

De Volta ao Básico: PCSK9 como um Novo Alvo para o Receptor LDL

Back to Basics: PCSK9 as a New Target for the LDL Receptor

Pablo Corral

Lipid Section, Internal Medicine Institute, Mar del Plata, Argentina

Introdução

Quarenta anos após a descoberta de Goldstein e Brown do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR)¹ e 25 anos após a introdução das estatinas², um marco do gerenciamento da aterosclerose, os olhos da comunidade científica se voltam novamente para o LDLR, por meio do mecanismo de ação da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9)³.

A avaliação do polimorfismo genético com resultados inesperados em grandes estudos trouxe novamente à vida a hipótese sobre o importante papel do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) no metabolismo da lipoproteína⁴; o debate aparentemente eterno sobre a contribuição de triglicérides (TG) e seus remanescentes para o fenômeno da aterosclerose⁵. Tais avanços levaram à nova priorização do gerenciamento do LDL como o objetivo central e primário em relação à prevenção da principal causa da morbidade e mortalidade no ocidente, a aterosclerose.

Mais uma vez, retornamos à descoberta que levou Goldstein e Brown ao Prêmio Nobel em 1985, o LDLR¹; agora buscando evitar sua degradação pelo do conhecimento e compreensão do mecanismo de ação da PCSK9.

Bases bioquímicas e moleculares

A PCSK9, também chamada de convertase 1 regulada por apoptose neuronal (NARC-1), é uma proteína serina, caracterizada por uma estrutura de três domínios e um trio catalítico; ela é o novo membro da família de convertase das pró-proteínas³.

O gene PCSK9 está localizado no cromossomo 1p32.3 e apresenta 22-kb de comprimento, englobando 12 exons codificando 692 aminoácidos da glicoproteína. Esta convertase é altamente expressa no fígado, intestino e rins⁶.

A PCSK9 é sintetizada como um zimogênio solúvel 74 kDa (proPCSK9) que após um processo auto-catalítico dentro do retículo endoplasmático, libera o pró-peptídeo (14kDa)-N terminal, resultando em uma enzima 60-kDa. Este processo

Palavras-chave

PCSK9 Proteína humana; Polimorfismo genético; Tendências; Aterosclerose.

Correspondência: Pablo Corral •

Rawson 1006, Playa Grande. Código Postal 7600, Mar Del Plata, Buenos Aires

E-mail: drpablocorral@gmail.com

Artigo recebido em 26/04/13; revisado em 05/08/13; aceito em 05/08/13.

DOI: 10.5935/abc.20130248

automático de clivagem é necessário para a sua ativação e liberação do retículo endoplasmático³.

O processo auto-catalítico permite a progressão por meio do caminho de secreção e assim, interage diretamente com o LDLR. É importante mencionar que a atividade catalítica não parece ser exigida para a degradação de LDLR, mas somente para a ativação da secreção de PCSK9⁶.

Esta protease serina lida o fator dominante de crescimento epidérmico A (EGF-A) no LDLR, no qual PCSK9 e LDLR são internalizados pelo hepatócito para que sejam finalmente degradados dentro do lisossomo (Figura 1)⁶.

Passado, presente e futuro da PCSK9

Há dez anos a Abifadel e cols. relatou 3 famílias na França com hipercolesterolemia familiar relacionada à funcionalidade e expressão elevadas de PCSK9, sem alteração no receptor de LDL ou estrutura apo B⁷.

Em 2005, dois anos mais tarde, Cohen e cols. por meio do programa/estudo Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC) descreveram a perda da função de PCSK9 em indivíduos afro-americanos e caucasianos. No passado, eles relataram uma prevalência de 2,6% no déficit da função, concomitantemente, com níveis séricos reduzidos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade LDL-C (28% inferior) e eventos CV, tais como infarto do miocárdio, necessidade de cirurgia para bypass cardíaco e mortes coronárias (88%). O último, por sua vez, exibiu uma diminuição na expressão de PCSK9 de 3,2%, com redução média de LDL-C de 15% vs. grupos de controle e redução de 47% nos eventos cardiovasculares exigindo cirurgia cardíaca, bem como a mortalidade relacionada a esta causa. De forma interessante, no estudo ARIC, 50% dos pacientes apresentavam hipertensão, 30% eram fumante e 20% apresentavam diabetes⁸.

