

# Infezione da HIV e rischio cardiovascolare: il ruolo di PCSK9.

## HIV infection and cardiovascular risk: the role of PCSK9.

Vanessa Bianconi<sup>1</sup>, Jessica Fusaro<sup>1</sup>, Elisa Venanzi<sup>1</sup>, Elisabetta Schiaroli<sup>2</sup>, Matteo Pirro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

<sup>2</sup> Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

### Autore per la corrispondenza:

#### Matteo Pirro

Unit of Internal Medicine,  
University of Perugia, Perugia,  
Italy  
Hospital "Santa Maria della  
Misericordia"  
Piazzale Menghini, 1  
06129 Perugia, Italy  
Phone: +39-075-5783172  
Fax: +39-075-5784022

matteo.pirro@unipg.it

#### Keywords:

PCSK9; HIV; LDL cholesterol;  
HAART; atherosclerosis;  
cardiovascular

#### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(4):77-82

DOI: 10.19198/JHA31484

### Riassunto

Dopo l'introduzione della *highly active antiretroviral therapy* (HAART), si è assistito ad una marcata riduzione della mortalità e della morbilità correlata all'infezione da *human immunodeficiency virus* (HIV); la cronicizzazione dell'infezione, legata alla mancata eradicazione completa dell'infezione, si è visto però essere accompagnata ad una maggiore incidenza della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. I meccanismi patogenetici della insorgenza precoce e della progressione accelerata del danno vascolare aterosclerotico nei pazienti HIV+ sono complessi e riconoscono il contributo di molteplici fattori. La dislipidemia aterogena, che caratterizza sia l'infezione da HIV non trattata che le fasi successive all'inizio della terapia antiretrovirale, svolge un ruolo indubbiamente rilevante. Negli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto alla definizione delle funzioni biologiche di *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) nella regolazione del metabolismo lipoproteico e nella patogenesi del danno vascolare aterosclerotico. Ciò ha portato all'approvazione per uso clinico di anticorpi monoclonali inibitori di tale proteina per il controllo dei livelli circolanti di colesterolo *low-density lipoprotein* (LDL) e per la riduzione del rischio cardiovascolare. Inoltre, studi preclinici e clinici hanno delineato un possibile coinvolgimento di PCSK9 nelle risposte infiammatorie. La presente revisione discute la relazione tra PCSK9 e infezione da HIV e il possibile contributo di PCSK9 nella patogenesi dell'aterosclerosi nella popolazione HIV+.

### Abstract

After the introduction of *highly active antiretroviral therapy* (HAART), a significant reduction of morbidity and mortality due to *human immunodeficiency virus* (HIV) infection has been observed; however, the chronicity of the HIV infection, due to failure to fully eradicate the infection, has led to an increased incidence of atherosclerotic cardiovascular disease. The pathogenetic mechanisms contributing to the early onset and accelerated progression of atherosclerotic vascular damage in HIV+ patients are complex and recognize the contribution of multiple factors. The atherogenic dyslipidemia that characterizes both untreated HIV infection and the stages following the initiation of antiretroviral therapy undoubtedly plays a crucial role. In recent years a growing interest has been directed to the definition of the biological functions of *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) in the regulation of lipoprotein metabolism and in the pathogenesis of atherosclerotic vascular damage. This has led to the approval of anti-PCSK9 monoclonal antibodies for the clinical use in the control of circulating levels of *low-density lipoprotein* (LDL) cholesterol and reduction of cardiovascular risk. Furthermore, pre-clinical and clinical studies have delineated a possible involvement of PCSK9 in inflammatory responses. The present review discusses the relationship between PCSK9 and HIV infection and the possible contribution of PCSK9 in the pathogenesis of atherosclerosis in the HIV + population.

