

Nuovi farmaci ipolipemizzanti

ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

I dati recentemente pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno messo in evidenza che le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di morbilità in tutto il mondo, con numeri in continua crescita anche da parte dei paesi "in via di sviluppo".

Nel corso degli ultimi venti anni le progressive conoscenze riguardo i fattori di rischio cardiovascolare, ed in particolare riguardo l'ipercolesterolemia, hanno reso possibile lo sviluppo di numerosi studi clinici mirati a verificare l'ipotesi che la riduzione della colesterolemia potesse condurre ad una riduzione della morbilità e della mortalità attribuibile a cause cardiovascolari. La maggioranza di tali studi ha, infatti, dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari concomitanti alla riduzione dei valori di colesterolo plasmatico, ed in particolare di colesterolo LDL. I principali farmaci ipolipemizzanti sono elencati in tabella.

Gli inibitori dell'enzima idrossimetil-glutaril-coenzimaA-reduttasi, comunemente chiamati statine, rappresentano al giorno d'oggi i mezzi farmacologici più efficaci per ridurre selettivamente la colesterolemia LDL (riducendo, inoltre, i trigliceridi ed incrementando la colesterolemia HDL in varia misura) permettendo di ottenere una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari.

Nonostante tali premesse e l'indubbia efficacia delle statine attualmente in uso, lo sviluppo di nuove molecole, più attive nel ridurre la colesterolemia e con un profilo di sicurezza sovrapponibile o migliore, potrà ampliare il ventaglio di farmaci a dispo-

sizione del medico per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari.

Gli studi epidemiologici condotti a partire dagli anni '50 hanno indiscutibilmente evidenziato la relazione sussistente fra colesterolemia (in particolare colesterolemia LDL) ed altri fattori di rischio ed il rischio cardiovascolare. Partendo da tali premesse Nel corso degli anni '90 sono stati portati a termine un gran numero di studi clinici sul ruolo dell'ipercolesterolemia nella gestione dei pazienti in prevenzione secondaria o in prevenzione primaria ad elevato rischio.

Statine

Le statine attualmente disponibili in commercio sono Pravastatina, Lovastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina e Rosuvastatina.

L'azione delle statine è dovuta all'inibizione competitiva dell'enzima idrossimetil-glutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), che regola la tappa limitante della sintesi del colesterolo a livello degli epatociti; tale inibizione conduce ad una ridotta sintesi del colesterolo, ad una sua diminuita dispersione in circolo e ad un aumento "riflesso" dei recettori per le LDL a livello delle cellule epatiche, con conseguente riduzione della colesterolemia.

La maggioranza delle statine è liposolubile, fatta eccezione per la pravastatina e in certa misura la rosuvastatina, che presentano un'indrofilia relativa più alta; le statine liposolubili penetrano con relativa facilità all'interno delle cellule, senza doversi avvalere del trasportatore attivo responsabile della captazione a livello degli epatociti. Tale differenza è stata considerata importante al fine di interpretare alcuni effetti delle statine non strettamente dipendenti dalla riduzione della colesterolemia, e i minori effetti collaterali di cui le statine meno liposolubili sembrerebbero gravati.

Le statine sono da considerare farmaci sicuri; i principali effetti collaterali sono le alterazioni della funzionalità epatica e più raramente la rabdomiolisi.

L'effetto collaterale più grave inseguito a somministrazione di statine è quello osservato dopo co-somministrazione di cerivastatina con gemfi-

brozil che ha portato, nell'agosto 2001 al ritiro di cerivastatina dal commercio per la comparsa di episodi di rhabdmiolisi fatale.

Il farmaco non deve essere prescritto a pazienti epatopatici e comunque le transaminasi devono essere controllate ogni 4-6 settimane nel corso del primo anno di trattamento ed ogni 3 mesi negli anni successivi. In caso di aumento elevato delle transaminasi il farmaco deve essere sospeso, mentre nel caso più frequente di moderato aumento, il farmaco potrà non essere sospeso ma la funzionalità epatica dovrà essere controllata ogni 4-6 settimane.

La miopatia è stata rilevata con una frequenza inferiore all'1% dei soggetti trattati ed è clinicamente rilevabile da tensione dolorosa dei muscoli e marcato aumento del CPK, con rischio di rhabdmiolisi e conseguente insufficienza renale: da segnalare che il rischio di miopatia è incrementato dalla concomitante assunzione di altri farmaci ipolipemizzanti come i fibrati, l'acido nicotico, la ciclosporina e l'eritromicina. La terapia con atorvastatina può, inoltre, aumentare il fibrinogeno e l'Lp(a).

