

# Mipomersen

## właściwości farmakologiczne i rola w praktyce klinicznej

Mipomersen – pharmacological properties and role in clinical practice

Grzegorz K. Jakubiak, Małgorzata Moj

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Słowa kluczowe:** mipomersen, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, apolipoproteina B, antysensowny oligonukleotyd.

**Streszczenie:** Mipomersen jest lekiem hipolipemizującym, zarejestrowanym 29 stycznia 2013 r. przez Agencję ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych Ameryki. To lek sierocy, stosowany w homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, która jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu lipidów. Choroba wynika z mutacji w jednym z genów (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) kodujących białka istotne w prawidłowym przebiegu endocytozy cząsteczek LDL za pośrednictwem receptora LDL, występującej w obu allelach. Mipomersen jest oligonukleotydem antysensownym drugiej generacji, który hamuje syntezę apolipoproteiny B100. W wyniku połączenia cząsteczki leku z mRNA, powstającym w procesie transkrypcji genu *APOB*, dochodzi do zależnej od rybonukleazy H degradacji mRNA, co skutkuje zahamowaniem ekspresji genu. Mipomersen obniża stężenie we krwi apolipoproteiny B, cholesterolu całkowitego, lipoprotein LDL i VLDL, triglicerydów oraz lipoproteiny (a). Cząsteczka leku jest zbudowana z 20 nukleotydów. Lek podaje się drogą wstrzyknięcia podskórnego raz w tygodniu. Mipomersen jest metabolizowany za pomocą nukleaz, bez udziału cytochromu P450. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest ból, świąd i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, a jednym z najgroźniejszych – stłuszczenie wątroby.

**Keywords:** mipomersen, homozygous familial hypercholesterolemia, apolipoprotein B, anti-sense oligonucleotide.

**Abstract:** Mipomersen is a lipid-lowering medication, registered on the 29th of January 2013 by The Food and Drug Administration. It is an orphan drug used in homozygous familial hypercholesterolemia which is a genetic disorder characterized by high cholesterol levels. The condition is an effect of a mutation in one of the three genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) that code proteins essential in endocytosis of LDL particles by LDL-receptor which occur in both alleles. Mipomersen is an anti-sense oligonucleotide inhibitor of the second generation, which inhibits the synthesis of the apolipoprotein B100. As a result of connecting mipomersen particles with mRNA, produced in *APOB* gene's transcription, a ribonuclease-dependant degradation of mRNA occurs and further gene expression is inhibited. Mipomersen decreases blood level of the apolipoprotein B, lipoproteins LDL and VLDL, triglycerides and lipoprotein (a). A particle of the medication consists of 20 nucleotides. Mipomersen is administered subcutaneously once a week. The drug is metabolized by nucleases, the P450 cytochrome is not involved. The most common side reactions are pain, erythema and pruritus, while the most dangerous one is hepatic steatosis.

## Wprowadzenie

Mipomersen jest lekiem hipolipemizującym. To oligonukleotyd antysensowny drugiej generacji, który hamuje proces biosyntezy apolipoproteiny B100 [1]. Oligonukleotydy antysensowne są komplementarne do sekwencji mRNA lub DNA określonego genu; wiążąc się z odpowiednim fragmentem kwasu nukleinowego, hamują ekspresję właściwego dla siebie genu.

Mipomersen został zaakceptowany do użytku klinicznego przez Agencję ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych Ameryki 29 stycznia 2013 r. Jest lekiem sierocym, zarejestrowanym do leczenia pacjentów cierpiących z powodu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej [2]. Europejska Agencja Leków 13 grudnia 2012 r. odmówiła rejestracji preparatu zawierającego mipomersen jako substancję czynną, zaś 21 marca 2013 r. to stanowisko zostało podtrzymane. Jako uzasadnienie podano hepatotoksyczność leku oraz wzrost częstotliwości zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji stosującej preparat, w porównaniu do grupy placebo [3].

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje w populacji z częstością 1:300 tys.-1:160 tys. [4]. Nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba cechuje się wysokimi wartościami stężenia lipoprotein LDL w osoczu, znacznie przekraczającymi 13 mmol/l (500 mg/dl), oraz zaawansowaną miażdżycą tętnic i występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych już w młodym wieku, a nawet w dzieciństwie [5].