### Introduzione

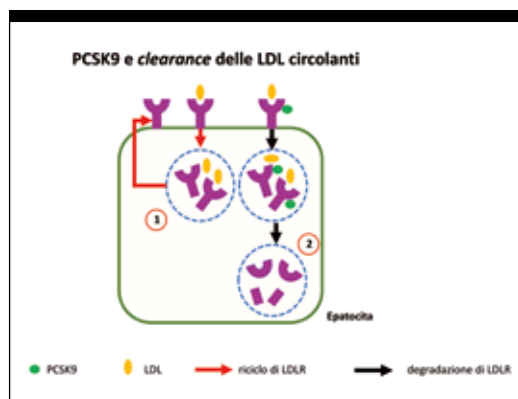
In seguito all'avvento della *highly active antiretroviral therapy* (HAART) si è assistito ad un drastico miglioramento della sopravvivenza nella popolazione con infezione da *human immunodeficiency virus* (HIV), ma al tempo stesso l'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) ha mostrato un andamento crescente tra le persone colpite dall'infezione (1). L'eccesso di rischio CV che si osserva nella popolazione HIV+ rispetto alla popolazione generale

sembra coinvolgere meccanismi patogenetici complessi, riconducibili oltre che ai fattori di rischio CV tradizionali anche all'infezione da HIV stessa ed alla terapia antiretrovirale. Indubbiamente, le peculiari alterazioni del metabolismo lipidico che caratterizzano sia l'infezione non trattata che l'infezione controllata con la terapia antiretrovirale, svolgono un ruolo determinante nell'insorgenza precoce e nella progressione accelerata della malattia aterosclerotica del paziente HIV+ (2).

*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) è un enzima chiave nel controllo del metabolismo lipidico. Tale molecola, prodotta e secreta principalmente dagli epatociti, regola infatti il catabolismo delle *low-density lipoproteins* (LDL) circolanti. In particolare, una volta immesso in circolo, PCSK9 si lega al recettore delle LDL (LDLR) sulla superficie epatocitaria e ne induce la degradazione autofagolisomica intracellulare. Mutazioni e polimorfismi con guadagno di funzione di PCSK9 si associano ad aumentati livelli circolanti di colesterolo LDL e ad aumentato rischio CV (4). Al contrario, mutazioni e polimorfismi con perdita di funzione di *PCSK9* determinano bassi livelli plasmatici di colesterolo LDL e si associano a ridotto rischio CV (5). L'inibizione farmacologica di *PCSK9* con anticorpi monoclonali (es. alirocumab ed evolocumab) si è dimostrata efficace nel ridurre drasticamente i livelli circolanti di colesterolo LDL e l'incidenza di eventi CV in pazienti con ipercolesterolemia familiare e/o malattia aterosclerotica sintomatica (6). Dal momento che l'espressione epatica di PCSK9 può essere indotta in alcuni stati infiammatori (7,8), si potrebbe ipotizzare che tale enzima giochi un ruolo cruciale nell'insorgenza della dislipidemia aterogena associata all'infezione da HIV e che l'induzione della sua espressione possa contribuire a spiegare l'aumentato rischio CV che si osserva nella popolazione HIV+. A tale proposito, recenti studi osservazionali hanno indagato l'esistenza di un'eventuale associazione tra livelli plasmatici di PCSK9, infiammazione sistemica e stato immunovirologico nell'infezione da HIV (9-12,14). Inoltre, alcuni studi hanno recentemente esaminato il grado di correlazione sia tra livelli circolanti di PCSK9 e frazioni lipoproteiche circolanti che tra concentrazioni plasmatiche di PCSK9 e danno vascolare su base aterosclerotica nella popolazione HIV+ (9-11,13). In questa revisione viene discusso il ruolo di PCSK9 nella regolazione del metabolismo lipidico, viene esaminata l'associazione tra PCSK9 e rischio CV e vengono passate in rassegna le evidenze ad oggi disponibili sull'influenza di PCSK9 nelle anomalie del metabolismo lipoproteico e nella patogenesi del danno vascolare su base aterosclerotica nella popolazione HIV+.

### Metabolismo lipidico: il ruolo di PCSK9

PCSK9 è una serina proteasi che esercita un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo



**Figura 1.** PCSK9 e clearance delle LDL circolanti.

**1)** In assenza di PCSK9, il recettore delle LDL (LDLR) lega le LDL e le veicola all'interno della cellula per promuovere la loro degradazione e l'utilizzo del colesterolo da parte dell'epatocita. LDLR viene quindi riciclato e riportato sulla superficie cellulare per un nuovo ciclo di internalizzazione delle LDL.

