

Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний

А. Б. Попова, Д. Н. Нозадзе, И. В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) является перспективной мишенью для контроля уровня холестерина в сыворотке крови. Связываясь с рецептором липопротеидов низкой плотности (Р-ЛНП), PCSK9 приводит к их деградации в эндосомах и лизосомах и тем самым способствует увеличению уровня холестерина ЛНП в сыворотке крови. Мутации в гене, кодирующим PCSK9, приводящие к увеличению его концентрации в кровотоке, вызывают гиперхолестеринемию и тем самым повышают риск развития сердечно-сосудистых событий. Мутации, приводящие к уменьшению концентрации PCSK9 в сыворотке крови, вызывают снижение уровня концентрации ЛНП в плазме и снижение сердечно-сосудистого риска без каких-либо известных нежелательных последствий на здоровье человека. Клинические исследования показали, что ингибирование PCSK9 самостоятельно или в дополнение к терапии статинами, мощно снижает концентрацию ЛНП в сыворотке крови. В обзоре представлены современные данные о регуляции PCSK9, его молекулярной функции липидного гомеостаза и новых данных о внепеченочных эффектах PCSK9.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия.

The role of PCSK9 in coronary vascular disease development

AB Popova, DN Nozadze, IV Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

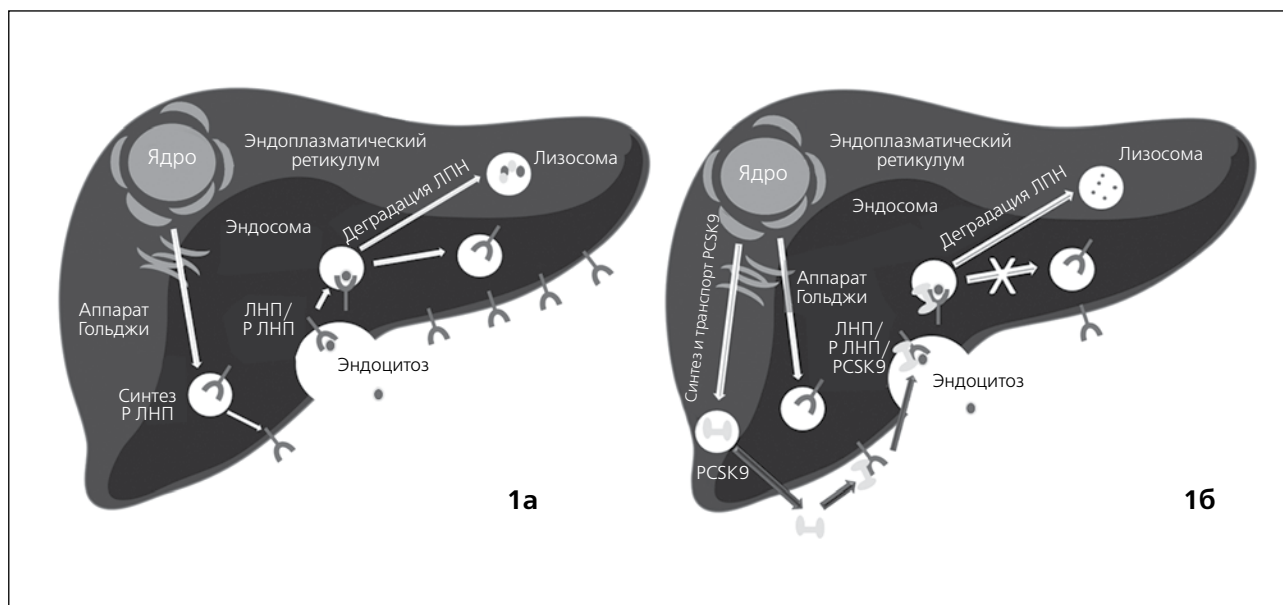
Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) is a promising target to lower serum cholesterol. PCSK9 binds to the receptor of low-density lipoprotein (LDL-R), and complex PCSK9/LDL-R leads to degradation in endosomes and lysosomes and LDL concentration has increased in blood. Gain-of-function mutations in the gene encoding PCSK9 induce high-plasma LDL levels and increase of cardiovascular risk. Loss-of-function mutations in the gene encoding PCSK9 induce low-plasma LDL levels and decrease of cardiovascular risk without known unwanted effects on individual health. Clinical studies have demonstrated that inhibition of PCSK9 alone and in addition to statins therapy highly reduces LDL concentrations in serum. This review presents the current data on the regulation of PCSK9, its molecular function in lipid homeostasis and new fact on the extra-hepatic effects PCSK9.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/ kexin 9, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia.

Введение

Высокие концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. ЛНП удаляются из кровотока благодаря рецептору ЛНП (Р-ЛНП). Комплекс ЛНП / Р-ЛНП, попадает в гепатоцит, где подвергается эндоцитозу в клатриновых пузырьках. Затем ЛНП деградирует в лизосоме, а Р-ЛНП возвращается на поверхность клетки (рис. 1а) [1].