A inevitável comparação entre a redução do risco observada entre os indivíduos com um déficit da expressão/função de PCSK9 e os indivíduos avaliados com estatinas por 5 anos (diminuição similar do LDL-C entre os dois grupos com risco reduzido marcado nos pacientes com a alteração genética) levou ao desenvolvimento de diferentes estratégias para silenciar a protease serina e, assim, elevar os níveis de LDLR no fígado, com uma consequente diminuição dos níveis circulantes de LDL-C.

A intervenção precoce pode magnificar a eficácia clínica da terapia redutora do colesterol, por meio da atenuação do desenvolvimento e progressão da aterosclerose.

Os grupos terapêuticos primariamente envolvidos nesta estratégia seriam aqueles com hipercolesterolemia familiar, intolerância à estatina e, talvez, pacientes com um risco cardiovascular muito elevado com falha para atingir os alvos

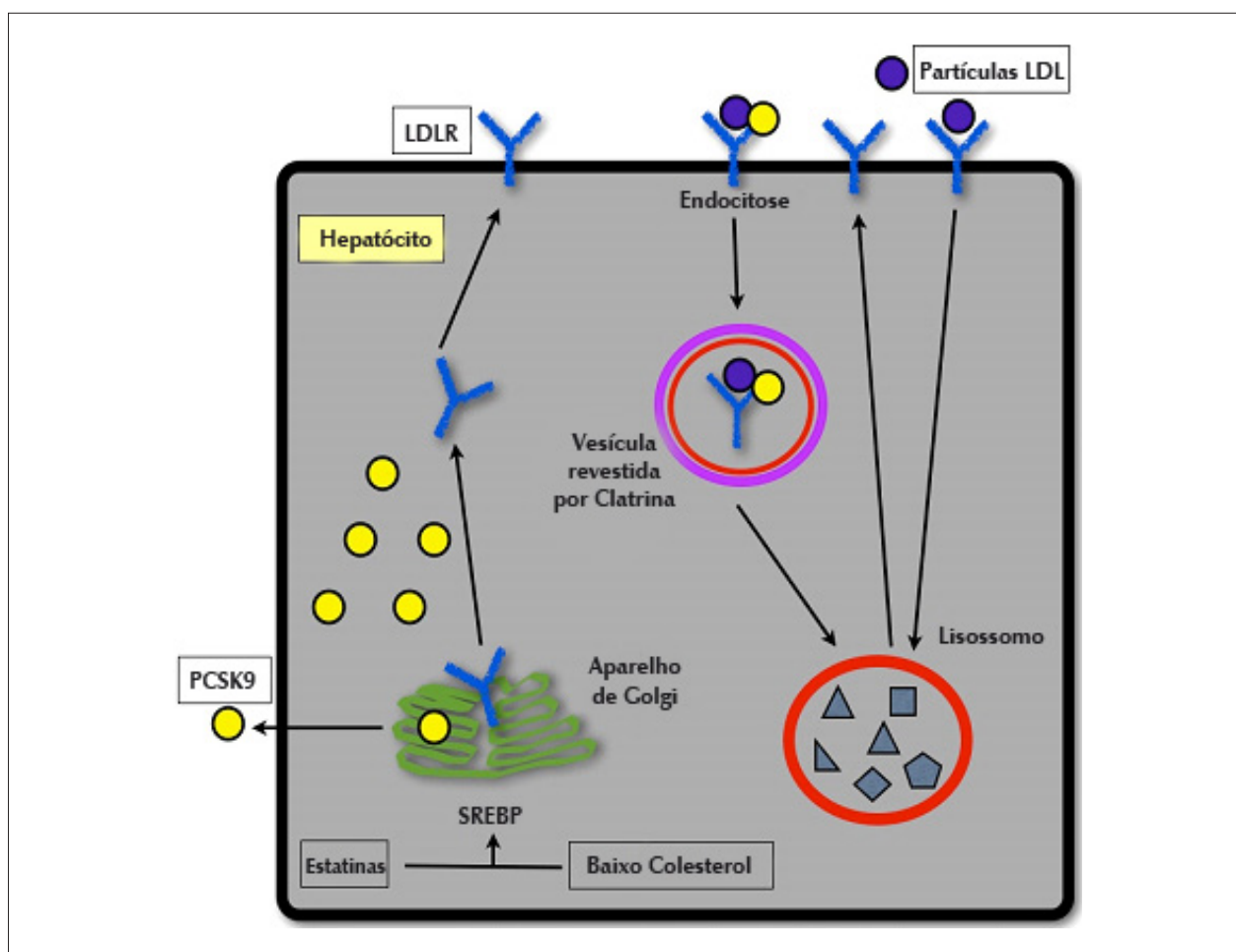


Figura 1 - PCSK9 regula a rotação de LDLR por meio da degradação intracelular elevada.

por meio do armamentário farmacológico existente.

Também é necessário determinar se a PCSK9 afeta somente os níveis de LDL-C, ou se também pode exercer uma ação direta sobre a vasculatura e outras estruturas. Sua interação/ação recíproca com a proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP) e com o efluxo de colesterol mediado por HDL-C ainda tem de ser determinada.

Apesar de um mecanismo de ação indubitavelmente interessante, diversas questões permanecem: a segurança da combinação da PCSK9 com estatinas, a resposta imune do anticorpo de PCSK9 após um tratamento prolongado, o valor real dos efeitos pleitrópicos que a estatina exibe e, finalmente, as potenciais interações com outras enzimas e proteases.