**2)** In presenza di PCSK9 legato a LDLR, il complesso LDLR/LDL viene degradato nell'epatocita, interferendo quindi con il riciclo di LDLR.

lipoproteico (15). Tale enzima, principalmente prodotto ed immesso in circolo dal fegato, lega LDLR sulla superficie epatocitaria. Questo legame non impedisce al recettore di mediare la clearance delle LDL circolanti, ma promuove la successiva degradazione autofagolisomica intraepatocitaria del complesso LDL-LDLR. Di conseguenza, l'attività enzimatica di PCSK9 determina una ridotta disponibilità di LDLR sulla superficie epatocitaria e condiziona un incremento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (15) **Figura 1.** Oltre a modulare l'espressione sulla superficie epatocitaria di LDLR, PCSK9 ha come ulteriori bersagli molecolari alcuni recettori che condividono analogie strutturali con LDLR, tra cui *very low-density lipoprotein receptor* (VLDLR), CD36, e *LDL-related protein 1* (LRP-1) (16). L'azione inibitoria di PCSK9 sull'espressione cellulare di questi recettori sembra determinante per regolare la clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs) (16).

Diversi sono i fattori dietetici e farmacologici in grado di modulare l'espressione del gene *PCSK9*. Per quanto riguarda i fattori dietetici, è stato osservato che il digiuno e l'assunzione di acidi grassi polinsaturi sono in grado di inibirla, mentre la restrizione dietetica di steroli e le diete ricche in fruttosio possono indurla (1). Per quanto riguarda i farmaci, la somministrazione di fibrati può ridurre moderatamente l'espressione di *PCSK9*, mentre farmaci ipocolesterolemizzanti come statine ed ezetimibe sono in grado di aumentarla in maniera significativa. A tale proposito, è stato osservato che l'effetto delle statine sull'espressione del gene *PCSK9*

dipende dall'attivazione di fattori di trascrizione della famiglia *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) in presenza di bassi livelli intracellulari di colesterolo (1). Inoltre, recenti studi suggeriscono che vari stimoli infiammatori possono indurre l'espressione epatica di PCSK9 (7,11).

In seguito alla scoperta del ruolo cruciale di PCSK9 nel metabolismo lipidico, sono stati disegnati molti studi al fine di valutare l'efficacia dell'inibizione di PCSK9 in termini sia di riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL che di riduzione del rischio CV (17). A fronte di un ampio ventaglio di potenziali strategie farmacologiche utilizzabili (e.g., anticorpi monoclonali anti-PCSK9, oligonucleotidi antisense, peptidi mimetici, etc.), ad oggi solo due anticorpi monoclonali anti-PCSK9, ovvero evolocumab ed alirocumab, hanno superato la fase 3 di sperimentazione e sono stati approvati per l'uso clinico nelle gravi forme di ipercolesterolemia primitiva e in pazienti con malattia vascolare aterosclerotica sintomatica con difficoltà a raggiungere i target raccomandati di colesterolo LDL attraverso la terapia ipocolesterolemizzante convenzionale (18).

### PCSK9 e rischio cardiovascolare

Una recente metanalisi (9 studi, 12.081 pazienti seguiti per una media di 6,6 anni) ha mostrato un'associazione diretta significativa, sebbene modesta, tra i livelli plasmatici di PCSK9 e il rischio di eventi CV futuri. Nello specifico, alti livelli di PCSK9 sono risultati associati con un rischio più alto del 23% di eventi CV futuri rispetto a bassi livelli di PCSK9 (19). Il classico assioma utilizzato per spiegare l'associazione diretta tra PCSK9 e rischio CV riconduce al ruolo cruciale che tale enzima ha nel regolare le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL. Tuttavia, con l'avanzare delle evidenze scientifiche si sta sempre più delineando l'ipotesi che l'impatto di PCSK9 sulla patogenesi del danno vascolare aterosclerotico coinvolga anche meccanismi che vanno oltre la regolazione della *clearance* delle LDL circolanti. A tale riguardo, recenti studi sperimentali e clinici suggeriscono che PCSK9 può anche esercitare un effetto pro-aterosclerotico diretto e colesterolo-indipendente. Un primo dato sperimentale ad indicare una potenziale azione diretta di PCSK9 nel promuovere la progressione aterosclerotica è emerso con la scoperta che tale enzima è espresso dalle cellule muscolari lisce e, in misura minore, dalle cellule endoteliali della parete arteriosa (20).