Molekularnym podłożem patogenezy hipercholesterolemii rodzinnej jest mutacja w jednym z następujących genów:

- *LDLR* – gen kodujący białko, pełniące funkcję receptora LDL, który jest niezbędny do internalizacji cząsteczek lipoprotein LDL do wnętrza hepatocytu;
- *APOB* – gen kodujący apolipoproteinę B, która wchodzi w skład lipoprotein LDL i odpowiada za ich interakcję z cząsteczką receptora LDL;
- *PCSK9* – gen kodujący konwertazę proteiny subtylizyna/keksyna typu 9, która pełni funkcję regulatora degradacji lizosomalnej receptora LDL; mutacja prowadząca do nadaktywności białka PCSK9 powoduje zbyt szybki katabolizm białka receptorowego [6].

Zgodnie z głównym dogmatem biologii molekularnej przepływ informacji genetycznej odbywa się w ten sposób, że na podstawie matrycy DNA w procesie transkrypcji dochodzi do syntezy mRNA, następnie zaś na rybosomach na podstawie informacji zapisanej w mRNA jest syntetyzowany łańcuch polipeptydowy w procesie translacji [7]. Koncepcja użycia oligonukleotydów antysensownych jako leków opiera się na dążeniu do zahamowania ekspresji określonego genu.

Idea zastosowania kwasów nukleinowych jako leków wpływających na proces biosyntezy białek znalazła urzeczywistnienie stosunkowo niedawno. Pierwszym oligonukleotydem antysensownym, dopuszczonym do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej, był fomiwirsen (lek stosowany w cytomegalowirusowym zapaleniu siatkówki drogą iniekcji do ciała szklistego), zarejestrowany przez FDA w 1998 r. [8]. Mipomersen jest natomiast pierwszym oligonukleotydem antysensownym stosowanym jako lek hipolipemizujący.

## Rola apolipoproteiny B oraz genu *APOB* w metabolizmie lipidów

Ze względu na swój hydrofobowy charakter, lipidy są transportowane we krwi głównie w postaci kompleksów białkowo-lipidowych, zwanych lipoproteinami. Część białkowa lipoproteiny nosi nazwę „apolipoproteina”. Wyróżnia się pięć głównych grup lipoprotein:

- chylomikrony,
- lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL),
- lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL)
- lipoproteiny o małej gęstości (LDL),
- lipoproteiny o dużej gęstości (HDL).

Poszczególne klasy lipoprotein różnią się składem białkowym, lipidowym oraz proporcją białek do lipidów w cząsteczce [9].

Gen *APOB* jest zlokalizowany w kariotypie człowieka na ramieniu krótkim chromosomu 2 (2p24.1) [10]. Jest zbudowany z 29 eksonów i 28 intronów. Białkowym produktem ekspresji genu w hepatocytach jest apolipoproteina B100 (apoB100), zaś w enterocytach apolipoproteina B48 (apoB48). Cząsteczka apoB100 jest zbudowana z 4536 reszt aminokwasowych, jej masa cząsteczkowa wynosi 550 kDa. To jeden z największych znanych jednołańcuchowych polipeptydów [11,12]. Łańcuch polipeptydowy apoB48 jest zbudowany z ok. 48% reszt aminokwasowych cząsteczki apoB100, licząc od końca z wolną grupą aminową. Powstaje w procesie translacji na matrycy mRNA, do którego została wprowadzona odpowiednia sekwencja „STOP”, za pomocą enzymu obecnego w enterocytach [13].

**Idea zastosowania kwasów nukleinowych jako leków wpływających na proces biosyntezy białek znalazła urzeczywistnienie stosunkowo niedawno.**

Apolipoproteina B100 wchodzi w skład lipoprotein o bardzo małej gęstości VLDL, które są następnie metabolizowane do lipoprotein o małej gęstości LDL. ApoB100 jest głównym białkowym składnikiem cząsteczek LDL. Odpowiada za interakcję cząsteczki LDL z receptorem LDL. Prawidłowy przebieg tej interakcji to jeden z warunków homeostazy organizmu w zakresie gospodarki lipidowej. Apolipoproteina B48 jest obecna jedynie w chylomikronach [14].

