

A PCSK9 e sua relevância clínica com os novos alvos terapêuticos contra a dislipidemia

PCSK9 and its clinical importance with the new therapeutic targets against dyslipidemia

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira^{1,2}, Francisco Antônio Helfenstein Fonseca², Cristóvão Luis Pitangueira Mangueira¹

RESUMO

Este é um progresso sensível; desde a descoberta das estatinas, não havia novas maneiras de diminuir, de maneira significativa, o colesterol e a fração LDL. Também está claro que essa redução, pelas estatinas, tem relação com futuras lesões cardiovasculares, sendo útil na profilaxia primária e secundária destas. Os autores apresentaram estudos sobre pesquisas para promover a queda do colesterol sanguíneo por meio de anticorpos que inibem a pró-proteína PCSK9, bem como agentes que atuam realizando a interferência no RNA. Duas vantagens se afiguram imediatamente: para pacientes que têm a miopatia relacionada às estatinas e por ser droga injetável a cada 15 dias, o que pode colaborar para maior adesão ao tratamento.

Descritores: Dislipidemias; Lipoproteínas; LDL-colesterol

ABSTRACT

This is a remarkable progress; since the finding of statins, there was no new way of reducing, significantly, cholesterol and LDL fraction. It is also clear that this decrease, by statins, is related to future cardiovascular lesions, being useful in its primary and secondary prophylaxis. The authors presented studies on research to promote the falling of blood cholesterol by means of antibodies, which inhibit the pro-protein PCSK9, as well as agents that act performing the RNA interference. We had two advantages immediately: for patients with myopathy associated with statins, and the fact of being injected every 15 days, that may contribute to better treatment adherence.

Keywords: Dyslipidemias; Lipoproteins; Cholesterol, LDL

INTRODUÇÃO

A pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9, também conhecida como PCSK9, é uma enzima que, nos seres humanos, é codificada pelo gene PCSK9⁽¹⁾ com

ortólogos encontrados em praticamente todas as espécies. Esse gene codifica uma pró-proteína convertase pertencente à subfamília proteinase K da família subtilase secretora. A proteína codificada é sintetizada como um zimogênio solúvel, que sofre processamento autocatalítico intramolecular no retículo endoplasmático. Essa proteína tem um papel fundamental na regulação da homeostase do colesterol. A PCSK9 liga-se ao fator de crescimento epidérmico de repetição do domínio A (EGF-A), do receptor de lipoproteína de baixa densidade (R-LDL), induzindo a degradação desse receptor. Esses níveis reduzidos de R-LDL resultam em diminuição do metabolismo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol – LDL-c), o que poderia levar a hipercolesterolemia^(2,3).

RELEVÂNCIA CLÍNICA

A inibição da função da PCSK9 é explorada como um meio para tentar reduzir os níveis de colesterol. Pesquisas avanam no estudo de anticorpos contra essa enzima, buscando sua inibição. Vale ressaltar que a utilização das estatinas encontra-se bem sedimentada na prática clínica e que elas atuam interferindo na produção de colesterol, ao inibirem a enzima HMG-CoA redutase⁽⁴⁾ e estimularem a produção de receptores de LDL, enquanto esses anticorpos permitem que mais receptores de LDL estejam disponíveis⁽⁵⁾.

Atualmente, estão sendo testados quatro diferentes alvos terapêuticos contra a PCSK9, sendo que o Ac anti-PCSK9 – REGN727/SAR236553 (*Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi*) aparece com maior número de dados disponíveis⁽⁶⁾.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Carlos Eduardo dos Santos Ferreira – Avenida Albert Einstein, 627/701 – 4º andar – Bloco D – Laboratório Clínico – Morumbi – CEP: 06551-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2151-2430 – E-mail: carlosesf@einstein.br

Data de submissão: 6/4/2012 – Data de aceite: 8/12/2012

Conflitos de interesse: não há.