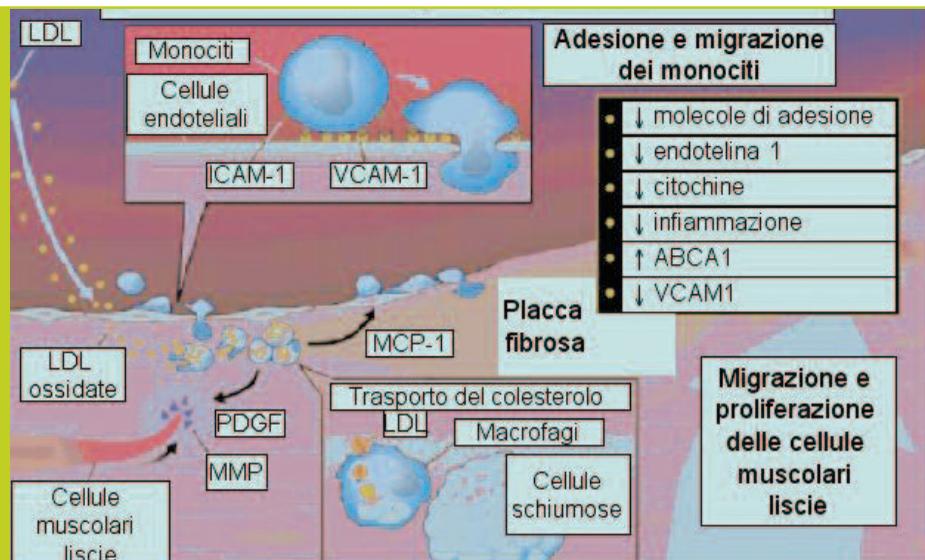
I fibrati

Altra classe "storica" di farmaci ipolipemizzanti è quella dei fibrati, di cui il principale è il feno-

fibrato. Sono derivati dell'acido fenossico e risultano particolarmente efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi (fino al 40%), mentre l'azione sul colesterolo è molto meno marcata (fino al 5-10%); durante terapia con fibrati si osserva quasi sempre un aumento del colesterolo HDL, stimabile, in media intorno al 10%. Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine, delucidato recentemente a livello molecolare, coinvolge l'attivazione dei PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), (Figura 1) recettori ormonali nucleari (fattori trascrizionali) epatici attivati dagli acidi grassi e dai loro derivati. I fibrati possono essere associati con le statine; in questo modo i TG possono essere ridotti del 50% e le HDL possono aumentare del 19-24%. Questa classe di farmaci viene utilizzata come terapia di scelta nelle ipertrigliceridemie primarie oppure nella iperlipidemia mista e in combinazione con le statine nelle forme di ipercolesterolemia familiare. Le dislipidemie secondarie nelle quali i fibrati possono avere indicazione sono diabete, sindrome metabolica, obesità, insufficienza renale (pazienti con sindrome nefrosica o emodializzati post trapianto), uso di inibitori delle proteasi in pazienti HIV positivi.

I fibrati sono generalmente ben tollerati ma occasionalmente si possono riscontrare alcuni effetti collaterali indesiderabili, sia clinici che di laboratorio (nausea, diarrea, rash cutanei, astenia, impo-

Figura 1
I PPAR-alfa esercitano un'attività antiaterogena agendo a livello di più target vascolari



tenza con diminuzione della libido); mialgie e rialzo del CPK sono da considerarsi rari in corso di monoterapia, ma più frequenti in caso di associazioni con statine, da cui deriva la necessità della prescrizione di tale combinazione terapeutica a casi selezionati e prevedendo stretto controllo medico.

Farmaci che inibiscono l'assorbimento di colesterolo

Metabolismo intestinale del colesterolo

L'assunzione giornaliera di colesterolo con la dieta è in media di 300 mg. Nel lume intestinale il colesterolo di origine dietetica si aggiunge ai circa 1000 mg di colesterolo contenuto nella bile. Mediamente il 50% del totale di colesterolo presente nell'intestino è assorbito, mentre il resto viene eliminato con le feci. Si tratta, comunque, di un sistema che può andare incontro ad importanti regolazioni, in particolare in base alla quantità di colesterolo presente nell'intestino, passando dal 20% a più del 75%.

Nei vegetali sono contenute anche altre sostanze di natura sterolica (fitosteroli).

L'intestino umano è in grado di discriminare l'assorbimento di colesterolo da quello degli steroli vegetali. Il contenuto di colesterolo e fitosteroli nella dieta è equivalente; tuttavia mentre il cole-

sterolo, come detto, è assorbito per circa il 50%, la percentuale di fitosteroli assorbita è di norma inferiore al 2%.

Sia il colesterolo alimentare che gli steroli vegetali subiscono l'azione della bile e degli enzimi pancreatici nel lume intestinale. Una piccola parte del colesterolo alimentare è in forma di estere e viene trasformato in colesterolo libero da parte delle colesterolo-esterasi pancreatiche, il quale a sua volta viene emulsionato in micelle ad opera della bile che contiene fosfolipidi, acidi e sali biliari e monogliceridi. Il colesterolo contenuto nelle micelle può quindi attraversare le membrane cellulari degli enterociti. È stato recentemente osservato che colesterolo e fitosteroli competono per l'assorbimento intestinale, a dimostrazione della presenza di un meccanismo comune e specifico di assorbimento. Utilizzando tecniche di genomica e di bioinformatica è stata identificata una proteina, la Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) che possiede le caratteristiche del trasportatore del colesterolo ed è espressa soprattutto a livello della mucosa del digiuno. In topi privi di tale proteina si osserva una marcata riduzione dell'assorbimento del colesterolo. Si pensa, inoltre, che altre proteine vengano coinvolte come cofattori della NPC1L1 nel meccanismo di assorbimento del colesterolo (Figure 2, 3). Questi meccanismi possono essere considerati, dal punto di vista fisiopatologico, dei tar-