Da un punto di vista fisiopatologico, PCSK9 espresso e secreto nel contesto della parete arteriosa potrebbe

infatti regolare, in modo paracrino, l'espressione di LDLR sulla superficie cellulare dei macrofagi e facilitare così l'accumulo di cellule schiumose (21). Inoltre, è stato osservato che PCSK9 può indurre l'espressione di *lectin-type oxidized LDL receptor 1* (LOX-1), recettore coinvolto nella captazione delle LDL ossidate da parte delle cellule endoteliali (22). Al tempo stesso, è importante sottolineare che, in vari studi osservazionali, elevati livelli plasmatici di PCSK9 sono risultati associati ad un aumentato rischio CV anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio CV tradizionali (19).

Tuttavia, molti studi che hanno valutato l'esistenza di una associazione indipendente tra livelli plasmatici di PCSK9 e vari indicatori di aterosclerosi (spessore medio-intimale carotideo, rigidità aortica, vasoattività flusso-mediata, calcificazioni coronariche) così come tra PCSK9 e progressione aterosclerotica hanno riportato risultati contrastanti (23-26). Pertanto, sulla base degli studi condotti sino ad oggi, non è possibile definire con certezza il ruolo pro-aterosclerotico diretto di PCSK9, sebbene resti indiscutibile il contributo indiretto di PCSK9 nel favorire la patogenesi dell'aterosclerosi attraverso gli effetti esercitati sul metabolismo delle LDL. Ulteriori studi preclinici e clinici dovranno perciò far luce su vari aspetti del nesso fisiopatologico tra PCSK9 e rischio CV.

### Metabolismo lipidico nell'infezione da HIV

La dislipidemia del paziente HIV+ non trattato è caratterizzata dalla presenza di bassi livelli di colesterolo *high-density lipoprotein* (HDL) ed alti livelli di trigliceridi, associati generalmente a ridotti livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL (27,28). L'attivazione incontrollata dell'infiammazione sistemica caratteristica delle fasi precoci dell'infezione, infatti, da una parte determina un'aumentata clearance delle HDL circolanti e dall'altra, riducendo l'insulino-sensibilità dei tessuti periferici, inibisce la clearance delle TRLs promuovendo lo sviluppo di ipertrigliceridemia. Inoltre, l'inibizione diretta da parte del virus dell'efflusso del colesterolo mediato da ATP-binding cassette transporter (ABCA1), aggrava ulteriormente la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo HDL.

Diversa è la patogenesi della dislipidemia nel paziente HIV in HAART, generalmente caratterizzata dalla normalizzazione dei livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL rispetto alle fasi precoci dell'infezione non trattata e dalla persistenza di ridotti livelli di

STUDIO	Disegno dello studio	Popolazione arruolata	Relazione tra PCSK9 e parametri di infiammazione sistemica	Relazione tra PCSK9 e parametri immuno-virologici	Relazione tra PCSK9 e colesterolo LDL	Relazione tra PCSK9 e indicatori di aterosclerosi
Kohli et al. [9]	Studio trasversale	Pazienti HIV+ trattati/non trattati con HAART (n= 385), pazienti HIV+/HCV+ trattati/non trattati con HAART (n= 110) e controlli sani (n= 72)	Associazione positiva con IL-6	ND	Nessuna associazione con colesterolo LDL	ND
Boccaro et al. [10]	Studio caso-controllo, di coorte	Pazienti HIV+ pre- e post-HAART (n=103) e controlli sani (n= 90)	Pre-HAART: nessuna associazione Post-HAART: nessuna associazione	Pre-HAART: associazione positiva con conta cellulare T CD4+ <200 cellule/ $\mu$ L e HIV-RNA Post-HAART: nessuna associazione	Pre-HAART: nessuna associazione con colesterolo LDL Post-HAART: nessuna associazione con colesterolo LDL	ND
Zanni et al. [11]	Studio caso-controllo	Pazienti HIV+ trattati/non trattati con HAART (n=149) e controlli sani (n= 69)	Associazione positiva con sCD14 e sCD163	ND	Associazione positiva con colesterolo LDL	Nessuna associazione con parametri di aterosclerosi coronarica subclinica
Gencer et al. [12]	Studio trasversale	Pazienti HIV+ trattati/non trattati con HAART (n=239)	Associazione positiva con MCP-1	Associazione indipendente con conta cellulare T CD4+ $\leq$ 200 cellule/ $\mu$ L	Associazione positiva con colesterolo LDL	ND
Leucker et al. [13]	Studio caso-controllo	Pazienti HIV+ trattati con HAART (n=48) e controlli sani LDL (n=15)	ND	ND	ND	Associazione negativa con funzione endoteliale coronarica (valutazione RM della variazione percentuale del diametro coronarico durante sforzo isometrico) Associazione positiva con danno endoteliale (P-selectina)
Pirro et al. [14]	Studio di intervento randomizzato, controllato, cross-over	Pazienti HIV+ trattati con HAART (n=30)	ND	Associazione negativa con conta cellulare T CD4+	ND	ND

