

Ewinakumab – inhibitor ANGPTL3 – nowy lek w terapii zaburzeń lipidowych. Przegląd literatury i badań klinicznych

Stanisław Surma¹ , Monika Romańczyk¹ , Krzysztof J. Filipiak² 

¹Wydział Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Surma S, et al., Evinacumab – an ANGPTL3 inhibitor; a new drug in the treatment of lipid disorders. Review on the literature and clinical studies. *Folia Cardiol.* 2021; 16(1): 30–39. DOI: 10.5603/FC.2021.0005. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Białka podobne do angiopoetyny (ANGPTL) tworzą rodzinę kilku białek, z których ANGPTL3, 4 i 8 są zaangażowane w metabolizm lipidów. Białka te, odkryte stosunkowo niedawno, regulują dostępność triglicerydów dla serca, mięśni szkieletowych oraz białej i brązowej tkanki tłuszczowej zależnie od stanu odżywienia organizmu, przyczyniając się tym samym do zachowania homeostazy energetycznej. Mutacje genów *ANGPTL3*, 4 i 8 objawiają się istotnym zmniejszeniem stężenia lipidów w osoczu, co przekłada się na redukcję ryzyka choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2. Wykazano, że stężenia ANGPTL3, 4 i 8, a także ANGPTL5 we krwi mogą ulegać zmianom w różnych stanach chorobowych, takich jak otyłość czy cukrzyca typu 2, i stanowić tym samym biomarker ryzyka sercowo-naczyniowego. Ewinakumab, będący w pełni humanizowanym przeciwciałem przeciwko ANGPTL3, 11 lutego 2021 roku, jako preparat Evkeeza[®], został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do terapii homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Ewinakumab charakteryzował się dużą skutecznością hipolipemizującą u chorych z homozygotyczną i heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, a także z hipercholesterolemią oporną i hipertriglicerydemią. Innymi lekami zmniejszającymi aktywność ANGPTL3 są antysensowne oligonukleotydy (ANGPTL3 ASO), które również charakteryzowały się właściwościami hipolipemizującymi w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL8, ewinakumab, ANGPTL3 ASO, leczenie zaburzeń lipidowych

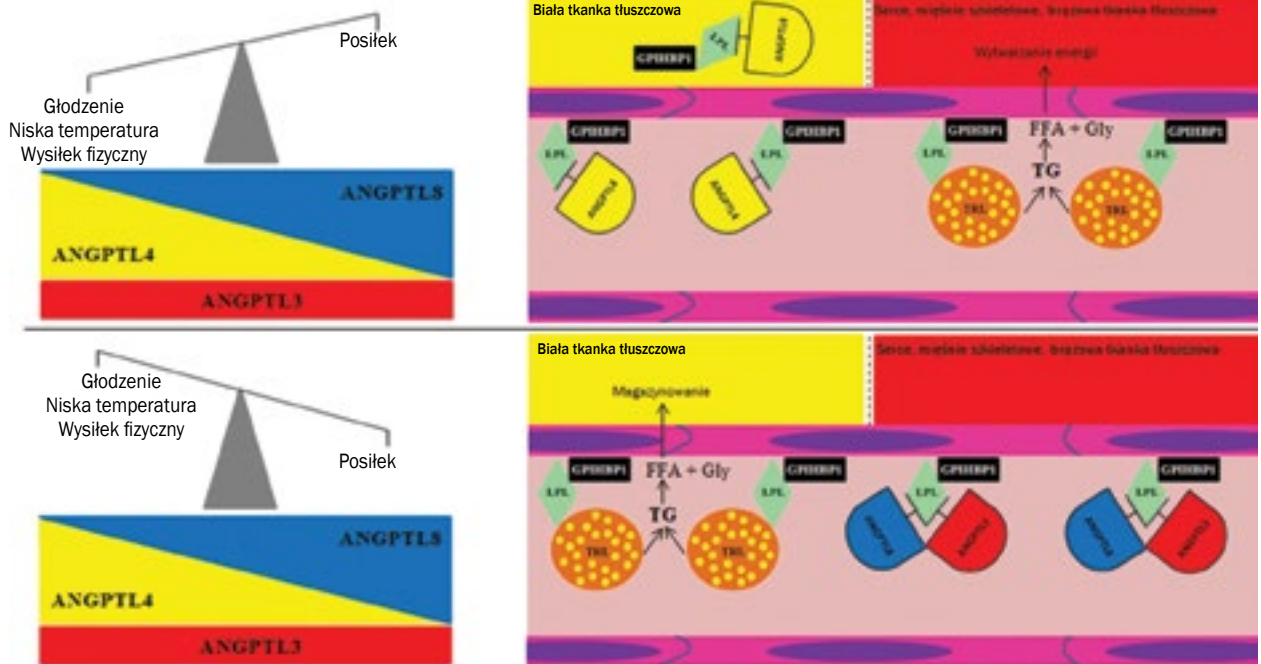
Folia Cardiologica 2021; 16, 1: 40–50

ANGPTL – charakterystyka i rola w metabolizmie lipidów i węglowodanów

Obecnie białka podobne do angiopoetyny (ANGPTL, *angiopoetin-like protein*) obejmują związki od ANGPTL1 do ANGPTL8 i należą do rodziny czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Z punktu widzenia sercowo-naczyniowego istotne pozostają ANGPTL3, ANGPTL4 i ANGPTL8, ponieważ są zaangażowane w metabolizm lipoprotein bogatych w triglicerydy [1]. Białka te odkryto kolejno w 1999, 2000 i 2012 roku i charakteryzują się podobną budową – zawierają C-końcówką

domenę podobną do fibrynogenu. Wyjątkiem jest ANGPTL8, która nie zawiera tej domeny w swojej strukturze. Główne źródło ANGPTL3 to wątroba, ANGPTL4 – wątroba, tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe, jelita, serce i mózg, natomiast ANGPTL8 – wątroba i tkanka tłuszczowa [2, 3].

Białka te tworzą system kontrolujący dostępność triglicerydów zależnie od aktualnego stanu odżywienia organizmu, temperatury oraz aktywności fizycznej. Triglicerydy po posiłku są magazynowane w białej tkance tłuszczowej. W trakcie głodzenia stanowią natomiast substrat energetyczny dla serca, mięśni szkieletowych i brązowej tkanki tłuszczowej. Regulacja dostępności triglicerydów



