的是, Bococizumab 并非完全人源性的单克隆抗体,在抗原结合互补决定簇仍保留了 3% 鼠序列,因此更容易产生耐药抗体导致药物失效[22]。在 III 期临床试验 SPIRE-1 与 SPIRE-2 中, Bococizumab 联合他汀用药时,最多可使 LDL-C 下降 60%,但由于耐药抗体的出现,10%~15% 接受 Bococizumab 治疗的受试者的 LDL-C 下降水平会随着时间而减弱;同时即使在没有出现耐药抗体的受试者中, LDL-C 水平降低也存在着广泛的个体差异[23];因此辉瑞公司终止了对 Bococizumab 的继续研发。

3. PCSK9 单克隆抗体的副作用

对于 PCSK9 单克隆抗体,临床严重的不良反应极少,最常见不良反应是局部注射反应,与安慰剂组相比, Alirocumab 组较典型的不良反应分别为:局部注射部位反应(7.2% vs 5.1%),流感(5.7% vs 4.6%),上呼吸道感染(3.1% vs 2.4%),肌肉疼痛(4.2% vs 3.4%) [24];而在 Evolocumab 临床试验中, Evolocumab 与安慰剂组主要不良事件的对比分别为:局部注射部位反应(5.7% vs 5.0%),流感(7.5% vs 6.3%),上呼吸道感染(9.3% vs 6.3%),肌肉疼痛(4.0% vs 3.0%) [25]。

尽管 PCSK9 单克隆抗体在血脂控制方面显示出了较大的优势,但是 PCSK 单克隆抗体在极少发生的神经认知不良反应及对于阿尔兹海默病病程的发展仍值得探究。PCSK9 最早被发现是作为神经凋亡转化酶-1(NARC-1) [1], PCSK9 可能通过神经细胞 BACE1 (β -淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1)的降解减少 β -淀粉样蛋白 A β (β -淀粉样蛋白)生成,从而减少神经细胞凋亡和预防阿尔兹海默症的发生[26]。认知能力下降可能也是因为可溶性 A β 在脑毛细血管和动脉壁沉积所致,同时单克隆抗体和 PCSK9 之间形成免疫复合物还可以加重这一过程[12]。在接受 alirocumab 治疗的受试者中,神经认知不良事件的发生率为 0.8%,而在安慰剂治疗组中为 0.7%。Alirocumab 治疗导致 0.2% 的患者记忆力减退和混乱,而在安慰剂组中这些副作用的发生率未达到 0.1% [24];同时其他临床试验,不到 1% 的 Evolocumab 受试者也报告了诸如健忘及精神障碍等神经认知不良反应[27]。虽然 PCSK9 和阿尔兹海默症的联系还存在着广泛的争议,但现阶段没有进一步的临床试验和荟萃分析揭示两者间的关系[28],对于神经方面的副作用,我们仍需保持关注。

4. PCSK9 的发展展望

自从第一个他汀类药物 1987 年获批上市 30 余年以来,降低 LDL-C 一直是预防心血管疾病的最有效方法。大量的临床试验和医学指南也告诉我们,他汀类药物仍是血脂管理的首选药物。然而,临床上面临着越来越多他汀不耐受或药物控制 LDL-C 水平不佳的情况。PCSK9 作为降脂作用靶点,从基因的发现,功能的研究,药物的面世只用了 12 年。就临床开发而言,单克隆抗体是目前发展最完善的抑制 PCSK

的手段。基于大规模临床实验显示出的结果和数据, PCSK9 单克隆抗体可以作为他汀药物治疗的有效补充。与此同时, 我们也要认识到 PCSK9 在临床血脂控制虽然有很大的潜力, 但类似影响神经认知功能及血糖波动等副作用仍需我们警惕。同时昂贵的价格也限制了 PCSK9 单克隆抗体在临床上的应用, 因此需要进行进一步的临床试验和效价模型分析以阐明 PCSK9 单克隆抗体的价值。