Chylomikrony są odpowiedzialne za transport drogą limfatyczną triglicerydów, które uległy absorpcji ze światła jelita, natomiast cząsteczki VLDL transportują triglicerydy z wątroby do tkanek obwodowych [9].

## Struktura chemiczna leku

Wzór sumaryczny mipomersenu sodu to  $C_{230}H_{305}N_{67}O_{122}P_{19}S_{19}Na_{19}$ , zaś masa cząsteczkowa tego związku wynosi 7594,9 Da [15].

Cząsteczka mipomersenu jest zbudowana z 20 nukleotydów, przy czym 10 nukleotydów położonych centralnie zawiera kwas 2'-deoksyrybonukleinowy, natomiast 5 nukleotydów na końcu 5' oraz 5 nukleotydów na końcu 3' zawiera kwas rybonukleinowy, dodatkowo zmodyfikowany przez dodanie grupy metoksyetylowej, przyłączonej do atomu tlenu w pozycji 2'. To właśnie taka modyfikacja chemiczna sprawia, że mipomersen należy do oligonukleotydów drugiej generacji. Sekwencja zasad azotowych w łańcuchu oligonukleotydowym mipomersenu jest komplementarna do fragmentu mRNA, powstającego w procesie transkrypcji ludzkiego genu *APOB*. Centralna 10-nukleotydowa sekwen-

cja wspiera proces degradacji mRNA, zależny od RNazy H. Boczne 5-nukleotydomowe sekwencje odpowiadają natomiast za ochronę cząsteczki leku przed degradacją przez nukleazy, przez co przedłużają i potencjalizują efekt farmakologiczny [16,17].

### Farmakodynamika mipomersenu

Mipomersen jest antysensownym oligonukleotydem, inhibitorem syntezy apolipoproteiny B100, która jest istotną składową lipoprotein VLDL i LDL. Wiąże się z sekwencją kodującą apoB na nici mRNA, co poprzez działanie endorybonukleazy H powoduje degradację mRNA apoB [1,18].

W przebiegu hipercholesterolemii rodzinnej klirens wątrobowy lipoprotein LDL jest znacznie zmniejszony. Mipomersen wpływając bezpośrednio na zredukowanie syntezy apoB, przyczynia się do zmniejszenia stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości, niezależnie od receptora LDL [19].

W 2012 r. opublikowano wyniki wieloosrodkowych, randomizowanych badań klinicznych III fazy z podwójnie ślełą próbą, w których wzięło udział 58 pacjentów z ciężką hipercholesterolemią. Z badania wykluczono pacjentów, którzy: byli poddani aferezie LDL; tych, którzy przeszli poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe w trakcie 24-tygodniowej obserwacji; z zastoinową niewydolnością serca; cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II; nadciśnieniem tętniczym; wtórną predyspozycją do hiperlipidemii; z poważnymi chorobami nerek lub wątroby w wywiadzie. Przez 26 tygodni pacjenci otrzymywa-

li 200 mg mipomersenu podskórnie lub placebo na podstawie intensywnej terapii farmakologicznej obniżającej poziom cholesterolu, stosowanej wcześniej przez tych pacjentów. Wybrani pacjenci mieli co najmniej 18 lat, a stężenie cholesterolu frakcji LDL lipoprotein wynosiło minimum 300 mg/dl (7,8 mmol/l) lub przynajmniej 200 mg/dl (5,1 mmol/l), jeśli byli to pacjenci z chorobą wieńcową w wywiadzie. Pacjenci ci mieli także stałą masę ciała i przestrzegali diety niskotłuszczowej w trakcie badania. Średnie obniżenie stężenia LDL-C w porównaniu do początkowych wartości wynosiło 35,9% w grupie badawczej i 12,5% w grupie kontrolnej ( $p < 0.001$ ). Dodatkowymi korzyściami mipomersenu było obniżenie stężenia apoB o 36%, całkowitego cholesterolu o 28%, nie-HDL cholesterolu o 34%, lipoproteiny (a) o 33%, triglicerydów o 9% i VLDL-cholesterolu o 10%.

