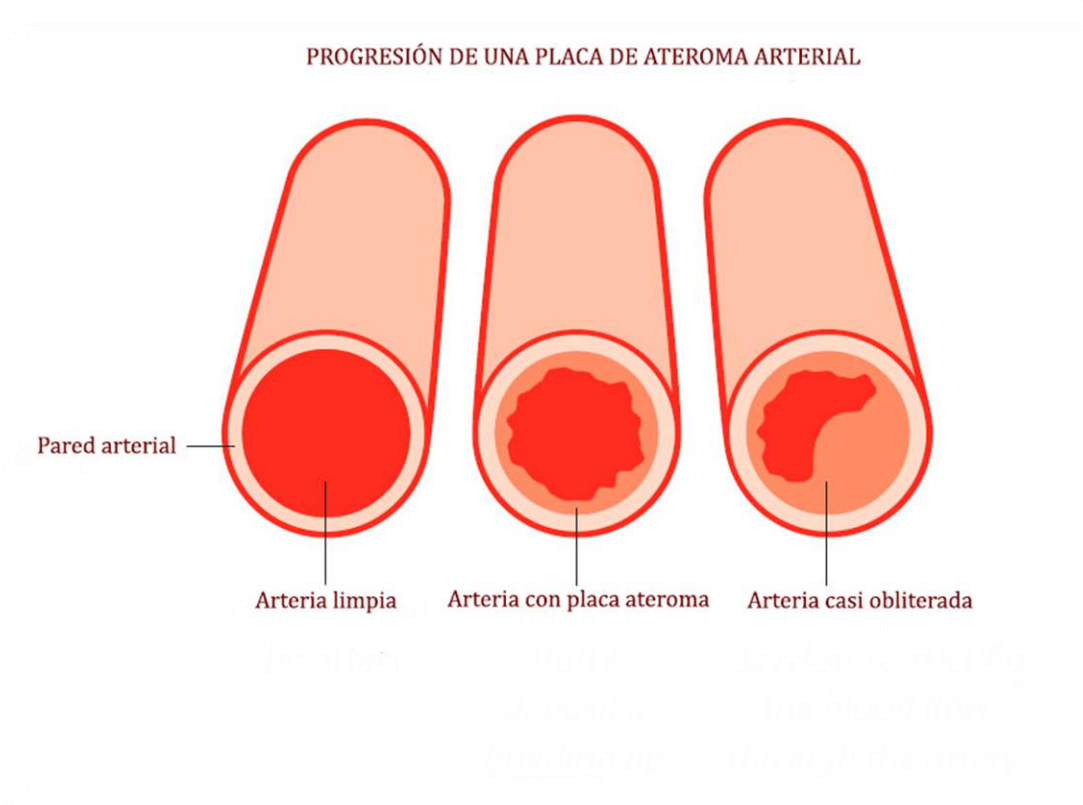


¿NUEVA CLASE DE FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD CARDÍACA?



Un conjunto de recientes publicaciones dan cuenta del descubrimiento de dos raras, por infrecuentes, mutaciones genéticas que hacen que sus portadores tengan unas concentraciones plasmáticas de *triacilglicéridos* (apocopado triglicéridos) anormalmente bajas, incluso inferiores a los valores considerados hoy día como normales. Los portadores de esta mutación genética parecen, a criterio de las más recientes investigaciones, invulnerables a la enfermedad cardíaca, aun cuando tengan factores predisponentes a las cardiopatías.

Se han abierto líneas de investigación dirigidas a la búsqueda de fármacos que remedien el efecto de estas mutaciones.

En la actualidad (mayo 2017) los estudios con potenciales medicamentos de esta clase se hallan en los estadios iniciales de investigación clínica. El optimismo se enraíza en la extrapolación de las sólidas evidencias disponibles.

Todo surgió, como tantas veces, por causalidad. En el año 1994, *Anna Feurer*, a la sazón 40 años, se sometió a un hemograma rutinario. Los resultados sorprendieron porque los niveles de triglicéridos eran increíblemente bajos. Está bien consolidada la relación entre *trigliceridemia* elevada y riesgo aumentado de enfermedad cardíaca. Tras

explicarle a la paciente que el hallazgo casual podría ser de inmensa utilidad general para la salud pública, aceptó someterse, junto al resto de su familia, a exámenes más exhaustivos realizados por *Gustav Schonfeld* en la universidad de *Washington, St. Louis* quien trató de hallar el gen responsable, falleciendo en 2011 sin haberlo conseguido.



La historia personal de *Gustav Schonfeld* merece unas breves líneas. Era un niño de 10 años cuando toda su familia fue enviada en un vagón de ganado al campo de exterminio de *Auschwitz-Birkenau*, en la Polonia ocupada por los nazis durante la Segunda Guerra Mundial. Consiguió sobrevivir gracias a su padre, también prisionero, y un comandante nazi. Éste último desobedeció las órdenes de quemar el campo, con los prisioneros que todavía permanecían allí, ante la inminencia de la llegada de las tropas soviéticas durante la primavera de 1945.

En el año 2009 *Gustav Schonfeld* envió muestras genéticas de *Anna Feurer* a su colega *Sekar Kathiresan*, cardiólogo en el Hospital General de *Massachusetts*, quien descubrió que era portadora, en condición de *homocigosis*, de una mutación (ANGPTL3), un gen involucrado en el metabolismo de los triglicéridos. El gen ANGPTL3, acrónimo de ANGIOpoietin Like 3, se sitúa en el brazo corto del cromosoma 1.

