



EDITORIAL

La PCSK9 sigue dando sorpresas

PCSK9 continúe sorprendiéndenos

Miguel Pocoví



CrossMark

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, España

De todos los resultados que el Proyecto Genoma Humano y los estudios adicionales han generado, el descubrimiento de la *proprotein convertase subtilisin/kexin* tipo 9 (PCSK9) es con toda seguridad uno de los que ha tenido el impacto más rápido en la salud humana. Podemos afirmar que PCSK9 es un «ejemplo emblemático» de la medicina traslacional de la era genómica.

En 1999 se identificó mediante análisis de ligamiento genético el tercer locus mayor asociado con hipercolesterolemia autosómica dominante en el cromosoma 1p34.1-p32¹, y 4 años más tarde se encontró en este locus al gen causal de la misma, el PCSK9². Al poco tiempo de descubrirse, este gen nos dio la primera sorpresa que fue el descubrimiento de su otra cara, como las del dios Jano, es decir, la asociación con una hipocolesterolemia de las variantes del gen que cursaban con pérdida de función de la proteína y el hecho de que solo las mutaciones de ganancia de función se asociaban con hipercolesterolemia³.

La proteína PCSK9 es secretada al plasma y se une al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en el primer dominio (EGF-A) del homólogo al precursor del factor de crecimiento epidérmico (EGF)⁴. Aunque el dominio C-terminal de PCSK9 no es necesario para la unión al rLDL, es fundamental para la degradación del receptor⁵. El mecanismo completo mediante el cual PCSK9 se une al rLDL y lo dirige a la degradación no se conoce con precisión. Otra de las sorpresas de esta proteína fue el hecho de que al ser una proteasa de serina se creía que su acción proteolítica

era la que regulaba a la baja del número de receptores, sin embargo, PCSK9 no actúa como una proteasa que hidroliza al rLDL. El complejo rLDL-PCSK9 es internalizado en la célula vía endocitosis mediada con clatrina y dirigido a los lisosomas a través de un mecanismo que no requiere ubiquitinación, ni la ruta de degradación del proteosoma⁶.

Es un hecho bien conocido que el tratamiento con estatinas inhibe la síntesis de colesterol intracelular y consecuentemente la célula responde de forma simultánea aumentando la expresión del gen LDLR descendiendo la concentración plasmática de colesterol LDL. Sorprendentemente, se observó que las estatinas regulaban al alza la expresión de PCSK9, produciendo un aumento de la concentración plasmática de su proteína y esta peculiaridad de la PCSK9 de nuevo nos explicaba el hecho de que cuando se aumentan las dosis de estatinas no se consigue alcanzar una reducción proporcional de colesterol LDL (solo un 6% por cada duplicación de la dosis), consecuencia del aumento dependiente de la dosis de la expresión de PCSK9 inducida por las estatinas y la consiguiente degradación de rLDL mediada por PCSK9.

Otra peculiaridad de esta proteína es el hecho de que su acción reguladora del LDLR es dependiente de tejido; así por ejemplo, es altamente expresada en hígado por lo que los hepatocitos constituyen la mayor fuente de la proteína PCSK9 circulante, y por el contrario, no ejerce ningún efecto en las glándulas adrenales, lo que nos proporciona una explicación del porqué los individuos sin PCSK9 detectable tienen su función adrenal normal. Recientemente, diversos estudios han demostraron que la PCSK9 interactúa directamente con anexina A2, lo que hace que se inhiba la degradación del

Correo electrónico: mpocovi@unizar.es

rLDL mediada por PCSK9. La alta expresión de anexina 2 en fibroblastos explica la resistencia de estas células a la acción de PCSK9.

El estudio de Ibarretxe et al., que se publica en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, nos vuelve a sorprender por el hecho de que los diabéticos presentan concentraciones aumentadas en plasma de PCSK9 y también en los individuos con síndrome metabólico observan que su concentración se incrementa a medida que aumenta el número de componentes del síndrome metabólico, alcanzando la mayor concentración de PCSK9 en aquellos individuos que presentan los 5 componentes. Por otra parte, los autores de este artículo demuestran que hay una correlación positiva entre la concentración plasmática de PCSK9 y los niveles plasmáticos de insulina, variables relacionadas con la resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica. Los autores profundizan en esta dislipidemia en base a que analizan el perfil de lipoproteínas aterogénicas por resonancia magnética nuclear, determinando el número y tamaño de las partículas lipoproteicas. Ibarretxe et al. observan que existe una relación positiva entre la concentración plasmática de PCSK9 y las subclases de lipoproteínas más aterogénicas. Estos resultados en humanos corroboran otros recientemente publicados y realizados en ratones, los cuales muestran que la insulina aumenta la expresión de PCSK9 y la concentración de lipoproteínas de alta densidad mediante la degradación del rLDL de manera dependiente de PCSK9⁷.