W grupie kontrolnej większość tych parametrów uległa niekorzystnej zmianie i stężenie wszystkich z nich, oprócz lipoproteiny (a), której stężenie obniżyło się o 1,5%, wzrosło. Całkowity cholesterol o 11%, nie-HDL cholesterol o 14%, triglicerydy aż o 27%, a VLDL-cholesterol o 25% [20].

W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, którego wyniki opublikowano w 2012 r. na łamach *European Heart Journal*, 26-tygodniowe podskórne stosowanie mipomersenu w dawce 200 mg raz w tygodniu skutkowało obniżeniem stężenia cholesterolu LDL o 47% i apoB o 46% w porównaniu z placebo. Terapia tym lekiem wykazała się również skutecznością w zmniejszeniu stężenia całkowitego chole-

**W badaniu klinicznym wykazano, że terapia mipomersenem zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu o 37%.**

sterolu o 37%, nie-HDL cholesterolu o 46%, triglicerydów o 28%, VLDL-cholesterolu i lipoproteiny (a) o 27%, nie wpływając przy tym na stężenie cholesterolu HDL. W grupie kontrolnej stężenie triglicerydów wzrosło o 6%, VLDL-cholesterolu o 5%, pozostałe parametry obniżyły się nieznacznie – całkowity cholesterol, LDL-cholesterol i nie-HDL cholesterol o 2%, a apoB o 4% [21].

W grudniu 2016 r. grupa badaczy ze Stanów Zjednoczonych Ameryki opublikowała wyniki interesującego badania, w którym dostrzeżono inny kontekst zahamowania syntezy apoB100 niż poprawa stanu gospodarki lipidowej. Na podstawie badań, przeprowadzonych *in vitro* z użyciem hodowli komórek raka wątrobowokomórkowego pozbawionych aktywności genu *APOB* techniką knock-out'u genowego, stwierdzono, że apolipoproteina B jest potrzebna w rozwoju zakażenia wirusem WZW typu C i generowaniu w pełni zakaźnych wirionów. Rola apoB nie jest w pełni jasna. Obecność apolipoproteiny B nie jest bowiem konieczna w procesie wniknięcia wirionów do komórki ani ich replikacji. W dalszej części badania, z użyciem innej hodowli komórkowej stwierdzono, że zastosowanie mipomersenu wywołuje analogiczny efekt hamowania procesu rozwoju zakażenia wirusem WZW typu C. Jest to interesujące spostrzeżenie, ale niewątpliwie wymaga dalszych badań, również *in vivo* [22].

## Farmakokinetyka i dawkowanie mipomersenu

Mipomersen jest lekiem, który w praktyce klinicznej, ze względu na swoją oligonukle-

otydową budowę, podawany jest wyłącznie drogą parenteralną, w iniekcji podskórnej. Zalecaną dawką jest 200 mg, stosowane raz w tygodniu, lub 160 mg dla pacjentów o masie ciała niższej niż 50 kg [23].

Lek jest dostępny w postaci ampułkostrzykawki, która zawiera 200 mg mipomersenu sodu w postaci roztworu wodnego o pH 7,5-8,5, bez dodatkowych konserwantów [2,15]. Po podaniu podskórnym mipomersen jest szybko absorbowany, niezależnie od dawki. Jest w ponad 90% wiązany przez białka osocza [1]. Biodostępność tego leku wynosi między 54 a 78% po jednorazowym wstrzyknięciu 50-400 mg substancji czynnej [24]. Mipomersen dostaje się do komórek dzięki interakcjom z białkami błony komórkowej i endocytozie [25]. Osiąga największe stężenie we krwi po upływie 3-4 godzin [26], a okres półtrwania wynosi 30+/-11 dni [1,25].

W związku z jego obszerną dystrybucją tkankową pochłaniany jest przez większość tkanek, a jedynym narządem, do którego lek nie przenika jest mózg [25]. Narządami, w których mipomersen osiąga wysokie stężenie, są wątroba, nerki, szpik kostny, tkanka tłuszczowa i węzły chłonne.