Открытие пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в 2003г изменило понимание проблемы уровня холестерина. PCSK9 является белком, относящимся к семейству сериновых протеаз. PCSK9 получил свое название благодаря отношению бактериального субтилизина с дрожжами Кексин и наличием девяти секреторных сериновых протеаз. Основными функциями PCSK9 является участие в липидном обмене, обмене глюкозы, участие в воспалительных реакциях и протеолитическом созревании секретируемых белков таких, как гормоны,

Рис. 1. Роль PCSK9 в регуляции ЛПНП

Примечание: 1а – синтез и утилизация ЛПНП; 1б – синтез, секреция PCSK9 и влияния на ЛПНП

цитокины, факторы роста и рецепторов на клеточной поверхности. [2]

В настоящее время очевидно, что отсутствие Р-ЛНП или их инактивация ведет к развитию семейной гиперхолестеринемии. Доказано, что подобно ЛНП, PCSK9 служит лигандом для Р-ЛНП. Связываясь с ним прочной связью, он приводит к деградации рецептора и делает невозможной рециркуляцию его на поверхность.

Мутации в гене, кодирующем PCSK9 и приводящие к снижению его функции, способствуют уменьшению уровня ЛНП и, следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых событий. Причем, такие мутации не приводят к неблагоприятным последствиям для жизнедеятельности организма.

В обзоре представлены современные данные о регулировании PCSK9, его молекулярной функции липидного гомеостаза и новых данных о внепеченочных эффектах PCSK9.

Открытие PCSK9

Первые данные о PCSK9 были получены в 2003г Nabil G. Seidah и соавторами при скрининге генов, активирующихся при апоптозе нейронов. Этот ген, расположенный в локусе 1 хромосомы рядом с локусами, ответственными за секрецию Р-ЛНП и ApoB, получил название протеин-конвертаза 1 (NARC-1) [2].

В это же время М. Abifadel с коллегами определили мутации в гене, кодирующем PCSK9 [2] в двух французских семьях с аутосомно-доминантной формой семейной гиперхолестеринемии [3], у которых были исключены известные мутации генов Р-ЛНП и ApoB.

Несколько позже, в 2005г, были выявлены мутации, приводящие к снижению способности конвертазы разрушать Р-ЛНП и тем самым влияющие на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5]. Было установлено, что при мутациях Y142X и C679X в популяции афроамериканцев уровень ЛНП уменьшался на 28% [4], что приводило к снижению риска развития ИБС на 88%, в то время как мутации R46L у жителей Кавказа приводила к сокращению на 15% уровня ЛНП, что вызывало снижение риска ИБС в 47% [5]. В дальнейшем связь между мутацией R46L и риском ИБС был тщательно изучена в трех независимых датских исследованиях [6]. В мета-анализах было показано, что мутации R46L приводили к уменьшению на 12% уровня ЛНП и снижению риска ИБС на 28% [6].

В дальнейшем мутации в гене PCSK9 были зарегистрированы и у пациентов из других областей (Юты, Норвегии и Великобритании) [7–9].

В настоящее время описан ряд мутаций PCSK9, информация о которых может быть доступна в Интернете (www.ucl.ac.uk/ldlr).

Однако, распространенность мутаций PCSK9 ниже, чем распространенность дефектов в Р-ЛПНП и apoB [10].

PCSK9 сегодня является перспективной мишенью исследования. В связи с этим банк мутаций постоянно дополняется и расширяется.

Взаимодействие пропротеин конвертазы и рецептора ЛПНП

Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа относится к семейству сериновых протеиназ. Кроме PCSK9, к данному семейству относятся так же



PC1/3, PC2, фурин, PC4, PC5/6, PACE4, PC7, SKI-1/S1P. Эти гены получили название Pcsk1, Pcsk2, Furin, Pcsk4, Pcsk5, Pcsk6, Pcsk7, Mbtpr1, and Pcsk9. Однако, все они, кроме PCSK9, расщепляются самостоятельно на один или два основных остатка (первые семь) или на два неосновных остатка (следующие два). Но только для расщепления PCSK9 необходим субстрат для ее активации [11].

PCSK9 кодируется геном, содержащим 12 экзонов и расположенным на хромосоме 1p32.3 [12]. PCSK9 секретируется в большей степени в печени, а так же в кишечнике, почках, легких, селезенке и клетках центральной нервной системе. [13]

Синтезируется PCSK9 в виде предшественника про-PCSK9. Про – PCSK9 это белок, включающий 692 аминокислоту с молекулярной массой 72 кДж, состоящий из сигнального домена, N-концевого про-домена, каталитического домена, C-концевого цистеина и домена, богатого гистидином [14].

Синтез предшественника PCSK9 происходит в эндоплазматическом ретикулуле (ЭР). Связывание про-PCSK9 с Р-ЛНП в ЭР способствует транспорту Р-ЛНП из ЭР в сторону комплекса Гольджи, где к Р-ЛНП присоединяются зрелые остатки углевода. Транспорт про-PCSK9 к комплексу Гольджи зависит от наличия белка Sec24A. В аппарате Гольджи про-домен про-PCSK9 аутокаталитически отщепляется, но остается нековалентно связанным со зрелой PCSK9, помогая формированию PCSK9 и блокируя его каталитическую активность. Связывание про – PCSK9 с Р-ЛНП способствует самостоятельному каталитическому расщеплению PCSK9 [15].

Некоторые мутации PCSK9 (например, замена аминокислоты С678Х или S462Р) препятствуют высвобождению PCSK9 из ЭР из-за потери части продомена. [16–18].

Через аппарат Гольджи и транс-Гольджи, PCSK9 проходит совместно с белком сортилином [19]. У мышей с накаутированным геном, кодирующем сортилин, концентрация PCSK9 в плазме уменьшается. Таким образом, можно предположить, что подобное взаимодействие белок-белок необходимо для клеточной секреции PCSK9 [19]. У здоровых людей уровень циркулирующего PCSK9 прямо коррелирует с уровнем в плазме сортилина [19]. Замена аминокислот S127R и D124G снижает секрецию PCSK9 в гепатоцитах и повышает внутриклеточную экспрессию PCSK9 [20]. Вероятнее всего, частичный протеолиз PCSK9 необходим для его клеточной секреции [21].