De los nueve hermanos de *Ana Feurer*, tres eran homocigóticos para esta mutación, siendo sus niveles de triglicéridos extraordinariamente bajos; otros tres eran heterocigóticos, y sus triglicéridos plasmáticos no eran tan bajos como el de los hermanos con los dos alelos mutados. Los tres hermanos restantes no eran portadores de la mutación, y sus niveles de triglicéridos se hallaban en el rango de normalidad.

El gen ANGPTL3 codifica una proteína perteneciente a una familia proteica involucrada en los procesos de angiogénesis (de ahí su denominación *angiopoietin-like-3*). Esta proteína se expresa de modo preferente en el hígado. El fragmento N-terminal de la proteína es importante para el metabolismo lípido, mientras el extremo C-terminal

está asociado con la angiogénesis. No todas las mutaciones de este gen son «beneficiosas», como la que porta *Anna Feurer* y otros miembros de su familia. Una mutación diferente da lugar a *hipo-β-lipoproteinemia tipo 2*. Los afectados de *hipo-β-lipoproteinemia tipo 2* son incapaces de absorber y transportar las grasas. Sus niveles de colesterol en plasma son elevados. La sintomatología es variable, siendo relativamente común la esteatosis que puede progresar hasta cirrosis hepática. Estas personas muestran así mismo incapacidad para la absorción de las vitaminas liposolubles de la dieta. La menor absorción de grasas de los alimentos da lugar a esteatorrea. Además esta patología compromete el desarrollo en la infancia.

La principal cuestión planteada con la mutación que anula la expresión del gen ANGPTL3 (la mutación de *Anna Feurer* y algunos miembros de su familia) es la siguiente: ¿la pérdida de función de este gen reduce el riesgo de enfermedad coronaria?

Anna Feurer y sus tres hermanos homocigotos para la mutación del gen ANGPTL3 aceptaron someterse a arteriografías. En todos ellos las arterias carecían de placas de ateroma. La comunicación de estos hallazgos [se ha publicado](#) en la revista de la *American College of Cardiology*.

Uno de los hermanos (gemelos) de *Anna Feurer* era fumador, tenía elevada presión arterial e incluso diabetes tipo 2, tres factores que incrementaban el riesgo de enfermedad cardíaca. Sin embargo sus arterias se mantenían impolutas de placas de ateroma.

El equipo de investigación dirigido por [Nathan O. Stitzel](#) buscó personas portadoras de esta infrecuente mutación. La prevalencia del gen mutado era de 1 cada 309 personas. También estableció que la presencia de esta mutación (en *heterocigosis*) reducía 1/3 el riesgo de ataque cardíaco.

Una segunda línea de evidencia acerca de la disminución del riesgo cardiovascular asociado a determinadas mutaciones surgió de un estudio llevado a cabo en miembros de la secta [Old Order Amish](#), en *Lancaster, Pasadena* (Estados Unidos).

Aproximadamente el 5% de los miembros de esta secta tenían las arterias sin placas de ateroma y sus niveles de triglicéridos eran bajos. Las personas de este grupo han heredado un alelo mutado de otro gen distinto al ANGPTL3, relacionado también con la

biosíntesis de triglicéridos, denominado ApoC3. [Localización citogenética: brazo largo del cromosoma 11]. Se planificó una investigación de campo para hallar personas homocigóticas para una determinada mutación («beneficiosa») del gen ApoC3. Se quiere saber si la condición de homocigóticos para el gen mutado ApoC3 es compatible con la vida y da lugar a concentraciones extremadamente bajas de triglicéridos plasmáticos. Se realizó una investigación genética recopilando datos de más de 200.000 personas en todo el mundo. Este estudio epidemiológico fracasó. Se abordó el problema desde un enfoque distinto: la búsqueda se centró en los participantes de un ensayo clínico sobre enfermedad cardíaca realizado en Paquistán, un país donde las bodas entre primos hermanos son relativamente comunes, y la prevalencia y pervivencia de mutaciones es más elevada que en otros lugares. Esta estrategia dio resultado, hallándose más de 100 personas homocigóticas para un tipo de mutación del gen ApoC3 que protegía frente al riesgo de cardiopatías. Todas estas personas gozaban de buena salud y tenían bajos niveles de triglicéridos. Estos hallazgos se publicaron en la revista *Nature*.

Las compañías farmacéuticas se han dado prisa, habiendo iniciado ya los primeros estudios preclínicos de moléculas que remedan la ausencia de función del gen ApoC3. Para lograr esta acción se intenta anular la actividad de la proteína codificada por este gen.

Por otra parte, [*Regeneron Pharmaceuticals*](#) e [*Ionis Pharmaceuticals*](#), están estudiando moléculas basadas en las mutaciones del gen hallado en la familia *Feurer*, en una información [publicada en la revista *The New England Journal of Medicine*](#).

Ambas compañías han hecho públicos los resultados preliminares de estos potenciales fármacos («oligonucleótidos antisentido»). Con toda la prudencia exigible, ambos *oligonucleótidos* han mostrado un efecto protector frente a la enfermedad cardíaca, cuando se han ensayado en animales de experimentación. Queda mucho por saber acerca de este novedoso enfoque terapéutico, sobre todo si estas acciones tendrán su trasunto en una reducción a largo plazo de la prevalencia de cardiopatías.

Tal vez lo más curioso es cómo se ha abierto esta línea de investigación, consistente en descubrir una alteración genética en unas pocas personas, y buscar a continuación la estrategia farmacológica para aprovechar y aplicar estos hallazgos en terapéutica.

Zaragoza, 29 de mayo de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza