

## POSIBLE CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDÍACA



¿Se imaginan que una *única inyección* pudiera normalizar las concentraciones de colesterol y triacilglicéridos (apocopado triglicéridos) durante el resto de la vida?

En un primer experimento de *edición génica* realizado en simios se ha conseguido la *desactivación* de dos genes vinculados con un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca. Los humanos también tenemos estos genes lo que plantea a futuro una estrategia terapéutica impresionante: la curación (no solo el control) de la enfermedad cardíaca.

No obstante, transcurrirán bastantes años antes de que se puedan trasladar a los humanos estos experimentos realizados en monos. No se conoce si el tratamiento *resolutivo* será efectivo a largo plazo, ni sus potenciales riesgos.

Los resultados se hicieron públicos el 27 de junio de 2020 en el simposio (virtual) de la [Society for Stem Cell Research](#) en el que tomaron parte alrededor de 3.700 científicos de todo el mundo. Cuando se ultima la redacción de este texto (13 de julio de 2020), el trabajo todavía no se ha sometido a la revisión por pares ([peer-review](#)), exigencia previa para su publicación en revistas científicas.

Los investigadores bloquearon dos genes: PCSK9, que ayuda a regular las concentraciones plasmáticas de colesterol; y ANGPTL3 (angiopoetin-like-3), parte de un complejo génico cuya expresión regula las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

La localización citogenética del gen ANGPTL3 es 1p31.3, significando que se halla en el brazo corto, p, del cromosoma 1 en posición 31.3.

La localización citogenética del gen PCSK9 es 1p32.3, indicando que se ubica en el brazo corto, p, del cromosoma 1 en posición 32.3.

Es muy interesante observar la vecindad de los genes ANGPTL3 y PCSK9 en el cromosoma 1.

Tanto [Regeneron](#) como [Ionis Pharmaceuticals](#) han informado que los fármacos diseñados específicamente para remedar estas mutaciones han logrado el efecto esperado (protección frente a la enfermedad cardíaca) durante los estudios en roedores (ratones).

El gen PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin Kexine type 9*) contiene las instrucciones para la síntesis de una proteína que regula la concentración de [colesterol](#) <sup>(1)</sup> en plasma. Esta proteína determina la densidad de receptores de LDL (LDL-R) en la membrana de las células. Las moléculas de LDL circulan en sangre actuando como *transportadoras* de colesterol (LDL-colesterol). Los hepatocitos son especialmente abundantes en LDL-R, dado que el hígado es el órgano más importante para extraer el exceso de colesterol en sangre normalizando su concentración plasmática.

El gen ANGPTL3 codifica la síntesis de una proteína de un conjunto de ellas involucradas en la angiogénesis. Esta proteína se sintetiza principalmente en el hígado. Tiene una función dual: el extremo N-terminal está involucrado en el metabolismo de los lípidos, mientras el extremo C-terminal es fundamental para la angiogénesis. Las mutaciones de este gen dan lugar a *hipo-β-lipoproteinemia tipo 2*.

En el año 2017 se publicó un estudio en *The New England Journal of Medicine* sobre la eficacia de un oligonucleótido anti-sentido del ARN mensajero del gen Angptl3 que frenaba la progresión de la aterosclerosis y disminuía los niveles de lipoproteínas aterogénicas <sup>(2)</sup>.

Ambos genes (ANGPTL3 y PCSK9) están activos en los hepatocitos, donde se sintetizan mayoritariamente tanto el [colesterol](#) como los triglicéridos. Las personas que portan mutaciones que *desactivan* la función de ambos genes no contraen enfermedades cardíacas.

¿Cómo surgió esta estrategia terapéutica?

En el año 1994 *Anna Feurer* (ha autorizado que su filiación se haga pública), a la sazón 40 años, se sometida a una analítica rutinaria para determinar su colesterol-HDL y colesterol-LDL. Tanto Anna Feurer como algunos de sus familiares tenían concentraciones *excepcionalmente bajas* de colesterol-LDL; otros [familiares] tenían valores normales para su grupo de edad; y el resto tenían cifras intermedias. El estudio fue dirigido por Gustav Schonfeld, de la [universidad de Washington](#), en St. Louis, estado de Washington. Durante años Schonfeld intentó hallar el gen responsable de la anomalía pero fracasó. Falleció en el año 2011.