O mais recente estudo de fase 2 foi publicado *on-line* em 31 de outubro de 2012, no *New England Journal of Medicine*, tendo sido conduzido por uma equipe liderada pelo Dr. Eli Roth. O projeto envolveu 92 pacientes, com níveis de LDL ≥ 100 mg/dL depois de receberem atorvastatina 10mg por, pelo menos, 7 semanas. Eles foram randomizados com 8 semanas de tratamento, na razão 1:1:1 – recebendo atorvastatina 80mg por dia+REGN727/SAR236553; 10mg de atorvastatina por dia+REGN727/SAR236553 e atorvastatina 80mg por dia+placebo. A droga REGN727/SAR236553 foi administrada uma vez a cada 2 semanas por via subcutânea. Como critérios de exclusão, destacam-se: *diabetes mellitus* tipo 1, *diabetes mellitus* tipo 2 descompensado (hemoglobina glicada $>8,5\%$) ou em uso de insulina, triglicerídeos >350 mg/dL ou ocorrência de eventos cardiovasculares nos 6 meses que antecederam o estudo. Os resultados mostrados sobre o anticorpo monoclonal anti-PCSK9 REGN727/SAR236553 mostram reduções importantes nos níveis de LDL, em ambas as associações (10 e 80mg de atorvastatina) em pacientes com dislipidemia primária (Tabela 1). Já para o grupo placebo, a redução foi de apenas 2,7%. Como nos estudos anteriores com a mesma terapia, houve também uma redução de cerca de um terço dos níveis de lipoproteína-a – Lp (a) nos pacientes que receberam o anticorpo⁽⁷⁾.

Já está em andamento a Fase 3 do estudo, designado *Odyssey*, com esse anticorpo, desde julho deste ano. Serão incluídos 22.000 pacientes no total, distribuídos por 2.000 centros espalhados pelo mundo (Estados Unidos, Europa, Canadá, Austrália, Ásia e América do Sul – incluindo o Brasil) e será conduzido pelo Professor Doutor Henry Ginsberg, da *Columbia University Medical Center*, em Nova Iorque.

Outra forma de se obter a inibição da ação da PCSK9 seria com a utilização de alvos terapêuticos que atuam realizando a interferência no RNA, o RNA *interference* (RNAi)⁽⁸⁾. O RNAi é um grande avanço na medicina, representando um maior entendimento de

como os genes são ligados e desligados nas células, e proporcionando uma abordagem totalmente nova para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos. Sua descoberta foi anunciada como “um grande avanço científico que acontece uma vez a cada década ou mais” e representa uma das fronteiras mais promissoras, tendo sido condecorada com o prêmio Nobel de Fisiologia em 2006^(9,10). A *Alnylam Pharmaceuticals* mostrou recentemente, em ensaios clínicos iniciais (Fase 1), os resultados positivos da nova droga ALN-PCS, que age dessa maneira, realizando também de forma eficaz a inibição dessa proproteína.

Em breve, novos estudos serão publicados, possibilitando uma melhor avaliação desses promissores alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(3):928-33.
- Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1454-9.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular Biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Science*. 2006;32(2):71-7.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganjian D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diament J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho T, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2007;88 Suppl 1:2-19. Article in Portuguese.
- Lopez D. Inhibition of PCSK9 as a novel strategy for the treatment of hypercholesterolemia. *Drug News Perspect*. 2008;21(6):323-30.
- Steinberg D and Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(24):9546-7.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. *New Eng J Med*. 2012 Oct 31. Epub ahead of print.
- Wu CY, Tang ZH, Jiang L, Li XF, Jiang ZS, Liu LS. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway. *Mol Cell Biochem*. 2012;359(1-2):347-58.
- Fire A, Xu S, Montgomery M, Kostas S, Driver S, Mello C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
- Bertil D. Advanced Information: RNA interference. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006 [Internet]. [cited 2012 Oct 14]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/advanced.htm

Tabela 1. Reduções de LDL-colesterol em pacientes com dislipidemia primária

Grupos	Redução de LDL a partir do basal (%)	Valor de p (versus atorvastatina 80mg + placebo)
Atorvastatina 80mg + anticorpo	73,2	<0,001
Atorvastatina 10mg + anticorpo	66,2	<0,001
Atorvastatina 80mg + placebo	17,3	—