Figura 2

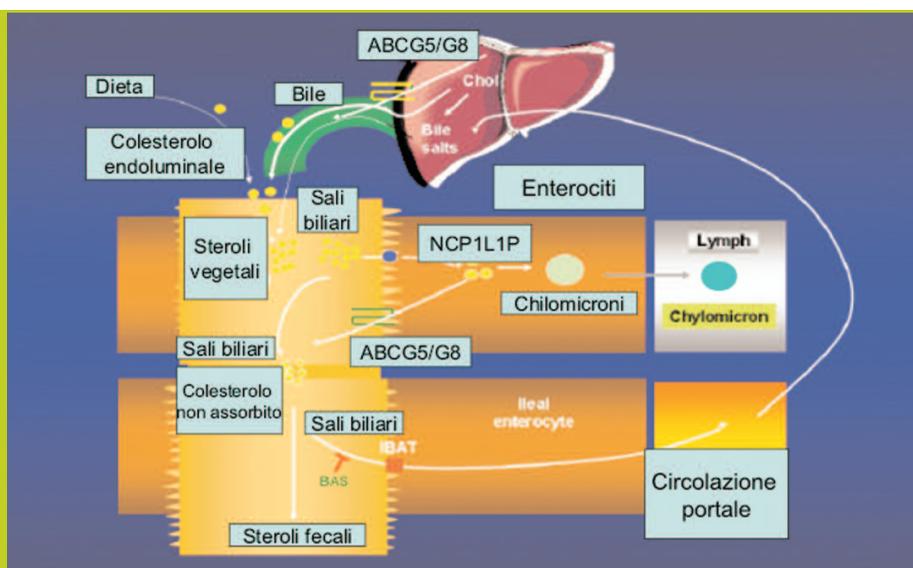
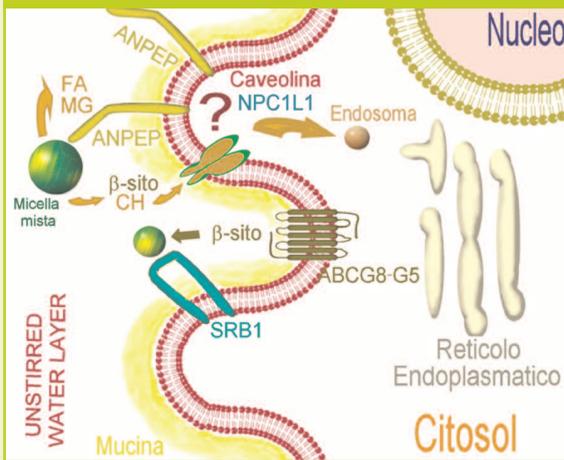
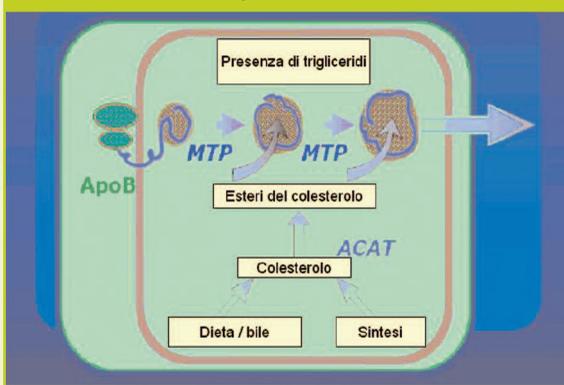


Figura 3 Assorbimento colesterolo.**Figura 4** Assembly and Secretion of VLDL.

get interessanti nell'ambito di strategie atte alla modificazione dell'assorbimento del colesterolo.

Dopo aver attraversato la membrana degli enterociti il colesterolo viene esterificato ad opera dell'enzima *acilcolesterolo-aciltransferasi* o *ACAT2*. Il colesterolo estere viene quindi assemblato ad opera della *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) (Figura 4) nei chilomicroni, che, attraverso il dotto toracico, raggiungono la circolazione sistemica e quindi il fegato. Durante questo periodo una parte del colesterolo contenuto negli enterociti e la maggior parte dei fitosteroli vengono escreti nel lume intestinale ad opera di tre proteine trasportatrici di membrana chiamate ATP-binding cassette A1 (ABCA1), ATP-binding cassette G5 e G8 (ABCG5 e 8).

Una volta all'interno dell'enterocita il coleste-

rolo può andare incontro, quindi, a due differenti destini: essere risecreto nel lume intestinale ad opera di ABCG5 e 8 e di ABCA1 oppure essere esterificato da ACAT2 e prendere la via del reticolo endoplasmatico dove insieme ai trigliceridi verrà assemblato sull'apolipoproteina B48 per dare origine ai chilomicroni.

Fitosteroli

I fitosteroli sono molecole simili al colesterolo che si trovano principalmente nelle piante, in particolare negli oli vegetali.

Vengono assorbiti in quantità minime, tuttavia inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, compreso il colesterolo biliare, favorendo la sua eliminazione.

Esistono due principali classi di fitosteroli, i 5 steroli e i 5-steroli ridotti (stanoli); complessivamente la loro assunzione giornaliera con la dieta varia da 150 a 450 mg, sono poco solubili in acqua ma vi possono essere dispersi dopo essere stati emulsionati con fosfolipidi.

Sono in commercio preparazioni farmaceutiche contenenti 2 grammi di fitosteroli le quali, in monosomministrazioni giornaliere, riducono la concentrazione delle LDL del 10%. Sono ancora in corso studi per valutare gli effetti della somministrazione di piccole dosi di fitosteroli, tuttavia sembra che un effetto sia osservabile già a dosaggi di 150 mg/die.

Figura 5 Metabolismo del colesterolo nell'uomo.

Effetti di Ezetimibe			
Parameter	Placebo	Ezetimibe	P
Cholesterol intake, mg/d	307±78.5	313±87.1	0.776
Fractional cholesterol absorption, %	49.8±13.8	22.7±25.8	<0.001
Neutral sterol excretion, mg/d	999±751	1718±930	<0.001
Acidic sterol excretion, mg/d	264±209	308±182	0.068
Cholesterol synthesis, mg/d	931±1027	1763±1098	<0.001
Geometric mean±SD.		Circulation 106, 1943, 2002	

Figura 6
Lipidi plasmatici
(effetti di ezetimibe).



Ezetimibe

Ezetimibe è il capostipite di una classe di farmaci ipolipemizzanti, gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo, recentemente introdotta in commercio. È indicato come monoterapia o in associazione ad inibitori dell'HMG-CoA reduttasi nei pazienti ipercolesterolemici.

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (inibisce cioè solo l'assorbimento del colesterolo e non quello degli altri grassi) appartenente alla classe dei 2-azetidionini. Il suo ridotto metabolismo da parte del citocromo P450 riduce il rischio di possibili interazioni farmacologiche.

Il sito ed il meccanismo d'azione dell'ezetimibe coinvolgono la proteina NPC1L1, precedentemente ricordata come principale "attrice" nei meccanismi di assorbimento del colesterolo. La molecola subisce un processo di glucuronidazione che le permette di diventare attiva. La inibizione dell'assorbimento del colesterolo porta ad un effetto compensatorio di incremento della sintesi endogena a livello epatico del colesterolo (Figura 5). In generale, comunque, ezetimibe (10mg/die) è in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL del 20% circa (Figura 6).

Poiché ezetimibe è caratterizzato da un meccanismo d'azione ipolipemizzante diverso rispetto a quello degli altri farmaci ipolipemizzanti (sta-

Figura 7
Eze/Simva - Studio
fattoriale di efficacia.
Riduzione del
C-LDL.

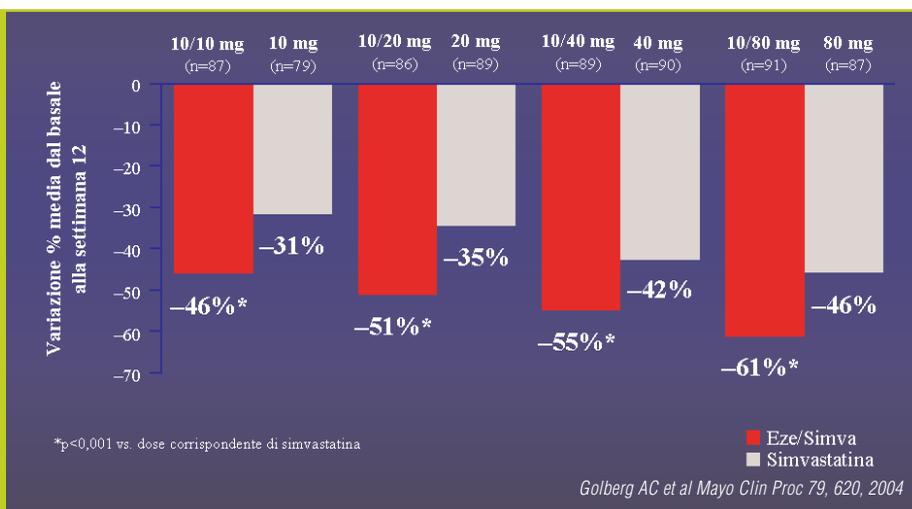
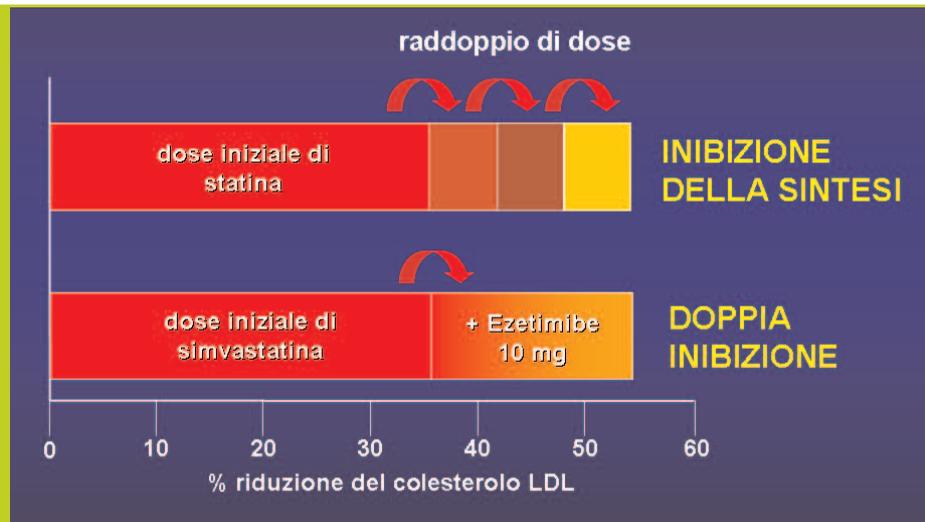


Figura 8

La doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo.



tine, fibrati e niacina) è stato ampiamente valutato in letteratura il potenziale, in termini di modificazione dell'assetto lipidico, della terapia di associazione.