Gustav Schonfeld envió en el año 2009 muestras de ADN de Anna Feurer a [Sekar Kathiresan](#), cardiólogo del [Massachusetts General Hospital](#), quien descubrió que portaba mutaciones en los dos alelos (condición de homocigótica) del gen ANGPTL3.

Tres de sus nueve hermanos carecían, como ella, de una copia funcional del gen (homocigóticos para el gen ANGPTL3 mutado); otros tres hermanos eran heterocigóticos (un alelo mutado, otro funcional) y tenían valores bajos pero no tan extremos como los homocigotos. Los tres hermanos restantes no habían heredado la mutación (sus dos alelos eran funcionales) y sus valores de colesterol-LDL eran *normales* para su grupo de edad.

La cuestión era la siguiente: ¿la mutación que *silencia la expresión* del gen ANGPTL3 reduce el riesgo de enfermedad coronaria?

[Nathan O. Stilziel](#), cardiólogo de la universidad de Washington, en St. Louis, examinó por arteriografía las arterias coronarias de Anna Feurer y sus hermanos, homocigóticos y heterocigóticos del gen mutado. Todos carecían de placas de aterosclerosis en sus arterias. Así se describe en un trabajo del *Journal of the American College of Cardiology* <sup>(3)</sup>.

La mutación del gen ANGPTL3 parece proteger incluso cuando existen factores predisponentes a la enfermedad cardíaca, tales como hábito tabáquico o diabetes tipo 2, dos condiciones presentes en uno de los hermanos (de Anna Feurer] homocigótico para el gen mutado.

Otra línea de investigación surgió de un estudio en un grupo ortodoxo ([Old Order Amish](#)), en Lancaster, Pasadena, Pensilvania, Estados Unidos. En este estudio las personas que habían heredado *un solo* alelo funcional del gen ApoC3, relacionado con la síntesis de triglicéridos, tenían una concentración muy baja de triglicéridos que les protegía frente al desarrollo de enfermedad cardíaca. El objetivo siguiente era hallar personas con los dos alelos mutados (homocigóticas) al objeto de evaluar si la *anulación funcional* de las dos copias del gen no se asociaba con problemas de salud.

La primera búsqueda en bases de datos en todo el mundo (más de 200.000 personas) fracasó. A continuación modificaron la estrategia de indagación, centrándose en los participantes en un estudio de enfermedad cardíaca en Paquistán, donde los matrimonios entre primos son muy frecuentes y las mutaciones se transmiten con mayor facilidad. La estrategia dio resultado, hallando más de 100 paquistaníes homocigóticos para la mutación del gen ApoC3. Estas personas, con muy bajas concentraciones de triglicéridos, no sufrían problemas de salud.

El gen ApoC3 codifica un componente proteico de lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo VLDL (Very Low Density Lipoprotein), HDL (High Density Lipoprotein) y quilomicrones.

Las mutaciones del gen ApoC3 se asocian con bajas concentraciones plasmáticas de triglicéridos con la consiguiente reducción del riesgo de cardiopatía isquémica e hiper- $\alpha$ -lipoproteinemia. El estudio se publicó en la revista Nature <sup>(4)</sup>. Con una celeridad sorprendente diversas empresas farmacéuticas han comenzado a ensayar fármacos experimentales que remedan una pérdida funcional de la proteína codificada por el gen ApoC3.

La localización citogenética del gen ApoC3 es 11q23.3 (brazo largo, q, del cromosoma 11, en posición 23.3).

Las personas con elevadas concentraciones de triglicéridos y colesterol-LDL en sangre tienen mayor propensión a infartos cardíacos y accidentes cerebrovasculares (ictus), que en conjunto suponen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados.

En la actualidad se comercializan varios inhibidores de PCSK9 (Arilcumab y Evolocumab), que reducen de modo muy importante las concentraciones de colesterol-LDL en plasma <sup>(5, 6)</sup>. Representan un progreso notable, pero son costosos y se han de administrar por inyección cada varias semanas.