Главной функцией PCSK9 является связывание Р-ЛНП на поверхности гепатоцита. PCSK9, разрушая Р-ЛНП, не позволяет ему рециркулировать из клетки к поверхности клеточной мембраны. Учитывая тот факт, что зрелые Р-ЛНП и PCSK9 находятся в комплексе Гольджи, вероятно процесс деградации Р-ЛНП с помощью PCSK9 протекает или начинается в комплексе Гольджи или в комплексе транс-Гольджи. (Рис 16) [1, 22, 23].

Основной функцией секретируемого внеклеточ-

но PCSK9 является пост-трансляционное регулирование количества Р-ЛНП на клеточной поверхности. Секретируемый PCSK9 связывается с эпидермальным фактором роста А (EGF-А) в области Р-ЛНП [24,25,26]. Для такого связывания каталитическая активность PCSK9 не требуется [27,28], но необходимо изменение рН и изменение зарядов эпитопов PCSK9 [29,30]. Связывание комплекса Р-ЛНП/ЛНП/PCSK9 происходит в нейтральной среде мембраны гепатоцита и зависит от концентрации кальция [24, 31, 32]. Весь комплекс перемещается в клетку в составе кларитинового пузырька. В дальнейшем кислая среда в эндосоме способствует усилению связи между Р-ЛНП и PCSK9, и приводит к отделению ЛНП. Усиление связи в кислой среде происходит благодаря установлению солевых мостиков между про-доменом PCSK9 и бета-пропилерным доменом Р-ЛНП, а положительно заряженный С-концевой домен PCSK9 связывается с отрицательно заряженным лиганд-связывающим доменом Р-ЛНП [31, 33, 34]. Такое взаимодействие блокирует Р-ЛНП в открытой конформации. Невозможность рецептора принять закрытую конфигурацию в эндосоме, исключает рециркуляцию его на поверхность мембраны клетки. Тем самым количество Р-ЛНП уменьшается, а концентрация ЛНП в плазме крови увеличивается. [31, 35].

Мутации в EGF—А связывающем домене в Р-ЛНП ассоциируются с гиперхолестеринемией, связанной с увеличением PCSK9 [36].

Разрушение PCSK9 происходит с помощью фурина и белковых конвертаз (БК) 5/6 [16] на аминокислоты Arg 218 и Gln 219 [37]. PCSK9, расщепленный фурином (55 кДа), по-прежнему активен и связывается с Р-ЛНП, однако, активность его снижается вдвое [38]. Инъекции PCSK9, расщепленного фурином, мышам приводят к увеличению ЛНП, и уменьшению Р-ЛНП на поверхности клетки [38].

На уровень PCSK9 влияют и многие другие белки крови [39]. К одному из таких белков относится аннексин А2, который присутствует в ядре, цитозоле и в клеточной мембране различных клетках [40]. N-концевой повтор R1 аннексина 2 связывается с C-концевым доменом PCSK9. Такое взаимодействие приводит к уменьшению внеклеточной активности Р-ЛНП. У мышей, накаутированных по гену, кодирующему аннексин А2, концентрация PCSK9 в плазме удваивалась, и, в результате этого, снижается экспрессия Р-ЛНП и увеличивается концентрация ЛНП [41]. Благодаря этому, аннексин А2 рассматривается как эндогенный ингибитор PCSK9 [42].

Таким образом, PCSK9 играет ведущую роль в обмене холестерина через регуляцию уровня экспрессии Р-ЛНП. Связываясь с Р-ЛНП, PCSK9 как «распорка» удерживает Р-ЛНП в открытом положении, не давая ему принять закрытую конформацию, необходимую для рециркуляции на поверхность клетки. Это приводит к уменьшению количества до-

ступных Р-ЛНП и, как следствие, увеличению ЛНП в сыворотке крови.

Концентрация PCSK9 в плазме

На уровень PCSK9 оказывает влияние ряд факторов. Известно, что в процессе голодания уменьшается концентрация холестерина в сыворотке крови, и увеличивается его концентрация в гепатоците. Соответственно, уменьшается активность стерол-регулирующего элемента-2 (SREBP-2), что приводит к значительному подавлению экспрессии PCSK9 [43, 44]. После приема пищи, уровень PCSK9 наоборот, увеличивается [43].

Кроме того, концентрация в плазме PCSK9 меняется в течение суток [45]. Максимальное содержание PCSK9 приходится на ранние утренние часы и снижается к полудню [46].

В ряде работ показано, что концентрация PCSK9 выше у женщин, чем у мужчин [47]. Кроме того, с возрастом уровень плазменного PCSK9 у мужчин уменьшается, а у женщин, наоборот, увеличивается [48]. Данный факт объясняется вероятнее всего влиянием эстрогенов – повышенный уровень эстрагенов способствует уменьшению экспрессии PCSK9 [49].

Концентрация PCSK9 в плазме варьирует от 30 [50] до 30000 нг/мл [51] и коррелирует с концентрацией ЛНП [52, 53] начиная с детского возраста [54].

У взрослых людей в плазме крови увеличение уровня PCSK9 на 100 ng/ml приводит к увеличению ЛНП на 0,20–0,25 ммоль/л [55].

