

Anticuerpos monoclonales frente a PCSK9: del desarrollo básico a la clínica

Carlos Guijarro Herraiz

Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos monoclonales;
Proteína PCSK9;
Colesterol;
Terapéutica;
Arteriosclerosis

Resumen

Los anticuerpos son glucoproteínas con alta especificidad de unión a múltiples antígenos gracias al gran número de conformaciones estructurales de sus cadenas variables. La tecnología de las hibridomas (fusión de células de mieloma no secretor con linfocitos productores de inmunoglobulinas) ha permitido la síntesis de grandes cantidades de anticuerpos únicos (monoclonales [mAb]). Los mAb iniciales eran murinos, posteriormente se desarrollaron mAb quiméricos, humanizados y finalmente humanos. La alta selectividad y buena tolerancia de los mAb humanos permite su administración terapéutica para el bloqueo de determinadas moléculas (endógenas o exógenas). Recientemente se han desarrollado mAb humanos selectivos para la zona catalítica de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). Estos anticuerpos bloquean la PCSK9, favorecen el reciclaje del receptor de lipoproteínas de baja densidad y reducen de modo notable el colesterol circulante. Estudios preliminares indican que la reducción del colesterol mediante anticuerpos anti-PCSK9 puede implicar importantes reducciones en las complicaciones cardiovasculares de la arteriosclerosis.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Monoclonal antibodies;
PCSK9 protein;
Cholesterol;
Therapeutics;
Arteriosclerosis

Monoclonal antibodies against PCSK9: from bench to clinic

Abstract

Antibodies are glycoproteins with high specificity binding to multiple antigens due to the large number of structural conformations of the variable chains. Hybridoma technology (fusion of myeloma cells with immunoglobulin-producing lymphocytes) has allowed the synthesis of large quantities of unique antibodies (monoclonal [mAb]). mAbs were initially murine. Subsequently, chimeric mAbs were developed, followed by humanized mAbs and finally human mAbs. The high selectivity and good tolerance of human mAbs allows their therapeutic administration to block specific exogenous or endogenous molecules. Selective human mAbs to the catalytic domain of PCSK9 have recently been developed. These antibodies block PCSK9, favour low-density lipopro-

tein receptor recycling and markedly reduce circulating cholesterol. Preliminary studies indicate that lowering cholesterol through anti-PCSK9 antibodies may significantly reduce the cardiovascular complications of arteriosclerosis.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas solubles producidas por los linfocitos B en respuesta a la presencia de moléculas específicas denominadas antígenos (Ag). Los Ac se unen de modo específico a los Ag gracias a una estructura tridimensional específica que permite la interacción directa con los Ag. Los Ac identifican de este modo a los Ag, dejándolos marcados para su destrucción¹⁻³.

Estructura de las inmunoglobulinas

La estructura básica de los Ac (fig. 1) consiste en 2 parejas de cadenas proteicas: 2 cadenas pesadas idénticas (H, del inglés *heavy*) y 2 cadenas ligeras (L, del inglés *light*), también idénticas. Las regiones variables de las proteínas de los Ac son las que presentan una composición muy variable, que resulta en una configuración tridimensional única capaz de tener una capacidad muy selectiva de unión a Ag específicos en un número muy elevado (potencialmente $> 10^{11}$). Las 4 cadenas están unidas mediante puentes disulfuro: las 2 cadenas H entre sí, y cada cadena H a una L. La zona de unión entre las cadenas H permite cierto grado de movimiento, por lo que se la denomina "bisagra".

En todas las cadenas de las Ig existe una región constante (C) y una región variable (V). La región C corresponde al extremo carboxiterminal y es la misma para todas las Ig de su clase y subclase. Por el contrario, los 110 aminoácidos del extremo aminoterminal constituyen la región V, cuya secuencia de aminoácidos es extraordinariamente variable. Las zonas V de las cadenas pesadas (V_H) y ligeras (V_L) forman conjuntamente el sitio de unión al Ag. Dentro de las regio-

nes variables existen tres regiones hipervariables que son las más importantes en el reconocimiento tridimensional del Ag, denominadas regiones determinantes de la complementariedad. La digestión proteolítica de los Ac con papaína produce los fragmentos Fab y Fc, que se usan con frecuencia en el laboratorio o en el tratamiento.