**Tabella 1. Studi osservazionali che hanno valutato la relazione tra livelli plasmatici di PCSK9 e parametri di infiammazione sistemica, parametri immuno-virologici, colesterolo LDL, indicatori di aterosclerosi in pazienti HIV+.** HAART, highly active antiretroviral therapy; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IL-6, interleuchina-6; LDL, low-density lipoprotein; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; ND, no data; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; RM, risonanza magnetica.

colesterolo HDL ed alti livelli di trigliceridi. I farmaci antiretrovirali sono variabilmente responsabili di queste alterazioni. Gli inibitori delle proteasi (PIs), soprattutto quelli di prima generazione (e.g., ritonavir), sono in grado di aumentare la sintesi epatica di trigliceridi e VLDL e di interferire con la clearance delle TRLs, oltre che di interferire con l'accumulo di trigliceridi a livello del tessuto adiposo (27), causando ipertrigliceridemia. La terapia con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) si associa, a seconda dell'agente utilizzato, con un incremento dei livelli di colesterolo HDL oltre che di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, per un meccanismo non meglio definito (27). Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs) possono aumentare i livelli circolanti di trigliceridi come conseguenza di una ridotta

captazione da parte del tessuto adiposo di TRLs. Tali farmaci sono infatti in grado di indurre disfunzione mitocondriale e come conseguenza lipodistrofia del tessuto adiposo (aumentata apoptosi adipocitaria e ridotta differenziazione di pre-adipociti in adipociti) (27). Tuttavia, è importante sottolineare che non in tutti i pazienti HIV+ in HAART si osservano alterazioni del metabolismo lipoproteico. Pertanto, è plausibile che fattori aggiuntivi (genetici e/o ambientali) possano contribuire a spiegare la comparsa della dislipidemia in corso di HAART.

### PCSK9 e HIV: un'interazione complessa

Recenti studi osservazionali hanno valutato i livelli plasmatici di PCSK9 nella popolazione HIV+ **Tabella 1.**

Complessivamente è stata osservata una tendenza all'incremento dei livelli circolanti di PCSK9 nei pazienti HIV+, trattati e non trattati, rispetto ai controlli sani (9-11,13). L'impatto dell'inizio della terapia antiretrovirale sui livelli plasmatici di PCSK9 è stato testato da Boccarda et al. in uno studio longitudinale condotto in una popolazione di 103 pazienti HIV+ non trattati (10). In tale studio, diversi regimi di terapia antiretrovirale di combinazione a base di PIs (principalmente PIs di prima generazione) non sono risultati in grado di influenzare i livelli plasmatici di PCSK9 dopo un *follow-up* mediano di 14 mesi (10). Tuttavia, l'impatto sull'espressione di PCSK9 di altri regimi di terapia antiretrovirale ad oggi non risulta essere stato indagato.

Inoltre, in diversi studi recenti è stata valutata l'associazione tra PCSK9, infiammazione sistemica e stato immuno-virologico nella popolazione HIV+ (9-12,14). In alcuni di questi studi è stata osservata una relazione diretta significativa tra i livelli circolanti di PCSK9, marcatori di attivazione monocitaria (e.g., sCD163 e sCD14), e mediatori dell'infiammazione sistemica [e.g., interleuchina-6 (IL-6) e *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1)] (9,11,12). Inoltre, in alcuni studi è stata osservata un'associazione significativa tra livelli plasmatici di PCSK9 e parametri immuno-virologici (conta cellulare T CD4+ e viremia) in pazienti HIV+ non ancora in trattamento antiretrovirale (10), oltre che una correlazione indiretta significativa tra livelli circolanti di PCSK9 e conta cellulare T CD4+ in pazienti HIV+ in HAART (12,14). Ciò sembra suggerire l'ipotesi che la viremia e l'immunosoppressione possano contribuire ad aumentare i livelli plasmatici di PCSK9 nell'infezione da HIV non trattata. A tale proposito, è stato riportato che la proteina della matrice virale p17 è in grado di indurre l'espressione epatocitaria delle SREBPs (29), che a loro volta possono indurre la trascrizione di PCSK9 (1). Tuttavia, non è da escludere uno scenario alternativo in cui PCSK9 stesso sia in grado di promuovere l'infezione da HIV. A supporto di questa possibilità, vari studi hanno mostrato che PCSK9 può avere una funzione immunoregolatoria in diverse infezioni (7,8). Inoltre, in una coorte di 1066 donne con coinfezione da HIV/HCV non trattate, la variante polimorfica rs17111557 di *PCSK9*, inducente un modesto incremento dell'espressione del gene, è risultata associata in maniera significativa ai parametri immuno-virologici ed in maniera diretta allo stato di attività dell'infezione da HIV (30).