Riassumendo brevemente le evidenze riportate si può concludere che la terapia di associazione ezetimibe + statina sembra apportare significativi miglioramenti al profilo lipidico rispetto alla monoterapia con statina, ezetimibe o altri farmaci ipocolesterolemizzanti. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che la combinazione di ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die ed una statina a basso dosaggio (ad es. ezetimibe 10mg + simvastatina 10 mg) possa condurre al medesimo effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina ad elevata dose (es. simvastatina 80mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse. (Figure 7 e 8)

Farmaci in corso di studio

Inibitori dell'ACAT

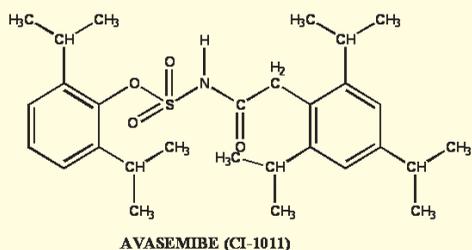
L'Acyl-coenzima A:colesterol-aciltransferasi (ACAT) è stato recentemente preso in considerazione come potenziale target terapeutico nella prevenzione della malattia aterosclerotica. Tale enzima si ritrova in numerosi tessuti nei quali sia prevista una forma di accumulo del colesterolo, compresi la parete intestinale, il parenchima epatico ed i macrofagi delle pareti arteriose. Infatti

l'accumulo di esteri del colesterolo a livello dei macrofagi necessita della presenza di ACAT, che, a tutti gli effetti, promuove la formazione delle cosiddette "foam cells"; l'enzima è inoltre coinvolto nella sintesi delle VLDL da parte del fegato (Figura 4).

Gli inibitori dell'ACAT hanno portato ad una riduzione degli esteri del colesterolo e di macrofagi a livello delle lesioni aterosclerotiche aortiche e femorali in numerosi studi preclinici. Studi in vitro su macrofagi umani hanno mostrato l'inibizione della formazione delle cellule schiumose e la riduzione da parte del fegato della secrezione di lipoproteine contenenti ApoB.

In un primo studio su 130 uomini e donne con iperlipidemia e ipoalfalipoproteinemia, l'avasimibe (il principale esponente di tale categoria di farmaci) al dosaggio di 50-500 mg/die ha ridotto in misura significativa il Col.VLDL e i trigliceridi plasmatici. Tuttavia i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL si sono mantenuti sui valori iniziali.

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio atto a valutare l'efficacia di avasimibe sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche (valutate mediante ultrasonografia intravasale); la somministrazione del farmaco al dosaggio di 50 mg, 250 mg e 750 mg in soggetti ipercolesterolemici non ha condotto a sostanziali modificazioni del volume delle placche aterosclerotiche, se confrontato con placebo, in un periodo di 24 mesi.

Figura 9 ACAT Inhibitors.

Ancor più recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio di intervento con pactimibe al dosaggio di 100 mg/die, somministrato a soggetti con storia di coronaropatia angiograficamente documentata, nel quale è stata valutata l'efficacia del farmaco nel ridurre il volume delle placche coronariche. Dopo 18 mesi di terapia nel gruppo randomizzato a farmaco attivo non sono state evidenziate sostanziali modificazioni nella progressione dell'aterosclerosi coronarica misurata come regressione percentuale del volume dell'ateroma, valutata mediante IVUS, rispetto al placebo; tuttavia il gruppo randomizzato a placebo ha evidenziato una riduzione significativa sia del volume totale normalizzato dell'ateroma, sia il volume in prossimità del tratto coronarico maggiormente colpito da malattia aterosclerotica. Tali dati rendono necessari ulteriori approfondimenti in merito a tale approccio terapeutico, il quale sembra, dai dati finora raccolti, non fornire vantaggi o addirittura promuovere il processo di aterogenesi (Figura 9).

Inibitori della CETP

La CETP (cholesteryl ester transfer protein) è una glicoproteina idrofoba, secreta prevalentemente a livello epatico, che si ritrova in circolo principalmente legata alle HDL; essa promuove lo scambio e la redistribuzione degli esteri del colesterolo, dei trigliceridi e dei fosfolipidi fra le lipoproteine plasmatiche.

Recenti studi condotti con inibitori della CETP hanno evidenziato un sostanziale aumento dei valori di colesterolo HDL (circa 40% nei soggetti in mono-terapia e circa 60% nei pazienti cui

è stata co-somministrata atorvastatina 20 mg/die) e decremento dei valori di Col. LDL (17% nei soggetti in terapia di associazione). Inoltre tali farmaci hanno dimostrato, mediante analisi con spettrometria nucleare magnetica, una modificazione della distribuzione di colesterolo fra HDL e LDL (aumento volumetrico delle sottoclassi HDL e LDL).