Rycina 1. Regulacja metabolizmu triglicerydów przez białko 3, 4 i 8 podobne do angiopoetyny (ANGPTL3, 4 i 8, *angiopoetin-like protein 3, 4 and 8*) (na podstawie [1–5]); LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa; GPIHBP1 (*glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1*) – zakotwiczone w glikozylofosfatydyloinozytolu białko 1 wiążące lipoproteiny o wysokiej gęstości; FFA (*free fatty acids*) – wolne kwasy tłuszczowe; Gly (*glycerol*) – glicerol; TG (*triglycerides*) – triglicerydy; TLR (*triglyceride-rich lipoproteins*) – lipoproteiny bogate w triglicerydy

jest warunkowana przez lipazę lipoproteinową (LPL, *lipoprotein lipase*). Po spożyciu posiłku aktywność LPL zwiększa się w białej tkance tłuszczowej, natomiast zmniejsza się w sercu i mięśniach szkieletowych i brązowej tkance tłuszczowej. W okresie głodzenia przeciwnie – aktywność LPL zwiększa się w sercu, mięśniach szkieletowych i brązowej tkance tłuszczowej, natomiast zmniejsza się w białej tkance tłuszczowej [4]. Pobudzenie LPL zależy od ANGPTL3, 4 i 8. Wykazano, że ANGPTL3, ANGPTL4 i ANGPTL8 zmniejszają aktywność LPL poprzez zmianę jej konformacji z homodimerycznej (aktywnej biologicznie) do monomerycznej (nieaktywnej biologicznie), czemu towarzyszy osłabienie powinowactwa LPL do stabilizującego ją zakotwiczonego w glikozylofosfatydyloinozytolu białka 1 wiążącego lipoproteiny o wysokiej gęstości (GPIHBP1, *glycosylphosphatidylinositol anchored high-density lipoprotein-binding protein 1*) [1]. Ponadto ANGPTL3 zmniejsza aktywność lipazy śródbłonkowej (EL, *endothelial lipase*) [5]. W sercu, mięśniach szkieletowych i brązowej tkance tłuszczowej aktywność LPL po posiłku jest ograniczana przez ANGPTL3 i ANGPTL8 (po posiłku szczególnie zwiększa się ekspresja ANGPTL8, natomiast ekspresja ANGPTL3 nie zależy od stanu odżywienia) tworzące heterodimer (ANGPTL8 jest aktywatorem ANGPTL3). W obrębie białej tkanki tłuszczowej natomiast

aktywność LPL w trakcie głodzenia jest zmniejszana przez ANGPTL4 (wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo) (ryc. 1) [1–5].

Czynników pobudzających ekspresję ANGPTL3, 4 i 8 zależnie od stanu odżywienia organizmu jak dotąd jednoznacznie nie zidentyfikowano. Wskazuje się na rolę insuliny i leptyny w regulacji ekspresji ANGPTL3, glikokortykosteroidów w regulacji ekspresji ANGPTL4 oraz białka typu 1c wiążącego elementy odpowiedzi na sterole (SREBP1c, *sterol regulatory element-binding protein 1c*) i białka wiążącego elementy wrażliwe na węglowodany (ChREBP, *carbohydrate-responsive element-binding protein*) w regulacji ekspresji ANGPTL8 [2, 4].

Białka ANGPTL3, 4 i 8 pełnią zatem istotną rolę w metabolizmie lipoprotein poprzez regulację hydrolizy triglicerydów uwarunkowaną stanem odżywienia organizmu. Mechanizm ten jest zależny od modyfikacji potranslacyjnej LPL przez te białka.

Białka te, a w szczególności ANGPTL4, pełnią również rolę w metabolizmie węglowodanów. Wykazano, że u myszy z usuniętym genem *Angptl4* (*Angptl4*^{-/-}) dochodzi do poprawienia tolerancji glukozy oraz zwiększenia stężenia insuliny we krwi [6]. Zależność ta wynika prawdopodobnie z faktu, że zwiększenie aktywności LPL korzystnie wpływa na homeostazę energetyczną organizmu [7]. Rola ANGPTL3 w metabolizmie węglowodanów jest niejasna i wymaga dalszych

badan [2]. W przypadku ANGPTL8 początkowo sugerowano korzystny wpływ wspomnianego białka na proliferację komórek beta trzustki i dlatego określano je mianem betatrofiny, jednak w dalszych badaniach nie potwierdzono tych obserwacji [2, 8]. Należy podkreślić, że białka te pełnią również inne funkcje metaboliczne, które często nie są w pełni poznane [9].

ANGPTL3, ANGPTL4 i ANGPTL8 a ryzyko sercowo-naczyniowe

Zainteresowanie ANGPTL3, 4, i 8 poza ich wpływem na metabolizm wynika z faktu, że mutacje tych białek prowadzą do istotnych zmian w lipidogramie przekładających się na ryzyko sercowo-naczyniowe, a także z tego, że ich stężenie we krwi zmienia się w przebiegu różnych chorób.

W badaniu Sitiziel i wsp. [10] oceniano wpływ niedoboru ANGPTL3 na obciążenie miażdżycą tętnic wieńcowych oraz na ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Co więcej, analizowano zależność między stężeniem ANGPTL3 w osoczu a ryzykiem zawału serca. U osób z całkowitym niedoborem ANGPTL3 nie stwierdzono obecności blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych. Częstość wstępowania heterozygotycznej mutacji utraty funkcji (LOF, *loss of function*) genu *ANGPTL3* wynosiła 1:309. U osób będących heterozygotycznymi nosicielami LOF genu *ANGPTL3* wykazano zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) w osoczu o odpowiednio o 11%, 17%, 12% i 5%. Zmiany te przekładały się na 34-procentowe obniżenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że stężenie ANGPTL3 w osoczu wiązało się z ryzykiem zawału serca. Osoby z stężeniem ANGPTL3 w osoczu wynoszącym 272–378 ng/ml i 18–271 ng/ml, w porównaniu z tymi z jego wyższym stężeniem, charakteryzowały się niższym ryzykiem zawału serca, odpowiednio, o 21% i 29% [10].

Podobne badanie przeprowadzili Dewey i wsp. [11]. W badaniu tych autorów dokonano zsekwencjonowania eksonów genu *ANGPTL3* u prawie 60 tys. uczestników *DiscovEHR Study*. Następnie analizowano związek między posiadaniem prawidłowego genu *ANGPTL3* i nosicielstwem mutacji LOF w obrębie tego genu a stężeniem lipidów w surowicy [11]. Stwierdzono, że osoby będące nosicielami mutacji LOF genu *ANGPTL3* charakteryzowały się obniżonymi stężeniami czterech głównych frakcji lipidowych w osoczu, co przekładało się u nich na zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 39% [11].

W innym badaniu, obejmującym ponad 42 tysiące osób z *DiscovEHR Study*, Dewey i wsp. [12] oceniali związek między mutacjami inaktywującymi genu *ANGPTL4* a stężeniem lipidów w osoczu oraz ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Wykazano, że najczęściej inaktywacja *ANGPTL4* była spowodowana

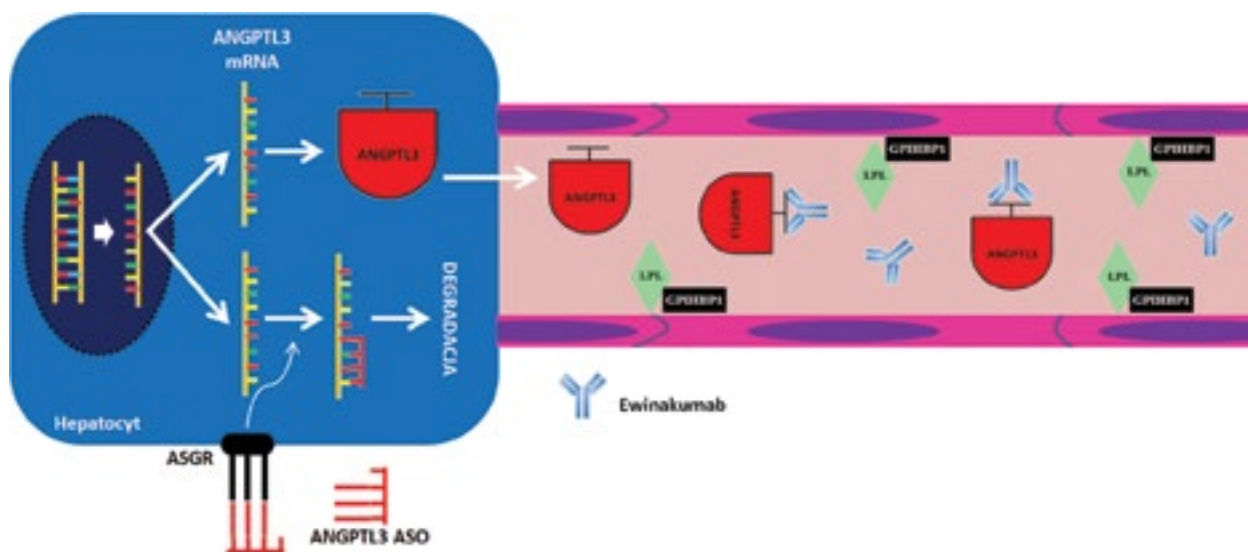
heterozygotyczną mutacją E40K i powodowała zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów w osoczu przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia frakcji HDL w osoczu [12].