Повлиять на уровень PCSK9 можно непосредственно удаляя его из кровотока. При аферезе липидов происходит удаление зрелых и фуринасщепленных форм PCSK9, позволяющее добиться снижения уровня PCSK9 плазмы на 50% [56].

Регуляция экспрессии генов PCSK9

На регуляцию экспрессии генов PCSK9 оказывают влияние ряд факторов транскрипции и ко-факторов.

К одному из таких факторов относится стерол-регулирующий элемент (SREBP-1/2). Данный фактор стимулирует транскрипцию гена Р-ЛНП и включается в момент, когда концентрация ЛНП в крови снижается и уменьшается его захват из кровотока. Тем самым увеличивается концентрация Р-ЛНП и их экспрессия на поверхность гепатоцита. Но SREBP 2 регулирует не только ген Р-ЛНП, но и ген PCSK9. Одновременно с увеличением концентрации Р-ЛНП, SREBP 2 стимулирует и образование PCSK9, что приводит к разрушению первых. В результате чего концентрация ЛНП в кровотоке возрастает [57].

Экспрессия SREBP 1 в гепатоцитах так же влияет на уровень PCSK9. В исследованиях показано, что увеличиваясь под влиянием инсулина, SREBP 1 способно так же увеличивать концентрации PCSK9

[58]. Однако, инсулин активирует рапамициновый комплекс млекопитающих 1 (mTORC1) / протеинкиназы δ путем ингибирования ядерного фактора 1 α (HNF1 α) в гепатоцитах. Такое взаимодействие ведет к уменьшению экспрессии PCSK9 в гепатоцитах [59]. Схожий эффект наблюдается также в период после менопаузы у женщин с ожирением [60]. Напротив, у здоровых мужчин суточная гиперинсулинемия не изменяет концентрацию PCSK9 в плазме [61]. Таким образом, экспрессия PCSK9 у таких людей схожа с концентрацией у здоровых людей, людей с преддиабетом и сахарным диабетом 2 типа [62]. Концентрация PCSK9, по-видимому, не зависит от уровня инсулина [63].

Рецептор активации пролиферации пероксисом (PPAR) регулирует экспрессию PCSK9: PPAR α , уменьшая активность промотора PCSK9, тем самым ослабляет экспрессию PCSK9. Напротив, PPAR γ , увеличивает экспрессию PCSK9 в гепатоцитах. Кроме того, ряд других факторов транскрипции таких как – фарнезоидный рецептор X (активируется желчными кислотами, уменьшает концентрацию PCSK9) [64], печеночный X рецептор (активируется оксистеролами, повышает концентрацию PCSK9) [65,66] и гистон-ядерный фактор Р (HINFP, повышает концентрацию PCSK9) [67]. Также Сиртуин 1 и 6 (SIRT1 / 6), критическая деацетилаза гистонов подавляют ген PCSK9 [68], способствуя сокращению секреции PCSK9 и повышению экспрессии Р-ЛНП на гепатоцитах, тем самым снижая содержание ЛНП [69].

Адипокин резистин, выделенный из жировой ткани, так же оказывает влияние на экспрессию PCSK9. Увеличение его концентрации в крови способствует повышению экспрессии PCSK9, тем самым уменьшая количество Р-ЛНП на поверхности гепатоцита [70].

Еще одним белком, играющим важную роль в интернализации и деградации Р-ЛНП, является индуктор деградации Р-ЛНП (IDOL) [71, 72]. IDOL, связываясь с С-концом Р-ЛНП, способствует клаатрин-независимому эндоцитозу Р-ЛНП [66, 73]. Кроме того, IDOL стимулирует SREBP 2 и тем самым увеличивает экспрессию PCSK9 путем сокращения количества Р-ЛНП. Мутации IDOL (pArg266X) приводят к полной потере его функции, тем самым способствуя снижению концентрации в сыворотке крови ЛНП [74].

В настоящее время необходимы дополнительные исследования, которые бы позволили более точно понять механизмы регуляции экспрессии генов PCSK9.

Лекарственно-индуцированные изменения в экспрессии PCSK9

Учитывая тот факт, что на уровень PCSK9 оказывают влияние различные факторы транскрипции и другие сопутствующие факторы, регулирующие ген PCSK9, очевидно, что медикаментозные препараты могут



влиять на экспрессию PCSK9.

Статины увеличивают факторы транскрипции SREBP 2 и тем самым способствуют увеличению экспрессии PCSK9 [75, 76, 77]. Кроме того, статины увеличивают экспрессию HNF1 α в гепатоцитах, что способствует повышению экспрессии PCSK9 в большей степени, чем Р-ЛНП [78]. Увеличение экспрессии PCSK9 в процессе лечения статинами коррелирует со статин-индуцированным снижением уровня ЛНП [79].

Фибраты способны влиять на экспрессию PCSK9 в гепатоцитах путем активации PPAR α [80, 81, 82]. Однако, в настоящее время до конца неясен механизм их влияния. В ряде работ показано, что таким образом фибраты способны снижать уровень PCSK9, однако, в других работах продемонстрировано повышение уровня PCSK9 в процессе краткосрочного лечения [83].

Эзетимиб не увеличивает уровень PCSK9 у здоровых добровольцев [84]. Однако, он может вызывать вторичное увеличение PCSK9, уменьшая концентрацию ЛНП в плазме как показано на обезьянах [85].

Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), подавляют экспрессию PCSK9 и Р-ЛНП путем снижения SREBP 2 в гепатоцитах [86].

Глитазоны активируют внеклеточные регулируемые киназы (ERK) 1 и 2 в результате фосфорилирования из PPAR γ , тем самым снижая его активность; как PPAR γ , увеличивают мРНК PCSK9 и экспрессию белка в печени, тем самым ослабляя секрецию PCSK9 из гепатоцитов.

Рапамицин, как иммунодепрессант, ослабляет активацию mTORC1, увеличивая тем самым активность HNF1 α и впоследствии экспрессию PCSK9 [88].

Холекинетик Берберин так же оказывает влияние на экспрессию PCSK9 в гепатоцитах. Ингибирование фактора транскрипции HNF1 α способствует снижению уровня PCSK9 [89].

Внепеченочные функции PCSK9

Обнаруженный впервые при апоптозе нейронов и известный ранее как NARC-1 [2], PCSK9 имеет важное значение для развития головного мозга [90] и в постоянных концентрациях присутствует в спинномозговой жидкости [91]. В ряде работ выявлена взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы с развитием заболеваний центральной нервной системы. Доказано, что уровень PCSK9 увеличивается при ишемии головного мозга [92].

Кроме того, PCSK9 играет роль в возникновении сосудистой деменции и болезни Альцгеймера за счет включения его в деградацию β -секретазы (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) и амилоидного бета-пептида [93].

Несмотря на то, что основные эффекты PCSK9 осуществляются в печени, в клетках кишечника PCSK9 также играет очень важную роль для гоме-

остаза липопротеинов. PCSK9 повышает внутриклеточную экспрессию апопротеина В48 (ароВ48) [94, 95] и снижает активность ГМГ-КоА-редуктазы и ацил-СоА-холестерин-трансферазы (ACAT) [94] и увеличивает концентрацию микросомального переносчика белка (MTP) [94]. Кроме того, повышение концентрации PCSK9 способствует снижению экспрессии Р-ЛНП на базолатеральной мембране, что, соответственно, приводит к снижению поглощения ЛНП [94, 96].

Однако, все эти работы малочисленны. Вероятно, после введения в лечебную практику моноклональных антител, блокирующих PCSK9, интерес к экстра-печеночным механизмам влияния PCSK9 возрастет.

Заключение

Несмотря на все имеющееся многообразие лекарственных препаратов, дислипидемия все еще остается актуальной медицинской проблемой. Назначение максимально переносимых доз статинов в комбинации эзетимибом и фибратами у большинства пациентов не позволяет достигнуть желаемого снижения уровня холестерина. Объяснить это представилось возможным в 2003г – с момента открытия PCSK9. Благодаря крупнейшим исследованиям известно, что PCSK9 связывается с Р-ЛНП, разрушая его. Тем самым, уровень холестерина повышается. Таким образом, ингибирование PCSK9 является перспективной мишенью лечения семейных гиперхолестеринемий. Проведенные испытания моноклональных антител PCSK9 совершили прорыв в лечении дислипидемий. Однако, до сих пор остаются неясные вопросы, ответы на которые будут получены из последующих исследований.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

Список литературы

1. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(1):58–66
2. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100:928–33.
3. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derru A, Villiger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003;34:154–6.
4. Cohen JC, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37(2):161–5.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264–72
6. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnob P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2833–42
7. Timms KM, Wagner S, Samuels ME, Forbey K, Goldfine H, Jammulapati S, Skolnick MH, Hopkins PN, Hunt SC, Shattuck DM. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum. Genet.* 2004;114:349–53.
8. Leren TP. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin. Genet.* 2004;65:419–22.
9. Naoumova RP, Tosi I, Patel D, Neuwirth C, Horswell SD, Marais AD, van Heyningen C, Soutar AK. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:2654–60.
10. Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova R, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J. Med. Genet.* 2006;43:943–9.
11. Seidah NG. The proprotein convertases, 20 years later. *Methods Mol Biol.* 2011;768: 23–57.
12. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J, Wickham L, Jin W, Asselin MC, Hamelin J, Varret M, Allard D, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J. Biol. Chem.* 2004;279:48865–75.
13. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273–93.
14. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, Poirier S, Lazure C, Seidah NG, Prat A. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*. 2012;125:894–901.
15. Chen XW, Wang H, Bajaj K, Zhang P, Meng ZX, Ma D, Bai Y, Liu HH, Adams E, Baines A, Yu G, Sartor MA, Zhang B, Yi Lin J, Young SG, Schekman R, Ginsburg D. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion. 2013. *Elife* 2:e00444. doi:10.7554/eLife.00444;00444
16. Benjannet S, Rhainds D, Hamelin J, Nassoury N, Seidah NG. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. *J Biol Chem*. 2006;281:30561–72.
17. Cameron J, Holla OL, Laerdahl JK, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage. *Atherosclerosis*. 2009;203:161–5.
18. Du F, Hui Y, Zhang M, Linton MF, Fazio S, Fan D. Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. *J Biol Chem*. 2011;286:43054–61.
19. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, Mattheisen M, Lundbade J, Buttenschon H, Mors O, Bentzen JF, Madsen P, Nykjaer A, Glerup S. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014;19:310–8.
20. Homer VM, Marais AD, Charlton F, Laurie AD, Hurdell N, Scott R, Mangili F, Sullivan DR, Barter PJ, Rye KA, George PM, Lambert G. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa. *Atherosclerosis*. 2008;196:659–66.
21. Chorbha JS, Shokat KM. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) active site and cleavage sequence differentially regulate protein secretion from proteolysis. *J Biol Chem*. 2014;289:29030–43.
22. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:7100–5.

23. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:2069–74.
24. Bottomley MJ, Cirillo A, Orsatti L, Ruggeri L, Fisher TS, Santoro JC, Cummings RT, Cubbon RM, Lo SP, Calzetta A, Noto A, Baysarowich J, Mattu M, Talamo F, De FR, Sparrow CP, Sitlani A, Carfi A. Structural and biochemical characterization of the wild type PCSK9-EGF(AB) complex and natural familial hypercholesterolemia mutants. *J Biol Chem*. 2009;284:1313–23.
25. Chen Y, Wang H, Yu L, Yu X, Qian YW, Cao G, Wang J. Role of ubiquitination in PCSK9-mediated low-density lipoprotein receptor degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415:515–8.
26. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem*. 2007;282:18602–12.
27. Li J, Tumanut C, Gavigan JA, Huang WJ, Hampton EN, Tumanut R, Suen KF, Trauger JW, Spraggon G, Lesley SA, Liao G, Yowe D, Harris JL. Secreted PCSK9 promotes LDL receptor degradation independently of proteolytic activity. *Biochem J*. 2007;406:203–7.
28. McNutt MC, Lagace TA, Horton JD. Catalytic activity is not required for secreted PCSK9 to reduce low density lipoprotein receptors in HepG2 cells. *J Biol Chem*. 2007;282:20799–803.
29. Holla OL, Cameron J, Tveten K, Strom TB, Berge KE, Laerdahl JK, Leren TP. Role of the C-terminal domain of PCSK9 in degradation of the LDL receptors. *J Lipid Res*. 2011;52:1787–94.
30. Holla OL, Laerdahl JK, Strom TB, Tveten K, Cameron J, Berge KE, Leren TP. Removal of acidic residues of the prodomain of PCSK9 increases its activity towards the LDL receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;406:234–8.
31. Surdo PL, Bottomley MJ, Calzetta A, Settembre EC, Cirillo A, Pandit S, Ni YG, Hubbard B, Sitlani A, Carfi A. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep*. 2011;12:1300–5.
32. Kwon HJ, Lagace TA, McNutt MC, Horton JD, Deisenhofer J. Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105:1820–5.
33. Yamamoto T, Lu C, Ryan RO. A two-step binding model of PCSK9 interaction with the low density lipoprotein receptor. *J. Biol. Chem*. 2011;286:5464–70.
34. Tveten K, Holla III, Cameron J, Strom TB, Berge KE, Laerdahl JK, Leren TP. Interaction between the ligand-binding domain of the LDL receptor and the C-terminal domain of PCSK9 is required for PCSK9 to remain bound to the LDL receptor during endosomal acidification. *Hum. Mol. Genet*. 2012;21:1402–9.
35. Blacklow SC. Versatility in ligand recognition by LDL receptor family proteins: advances and frontiers. *Curr. Opin. Struct. Biol*. 2007;17:419–26.
36. McNutt MC, Kwon HJ, Chen C, Chen JR, Horton JD, Lagace TA. Antagonism of secreted PCSK9 increases low density lipoprotein receptor expression in HepG2 cells. *J Biol Chem*. 2009;284:10561–70.
37. Essalmani R, Susan-Resiga D, Chamberland A, Abifadel M, Creemers JW, Boileau C, Seidah NG, Prat A. In vivo evidence that furin from hepatocytes inactivates PCSK9. *J Biol Chem*. 2011;286:4257–63.
38. Li pari MT, Li W, Moran P, Kong-Beltran M, Sai T, Lai J, Lin SJ, Kolumam G, Zavala-Solorio J, Izrael-Tomasevic A, Arnott D, Wang J, Peterson AS, Kirchhofer D. Furin-cleaved proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is active and modulates low density lipoprotein receptor and serum cholesterol levels. *J Biol Chem*. 2012;287:43482–91.
39. Xu W, Liu L, Hornby D. c-IAP1 binds and processes PCSK9 protein: linking the c-IAP1 in a TNF-alpha pathway to PCSK9-mediated LDLR degradation pathway. *Molecules*. 2012;17:12086–101.
40. Mayer G, Poirier S, Seidah NG. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J Biol Chem*. 2008;283:31791–801.
41. Seidah NG, Poirier S, Denis M, Parker R, Miao B, Mapelli C, Prat A, Wassef H, Davignon J, Hajjar KA, Mayer G. Annexin A2 is a natural extrahepatic inhibitor of the PCSK9-induced LDL receptor degradation. *PLoS One*. 2012;7:e41865.
42. Mayer G, Poirier S, Seidah NG. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J Biol Chem*. 2008;283:31791–801.
43. Browning JD, Horton JD. Fasting reduces plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *J. Lipid Res*. 2010;51:3359–63.
44. Wu M, Dong B, Cao A, Li H, Liu J. Delineation of molecular pathways that regulate hepatic PCSK9 and LDL receptor expression during fasting in normolipidemic hamsters. *Atherosclerosis*. 2012;224:401–10.
45. Cariou B, Langhi C, Le BM, Bortolotti M, Le KA, Theytaz F, Le MC, Guyomarc'h-Delasalle B, Zair Y, Kreis R, Boesch C, Krempf M, Tappy L, Costet P. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10:4.