Mipomersen jest powoli rozkładany do pojedynczych nukleotydów, w procesie katalizowanym przez endonukleazy do mniejszych oligonukleotydów, a później przez egzonukleazy do jeszcze krótszych cząsteczek. Nukleazy te ulegają ekspresji w większości tkanek organizmu, dlatego też potencjalna niewydolność wątroby nie będzie wpływać na całkowity klirens mipomerse-

**Mipomersen jest lekiem, który w praktyce klinicznej, ze względu na oligonukleotydową budowę, podawany jest wyłącznie drogą parenteralną.**

nu. Lek ten ostatecznie usuwany jest z organizmu wraz z moczem [15]. Układ enzymatyczny cytochromu P450 nie uczestniczy w metabolizmie mipomersenu [1].

## **Bezpieczeństwo stosowania mipomersenu**

Najczęstszym działaniem niepożądanym mipomersenu były odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zaczerwienienie, świąd i ból. Dotyczyły one 89% pacjentów. Często, bo aż w 50% przypadków, występowały również objawy grypopodobne – osłabienie, gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, bóle mięśniowe i stawowe. Na nudności skarżyło się 11% badanych. W grupie kontrolnej wspomniane wyżej działania niepożądane też były odnotowane, lecz w mniejszym stopniu. Odczyny skórne były widoczne i odczuwane u 35% badanych, na objawy grypopodobne skarżyło się 27% osób, a nudności odczuwało 9% pacjentów [1].

Obawy w stosunku do stosowania mipomersenu dotyczyły stłuszczenia wątroby i wiązały się z tłumieniem produkcji VLDL. W badaniach przeprowadzonych przez Martje Visser i współpracowników, których wyniki opublikowano w 2010 r., 21 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zostało poddanych ocenie zawartości triglicerydów w wątrobie za pomocą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego. Pacjenci, u których stłuszczenie wątroby wynosiło na początku badania ponad 5% zostali z niego wyeliminowani. Stłuszczenie oceniano na początku badania, kiedy to średni jego poziom wynosił 1,2% i ponownie w 4. i 15. tygodniu. Średni poziom triglicerydów w wątrobie wzrósł o 0,8% w 15. tygodniu, podczas gdy w gru-

pie kontrolnej z placebo zmniejszył się o 0,1%. U jednego pacjenta poziom ten wzrósł z początkowych 0,6% do 5,7% w 15. tygodniu, ale po ponownej ocenie w 35. tygodniu zmniejszył się do 2,5% [18].

Podwyższona aktywność wątrobowych transaminaz jest częstym zjawiskiem, które towarzyszy terapii mipomersenem i może być związana z rozwojem stłuszczenia wątroby. W 2012 r. opublikowano wyniki badania, w którym uczestniczyło 33 nietolerujących statyn pacjentów. Większość należała do grupy z hipercholesterolemią rodzinną. 81% z nich wykazało wzrost ALT ponad górną granicę normy, w porównaniu z 25% badanych otrzymujących placebo. 33% pacjentów miało znacznie wyższy niż 3-krotny wzrost poziomu ALT ponad górną granicę normy. U wszystkich pacjentów z aktywnością wątrobowych transaminaz we krwi ponad 2-krotną górną granicę normy wykonano protonową spektroskopię rezonansu magnetycznego wątroby. Stłuszczenie wątroby wykryto u 12 z 14 pacjentów leczonych mipomersenem. Średnia zawartość wewnątrzwątrobowych triglicerydów wynosiła 24,4% [21].

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą przeprowadzonym przez McGowana i współpracowników wzięto pod uwagę wpływ działania mipomersenu na zdarzenia sercowo-naczyniowe. W badaniu tym uczestniczyło 58 pacjentów z ciężką hipercholesterolemią. Zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym ostry zespół wieńcowy, dusznicę bolesną, niewydolność serca, chorobę wieńcową i dodatkowe skurcze nadkomorowe stwierdzono wśród 13 pacjentów w trakcie badania.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym ostry zespół wieńcowy, dusznicę bolesną,



niewydolność serca, chorobę wieńcową i dodatkowe skurcze nadkomorowe, stwierdzono u 12 osób z grupy badawczej i u 1 osoby z grupy kontrolnej [1].