Badani z mutacją E40K genu *ANGPTL4* (heterozygotyczną i homozygotyczną łącznie) charakteryzowali się zmniejszonym o 19% ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Inne mutacje inaktywujące gen *ANGPTL4* powodowały nieistotnie statystycznie obniżenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca [12]. Podobne wyniki uzyskali Sitiziel i wsp. [13] w badaniu obejmującym prawie 194 tys. osób. Badacze ci dowiedli, że nosiciele mutacji E40K *ANGPTL4* charakteryzowali się zmniejszonym o 35% stężeniem triglicerydów w osoczu, a także o 53% niższym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca [13].

W interesującym badaniu Klarin i wsp. [14] obejmującym ponad 310 tys. osób analizowano wpływ mutacji LOF *ANGPTL4* na ryzyko choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2. Wykazano, że mutacja E40K *ANGPTL4* zmniejszała ryzyko choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2 odpowiednio o 16% i 12%. Gusarova i wsp. [15] w badaniu obejmującym ponad 58 tys. uczestników *DiscovEHR Study* również oceniali wpływ mutacji E40K *ANGPTL4* na ryzyko cukrzycy typu 2. Co interesujące, w tym badaniu również udowodniono, że u nosicieli mutacji E40K *ANGPTL4* ryzyko cukrzycy typu 2 jest zmniejszone o 12%. Badacze stwierdzają, że powyższy korzystny wpływ nosicielstwa mutacji E40K *ANGPTL4* wynika z tego, że u tych osób występowały niższe glikemia na czczo i większa wrażliwość tkanek na insulinę [15].

Wpływ mutacji LOF w obrębie *ANGPTL8* na ryzyko sercowo-naczyniowe oceniali w badaniu obejmującym ponad 56 tys. osób Peloso i wsp. [16]. Wykazano, że nosiciele mutacji LOF *ANGPTL8* charakteryzowali się zwiększonym o 10 mg/dl stężeniem cholesterolu frakcji HDL w osoczu, a także zmniejszonym o 15% stężeniem triglicerydów w osoczu. Wpływ tej mutacji na stężenie LDL w osoczu był nieistotny. Co interesujące, nie wykazano jednak, aby u nosicieli mutacji LOF *ANGPTL8* ryzyko choroby niedokrwiennej serca było obniżone [16].

Wykorzystanie *ANGPTL3*, 4 i 8 jako potencjalnych biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego oceniali Morinaga i wsp. w badaniu przekrojowym obejmującym 988 Japończyków. Wykazano, że stężenie *ANGPTL3* w surowicy było stosunkowo wysokie u badanych z zaburzeniami czynności wątroby i ze stanem zapalnym. Z kolei stężenie *ANGPTL4* w surowicy było znacząco zwiększone w przypadku upośledzonego metabolizmu węglowodanów i niewydolności wątroby, ale zmniejszone w przypadku stanu zapalnego. Wreszcie, zwiększone stężenie *ANGPTL8* w surowicy obserwowano u chorych z otyłością, zaburzeniami metabolizmu węglowodanów i dyslipidemią. W szczególności zwiększone stężenie *ANGPTL8* w surowicy były dodatnio powiązane z stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji



Rycina 2. Mechanizm działania ewinakumabu i antysensownych wobec ANGPTL3 mRNA oligonukleotydów (ANGPTL3-LR,) (na podstawie [28]); ASGR (*asialoglycoprotein receptor*) – receptor dla asjalowanych glikoprotein; ANGPTL3 (*angiopoetin-like protein 3*) – białko 3 podobne do angiopoetny; mRNA – matrycowy kwas rybonukleinowy; ANGPTL3 ASO – antysensowne wobec mRNA ANGPTL3 oligonukleotydy; LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa; GPIIb/IIIa (*glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1*) – zakotwiczone w glikozylofosfatydyloinozytolu białko 1 wiążące lipoproteiny o wysokiej gęstości

LDL w osoczu oraz ujemnie skorelowane ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL w osoczu. Badanie stężeń ANGPTL3, 4 i 8 w surowicy może być zatem pomocne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego [17].

W 2019 roku Alghanim i wsp. [18] wskazali z kolei na rolę ANGPTL5 w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Badaniem objęto 204 osoby, spośród których u 66% występowała otyłość i/lub cukrzyca typu 2. Dowiedzono, że stężenie ANGPTL5 w osoczu było zwiększone u chorych z otyłością i/lub z cukrzycą typu 2. Ponadto stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem ANGPTL5 w osoczu a glikemią na czczo, odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), stężeniem triglicerydów w osoczu oraz insulinoopornością ocenianą za pomocą wskaźnika HOMA-IR (*homeostatic model assesment – insulin resistance*). Z punktu widzenia klinicznego warto podkreślić, że w badaniu tym stwierdzono stopniowe zwiększanie stężenia ANGPTL5 w osoczu w stanie przedcukrzycowym [18].

W ostatnio opublikowanym badaniu Hammad i wsp. [19], obejmującym 431 nastolatków, z których ponad 50% z nich charakteryzowało się zwiększoną masą ciała, analizowano zmiany stężenia ANGPTL5 zależnie od masy ciała. Ponadto mierzono stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) i utlenionych LDL (ox-LDL) w osoczu. Wykazano, że stężenie ANGPTL5 było istotnie statystycznie zwiększone u nastolatków z otyłością, natomiast nie różniło się między osobami z prawidłową masą ciała oraz

z nadwagą [19]. Co więcej, stężenie ANGPTL5 w osoczu było dodatkowo skorelowane ze stężeniami hsCRP oraz ox-LDL w osoczu [19].

Biorąc pod uwagę wyniki innych badań, które wskazują, że stężenia ANGPTL3 i ANGPTL8 w osoczu nie różnią się między nastolatkami z prawidłową masą ciała oraz z otyłością [19–21], autorzy badania sugerują, że ocena stężenia ANGPTL5 w osoczu może być specyficznym biomarkerem ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie wiekowej [19]. Wydaje się więc, że wydzielane przez serce ANGPTL5 może pełnić rolę w metabolizmie lipidów, jednak na tę chwilę nie została ona poznana [3].

Podsumowując, należy stwierdzić, że mutacje LOF ANGPTL3, 4 i 8 prowadzą do zmniejszenia stężenia lipidów w osoczu. Co więcej, mutacje LOF ANGPTL3 i ANGPTL4 obniżają w istotny sposób ryzyko choroby niedokrwiennej serca i cukrzyca typu 2. Ponadto zmiany stężeń ANGPTL3, 4 i 8 mogą stanowić biomarkery ryzyka sercowo-naczyniowego. Interesującym wskaźnikiem ryzyka zaburzeń metabolizmu węglowodanów i sercowo-naczyniowego (szczególnie u nastolatków) wydaje się również ANGPTL5.