Il potenziale ruolo pro-aterogenetico della CETP è stato per la prima volta intuito circa 10 anni or sono, ed in tale periodo è nata l'ipotesi di una sua inibizione come terapia "antiaterosclerotica".

L'effetto globale è quello di un trasferimento netto di esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine ricche in trigliceridi ed alle LDL e di trigliceridi dalle lipoproteine ricche in trigliceridi alle LDL ed alle HDL.

In condizioni normali il trasferimento di esteri del colesterolo CETP-mediato è relativamente rapido, rispetto al catabolismo delle HDL e delle LDL, da cui consegue che il pool di esteri del colesterolo in queste lipoproteine è in equilibrio.

Quando i livelli di VLDL plasmatiche sono normali, il trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL è indirizzato prevalentemente verso le LDL; al contrario nei pazienti ipertrigliceridemi, in cui si osservano elevati valori plasmatici di VLDL (come ad esempio i soggetti diabetici), gli esteri del colesterolo vengono rediretti preferenzialmente verso queste ultime lipoproteine, che diventano ricche di colesterolo e, quindi, potenzialmente più dannose. Il trasferimento alle VLDL sembra essere maggiormente attivo in fase post-prandiale.

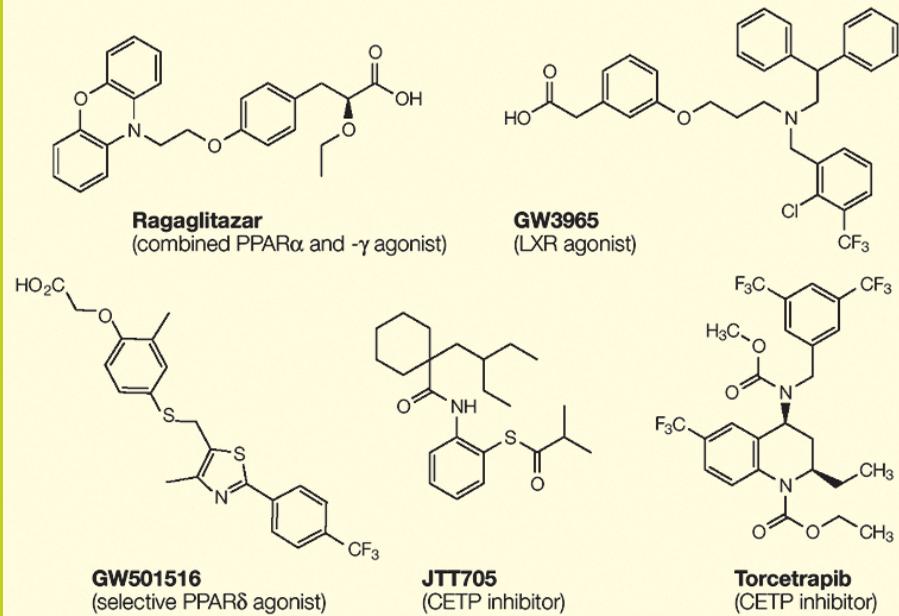
Nell'uomo esistono condizioni di deficit congeniti di CETP, causati da numerose mutazioni a livello del gene predisposto alla sua sintesi.

Il deficit di CETP nell'uomo si associa generalmente ad un aumento dei valori di colesterolo HDL, e ad una riduzione dei valori plasmatici di ApoB (ridotta sintesi ed accelerato catabolismo, per un aumento di espressione del recettore per le LDL a livello epatico).

A partire dal 2003 è entrato in sperimentazione (fase II) sull'uomo un nuovo inibitore della CETP, somministrato a soggetti sani moderatamente ipercolesterolemici; la somministrazione dell'inibitore ha condotto ad una riduzione del 37% dell'at-

Figura 10

Chemical structures of selected investigational agents that target high-density lipoprotein.



tività plasmatica della CETP, ad un incremento del 34% dei valori di colesterolo HDL ed una riduzione del 7% del colesterolo LDL.

Più recentemente è stato condotto uno studio con un nuovo inibitore della CETP (*torcetrapib* 120 o 240 mg/die) (Figura 10) su 19 soggetti con ridotti valori di colesterolo HDL, 9 dei quali già in trattamento con atorvastatina 20mg/die. Si è assistito ad un aumento dei valori di colesterolo HDL del 61% e 46% (rispettivamente nei soggetti non trattati con atorvastatina ed in quelli già in terapia) e ad una riduzione del 17% dei valori di colesterolo LDL nei soggetti già trattati con atorvastatina.

Tuttavia tali risultati positivi dovranno essere confermati in futuro, mediante studi che prendano in considerazione l'efficacia sulla prevenzione degli eventi coronarici.