## Podsumowanie

Mipomersen to substancja czynna o niewątpliwie bardzo interesującym molekularnym mechanizmie działania. Jest bowiem pierwszym lekiem hipolipemizującym o strukturze kwasu nukleinowego, dopuszczonym do rutynowej praktyki klinicznej, który bezpośrednio oddziałuje na proces ekspresji konkretnego genu i hamuje biosyntezę białka. Dotychczasowe dane o skuteczności mipomersenu, oceniane na podstawie badań laboratoryjnych, są pomyślne, natomiast informacje na temat bezpieczeństwa leku nakazują dodatkowy krytycyzm i ostrożność.

Ostatnie lata to okres dynamicznego rozwoju leczenia farmakologicznego dyslipidemii. Poza mipomersenem w rutynowej praktyce klinicznej pojawiły się również inhibitory konwertazy proproteinu subtylizyna/keksyna typu 9 (alirokumab, ewolokumab) oraz inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (lomitapid). Pod względem struktury chemicznej najnowszych leków wpływających na gospodarkę lipidową obserwujemy zatem dużą różnorodność. Lomitapid jest bowiem substancją drobnocząsteczkową, zaś pozostałe substancje są lekami makrocząsteczkowymi (inhibitory PCSK9 to przeciwciała monoklonalne, natomiast mipomersen jest kwasem nukleinowym). Inne leki, o nowych mechanizmach działania, są w trakcie badań naukowych na różnym etapie zaawansowania [27]. © P

## Słowniczek

**Oligonukleotydy** – jednoniciowa cząsteczka kwasu nukleinowego, obejmująca najczęściej kilkanaście lub kilkadziesiąt nukleotydów.

**Oligonukleotydy antysensowny** – oligonukleotydy komplementarny do sekwencji DNA lub RNA określonego genu; oddziałuje z odpowiednim kwasem nukleinowym i powoduje zahamowanie ekspresji właściwego sobie genu.

**Nukleazy** – enzymy należące do klasy hydrolaz, które katalizują hydrolizę wiązań fosfodiesterowych w cząsteczkach kwasów nukleinowych.

### Piśmiennictwo:

1. Wong E, Goldberg T. Mipomersen (Kynamro): a novel anti-sense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *P&T* 2014; 39(2): 119-122.
2. Strona internetowa Agencji ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Informacja o zaakceptowaniu do użytku klinicznego preparatu Kynamro® (mipomersen) do użytku klinicznego. W: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337195.htm>, dostęp: 4 marca 2017 r.
3. European Medicines Agency. Assessment report: Kynamro®. EMA/305826/2013. W: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002429/WC500144511.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002429/WC500144511.pdf), dostęp: 4 marca 2017 r.
4. Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Farmakoterapia skojarzona w heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii. *Folia Cardiologica* 2016; 11(5): 401-408.
5. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GL. Familial hypercholesterolemia. Review of diagnosis, screening and treatment. *Can Fam Physician* 2016; 62: 32-37.
6. Jakubiak G. Inhibitory PCSK9 – nowy kierunek farmakoterapii dyslipidemii. *Lek w Polsce* 2016; 26(3-4): 70-76.
7. Szewczuk-Karpisz K. Dogmat biologii molekularnej. Przegląd antybiotyków działających na poszczególne elementy maszynarii translacyjnej. *Nauki Przyrodnicze* 2013; 1(1): 12-21.
8. Lundin KE, Gissberg O, Smith CI. Oligonucleotide therapies: the past and the present. *Hum Gene Ther* 2015; 26(8): 475-485.
9. Jakubiak GK. Lomitapid – właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne. *Gabinet Prywatny* 2016; 23(5-6): 50-56.
10. Farrokhi E, Shayesteh F, Asadi Mobarakeh S et al. Molecular characterization of Iranian patients with possible familial hypercholesterolemia. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26(3): 244-248.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.  
Oddano do publikacji: 07.03.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:  
Grzegorz K. Jakubiak  
grzegorz.k.jakubiak@gmail.com

Rozwiązanie testu wiedzy  
1. b) 2. c) 3. d) 4. a) 5. c) 6. c)  
7. d) 8. d) 9. d) 10. a) 11. b) 12. c)