È importante sottolineare che queste due ipotesi

fisiopatologiche non si escludono a vicenda ed un legame causale bidirezionale tra infezione da HIV e PCSK9 è plausibile, sebbene altamente speculativo e meritevole di ulteriore approfondimento.

Gli studi che hanno valutato l'associazione tra PCSK9 e colesterolo LDL nella popolazione HIV+ hanno mostrato risultati contrastanti. Kohli et al. e Boccarda et al. non hanno osservato alcuna relazione tra i livelli circolanti di PCSK9 e colesterolo LDL in pazienti HIV+ trattati/non trattati (9,10). Tale dato li ha portati ad ipotizzare l'esistenza nell'infezione da HIV del cosiddetto "paradosso PCSK9-colesterolo", ovvero di una disregolazione mediata da HIV del controllo del metabolismo lipoproteico da parte di PCSK9, tale da giustificare il riscontro di bassi livelli di colesterolo LDL in presenza di alti livelli circolanti di PCSK9. Tuttavia, questa ipotesi non è stata confermata da due studi successivi (11,12).

Ad oggi solo due studi hanno indagato il ruolo di PCSK9 come possibile determinante di danno vascolare su base aterosclerotica nella popolazione HIV+ (11,13). In uno studio caso-controllo condotto da Leucker et al. (13) è stata osservata un'associazione negativa tra livelli circolanti di PCSK9 e funzione endoteliale coronarica oltre che un'associazione positiva tra concentrazioni plasmatiche di PCSK9 e danno endoteliale (livelli plasmatici di P-selectina) in pazienti HIV+ trattati/non trattati. Al contrario in uno studio caso-controllo condotto da Zanni et al. (11) non è stata osservata alcuna associazione significativa tra livelli plasmatici di PCSK9 e parametri di aterosclerosi coronarica subclinica in pazienti HIV+ trattati/non trattati.

Sebbene l'inibizione farmacologica di PCSK9 sia stata associata ad un indiscutibile beneficio in termini di prevenzione CV nella popolazione generale, ad oggi non vi sono dati di efficacia e sicurezza sull'uso degli inibitori di PCSK9 per la riduzione del rischio CV nella popolazione HIV+. I risultati di studi di intervento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 in pazienti HIV+ in HAART [NCT03207945, NCT02833844] potranno far luce su questo aspetto.

## Conclusioni

In considerazione delle attuali evidenze, appare chiaro che l'infezione da HIV si associa a variazioni significative del metabolismo lipidico e lipoproteico. Nell'ambito di queste alterazioni, si ritiene che la proteina PCSK9, deputata innanzitutto al controllo dell'espressione di LDLR, svolga un ruolo determinante. In particolare, elevati livelli circolanti di PCSK9 sono di comune

riscontro in pazienti con infezione da HIV e tendono ad associarsi alla attivazione sistemica della cascata infiammatoria. I meccanismi molecolari alla base dell'associazione tra PCSK9 e infezione da HIV restano ancora da chiarire. Una migliore comprensione delle peculiarità della relazione tra PCSK9 e metabolismo

lipoproteico oltre che dell'associazione tra PCSK9 e rischio CV nell'infezione da HIV potrebbe essere determinante al fine di migliorare le strategie di prevenzione CV nella popolazione affetta da questa infezione.