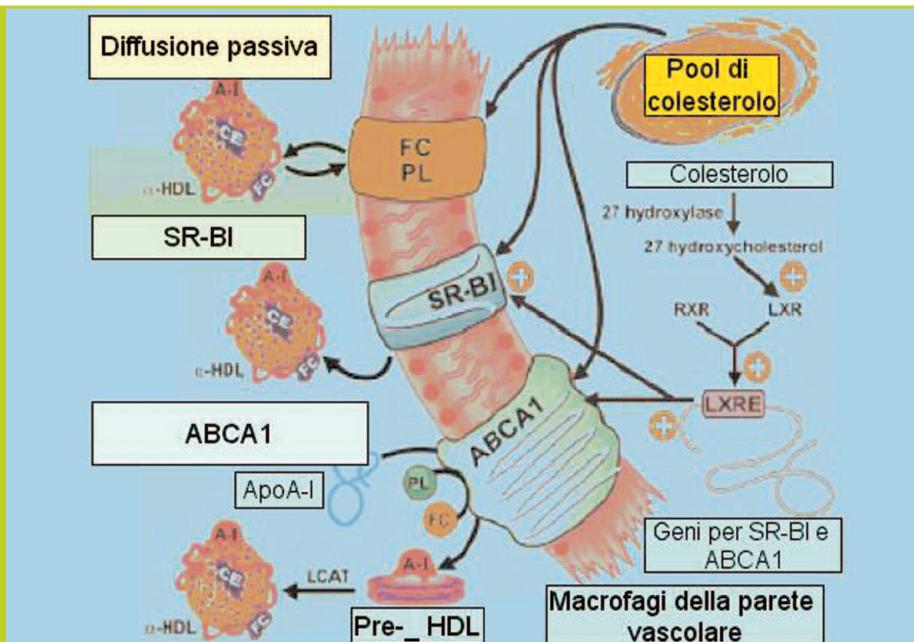
Farmaci stimolatori della ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) (Figura 11)

La ABCA1 è una proteina transmembrana coinvolta nel "trasporto inverso del colesterolo" (tes-

suti periferici \AA fegato), promuovendo anche l'efflusso di esteri del colesterolo dalla parete arteriosa. Numerosi studi condotti su topi transgenici hanno messo in evidenza che la ridotta funzionalità di tale proteina conduce ad un drastico abbassamento del colesterolo HDL plasmatico (protettivo nei confronti della patologia aterosclerotica) ed allo sviluppo di aterosclerosi precoce; al contrario la sua promozione conduce ad un aumento dell'efflusso di colesterolo dai macrofagi a livello della parete arteriosa e ad una ridotta formazione di lesioni aterosclerotiche. Tale proteina sembra essere, inoltre, coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Sono state fino ad oggi documentate numerose mutazioni del gene relativo, correlate ad alcuni fenotipi caratteristici, come l'ipo-alfalipoproteinemia familiare (FHA) e la malattia di Tangier, entrambe caratterizzate da livelli estremamente bassi di colesterolo HDL. Partendo da tali presupposti fisiopatologici, recentemente l'interesse è stato indirizzato nei confronti di farmaci potenzialmente in grado di promuovere l'espressione o la funzionalità dell'ABCA1. Nel corso degli ultimi due anni sono stati pubblicati i dati relativi a studi condotti su animali trattati

Figura 11
3 major pathways by which HDL may mediate cholesterol efflux from cholesterol-loaded.

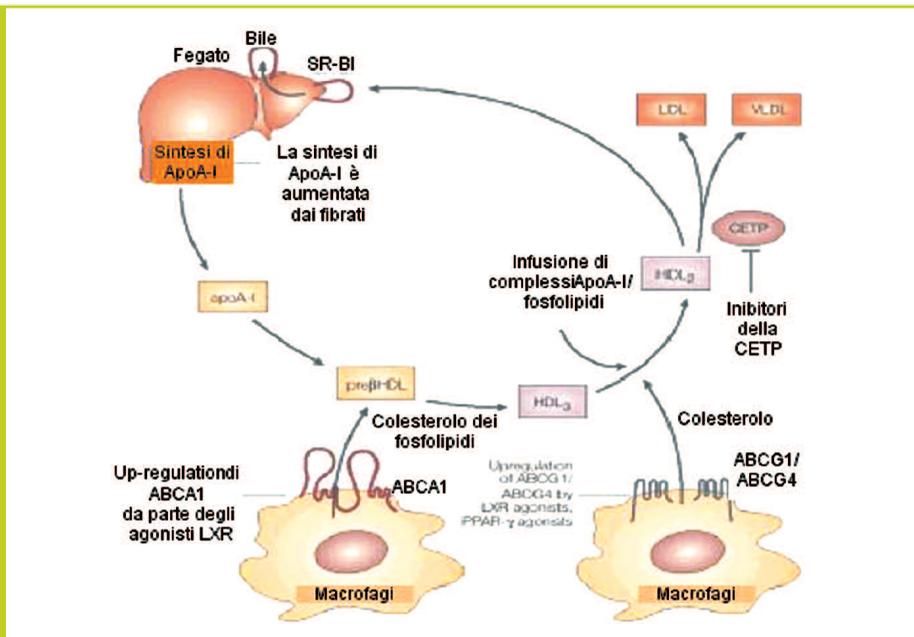


con fibrati che, agendo a livello dei recettori PPAR-alfa, sembrerebbero ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo nei ratti, indipendentemente dalla quantità di colesterolo assunta con la dieta; attualmente sono in corso di studio agonisti dei recettori PPAR -alfa differenti dai fibrati (Figura 12).