Hasta ahora sabíamos que PCSK9 era uno de los principales reguladores del colesterol LDL pero este trabajo de Ibarretxe et al. nos muestra otro aspecto novedoso al resaltar el papel que desempeña PCSK9 en la regulación de la concentración y funcionalidad de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. En este sentido, resulta sorprendente el hecho que en un estudio cinético realizado en individuos portadores de una mutación de PCSK9 asociada a ganancia de función de la proteína, se observó una sobreproducción de apolipoproteína B100 (apoB) (3 veces) en comparación con individuos normolipidémicos, que se traducía en una sobreproducción de partículas VLDL (3 veces), IDL (3 veces) y LDL (5 veces), todo ello asociado a la vez a un descenso considerable de la conversión de VLDL e IDL (10-30% de la observada en los controles)⁸. Estos resultados vienen a demostrar que el efecto de la ganancia de función de PCSK9 que origina un aumento de la concentración plasmática de la proteína en la homeostasis de colesterol se debe, en parte, a un exceso de producción de la apoB⁸. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Ibarretxe et al. nos preguntamos si el aumento de partículas con apoB en la dislipidemia aterogénica de estos pacientes se produce como consecuencia del aumento de PCSK9 o si la resistencia a la insulina es la causa del aumento de PCSK9 tal como apuntan los autores. En cualquier caso, es evidente que concentraciones no muy elevadas de PCSK9 también afectan de forma importante en la distribución de lipoproteínas plasmáticas y entre ellas se encuentran las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Los estudios de aleatorización mendeliana en que se han utilizado como instrumentos de aleatorización genética genes de las vías del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos tales como apolipoproteína AV (APOA5), apolipoproteína C-III (APOC3) y *angiopoietin like 4* (ANGPTL4)

han demostrado que estas lipoproteínas son factores de riesgo causales de enfermedad cardíaca coronaria⁹.

Se acaba de publicar un estudio de seguimiento de una cohorte de más de 4.000 individuos que en el momento de la inclusión tenían 60 años y que han sido seguidos durante 15 años donde se observa que la concentración de PCSK9 se asocia claramente con enfermedad coronaria vascular incluso tras el ajuste por otros factores de riesgo¹⁰; sin embargo, en el caso del grupo de pacientes estudiado por Ibarretxe et al. los resultados no muestran asociación entre la concentración plasmática de PCSK9 y la aterosclerosis subclínica analizada mediante el grosor de la íntima-media carotídeo. Este hecho, tal como apuntan los autores podría deberse a que los pacientes estudiados por ellos habían sido tratados con estatinas. Sería interesante conocer si en pacientes no tratados existe una asociación entre la concentración plasmática de PCSK9 y el grosor íntima-media.

Si tenemos en cuenta que los ensayos clínicos han demostrado que los fármacos que inhiben la proteína PCSK9, utilizados con o sin estatinas, producen reducciones muy significativas en el colesterol LDL (más del 70% en algunos pacientes), los resultados presentados por Ibarretxe et al. abren la posibilidad de que los tratamientos que reduzcan las lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de la vía PCSK9 puedan ser particularmente eficaces. El estudio, a pesar de las limitaciones que señalan los autores, tales como el hecho de que sea transversal y el tamaño muestral, nos señala el camino para profundizar en el conocimiento de nuevas vías mediadas por PCSK9 y a las posibilidades futuras de que un elevado número de pacientes diabéticos y con síndrome metabólico puedan verse beneficiados con fármacos que descendan los niveles plasmáticos de PCSK9.

Bibliografía

1. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, Cenarro A, Marinoni JC, Civeira F, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1378-87.
2. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-6.
3. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161-5.
4. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602-12.
5. Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, Cohen JC, Hobbs HH. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:13045-50.
6. Wang Y, Huang Y, Hobbs HH, Cohen JC. Molecular characterization of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-mediated degradation of the LDLR. *J Lipid Res.* 2012;53:1932-43.
7. Miao J, Manthena PV, Haas ME, Ling AV, Shin DJ, Graham MJ, et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1589-96.
8. Ouguerram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M, et al. Apolipoprotein B100 metabolism in

- autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1448–53.
9. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *N Engl J Med.* En prensa 2016.
 10. Leander K, Mälarstig A, van't Hooft FM, Hyde C, Hellénus ML, Troutt JS, et al. Circulating PCSK9 predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation.* En prensa 2016.