**Finanziamenti:** nessuno. ■

## BIBLIOGRAFIA

- Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction*. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 614-22.
- Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerfler W, Jensen P, Grunfeld C. *The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low-density lipoprotein subclass pattern B*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 1423-7.
- Grunfeld C, Feingold KR. *Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome*. *N Engl J Med*. 1992; 327: 329-37.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. *Nat Genet*. 2003; 34: 154-6.
- Seidah NG, Awan Z, Chréten M, Mbikay M. *PCSK9: a key modulator of cardiovascular health*. *Circ Res*. 2014; 114: 1022-36.
- Farnier M. *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors: update from clinical trials to real-world experience*. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27: 597-604.
- Paciullo F, Fallarino F, Bianconi V, Mannarino MR, Sahebkar A, Pirro M. *PCSK9 at the crossroad of cholesterol metabolism and immune function during infections*. *J Cell Physiol*. 2017; 232: 2330-8.
- Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. *PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence*. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019; 5: 237-45.
- Kohli P, Ganz P, Ma Y, Scherzer R, et al. *HIV and Hepatitis C-Coinfected Patients Have Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Despite Higher Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9): An Apparent "PCSK9-Lipid Paradox"*. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
- Boccarda F, Ghislain M, Meyer L, et al. *Impact of protease inhibitors on circulating PCSK9 levels in HIV-infected antiretroviral-naïve patients from an ongoing prospective cohort*. *AIDS*. 2017; 31: 2367-76.
- Zanni MV, Stone LA, Toribio M, et al. *Protein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Levels in Relation to Systemic Immune Activation and Subclinical Coronary Plaque in HIV*. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: ofx227.
- Gencer B, Pagano S, Vuilleumier N, et al. *Clinical, behavioral and biomarker predictors of PCSK9 levels in HIV-infected patients naïve of statin therapy: A cross-sectional analysis from the Swiss HIV cohort*. *Atherosclerosis*. 2019; 284: 253-9.
- Leucker TM, Weiss RG, Schär M, et al. *Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Elevated Serum PCSK9 Levels in People With HIV Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol*. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009996.
- Pirro M, Francisci D, Bianconi V, et al. *NUtraceutical TReatment for hypercholesterolemia in HIV-infected patients: The NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial*. *Atherosclerosis*. 2019; 280: 51-7.
- Lin XL, Xiao LL, Tang ZH, Jiang ZS, Liu MH. *Role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis*. *Biomed Pharmacother*. 2018; 104: 36-44.
- Norata GD, Tavori H, Pirillo A, Fazio S, Catapano AL. *Biology of proprotein convertase sub-tilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering*. *Cardiovasc Res*. 2016 Oct;112(1): 429-42.
- Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. *Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk*. *Circulation*. 2015;132: 1648-66.
- Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. *The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions*. *Trends Cardiovasc Med*. 2019 May 21.
- Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Georgiopoulos G, et al. *Prediction of cardiovascular events with levels of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9: A systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis*. 2016; 252: 50-60.
- Ding Z, Liu S, Wang X, et al. *Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta*. *Anti-oxid Redox Signal*. 2015; 22: 760-71.
- Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, et al. *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels*. *Atherosclerosis*. 2012; 220: 381-6.
- Ding Z, Liu S, Wang X, et al. *Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues*. *Cardiovasc Res*. 2015; 107: 556-67.
- Chan DC, Pang J, McQuillan BM, et al. *Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults*. *Heart Lung Circ*. 2016; 25: 520-5.
- Zhu YM, Anderson TJ, Sikdar K1, et al. *Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35: 2254-9.
- Ruscica M, Ferri N, Fogacci F, et al. *Circulating Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Arterial Stiffness in a Large Population Sample: Data From the Brisighella Heart Study*. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 3;6(5).
- Panahi Y, Ghahrodi MS, Jamshir M, et al. *PCSK9 and atherosclerosis burden in the coronary arteries of patients undergoing coronary angiography*. *Clin Biochem*. 2019 Sep 4.
- Feeney ER1, Mallon PW. *HIV and HAART-Associated Dyslipidemia*. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 49-63.
- Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. *Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men*. *JAMA*. 2003; 289: 2978-82.
- Renga B, Francisci D, Carino A, et al. *The HIV matrix protein p17 induces hepatic lipid accumulation via modulation of nuclear receptor transcriptoma*. *Sci Rep*. 2015;5: 15403.
- Kuniholm MH, Liang H, Anastos K, et al. *Association of a 3' untranslated region polymorphism in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with HIV viral load and CD4+ levels in HIV/hepatitis C virus coinfecting women*. *AIDS*. 2017; 31: 2483-92.