

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y PARA AQUELLOS QUE NO RESPONDEN A LAS ESTATINAS. LOS INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA PCSK9

Primis invent En 1974 los doctores Joseph L Goldstein y Michael S Brown publicaron el descubrimiento de los receptores de la LDL en la revista *Journal of Biological Chemistry* (1974;249:5153-6162). El hallazgo fue hecho en fibroblastos provenientes de pacientes con hipercolesterolemia familiar. La LDL era unida a las células en menos de diez minutos, pasada a un lisosoma y en sesenta minutos la parte proteica (ApoB) era digerida y el colesterol producido actuaba como segundo mensajero para inhibir la HMGCoA reductasa. Este trabajo fue el fundamento para otorgarles el Premio Nobel de Medicina en 1985. El artículo comentado fue aceptado por un árbitro de la revista antes mencionada, pero el otro árbitro escribió lo siguiente: "es mi opinión que la publicación de este artículo con observaciones incompletas no será útil a la ciencia médica, ni generará a la larga la obtención de algún crédito a sus autores" (traducción del Editor). Lo referido es fundamento de los hallazgos que comentaremos acerca de la proteína PCSK9.

Un paso importante en el metabolismo normal del colesterol contenido en las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es su captura en el hígado uniéndose a receptores de LDL (R-LDL) ubicados en la superficie de los hepatocitos. Una vez unida la LDL con el receptor en los huecos recubiertos de clatrina del hepatocito, este complejo es internalizado en la célula incorporándole a un lisosoma y en esa "microburbuja" intracelular el receptor puede separarse, quedar intacto y reciclarse integrándose a la membrana de donde salió o alternativamente ser destruido por una proteasa. Una parte del colesterol de esa LDL es transformado en sales biliares para su excreción por la bilis. Los receptores así reciclados son capaces de capturar más LDL extrayéndola de la sangre. Por otra parte, la cantidad de LDL capturada por los receptores puede ser interferida por una proteína que está próxima a dicho receptor, denominada PCSK9. Como ya mencionamos, se trata de una proteasa que se encarga de degradar los receptores de LDL y en consecuencia, más partículas de LDL quedarán en sangre porque no hay suficientes receptores para internalizarlas, con el consiguiente efecto aterogénico de esta lipoproteína. Si la proteasa PCSK9 no se expresa, se preservan los receptores de LDL, lo cual tiene efecto hipolipemiente, porque una mayor cantidad de receptores será reciclada. De este hecho ha surgido el interés en inactivar esta proteína con el propósito de reducir los niveles de LDL en sangre. La proteína PCSK9 ha sido llamada también

FH3, HCH OLA 3, y PC9; no obstante, el nombre de mayor popularidad es PCSK9 que significa en inglés *protein convertase subtilisin/hexin type 9*. La elaboración de un anticuerpo que se una a esta proteína y la inactive sería de utilidad en los pacientes con colesterol peligrosamente elevado, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar. La hipercolesterolemia familiar y la PCSK9 Los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HCF) tienen una concentración muy elevada de LDL en sangre y sufren enfermedad coronaria precoz e infartos a temprana edad. Estos pacientes padecen de una mutación del receptor de LDL (con menor afinidad por esta partícula) o de la apolipoproteína B100 (ApoB100), que sirve de identificador en el receptor de LDL para su unión en el hepatocito o en otras células. Adicionalmente, estos pacientes tienen hiperactividad de un gen involucrado en la síntesis de la proteasa PCSK9. Como prueba adicional de lo afirmado, en 20 % de los afroamericanos se ha encontrado este gen expresado en forma hipoactiva y en consecuencia este subgrupo tiene una concentración más baja de LDL y riesgo 88 % menor de padecer enfermedad coronaria ¹ en comparación con individuos normales. La PCSK9 es sintetizada en el aparato de Golgi, en el hígado y el intestino. ²

Es importante destacar que la PCSK9 es liberada por el hepatocito y en la zona externa de esta célula se une al receptor de LDL y es capturada en un liposoma (endosoma) internalizado. Los receptores no destruidos por la PCSK9 se desprenden de la LDL y son reciclados, retornando a la membrana celular. El colesterol de la LDL puede seguir la vía de la síntesis de sales biliares excretada por la bilis, como mencionamos anteriormente. Formas de desactivar la PCSK9 En cuanto a la utilidad terapéutica del conocimiento acumulado acerca de la PCSK9, se ha sintetizado un anticuerpo contra esta proteasa que desactiva la unión entre el receptor de LDL y esta proteasa que lo destruye. ³ También ha sido preparado un oligonucleótido (antisense) que interfiere con el ARN que codifica la síntesis de la PCSK9. Ambos tratamientos disminuyen la LDL y aumentan los receptores de LDL en roedores y en monos; lo que también ha sido logrado en estos animales con la infusión de anticuerpos humanizados ⁴ contra la PCSK9, con una reducción impresionante de la LDL en 80%. Adicionalmente, este tratamiento es potenciado por la adición de una estatina. Con relación a esto último, es importante mencionar que los pacientes con hipercolesterolemia familiar que no responden bien a las estatinas cuentan con esta esperanza terapéutica de tipo genética (antisense) por un lado, y la de tipo inmunológico (anticuerpos) por el otro. En estudios de Fase III, en pacientes con hipercolesterolemia familiar, tratados con anticuerpos antiPCSK9 o con el oligonucleótido antisense de ARN, por vía

subcutánea, durante 3-4 meses, se observó una reducción significativa de la LDL plasmática.⁵ Cabe destacar que la combinación de una estatina con fenofibrato en pacientes con diabetes tipo 2, reduce la concentración de PCSK9 y la VLDL.^{6,7} Por otra parte, en pacientes con hipertrigliceridemia, el nivel de estos lípidos se correlaciona positivamente con los niveles de PCSK9; queda por determinar, si este fenómeno forma parte de la patogenia de aterosclerosis. En conclusión, la proteasa PCSK9, destructora de receptores de LDL se ha convertido en un blanco terapéutico de agentes desarrollados concienzudamente a partir de ciencia básica asociada con la investigación clínica; todo ello en continuidad con el descubrimiento de los receptores de LDL que hace treinta y ocho años a los médicos Joseph L Goldstein y Michael S Brown los hizo merecedores del Premio Nobel de Medicina.

Referencias

1. Lambert G. Unravelling the functional significance of PCSK9. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:304-309.
2. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9. *Atherosclerosis* 2009;203:1-7.
3. Duff CJ, Scott MJ, Kirby IT, Hutchinson SE, et al. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the LDL receptor. *Biochem J* 2009;419:577-584.
4. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D et al. Neutralizing antibodies reduces serum cholesterol in mice and primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9820-9825.
5. McKenney JM, Pharm D, Koren MJ et al. Safety and efficacy of antibody to PCSK9, SAR 236553/RFGN 727 in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344-2353.
6. Chan DC, Hamilton SJ, Rye KA et al. Fenofibrate concomitantly decreases serum PCSK9 and VLDL particle concentrations in statin-treated type 2 diabetic patients. *Diab Obes Metabol* 2012;12:752-756.
7. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2009;55:1637-1645.

E.R.V.