Apo A-I Milano

Tutte le principali linee guida cardiovascolari al giorno d'oggi prendono in considerazione la colesterolemia LDL come target principale della terapia ipolipemizzante; questo avviene poiché tale sottoclasse di lipidi plasmatici rappresenta quella con-

Figura 12
Overview of high-density lipoprotein metabolism and potential targets for therapeutic intervention.



tro cui attualmente esistono i farmaci più efficaci (le statine). D'altra parte, come già precedentemente ricordato, i bassi livelli di colesterolo HDL rappresentano un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia aterosclerotica e sono in fase di sperimentazione una serie di interventi farmacologici atti ad innalzare i livelli plasmatici di HDL (tra i farmaci in commercio i fibrati sono quelli più attivi in tale senso, seguiti dalle statine).

Le HDL, o lipoproteine ad alta densità, sono coinvolte nel "trasporto inverso" del colesterolo dai tessuti periferici al fegato; l'apolipoproteina AI (ApoAI) rappresenta la principale proteina di superficie di tali lipoproteine.

Nel corso degli ultimi anni è stata evidenziata una mutazione di Apo A-I, chiamata ApoA-I Milano dalla sede del gruppo di studio responsabile della scoperta, che differisce dalla proteina "wild-type" per un solo aminoacido.

I soggetti portatori di tale mutazione presentano un pattern lipidico caratterizzato da ridotti livelli di colesterolo HDL ed estrema longevità (comunità rurale di Limone sul Garda).

Le HDL umane che contengono ApoA-I Milano sono soggette ad un catabolismo accelerato, che spiega i loro ridotti livelli circolanti, e presentano una superiore capacità di veicolare l'efflusso cellulare di colesterolo, primo passo del trasporto inverso del colesterolo.

Partendo da tali presupposti è stato ipotizzato l'utilizzo per infusione endovenosa di ApoAI-Milano come "terapia antiaterosclerotica" e, dopo promettenti studi condotti su modelli animali, sono state pubblicate le prime esperienze terapeutiche sull'uomo. Nissen e collaboratori hanno per primi valutato l'efficacia della somministrazione endovenosa di ApoA-I_{Milano} ricombinante, una volta a settimana per 5 settimane, nei confronti del placebo, in 123 soggetti di età compresa fra 38 ed 82 anni. Il primo parametro di efficacia preso in considerazione è stata la riduzione volumetrica delle lesioni aterosclerotiche coronariche misurate tramite ultrasonografica intravascolare al baseline ed al termine del trattamento.

I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione del volume delle lesioni ateroscleroti-

che nel gruppo sottoposto a farmaco attivo, tuttavia ulteriori studi, condotti su un maggior numero di soggetti e con end-point di mortalità, sono necessari per stabilire la reale efficacia di tale approccio terapeutico.

Bibliografia

Ballantyne C, Houri J, Notarbartolo A et al. Effects of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.

Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*; 2000; 290: 1771-1775.

Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, Lu X, Dagle C, Bak Mueller S, Auerbach B, Sliskovic DR. The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. *Atherosclerosis*. 2001 Jul; 157(1): 97-105.

Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1505-15.

Brousseau ME. ATP binding cassette transporter A1, fatty acids, and cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Feb; 14 (1): 35-40.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA*. 1998; 279: 1615-1622.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.

Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, Basischkin R, Hayden M, Kastelein JJ, Groen AK. The role of ATP binding cassette transporter A1 and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia.

Jean-Claude Tardif, Jean Grégoire, Philippe L. L'Allier, Todd J. Anderson, Olivier Bertrand, Francois Reeves, Lawrence M. Title, Fernando Alfonso, Erick Schampaert, Alita Hassan, Richard McLain, Milton L. Pressler, Reda Ibrahim, Jacques Lespérance, John Blue, PharmD; Therese Heinonen, Josep Rodés-Cabau for the Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the Acyl Coenzyme A:Cholesterol Acyltransferase

Inhibitor Avasimibe on Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation*. 2004; 110: 3372-3377.

Knopp RH, gitter H; truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new selective cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003; 24: 729-741,

Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341: 498-511

Owen JS, Mulcahy JV. ATP binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. *Atheroscler Suppl*. 2002 Dec; 3 (4): 13-22.

Rader DJ. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity: a new therapeutic approach to raising high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 Sep;6(5):398-405.

Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro J-MA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*. 2000; 289: 1524-1529.

Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630.

Srivastava N. ATP binding cassette transporter A1 key role in cellular lipid transport and atherosclerosis. *Mol. Cell. Biochem*. 2002 Aug; 237 (1-2): 155-164.

Steven E. Nissen, E. Murat Tuzcu, H. Bryan Brewer, Ilke Sipahi, Stephen J. Nicholls, Peter Ganz, Paul Schoenhagen, David D. Waters, Carl J. Pepine, Tim

D. Crowe, Michael H. Davidson, John E. Deanfield, Lisa M. Wisniewski, James J. Hanyok and Laurent M. Kassalow, for the ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *NEJM* 2006; 354: 1253-1263.

The Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984; 251: 351-364.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-1357.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Inna Perevozskaya, PhD; Klaus von Bergmann, MD. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation*. 2002; 106: 1943-1948.

van der Steeg W, Kuivenhoven J, Klerkx A, Boekholdt S, Hovingh G, Kastelein J. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Dec; 15(6): 631-6.

Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolite of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 157-163.