La investigación actual de *edición génica* ha sido dirigida por Sekar Kathiresan, de laboratorios [Verve Therapeutics](#). La terapia consta de dos *piezas*: un *editor de genes* y una pequeña guía de ARN que dirige al editor a una secuencia específica de 23 *letras* (nucleótidos) de ADN; ¡23 *letras* entre los 32.500 millones de *letras* que constituyen el genoma humano distribuido en 23 cromosomas duplicados!

El ARN está empaquetado en liposomas a fin de evitar su casi inmediata degradación enzimática en sangre. Estas esferas lipídicas llegan al hígado, vía portal. Una vez en su destino, cambia una única letra de la secuencia por otra, a la manera de un lápiz que borrase una letra y escribiese otra en su lugar.

El sistema de *edición génica* no solo funcionó en los 13 simios en que se experimentó, sino en *todas* las células hepáticas de cada animal. Tras la *edición de genes*, los niveles de LDL-colesterol se redujeron un 59% en dos semanas. La adición del gen ANGPTL3 mutado condujo a una disminución de los triglicéridos en plasma de un 64%.

Uno de los riesgos de la edición de genes es que el proceso puede dar lugar a una modificación imprevista; otro es cuánto durará el efecto sobre los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma. Todos desean suponer que la mejora será definitiva, pero tal vez sea aventurar demasiado.

Este proyecto no hubiera sido posible sin el sistema [Crispr](#) de *edición génica* desarrollado por el grupo de trabajo de [Jennifer Doudna](#), bioquímica de la [universidad de California](#) en Berkeley.

Esta estrategia terapéutica puede ser muy valiosa, dado que la mitad aproximadamente de los primeros ataques cardíacos terminan en muerte súbita.

Sekar Kathiresan comenzó su proyecto en el Massachusetts General Hospital y en el [Broad Institute](#). El grupo de trabajo descifró una colección de genes que aumentaban el riesgo de sufrir un ataque cardíaco a una edad relativamente joven; así como ocho genes que, cuando mutan, disminuyen ese riesgo.

La edición de genes se ha usado hasta ahora de modo puntual en enfermedades raras, por ejemplo, [drepanocitosis](#) <sup>[7]</sup>. Ahora podría aplicarse a un escenario clínico que afecta a decenas de millones de personas en todo el mundo.

Investigaciones previas habían editado genes en roedores, pero la experimentación en primates es un enorme salto cualitativo. Verve Therapeutics usó la tecnología desarrollada por [Beam Therapeutics](#).

Si no hay contratiempos que den al traste con el proyecto, dentro de algunos años se podría tratar a personas que han sufrido un ataque cardíaco, pero que no logran reducir las cifras de colesterol-LDL en plasma en las que el riesgo de un segundo ataque cardíaco es especialmente elevado. En estos pacientes, el beneficio del tratamiento superaría el riesgo.

La enfermedad cardíaca es consecuencia de varias décadas de acumulación de colesterol-LDL en las paredes arteriales. Por esta razón es atractiva la idea de silenciar cuando se es joven determinados genes predisponentes a la enfermedad ulterior. No olvidemos la frase del fisiólogo alemán [Paul Erlich](#) según la cual *el límite de la vida es el de los vasos sanguíneos*.

Bibliografía:

- 1.- López-Tricas, J.M. Biosíntesis de colesterol. [https://04cd27b4-a-20a29852-s-sites.googlegroups.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/bioquimica/biosintesis-del-colesterol/BIOS%C3%8DNTESISDELCOLESTEROL.pdf?attachauth=ANoY7cryIT8vf70VO5mA1SxkA-ARJO7Kn2SsbYxIw0EPIe4Mjty2PiShENggjZaVsEPMK-XPZFKsj5Rd10JWLdQ9AxXxMXbJ99m2LTVqVmQI\\_KTijrrjMh1czJRP46](https://04cd27b4-a-20a29852-s-sites.googlegroups.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/bioquimica/biosintesis-del-colesterol/BIOS%C3%8DNTESISDELCOLESTEROL.pdf?attachauth=ANoY7cryIT8vf70VO5mA1SxkA-ARJO7Kn2SsbYxIw0EPIe4Mjty2PiShENggjZaVsEPMK-XPZFKsj5Rd10JWLdQ9AxXxMXbJ99m2LTVqVmQI_KTijrrjMh1czJRP46)