ANGPTL3, 4 i 8 jako cele w farmakoterapii chorób układu krążenia

Zainteresowanie ważną rolą ANGPTL3, 4 i 8 w metabolizmie lipidów doprowadziło do opracowania związków zmniejszających aktywność tych białek. Wyniki badań

eksperymentalnych wykazały, że zastosowanie w pełni humanizowanego przeciwciała przeciwko ANGPTL4 (REGN1001) istotnie obniżało stężenie lipidów w osoczu oraz poprawiało metabolizm węglowodanów, ale wiązało się z wystąpieniem zapalenia węzłów chłonnych krezki [12, 23–25]. W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że zastosowanie w pełni humanizowanego przeciwciała przeciwko ANGPTL8 (REGN3776) prowadziło do zmniejszenia stężenia triglicerydów w osoczu oraz ograniczenia masy ciała [26]. Jednak, jak wykazano wcześniej, hipolipemizujący efekt wywołany zmniejszeniem aktywności ANGPTL8 nie przekładał się u ludzi na ryzyko sercowo-naczyniowe [16].

Dostępne są wyniki badań klinicznych z użyciem w pełni humanizowanego przeciwciała przeciwko ANGPTL3 (ewinakumabu) oraz antysensownych wobec mRNA *ANGPTL3* oligonukleotydów (*ANGPTL3* ASO), które podawano zdrowym ochotnikom oraz chorym z zaburzeniami lipidowymi.

Ewinakumab

Ewinakumab (RENG1500) jest podawanym podskórnie lub dożylnie w pełni humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko IgG4 *ANGPTL3* opracowanym przez firmę *Regeneron Pharmaceuticals* [27]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 11 lutego 2021 roku zarejestrowała ewinakumab, jako preparat Evkeeza[®], do leczenia homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej (HoHF, *homozygous familial hypercholesterolemia*).

Mechanizm działania ewinakumabu polega na zmniejszeniu aktywności krążącego *ANGPTL3* poprzez tworzenie z nim kompleksu (ryc. 2) [28].

Pośrednim efektem działania ewinakumabu jest więc zwiększenie aktywności LPL i EL, zmniejszenie wydzielania lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), zwiększenie klirensu lipoprotein bogatych w triglicerydy i ograniczenie lipolizy w tkance tłuszczowej [29].

Pierwsze randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo, profil działania i farmakokinetykę ewinakumabu, przeprowadzili Dewey i wsp. [11]. Badaniem objęto 83 osób zdrowych lub ze stężeniem triglicerydów w osoczu wynoszącym 150–450 mg/dl i stężeniem cholesterolu frakcji LDL w osoczu większym lub równym 100 mg/dl. Metodą randomizacji badanych przydzielono do grup otrzymujących ewinakumab dożylnie (dawki 5, 10 i 20 mg/kg mc.), podskórnie (dawki 75, 150 i 250 mg) lub placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należał ból głowy (11% badanych leczonych ewinakumabem). Nie przerwano leczenia ewinakumabem z powodu działań niepożądanych. Maksymalnie zmniejszenie stężeń triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i HDL w osoczu zaobserwowano w grupie otrzymującej ewinakumab w dawce 20 mg/kg mc. dożylnie i wynosiło ono,

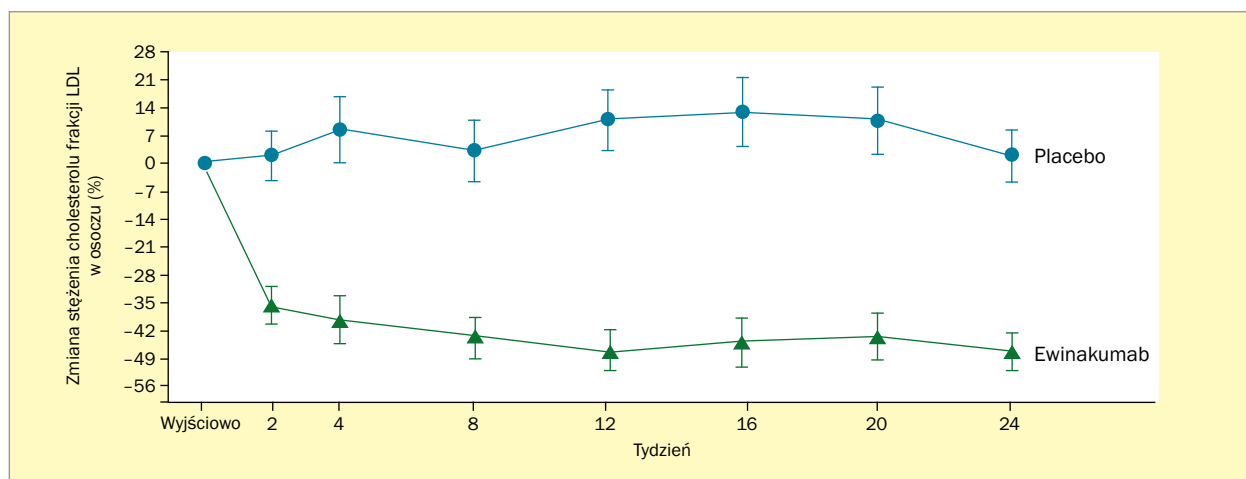
odpowiednio, 76% (dzień 4.), 23,2% (dzień 15.) i 18,4% (dzień 15.) [11].

Bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i siłę hipolipemizującą ewinakumabu podawanego podskórnie i dożylnie oceniali również Harada-Shiba i wsp. [30] w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 96 zdrowych osób ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL w osoczu większym lub równym 2,6, ale nie wyższym niż 4,1 mmol/l (od ≥ 100 do < 160 mg/dl). Badanych podzielono na cztery kohorty: I, w której 300 mg ewinakumabu podskórnie zastosowano w dawce jednorazowej; II, która otrzymała 5 mg/kg mc. ewinakumabu dożylnie co 4 tygodnie w dwóch dawkach; III, w której 15 mg/kg mc. ewinakumabu podano dożylnie co 4 tygodnie w dwóch dawkach i IV, w której stosowano 300 mg ewinakumabu podskórnie raz w tygodniu przez 8 tygodni. Każda kohorta składała się z 24 osób (12 Japończyków, 12 osób rasy białej), objętych randomizacją (3:1) do grupy otrzymującej ewinakumab lub placebo. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Wykazano, że profil bezpieczeństwa ewinakumabu (podawanego dożylnie lub podskórnie) w obu grupach etnicznych był porównywalny z profilem bezpieczeństwa placebo, bez poważnych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Profile farmakokinetyczne ewinakumabu (podawanego dożylnie lub podskórnie) były porównywalne między badanymi grupami [30].

Stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu całkowitego, apoB, apoA-I, apoC-III i lipoproteiny (a) w osoczu. Podawanie ewinakumabu w dawce 15 mg/kg mc. co 4 tygodnie w dwóch dawkach łącznie charakteryzowało się największą siłą hipolipemizującą (obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, nie-HDL, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu całkowitego, apoB, apoA-I, apoC-III oraz Lp(a) w osoczu po 8 tygodniach odpowiednio o 40%, 63%, 44%, 24%, 41%, 30%, 41%, 78% oraz 35%) [30].