Estratégias terapêuticas e a PCSK9

Considerando o que foi anteriormente descrito, diversas linhas de pesquisa estão focando atualmente no desenvolvimento de moduladores/inibidores da PCSK9, em um esforço para reduzir o LDL-C mediado por um aumento no número de LDLRs hepáticos.

Diferentes estratégias farmacológicas estão em diferentes etapas de desenvolvimento; da fase 3 a etapas pré-clínicas

(Tabela 1)⁹.

Atualmente na fase 3, os anticorpos monoclonais definem a direção para esta estratégia terapêutica, com resultados demonstrados com relação à segurança e eficácia; da mesma forma os peptídeos, inibidores de pequenas moléculas e tentativas de silenciar os genes são algumas das diferenças estratégias e condutas sendo seguidas atualmente⁹.

Os potenciais resultados das diferentes estratégias farmacológicas, juntamente com a hipótese atrativa sobre o potencial efeito sinérgico quando administrada com estatinas, torna a modulação da PCSK9 a terapia futura mais promissora para evitar e prevenir o processo da aterosclerose em indivíduos com LDLR funcional.

Discussão

A descoberta da PCSK9 há dez anos, juntamente com os recentes resultados de estudos sobre intervenção e polimorfismo genético acerca de diferentes frações de lipoproteínas, abrem um futuro campo terapêutico promissor. Os efeitos adversos de altas doses de estatinas e afirmação lógica e racional da necessidade de alternativas