oLdquhRAWBj2Gy6vRPbV0mZ9wEQZoZxQjAJtba-  
2y\_16KHA94\_6cldtStk-  
McYP1bXOxW4MLKPKSbuyirvgGob617JPw3L3N1mQynAB13LC8i3IBN  
88F70fttA8fvC7rflKYoq8pYogdt2fzMFk7xb6h956V\_7eCPT\_Pkx1bBSom  
vh1g7zzdfjv8%3D&attredirects=0 In : www.info-farmacia.com Consult:  
July 2020.

- 2.- Graham M.J., *et al.* Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N. Engl. J. Med.* 2017; **377**: 222-32.
- 3.- Stitzel N. O. ANGPTL3 Deficiency and Protection against Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; **69**(16): 2054-2063.
- 4.- Salcheen D., *et al.* Human Knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity. *Nature* 2017; **544**: 235-239.
- 5.- López-Tricas, J.M., Álvarez-de-Toledo-Bayarte, A. PCSK9 Inhibitors: A new era in the management of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2018; **20**(5): 235-236.
- 6.- López-Tricas, J.M., Álvarez-de-Toledo-Bayarte, A. Evolocumab and Arilcumab (PCSK9 inhibitors) preliminary results. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2016; **18**(3):147-148.
- 7.- López-Tricas, J.M. Terapia génica para la anemia de células falciformes. [https://04cd27b4-a-20a29852-s-sites.googlegroups.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/anemia-falciforme-p/Anemia%20de%20c%C3%A9lulas%20falciformes%2C%20terapia%20g%C3%A9nica.pdf?attachauth=ANoY7cr4F1PzQhO-Xp5hEjnBJkeydHumly71Lbbdw-cuMDnsj-gxatLreKC59QSgrcAUqsJQd1WwLuXeuavzGN3B0Nqal\\_MaHKi-nkXm6UuxNP7XUBOz-J-o-y-J5kLB\\_Yq2Noxf9XAjXzQxcVgAI9sQrxG0EAuqDwiGUPEeBrgGtGr6se5jdw8WBx2rvshpW3fUcVGgrLCRW3GG0xg5b4A6cOhGPIAuEVcOLmzc1t55wtNfEy6nYeVSEqIhIXGNDbCo5l7pNrzBU0iM2mVIsVrJ7ymiAfcH8sQLzwCComYUn9SmO6WX6UgGiFPh\\_PtxGbXd56jt0oBOqTlBx-NvZv8KCA0A-drmBfSo4e7Ez-jdOxF56yAbbw%3D&attredirects=0](https://04cd27b4-a-20a29852-s-sites.googlegroups.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/anemia-falciforme-p/Anemia%20de%20c%C3%A9lulas%20falciformes%2C%20terapia%20g%C3%A9nica.pdf?attachauth=ANoY7cr4F1PzQhO-Xp5hEjnBJkeydHumly71Lbbdw-cuMDnsj-gxatLreKC59QSgrcAUqsJQd1WwLuXeuavzGN3B0Nqal_MaHKi-nkXm6UuxNP7XUBOz-J-o-y-J5kLB_Yq2Noxf9XAjXzQxcVgAI9sQrxG0EAuqDwiGUPEeBrgGtGr6se5jdw8WBx2rvshpW3fUcVGgrLCRW3GG0xg5b4A6cOhGPIAuEVcOLmzc1t55wtNfEy6nYeVSEqIhIXGNDbCo5l7pNrzBU0iM2mVIsVrJ7ymiAfcH8sQLzwCComYUn9SmO6WX6UgGiFPh_PtxGbXd56jt0oBOqTlBx-NvZv8KCA0A-drmBfSo4e7Ez-jdOxF56yAbbw%3D&attredirects=0). In: www.info-farmacia.com. Consult: July 2020.

Zaragoza, a 13 de julio de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Zaragoza