Ewinakumab w leczeniu homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej

Efektywność hipolipemizującą u 9 chorych z HoHF oceniali Gaudet i wsp. [31]. Mimo intensywnego leczenia, któremu poddano badanych przed zakwalifikowaniem do badania (statyny, ezetimib, limitapid, inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 [PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin* 9]) średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu wynosiło $376 \pm 240,9$ mg/dl. Badani otrzymali ewinakumab podskórnie w pojedynczej dawce 250 mg, a następnie po 2 tygodniach dożylnie w dawce 15 mg/kg mc. Podczas 4-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych. Wykazano średnie zmniejszenie stężeń triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, nie-HDL i apoB odpowiednio o 47%, 49%,



Rycina 3. Zmiana stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w osoczu u chorych otrzymujących placebo lub dożylnie ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. co 4 tygodnie (na podstawie [33])

36%, 49% i 46% po 4 tygodniach [31]. Co interesujące, analizując aktywność receptora LDL w limfocytach pobranych od tych chorych z HoHF, dowiedziono, że ewinakumab zmniejszał stężenie LDL w osoczu w mechanizmie niezależnym od pobudzenia tego receptora [32].

W najnowszym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo badaniu III fazy (ELIPSE-HoHF Study) Raal i wsp. [33] oceniali skuteczność terapeutyczną ewinakumabu wśród 65 chorych z HoHF. Badanych podawano ewinakumab dożylnie w dawce 15 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub placebo. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu mimo intensywnego leczenia hipolipemizującego wynosiło 255 mg/dl. Po 24 tygodniach wykazano istotnie zmniejszenie stężenia w osoczu cholesterolu frakcji LDL (ryc. 3), cholesterolu całkowitego, triglicerydów, nie-HDL, apoB, apoC-III oraz Lp(a) odpowiednio o 47%, 47%, 55%, 41%, 84% oraz 6% [33].

Warto podkreślić, że obniżenie o co najmniej 50% stężenia cholesterolu frakcji LDL w osoczu osiągnięto u 56% chorych przyjmujących ewinakumab. Po 24 tygodniach leczenia ewinakumabem 28% chorych charakteryzowało się stężeniem cholesterolu frakcji LDL w osoczu mniejszym niż 70 mg/dl. Skuteczność hipolipemizująca tego leku nie zależała od rodzaju mutacji genu receptora LDL (*non/null* lub *null/null*). Podczas leczenia ewinakumabem nie odnotowano żadnego poważnego działania niepożądanego [33].

Ewinakumab w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej lub odpornej hipercholesterolemii

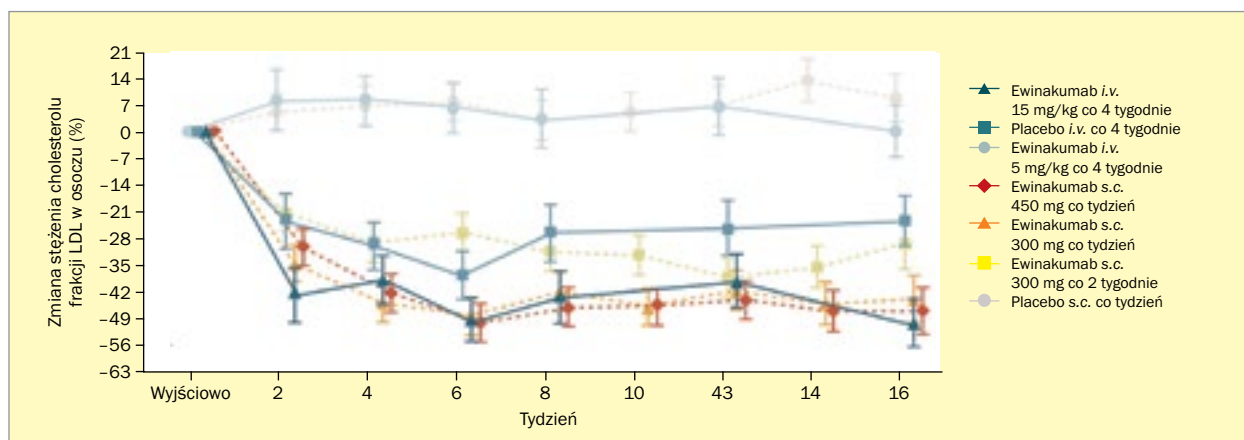
Ostatnio opublikowano wyniki przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo badania II fazy, w którym Rosenson i wsp. [34] oceniali skuteczność hipolipemizującą ewinakumabu wśród chorych

z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HeHF, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) i hipercholesterolemią oporną na leczenie. Badaniem objęto 272 chorych, z których 202 chorowało na HeHF. Wyjściowo wszyscy badani otrzymywali intensywne leczenie hipolipemizujące, a średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu wynosiło 144–150 mg/dl. Chorych losowo przydzielono do grup otrzymującej ewinakumab dożylnie (dawki 15 mg/kg mc. co 4 tyg. lub 5 mg/kg mc. co 4 tyg. lub placebo) lub podskórnie (dawki 450 mg raz/tydz. lub 300 mg raz/tydz. lub 300 mg co 2 tyg. lub placebo). Okres obserwacji wynosił 16 tygodni. W trakcie badania do najczęstszych działań niepożądanych w grupie otrzymującej ewinakumab podskórnie należały: ból głowy, rumień w miejscu wstrzyknięcia, nudności, ból i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból pleców, zakażenie układu moczowego i zaparcia, natomiast w grupie otrzymującej ewinakumab dożylnie – zwiększenie ciśnienia tętniczego, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zmęczenie, bóle mięśni i bóle głowy. Wykazano istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w osoczu (ryc. 4) [34].

Zastosowanie ewinakumabu u chorych z HeHF i oporną hipercholesterolemią, mimo wcześniejszej intensywnej terapii hipolipemizującej, pozwoliło obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu o kolejne 50% [34].

Ewinakumab w leczeniu hipertriglicydemii

Ahmad i wsp. [35] przeprowadzili dwa badania kliniczne I fazy służące ocenie bezpieczeństwa i skuteczności ewinakumabu w leczeniu hipertriglicydemii. Badaniem objęto chorych ze stężeniem triglicerydów w osoczu większym niż 150, ale nieprzekraczającym 450 mg/dl i stężeniem cholesterolu frakcji LDL w osoczu większym lub równym



Rycina 4. Zmiany stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w osoczu przez całe 16 tygodni leczenia (na podstawie Rosenson i wsp. [34]); *i.v.* (*intravenous*) – dożylnie; *s.c.* (*subcutaneous*) – podskórnie

100 mg/dl. Do badania, w którym podawano pojedynczą zwiększoną dawkę ewinakumabu (podskórnie: 75, 150 i 250 mg; dożylnie: 5, 10 lub 20 mg/kg mc. lub placebo), zakwalifikowano 83 chorych, obserwowanych następnie przez 126 dni. Do badania, w którym stosowano wielokrotne zwiększane dawki (podskórnie: 150, 300 lub 450 mg raz/tydz. lub 300/400 mg co 2 tyg.; dożylnie: 20 mg/kg mc. raz/4 tyg. przez 8 tyg.) zakwalifikowano 56 chorych, obserwowanych następnie przez 6 miesięcy. Wykazano, że ewinakumab charakteryzował się dobrą tolerancją. Stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu (ryc. 5) [35].