致 谢

该工作收到浙江省自然科学基金资助, 编号: LY16H020008。

参考文献

- [1] Seidah, N.G., *et al.* (2003) The Secretory Proprotein Convertase Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1 (NARC-1): Liver Regeneration and Neuronal Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 928-933. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
- [2] Benjannet, S., *et al.* (2004) NARC-1/PCSK9 and Its Natural Mutants: Zymogen Cleavage and Effects on the Low Density Lipoprotein (LDL) Receptor and LDL Cholesterol. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**, 48865-48875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409699200>
- [3] Cohen, J., Pertsemlidis, A., Kotowski, I.K., Graham, R., Garcia, C.K. and Hobbs, H.H. (2005) Low LDL Cholesterol in Individuals of African Descent Resulting from Frequent Nonsense Mutations in PCSK9. *Nature Genetics*, **37**, 161-165. <https://doi.org/10.1038/ng1509>
- [4] Hobbs, H.H. (2011) Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 1264-1272.
- [5] Stein, E.A., *et al.* (2012) Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1108-1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105803>
- [6] Goldstein, J. and Grown, M.S. (1997) The Srebp Pathway: Regulation of Cholesterol and Fatty Acid Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor. *The FASEB Journal*, **11**, 331-340. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80213-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80213-5)
- [7] Horton, J.D., Cohen, J.C. and Hobbs, H.H. (2009) PCSK9: A Convertase That Coordinates LDL Catabolism. *The Journal of Lipid Research*, **50**, S172-S177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
- [8] Poirier, S., *et al.* (2008) The Proprotein Convertase PCSK9 Induces the Degradation of Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) and Its Closest Family Members VLDLR and ApoER2. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**, 2363-2372. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708098200>
- [9] Pitts, R.N. and Eckel, R.H. (2014) The Emerging Role of PCSK9 Inhibitors in Preventive Cardiology. *European Cardiology Review*, **9**, 65-70. <https://doi.org/10.15420/ocr.2014.9.2.65>
- [10] Lo Surdo, P., *et al.* (2011) Mechanistic Implications for LDL Receptor Degradation from the PCSK9/LDLR Structure at Neutral pH. *EMBO Reports*, **12**, 1300-1305. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.205>
- [11] Catapano, A.L. and Papadopoulos, N. (2013) The Safety of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Implications for Cardiovascular Disease and Targeting the PCSK9 Pathway. *Atherosclerosis*, **228**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044>
- [12] He, N.Y., *et al.* (2017) Lowering Serum Lipids via PCSK9-Targeting Drugs: Current Advances and Future Perspectives. *Acta Pharmacologica Sinica*, **38**, 301-311. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.134>
- [13] McKenney, J.M., Koren, M.J., Kereiakes, D.J., Hanotin, C., Ferrand, A.C. and Stein, E.A. (2012) Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients with Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, **59**, 2344-2353. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.007>
- [14] Stein, E.A., *et al.* (2012) Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to Reduce Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia on Stable Statin Dose with or without Ezetimibe Therapy: A Phase 2 Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 29-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60771-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60771-5)
- [15] White, H.D., *et al.* (2019) Effects of Alirocumab on Types of Myocardial Infarction: Insights from the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *European Heart Journal*, **40**, 2801-2809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz299>
- [16] Cicero, A.F.G., Tartagni, E. and Ertek, S. (2014) Efficacy and Safety Profile of Evolocumab (AMG145), an Injectable Inhibitor of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9: The Available Clinical Evidence. *Expert Opinion on*

- Biological Therapy*, **14**, 863-868. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.902929>
- [17] Dixon, D.L., Buckley, L.F., Trankle, C.R., Kadariya, D. and Abbate, A. (2017) Clinical Utility of Evolocumab in the Management of Hyperlipidemia: Patient Selection and Follow-Up. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 2121-2129. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S114091>
- [18] Khan, A.R., *et al.* (2017) Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes with Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **10**, e003153. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153>
- [19] Sabatine, M.S., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [20] Ling, H., Burns, T.L. and Hilleman, D.E. (2014) An Update on the Clinical Development of Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors, Novel Therapeutic Agents for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Cardiovascular Therapeutics*, **32**, 82-88. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12056>
- [21] Fazio, S., *et al.* (2018) Effects of 12 Weeks of Treatment with Intravenously Administered Bococizumab, a Humanized Monoclonal Antibody Blocking Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, in Hypercholesterolemic Subjects on High-Dose Statin. *Cardiovascular Therapeutics*, **36**, 1-9. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12308>
- [22] Foltz, I.N., Karow, M. and Wasserman, S.M. (2013) Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies what Cardiologists Need to Know. *Circulation*, **127**, 2222-2230. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033>
- [23] Ridker, P.M., *et al.* (2017) Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1517-1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614062>
- [24] Dahagam, C., *et al.* (2016) PCSK9 Inhibitors and Their Role in High-Risk Patients in Reducing LDL Cholesterol Levels: Alirocumab. *Future Cardiology*, **12**, 149-157. <https://doi.org/10.2217/fca.15.88>
- [25] Strilchuck, L., Fogacci, F. and Cicero, A.F. (2019) Safety and Tolerability of Injectable Lipid-Lowering Drugs: An Update of Clinical Data. *Expert Opinion on Drug Safety*, **18**, 611-621. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1620730>
- [26] Liu, M., *et al.* (2010) PCSK9 Is Not Involved in the Degradation of LDL Receptors and BACE1 in the Adult Mouse Brain. *The Journal of Lipid Research*, **51**, 2611-2618. <https://doi.org/10.1194/jlr.M006635>
- [27] Koren, M.J., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients with Hypercholesterolemia: 52-Week Results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation*, **129**, 234-243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012>
- [28] Adorni, M.P., Ruscica, M., Ferri, N., Bernini, F. and Zimetti, F. (2019) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, Brain Cholesterol Homeostasis and Potential Implication for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, 120. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00120>