Tabela 1 - PCSK9, terapias em desenvolvimento

Alvo/Mecanismos de Ação	Medicamento/Agente	Fase
Anticorpos Monoclonais	SAR236553/REGN727	3
Anticorpos Monoclonais	AMG-145	2
Anticorpos Monoclonais	RN3169A/RG7652	2
Anticorpos Monoclonais	MPSK3169A/RG7652	2
Anticorpos Monoclonais	LGT209	2
Oligonucleotídeo siRNA	ALN-PCS02	1
Oligonucleotídeo antisense	TBD	Pré-clínico
Proteína de fusão utilizando Alectin	BMS-962476	Pré-clínico
Mimético de pequeno peptídeo	SX-PCSK9	Pré-clínico
Modulador pequeno de PCSKP	TBD	Pré-clínico

no gerenciamento desta fração de lipoproteína para valores < 70 ou 50 mg/dL LDL-C¹⁰, geram a necessidade de alternativas no gerenciamento desta fração de lipoproteína, central para o processo aterosclerótico.

Resultados inesperados e falhas em diversos estudos clínicos com diferentes moléculas (ezetimibe, niacina, fibratos, ômega 3, inibidores de proteínas de transferência do colesterol esterificado -iCETP-) de forma oposta à clara demonstração dos efeitos benéficos das estatinas em diferentes cenários e populações, destacou a importância de não somente diminuir os níveis de LDL-C, mas também o mecanismo pelo qual o processo ocorre.

Não podemos ignorar a atual controvérsia sobre a função que o HDL-C desempenha no processo da aterosclerose; os resultados claros dos estudos de populações com forte evidência epidemiológica são contrastados com as recentes análises genéticas do polimorfismo e regressão de Mendelian, juntamente com as falhas recentes dos estudos de intervenção. Pendente dos resultados de diferentes estudos (IMPROVE IT com ezetimibe e DEFINE com anacetrapibe), a função atual do HDL-C (fator marcador versus fator de risco) redefine o foco sobre o LDL-C, bem como aos mecanismos ao redor de sua modulação.

As estatinas comprovaram ser compostos insuperáveis em seu efeito preventivo e terapêutico sobre as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Contudo, 60% a 70% dos pacientes com eventos cardiovasculares clínicos mantiveram, persistentemente, altos níveis de LDL-C, mesmo após atingir as doses máximas recomendadas. Isto leva claramente à necessidade de novas condutas em relação à redução do risco residual de eventos cardiovasculares. Relatos recentes e revisões sistemáticas dos efeitos das estatinas sobre os perfis glicêmicos e novos casos de diabetes associado à dimensão renal, bem como a importância de outros efeitos adversos, tais como a miopatia induzida por estatina, acrescentam mais razões para buscar terapias adicionais visando combater à aterosclerose.

O cenário descrito acima aumenta, direta e indiretamente, a importância e enfatiza a PCSK9, sua evidência genética e epidemiológica e o potencial efeito terapêutico neste campo.

A determinação de um subgrupo de pessoas com uma mutação da codificação genética da PCSK9, baixos níveis de LDL-C desde uma idade precoce e risco cardiovascular extremamente baixo sugere não somente a possibilidade de uma nova estratégia terapêutica, mas também a necessidade de gerenciar e manter o LDL-C em níveis consistentemente baixos e a partir de uma idade precoce. Esta última talvez seja a maior base a partir das estratégias atuais de prevenção, aplicável hoje desde as décadas de 40, 50 e 60.

Em conclusão, podemos dizer que estamos encarando uma nova classe terapêutica em potencial, com um mecanismo de ação no qual o receptor de LDL está localizado no centro do processo, 40 anos após sua descoberta, atingindo um marco na história da aterosclerose que deve se tornar um ponto crucial no prognóstico e terapia desta doença, atualmente posicionada como uma indubitável prioridade da saúde pública.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Corral P.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8.
2. Endo A. The discovery and development of HMG Co-A reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1569-82.
3. Artenstein AW, Opal SM. Proprotein convertases in health and disease. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2507-18.
4. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012;6736:1-9. Erratum in: *Lancet.* 2012;380(9841):564.
5. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20):2292-333.
6. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S172-7.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
9. Marais DA, Blom DJ, Petrides F, Gouëffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(6):511-7.
10. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2142-6.