46. Persson L, Cao G, Stable L, Sjoberg BG, Troutt JS, Konrad RJ, Galman C, Wallen H, Eriksson M, Hafstrom I, Lind S, Dablin M, Amark P, Angelin B, Rudling M. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2666-72.
47. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
48. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, Davignon J, Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2009;55:1637-45.
49. Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:810-4.
50. Chernogubova E, Strawbridge R, Mabdessian H, Malarstig A, Krapivner S, Gigante B, Hellenius ML, de FU, Franco-Cereceda A, Syvanen AC, Troutt JS, Konrad RJ, Eriksson P, Hamsten A, van 't Hooft FM. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1526-34.
51. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
52. Alborn WE, Cao G, Careskey HE, Qian YW, Subramaniam DR, Davies J, Conner EM, Konrad RJ. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2007;53:1814-9.
53. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
54. Araki S, Suga S, Miyake F, Ichikawa S, Kinjo T, Yamamoto Y, Kusubara K. Circulating PCSK9 levels correlate with the serum LDL cholesterol level in newborn infants. *Early Hum Dev.* 2014;90:607-11.
55. Lambert G, Petrides F, Chatelais M, Blom DJ, Choque B, Tabet F, Wong G, Rye KA, Hooper AJ, Burnett JR, Barter PJ, Marais AD. Elevated plasma PCSK9 level is equally detrimental for patients with nonfamilial hypercholesterolemia and heterozygous familial hypercholesterolemia, irrespective of low-density lipoprotein receptor defects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2365-73.
56. Homer VM, Marais AD, Charlton F, Laurie AD, Hurdell N, Scott R, Mangili F, Sullivan DR, Barter PJ, Rye KA, George PM, Lambert G. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa. *Atherosclerosis.* 2008;196:659-66.
57. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1454-9.
58. Costet P, Cariou B, Lambert G, Lalanne F, Lardeux B, Jarnoux AL, Grefhorst A, Staels B, Krempf M. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c. *J Biol Chem.* 2006;281:6211-8.
59. Ai D, Chen C, Han S, Ganda A, Murphy AJ, Haeusler R, Thorp E, Accili D, Horton JD, Tall AR. Regulation of hepatic LDL receptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest.* 2012;122:1262-70.
60. Awan Z, Dubuc G, Faraj M, Dufour R, Seidab NG, Davignon J, Rabasa-Lhoret R, Baass A. The effect of insulin on circulating PCSK9 in postmenopausal obese women. *Clin Biochem.* 2014;47:1033-9.
61. Kappelle PJ, Lambert G, Dullaart RP. Plasma proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 does not change during 24 h insulin infusion in healthy subjects and type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2011;214:432-5.
62. Brouwers MC, Troutt JS, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schaper NC, Schalkwijk CG, Konrad RJ, Stehouwer CD. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is not altered in subjects with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus, but its relationship with non-HDL cholesterol and apolipoprotein B may be modified by type 2 diabetes mellitus: the CODAM study. *Atherosclerosis.* 2011;217:263-7.
63. Rainer Schulz, Klaus-Dieter Schlöter, Ulrich Laufs. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015;110(2):4
64. Langhi C, Le MC, Kourimate S, Caron S, Staels B, Krempf M, Costet P, Cariou B. Activation of the farnesoid X receptor represses PCSK9 expression in human hepatocytes. *FEBS Lett.* 2008;582:949-55.
65. Costet P, Cariou B, Lambert G, Lalanne F, Lardeux B, Jarnoux AL, Grefhorst A, Staels B, Krempf M. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c. *J Biol Chem.* 2006;281:6211-8.
66. Scotti E, Hong C, Yoshinaga Y, Tu Y, Hu Y, Zelcer N, Boyadjian R, de Jong PJ, Young SG, Fong LG, Tontonoz P. Targeted disruption of the idol gene alters cellular regulation of the low-density lipoprotein receptor by sterols and liver x receptor agonists. *Mol Cell Biol.* 2011;31:1885-93.