Maksymalne, bo o 76,9%, obniżenie stężenia triglicerydów w osoczu zaobserwowano trzeciego dnia, stosując dawkę 10 mg/kg mc. dożylnie w grupie otrzymującej zwiększane jednokrotne dawki oraz o 83,1% drugiego dnia, stosując dawkę 20 mg/kg mc. dożylnie raz na 4 tygodnie w grupie zwiększanych dawek wielokrotnych [35].

Stwierdzono, że zastosowanie ewinakumabu powodowało zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu porównywalne do obserwowanego u osób z mutacją LOF *ANGPTL3* [35].

Trwają badania z użyciem ewinakumabu u chorych z HoHF (NCT03409744, planowane zakończenie w 2022 r.) oraz u dzieci z HoHF (NCT04233918, planowane zakończenie w 2023 roku). Zakończyło się badanie z wykorzystaniem ewinakumabu u chorych z ciężką hipertriglicydemią obciążonych zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki (NCT03452228) oraz badanie służące ocenie wpływu ewinakumabu na metabolizm lipidów u dorosłych chorych z HoHF (NCT04722068).

Evkeeza®

Jak już wspomniano, w lutym 2021 roku FDA zarejestrowała ewinakumab pod nazwą Evkeeza® do leczenia chorych

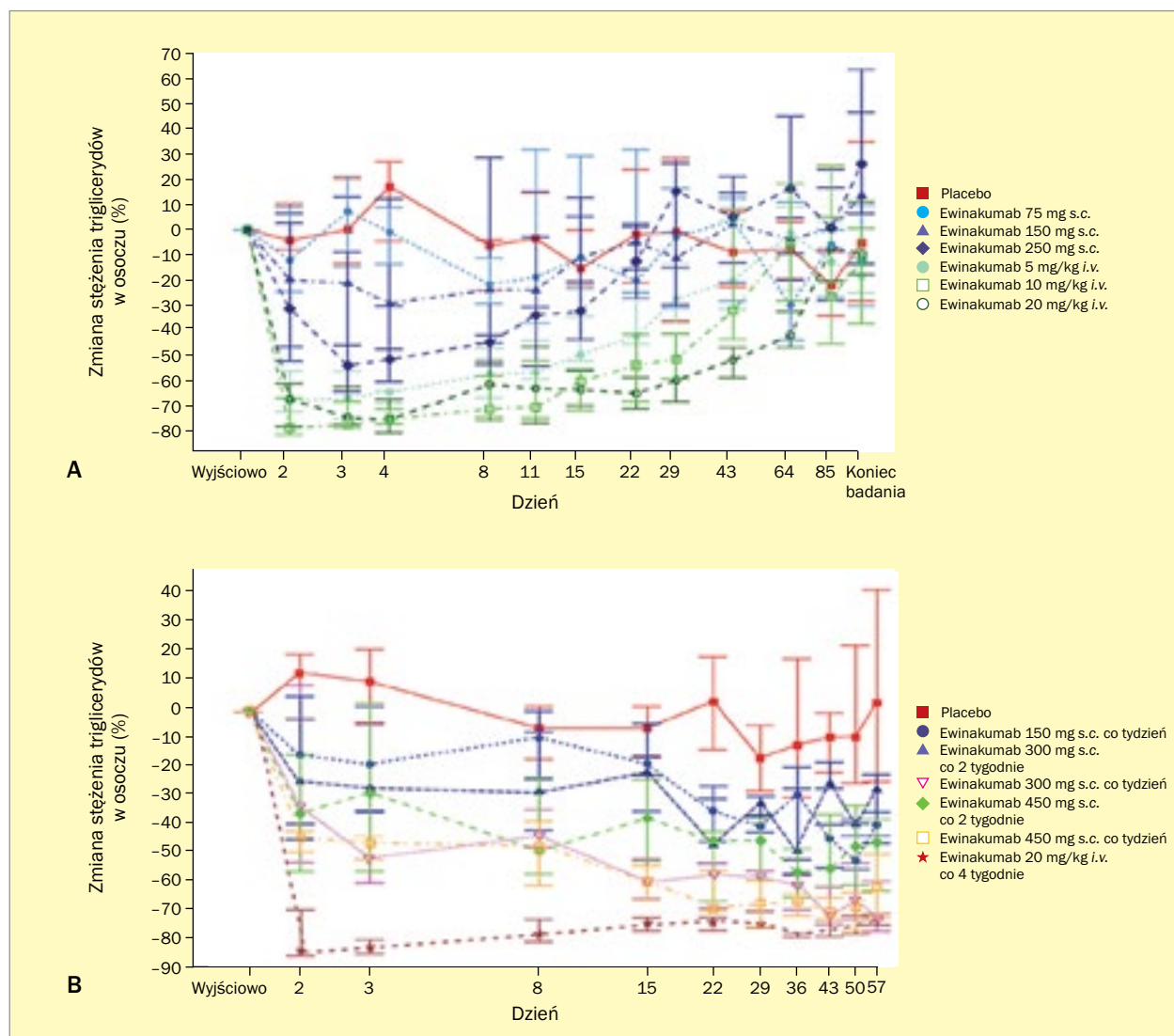
w wieku co najmniej 12 lat z HoHF. Rekomendowana dawka preparatu to 15 mg/kg mc. podawane dożylnie co 4 tygodnie. Infuzja leku trwa około 60 min, natomiast obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL można stwierdzić już po 2 tygodniach od zastosowania. Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (16%), choroba grypopodobna (7%), zawroty głowy (6%), wysięk z nosa (5%) oraz nudności (5%) [36]. Koszt rocznego leczenia preparatem Evkeeza® wynosi około 450 USD.

ANGPTL3 ASO

Jak przedstawiono na rycinie 2, ANGPTL3 ASO przy udziale receptora dla asjalowanych glikoprotein (ASGR, *asialoglycoprotein receptor*) powoduje degradację mRNA *ANGPTL3* w hepatocytach. Efektem działania ANGPTL3 ASO jest ograniczenie wytwarzania ANGPTL3 w hepatocytach (ryc. 2) [28].

W badaniu Graham i wsp. [37], obejmującym 44 osoby ze stężeniem triglicerydów w osoczu wynoszącym 90–150 mg/dl lub ponad 150 mg/dl, oceniali bezpieczeństwo, farmakokinetykę i efektywność ANGPTL3 ASO. Badanych losowo przydzielono do otrzymywania podskórnych wstrzyknięć ANGPTL3 ASO lub placebo w pojedynczej dawce (20, 40 lub 80 mg) lub w wielu dawkach (10, 20, 40 lub 60 mg/tydz. przez 6 tyg.). W trakcie badania nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych (najczęściej były zgłaszane zawroty głowy i ból głowy). Stwierdzono zmniejszenie stężenia ANGPTL3 i parametrów lipidowych w osoczu (ryc. 6) [37]. Podanie ANGPTL3 ASO powodowało obniżenie stężenia aterogennych lipoprotein w osoczu [36].

