

El bucle de detección hepática regula la secreción de PCSK9 en respuesta a anticuerpos inhibidores

Hepatic sensing loop regulates PCSK9 secretion in response to inhibitory antibodies

Dr. Fernando D. Brites¹

¹Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El trabajo publicado por Oleaga y col.¹ tiene como objetivo principal evaluar las posibles causas del aumento de los niveles plasmáticos de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), que suele observarse luego del tratamiento con sus inhibidores (iPCSK9), anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a ella y la bloquean en la circulación.

Los autores estudiaron dos cohortes tratadas con iPCSK9, que fueron seguidas durante 21 días o 18 meses para evaluar los efectos a corto y a largo plazo sobre los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de PCSK9, respectivamente. También, emplearon modelos murinos con el objetivo de analizar los efectos de los iPCSK9 a corto plazo, tanto en ratones *wild type* como *knock-out* para el receptor de las LDL (RLDL), y evaluar el impacto sobre la depuración de la PCSK9 y dilucidar los efectos a nivel hepático, nuevamente en ratones *wild type* y *knock-out*, para el RLDL. Por último, los investigadores efectuaron ensayos *in vitro* para estudiar los efectos sobre la síntesis y la secreción de la PCSK9.

En los estudios llevados a cabo en pacientes, los autores observaron aumentos considerables y sostenidos de los niveles plasmáticos de PCSK9 que, luego de un tiempo determinado, se estabilizaron. También, pudieron reproducir este aumento rápido en un modelo murino, pero solo en presencia del

RLDL. Los estudios de *turnover in vivo* y los de pulso y caza *in vitro* identificaron dos mecanismos que parecen contribuir al aumento rápido de los niveles plasmáticos de PCSK9 en respuesta a los iPCSK9: en primer lugar, el retraso en la eliminación de la PCSK9 unida al anticuerpo y, en segundo lugar, el aumento postraduccional en la secreción de PCSK9, relacionado con la regulación del bucle de detección hepática.

COMENTARIO

La PCSK9 es una proteína que cumple un papel clave en la regulación del RLDL, induciendo su degradación y, consecuentemente, manteniendo elevados los niveles plasmáticos de las LDL. Más de una década después de su descubrimiento, la industria farmacéutica creó anticuerpos monoclonales que bloquean la PCSK9 en plasma (iPCSK9), impiden la formación del complejo RLDL-PCSK9 y aumentan considerablemente la cantidad de RLDL en la superficie de las células hepáticas. Como resultado de estos procesos, se logra una reducción del 50% al 60% de los niveles plasmáticos de LDLc en los pacientes con hipercolesterolemia, tanto hereditaria como adquirida. Cabe destacar que estos anticuerpos monoclonales, a su vez, causan un aumento de aproximadamente 10 veces de los niveles circulantes de PCSK9.

El estudio de los mecanismos regulatorios de la síntesis, la secreción y el metabolismo de la PCSK9 cobra mayor relevancia a la luz del beneficio demostrado en grandes ensayos clínicos con

Correspondencia:
Dr. Fernando Brites. e-mail: fdbrites@hotmail.com

el uso de los iPCSK9. El estudio FOURIER, en pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica tratados con evolucumab,² y el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con alirocumab, son ejemplos de ello.³ Ambos trabajos mostraron reducciones importantes de los niveles plasmáticos de LDLc y, lo que es más importante aún, luego de 2 a 3 años de seguimiento se observó la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares.

Tal como lo destacan Goonewardena y Rosenson en el comentario editorial publicado en *Journal of the American Colllege of Cardiology* (JACC),⁴ a pesar de los hallazgos recientes, la regulación de la PCSK9 aún continúa siendo un “enigma”. El estudio de Oleaga y col.¹ representa un avance importante en el conocimiento, ya que muestra claramente que el aumento de los niveles plasmáticos de PCSK9 en pacientes tratados con sus inhibidores se debería a la combinación de dos mecanismos: por un lado, los autores confirmaron la hipótesis que, al formar un complejo con un anticuerpo monoclonal específico, la PSCK9 ve incrementado su tiempo de vida media, lo cual es lógico por sufrir una disminución significativa de su catabolismo. Por otro lado, este trabajo también demuestra que la elevación de la secreción de la PSCK9 está controlada por el bucle de detección hepática, un mecanismo no esperado. Sin embargo, independientemente de los mecanismos subyacentes, aún no se conocen las consecuencias exactas del aumento sostenido de la concentración de PCSK9 luego del tratamiento. También, se ha sugerido que la valoración de la magnitud de dicho incremento podría resultar de utilidad tanto para identificar a pacientes “hiporrespondedores” o

que no responden a los iPCSK9, para controlar la adhesión al tratamiento. No obstante, considerando los análisis de rentabilidad y la dificultad de la armonización de ciertos estudios, como podría ser la determinación de los niveles de PCSK9 en los laboratorios de análisis clínicos, este parece un objetivo muy distante de alcanzar.

Parafraseando al Prof. Dr. Valentín Fuster, editor en jefe de JACC, cabe mencionar que, si bien el trabajo de Oleaga y col.¹ esclarece ciertos aspectos importantes de la interrelación existente entre el RLDL, la PCSK9 y los iPCSK9, aún queda mucho por investigar para lograr una comprensión más amplia del papel fisiológico, las alteraciones y el control de la PSCK9.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oleaga C, Shapiro MD, Hay J, et al. Hepatic sensing loop regulates PCSK9 secretion in response to inhibitory antibodies. *J Am Coll Cardiol* 78:1437-1449, 2021.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376(18):1713-1722, 2017.
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379(22):2097-2107, 2018.
4. Goonewardena S, Rosenson R. The enigma of PCSK9 regulation. Leveraging therapeutics towards mechanistic understanding. *J Am Coll Cardiol* 78(14):1450-1452, 2021.