67. Li H, Liu J. The novel function of HINFP as a co-activator in sterol-regulated transcription of PCSK9 in HepG2 cells. *Biochem J.* 2012;443:757–68.
68. Tao R, Xiong X, DePinho RA, Deng CX, Dong XC. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem.* 2013;288:29252–9.
69. Miranda MX, van Tits LJ, Lobmann C, Arsiwala T, Winnik S, Tailleux A, Stein S, Gomes AP, Suri V, Ellis JL, Lutz TA, Hottiger MO, Sinclair DA, Auwerx J, Schoonjans K, Staels B, Luscher TF, Matter CM. The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in Apoe^{-/-} mice by reducing hepatic Pcsk9 secretion and enhancing Ldlr expression. *Eur Heart J.* 2015;36(1):51–9.
70. Melone M, Wilsie L, Palyba O, Strack A, Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1697–705.
71. Ishibashi M, Masson D, Westerterp M, Wang N, Sayers S, Li R, Welch CL, Tall AR. Reduced VLDL clearance in Apoe^{-/-}Npc1^{-/-} mice is associated with increased Pcsk9 and Idol expression and decreased hepatic LDL-receptor levels. *J Lipid Res.* 2010;51:2655–63.
72. Sasaki M, Terao Y, Ayaori M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Yogo M, Hagiwara K, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Ogura M, Komatsu T, Ikewaki K. Hepatic overexpression of idol increases circulating protein convertase subtilisin/kexin type 9 in mice and hamsters via dual mechanisms: sterol regulatory element-binding protein 2 and low-density lipoprotein receptor-dependent pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1171–8.
73. Scotti E, Calamai M, Goulbourne CN, Zhang L, Hong C, Lin RR, Choi J, Pilch PF, Fong LG, Zou P, Ting AY, Pavone FS, Young SG, Tontonoz P. IDOL stimulates clathrin-independent endocytosis and multivesicular body-mediated lysosomal degradation of the low-density lipoprotein receptor. *Mol Cell Biol.* 2013;33:1503–14.
74. Sorrentino V, Fouchier SW, Motazacker MM, Nelson JK, Defscbe JC, Dallinga-Thie GM, Kastelein JJ, Kees HG, Zelcer N. Identification of a loss-of-function inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor variant in individuals with low circulating low-density lipoprotein. *Eur Heart J.* 2013;34:1292–7.
75. Ason B, Tep S, Davis HR, Jr, Xu Y, Tetzloff G, Galinski B, Soriano F, Dubinina N, Zhu L, Stefanni A, Wong KK, Tadin-Strapps M, Bartz SR, Hubbard B, Ranalletta M, Sachs AB, Flanagan WM, Strack A, Kuklin NA. Improved efficacy for ezetimibe and rosuvastatin by attenuating the induction of PCSK9. *J Lipid Res.* 2011;52:679–87.
76. Berthold HK, Seidah NG, Benjannet S, Gouni-Berthold I. Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. *PLoS One.* 2013;8(3): e60095.
77. Romano M, Di Taranto MD, D'Agostino MN, Marotta G, Gentile M, Abate G, Mirabelli P, Di NR, Del VL, Rubba P, Fortunato G. Identification and functional characterization of LDLR mutations in familial hypercholesterolemia patients from Southern Italy. *Atherosclerosis.* 2010;210:493–6.
78. Dong B, Wu M, Li H, Kraemer FB, Adeli K, Seidah NG, Park SW, Liu J. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1α and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J Lipid Res.* 2010;51:1486–95.
79. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, Genest J. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem.* 2012;58:183–9.
80. Kourimate S, Le MC, Langhi C, Jarnoux AL, Ouguerram K, Zair Y, Nguyen P, Krempf M, Cariou B, Costet P. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem.* 2008;283:9666–73.
81. Lambert G, Ancellin N, Charlton F, Comas D, Pilot J, Keech A, Patel S, Sullivan DR, Cohn JS, Rye KA, Barter PJ. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. *Clin Chem.* 2008;54:1038–45.
82. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, Cousins M, Chaplin A, Labey KA, Labaye SA, Mbikay M, Ooi TC, Chretien M. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis.* 2008;7:22.
83. Troutt JS, Alborn WE, Cao G, Konrad RJ. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels. *J Lipid Res.* 2010;51:345–51.
84. Berthold HK, Seidah NG, Benjannet S, Gouni-Berthold I. Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. *PLoS One.* 2013;8:e60095.
85. Hentze H, Jensen KK, Chia SM, Johns DG, Shaw RJ, Davis HR, Jr, Shib SJ, Wong KK. Inverse relationship between LDL cholesterol and PCSK9 plasma levels in dyslipidemic cynomolgus monkeys: effects of LDL lowering by ezetimibe in the absence of statins. *Atherosclerosis.* 2013;231:84–90.
86. Dong B, Wu M, Cao A, Li H, Liu J. Suppression of Idol expression is an additional mechanism underlying statin-induced up-regulation of hepatic LDL receptor expression. *Int J Mol Med.* 2011;27:103–10.

87. Duan Y, Chen Y, Hu W, Li X, Yang X, Zhou X, Yin Z, Kong D, Yao Z, Hajjar DP, Liu L, Liu Q, Han J. Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma activation by ligands and dephosphorylation induces proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and low density lipoprotein receptor expression. *J Biol Chem.* 2012;287:23667–77.
88. Ai D, Chen C, Han S, Ganda A, Murphy AJ, Haeusler R, Thorp E, Accili D, Horton JD, Tall AR. Regulation of hepatic LDL receptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest.* 2012;122:1262–70.
89. Xiao HB, Sun ZL, Zhang HB, Zhang DS. Berberine inhibits dyslipidemia in C57BL/6 mice with lipopolysaccharide induced inflammation. *Pharmacol Rep.* 2012;64:889–95.
90. Poirier S, Prat A, Marcinkiewicz E, Paquin J, Chitramuthu BP, Baranowski D, Cadieux B, Bennett HP, Seidah NG. Implication of the proprotein convertase NARC-1/PCSK9 in the development of the nervous system. *J Neurochem.* 2006;98:838–50.
91. Chen YQ, Troutt JS, Konrad RJ. PCSK9 is present in human cerebrospinal fluid and is maintained at remarkably constant concentrations throughout the course of the day. *Lipids.* 2014;49:445–55.
92. Kysenius K, Muggalla P, Matlik K, Arumae U, Huttunen HJ. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69:1903–16.93. Qi Wu, Zhi-han Tang, Juan Peng, Ling Liao, Li-Hong Pan, Chun-Yan Wu, Zhi-Sheng Jiang, Gui-Xue Wang, and Lu-Shan Liu The dual behavior of PCSK9 in the regulation of apoptosis is crucial in Alzheimer's disease progression (Review). *Biomed Rep.* 2014;2(2):167–71.
94. Levy E, Ben Djoudi OA, Spabis S, Sane AT, Garofalo C, Grenier E, Emonnot L, Yara S, Couture P, Beaulieu JF, Menard D, Seidah NG, Elchebly M. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis.* 2013;227:297–306.
95. Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, He J, Giunzioni I, Fazio S. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and - independent mechanisms. *Circulation.* 2014;130:431–41.
96. Rainer Schulz, Klaus-Dieter Schlöter, Ulrich Laufs. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015;110(2):4.