Zakończyły się badania z wykorzystaniem ANGPTL3 ASO (ISIS 703802) w leczeniu rodzinnej częściowej



Rycina 5. Zmiany stężenia triglicerydów w osoczu w grupie otrzymującej jednokrotną (A) lub wielokrotną (B) zwiększaną dawkę ewinakumabu (na podstawie Ahmad i wsp. [35]); s.c. (*subcutaneous*) – podskórnie; i.v. (*intravenously*) – dożylnie

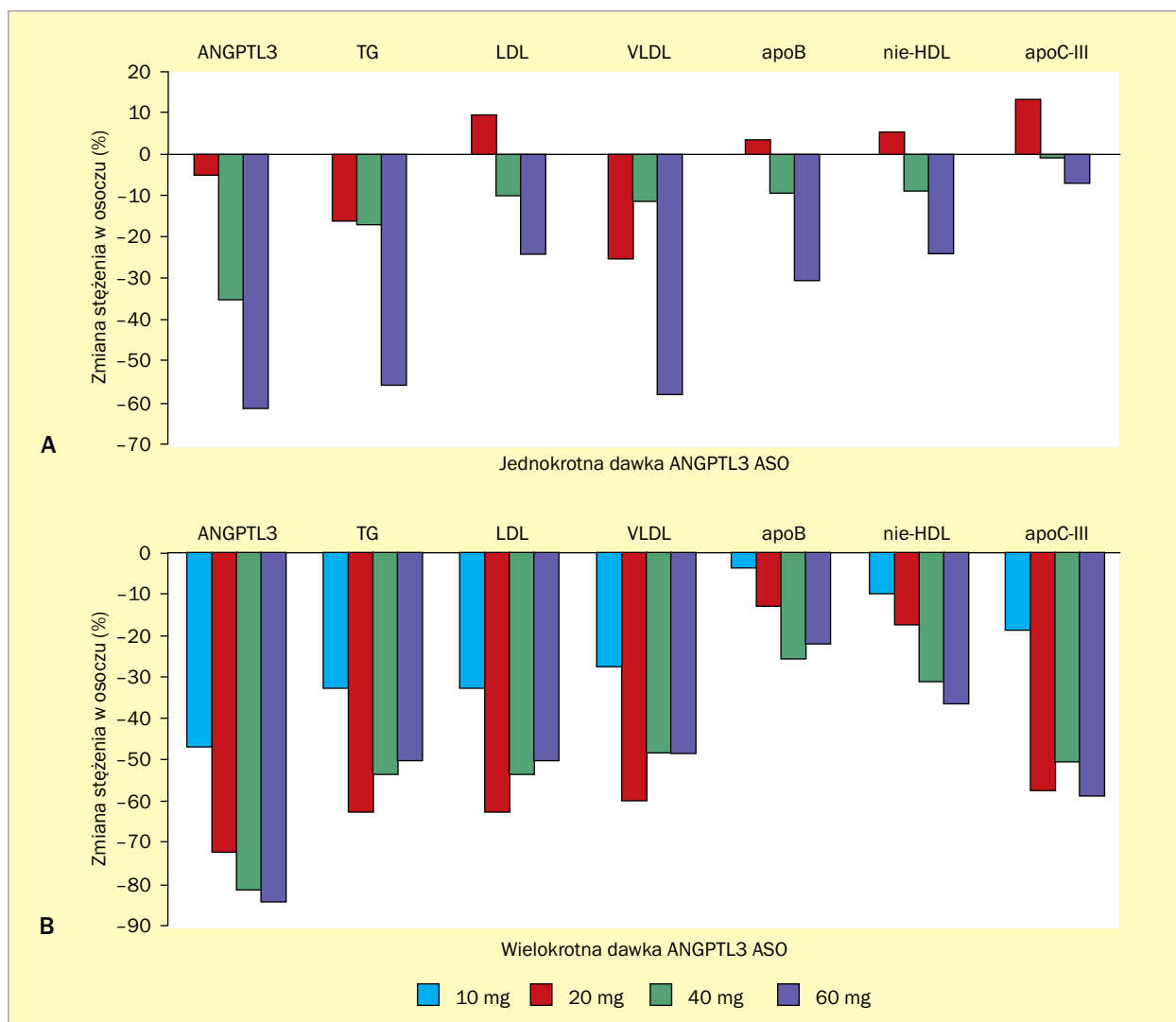
lipidostrofii (NCT03514420), leczeniu rodzinnej chylomikronemii (NCT03360747) oraz leczeniu chorych z hipertriglicerydemią, cukrzycą typu 2 i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NCT03371355).

Podsumowanie

Białka podobne do angiopoetyny nie mają obecnie ustalonej pozycji terapeutycznej w leczeniu hipercholesterolemii, cukrzycy czy otyłości, brakuje również pełnej wiedzy patofizjologicznej, która pomogłaby w pełni zrozumieć ich rolę w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego [38]. Paradoksalnie jednak szybki i satysfakcjonujący protokół badań klinicznych nad nowym przeciwciałem

monoklonalnym (ewinakumab), wprowadzonym przez wiodącą firmę farmaceutyczną Regeneron, dostępność tego leku na rynkach farmaceutycznych w 2021 roku, pozwalają zrekapitulować obecną wiedzę na temat tych białek w następujący sposób:

- ANGPTL3, 4 i 8 wydają się pełnić istotną rolę w metabolizmie lipidów poprzez regulację dostępności triglicerydów dla serca, mięśni szkieletowych oraz białej i brązowej tkanki tłuszczowej zależnie od stanu odżywienia organizmu;
- zmiany stężenia ANGPTL3, 4, 5 i 8 w osoczu mogą stanowić wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego;
- ewinakumab będący w pełni humanizowanym przeciwciałem przeciwko ANGPTL3 charakteryzuje się dobrą



Rycina 6. Zmiany stężenia białka 3 podobnego do angiopoetyny (ANGPTL3, *angiopoetin-like protein 3*) i frakcji lipidowych w osoczu podczas leczenia jednokrotnymi lub wielokrotnymi wstrzyknięciami ANGPTL3 ASO (na podstawie Graham i wsp. [37]); TG (*triglycerides*) – triglicerydy; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL (*very-low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; apoB – apolipoproteina B; apoC-III – apolipoproteina C-III

tolerancją i silnymi właściwościami hipolipemizującymi w badaniach z udziałem chorych z HoHF, HeHF, oporną hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią i będzie niedługo dostępny klinicznie;

- ewinakumab w postaci preparatu Evkeeza® został w lutym 2021 roku zarejestrowany przez FDA do leczenia HoHF u osób w wieku co najmniej 12 lat;
- potrzebne są dalsze badania kliniczne ewinakumabu i następnich leków z tej grupy, a zwłaszcza ich porównanie w terapii *head-to-head* lub leczeniu skojarzonym z inhibitorami PCSK9;
- leki z tej grupy mogą również stanowić długo oczekiwaną postępowanie w leczeniu hipertriglicerydemii, jako środki

farmaceutyczne podawane po kwasach omega-3 i fibratach.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2019; 25(8): 723-734, doi: [10.1016/j.molmed.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.010), indexed in Pubmed: 31235370.
2. Kersten S. New insights into angiopoietin-like proteins in lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol.* 2019;

- 30(3): 205–211, doi: [10.1097/MOL.0000000000000600](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000600), indexed in Pubmed: [30893111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893111/).
3. Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiotensin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24(1): 79–88, doi: [10.1080/14728222.2020.1707806](https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1707806), indexed in Pubmed: [31856617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856617/).
 4. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiotensin-like proteins. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27(3): 249–256, doi: [10.1097/MOL.0000000000000290](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000290), indexed in Pubmed: [27023631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023631/).
 5. Xu YX, Redon V, Yu H, et al. Role of angiotensin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 2018; 268: 196–206, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.031](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.031), indexed in Pubmed: [29183623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183623/).
 6. Janssen AWF, Katiraei S, Bartosinska B, et al. Loss of angiotensin-like 4 (ANGPTL4) in mice with diet-induced obesity uncouples visceral obesity from glucose intolerance partly via the gut microbiota. *Diabetologia*. 2018; 61(6): 1447–1458, doi: [10.1007/s00125-018-4583-5](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4583-5).
 7. Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(10): 957–966, doi: [10.1001/jamacardio.2018.2866](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2866), indexed in Pubmed: [30326043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326043/).
 8. Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell*. 2014; 159(3): 691–696, doi: [10.1016/j.cell.2014.09.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.027), indexed in Pubmed: [25417115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25417115/).
 9. Carbone C, Piro G, Merz V, et al. Angiotensin-like proteins in angiogenesis, inflammation and cancer. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 431, doi: [10.3390/ijms19020431](https://doi.org/10.3390/ijms19020431), indexed in Pubmed: [29389861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389861/).
 10. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(16): 2054–2063, doi: [10.1016/j.jacc.2017.02.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030), indexed in Pubmed: [28385496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385496/).
 11. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(3): 211–221, doi: [10.1056/NEJMoa1612790](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790), indexed in Pubmed: [28538136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538136/).
 12. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(12): 1123–1133, doi: [10.1056/NEJMoa1510926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510926), indexed in Pubmed: [26933753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933753/).
 13. Stitzel NO, Stirrups KE, Masca NGD, et al. Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(12): 1134–1144, doi: [10.1056/NEJMoa1507652](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507652), indexed in Pubmed: [26934567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934567/).
 14. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Global Lipids Genetics Consortium, Myocardial Infarction Genetics (MIGen) Consortium, Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration, VA Million Veteran Program. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat Genet*. 2018; 50(11): 1514–1523, doi: [10.1038/s41588-018-0222-9](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9), indexed in Pubmed: [30275531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275531/).
 15. Gusarova V, O'Dushlaine C, Teslovich TM, et al. Genetic inactivation of ANGPTL4 improves glucose homeostasis and is associated with reduced risk of diabetes. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 2252, doi: [10.1038/s41467-018-04611-z](https://doi.org/10.1038/s41467-018-04611-z), indexed in Pubmed: [29899519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899519/).
 16. Peloso GM, Auer PL, Bis JC, et al. NHLBI GO Exome Sequencing Project. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 whites and blacks. *Am J Hum Genet*. 2014; 94(2): 223–232, doi: [10.1016/j.ajhg.2014.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.01.009), indexed in Pubmed: [24507774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507774/).
 17. Morinaga J, Zhao J, Endo M, et al. Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193731, doi: [10.1371/journal.pone.0193731](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193731), indexed in Pubmed: [29538435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538435/).
 18. Alghanim G, Qaddoumi MG, Alhasawi N, et al. Higher levels of ANGPTL5 in the circulation of subjects with obesity and type 2 diabetes are associated with insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 495, doi: [10.3389/fendo.2019.00495](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00495), indexed in Pubmed: [31396158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396158/).
 19. Hammad MM, Abu-Farha M, Al-Taiar A, et al. Correlation of circulating ANGPTL5 levels with obesity, high sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein in adolescents. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 6330, doi: [10.1038/s41598-020-63076-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63076-7), indexed in Pubmed: [32286392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286392/).
 20. Chung HS, Lee MJ, Hwang SY, et al. Circulating angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) and ANGPTL3 concentrations in relation to anthropometric and metabolic profiles in Korean children: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 1, doi: [10.1186/s12933-015-0324-y](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0324-y), indexed in Pubmed: [26739706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739706/).
 21. Battal F, Türkön H, Aylanç N, et al. Investigation of blood betatrophin levels in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018; 21(2): 111–117, doi: [10.5223/pghn.2018.21.2.111](https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.2.111), indexed in Pubmed: [29713608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713608/).
 22. Wu S, Gao H, Ma Y, et al. Characterisation of betatrophin concentrations in childhood and adolescent obesity and insulin resistance. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17(1): 53–60, doi: [10.1111/pedi.12233](https://doi.org/10.1111/pedi.12233), indexed in Pubmed: [25413012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25413012/).
 23. Lichtenstein L, Mattijssen F, de Wit NJ, et al. Angptl4 protects against severe proinflammatory effects of saturated fat by inhibiting fatty acid uptake into mesenteric lymph node macrophages. *Cell Metab*. 2010; 12(6): 580–592, doi: [10.1016/j.cmet.2010.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.002), indexed in Pubmed: [21109191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109191/).
 24. Oteng AB, Bhattacharya A, Brodessaer S, et al. Feeding mice fat promotes foam cell formation in mesenteric lymph nodes without leading to ascites. *J Lipid Res*. 2017; 58(6): 1100–1113, doi: [10.1194/jlr.M074278](https://doi.org/10.1194/jlr.M074278), indexed in Pubmed: [28412693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412693/).
 25. Aryal B, Rotllan N, Araldi E, et al. ANGPTL4 deficiency in haematopoietic cells promotes monocyte expansion and atherosclerosis progression. *Nat Commun*. 2016; 7: 12313, doi: [10.1038/ncomms12313](https://doi.org/10.1038/ncomms12313), indexed in Pubmed: [27460411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460411/).
 26. Gusarova V, Banfi S, Alexa-Braun CA, et al. ANGPTL8 blockade with a monoclonal antibody promotes triglyceride clearance, energy expenditure, and weight loss in mice. *Endocrinology*. 2017; 158(5): 1252–1259, doi: [10.1210/en.2016-1894](https://doi.org/10.1210/en.2016-1894), indexed in Pubmed: [28204173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28204173/).
 27. Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol. *Postgrad Med*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1080/00325481.2020.1751422](https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1751422), indexed in Pubmed: [32243228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243228/).
 28. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LDL-cholesterol-lowering therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/164_2020_361](https://doi.org/10.1007/164_2020_361), indexed in Pubmed: [32350699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350699/).
 29. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine*. 2016; 52(2): 187–193, doi: [10.1007/s12020-015-0838-9](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0838-9), indexed in Pubmed: [26754661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754661/).
 30. Harada-Shiba M, Ali S, Gipe DA, et al. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects.

- Atherosclerosis. 2020; 314: 33–40, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013), indexed in Pubmed: [33130482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130482/).
31. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 Inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377(3): 296–297, doi: [10.1056/NEJMc1705994](https://doi.org/10.1056/NEJMc1705994), indexed in Pubmed: [28723334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723334/).
 32. Banerjee P, Chan KC, Tarabochia M, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(11): 2248–2260, doi: [10.1161/ATVBAHA.119.313051](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313051), indexed in Pubmed: [31578082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578082/).
 33. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(8): 711–720, doi: [10.1056/NEJMoa2004215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215), indexed in Pubmed: [32813947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813947/).
 34. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2307–2319, doi: [10.1056/NEJMoa2031049](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031049), indexed in Pubmed: [33196153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196153/).
 35. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of angiotensin-like protein 3 with a monoclonal antibody reduces triglycerides in hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019; 140(6): 470–486, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107), indexed in Pubmed: [31242752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242752/).
 36. https://www.regeneron.com/sites/default/files/Evkeeza_PI.pdf (February 22, 2021).
 37. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017; 377(3): 222–232, doi: [10.1056/NEJMoa1701329](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701329), indexed in Pubmed: [28538111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538111/).
 38. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiotensin-like proteins inhibitors: new horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol J*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2021.0006](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0006), indexed in Pubmed: [33470417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470417/).