La región C de las cadenas pesadas es la que determina el isotipo de las Ig, constituyendo 5 clases: IgE, IgD, IgM, IgA e IgG (en orden creciente por su concentración en el suero normal) (fig. 2). Existen 4 subclases de IgG (IgG_{1-4}) y 2 subclases de IgA ($IgA_{1,2}$). Finalmente, existen 2 subtipos de cadena ligera denominados kappa (κ) y lambda (λ), con ligera preponderancia de las cadenas κ en el ser humano. Las cadenas κ y λ pueden formar parte de cualquier clase de Ig definidas por la cadena pesada.

Variabilidad de los anticuerpos

Se estima que son necesarios más de 100 millones de Ac diferentes para poder tener capacidad de proteger al organismo de posibles invasores. Este gran número se consigue mediante variaciones del ADN de los linfocitos B que codifican las zonas variables de las cadenas pesadas y ligeras. El proceso de recombinación somática (o recombinación V[D]J) se produce de forma aleatoria cuando se desarrollan las células B. Las Ig están codificadas en 3 loci del genoma humano en los cromosomas 14 (cadenas H), 2 (cadenas κ) y 22 (cadenas λ). Los genes que codifican para la región variable y para la región constante están separados entre sí en las líneas germinales y se reordenan en un único gen en el desarrollo de los linfocitos B.

Las regiones variables de las cadenas pesadas constan de 3 tipos de genes:

- Genes V (variable) (hay aproximadamente 40 segmentos V diferentes en humanos).
- Genes D (diversidad) (hay unos 25 segmentos D diferentes en humanos).
- Genes J (del inglés *joining*; unión) (hay unos 6 segmentos J distintos en humanos).

Las regiones variables de las cadenas ligeras constan de genes V y J. Los distintos segmentos génicos de la línea germinal están flanqueados por secuencias señalizadoras de recombinación. Estas secuencias son reconocidas por la V(D)J recombinasa, que se encarga de modo organizado de proceder a la recombinación del modo siguiente: en primer lugar se reordena un segmento D_H con un segmento J_H de la cadena pesada; posteriormente se reordena un segmento V_H . Si el reordenamiento $V_H D_H J_H$ es productivo (capaz de transcribirse) se comienza la síntesis de cadenas μ (cadena pesada de IgM). Si $V_H D_H J_H$ no es capaz de transcribirse prosiguen los intentos de reordenamiento hasta que uno lo sea o

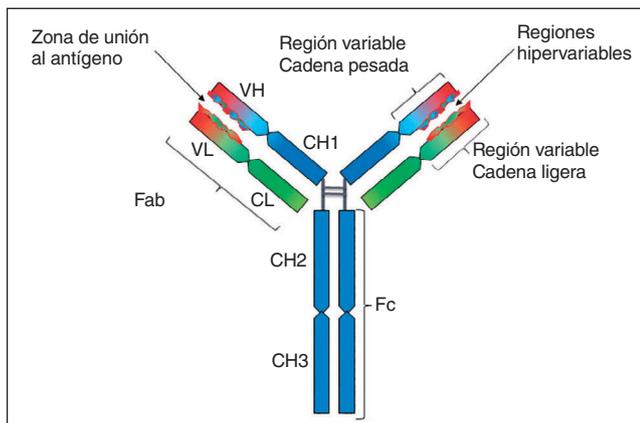


Figura 1 Estructura básica de los anticuerpos. CH1,2,3: regiones constantes de cadena pesada 1,2,3; CL: región constante de cadena ligera; Fab: fragmento que se une al antígeno; Fc: fracción cristalizante; VH: región variable cadena pesada; VL: región variable cadena ligera. Adaptada de referencia 1.

se agote el material del cromosoma 14 y la célula aborte. Cuando un reordenamiento es productivo se reproduce un proceso análogo para una cadena κ , produciéndose la síntesis de una cadena $\mu\text{IgM}\kappa$ y cesa la maquinaria combinatoria. Si fracasan los procesos de reordenamiento de la cadena κ se inicia el proceso equivalente para la cadena λ . Si se obtiene una recombinación productiva se produce la síntesis de la cadena. En caso contrario la cadena aborta. Durante este proceso se produce la denominada exclusión alélica, mecanismo por el cual solo se expresa 1 de los 2 alelos (materno o paterno) para cada cadena H o L, de modo que cada linfocito B exprese una única región V_H y una única región V_L , determinando que exista, por tanto, una única especificidad de Ac por cada célula.

El hecho de que una Ig con la misma especificidad de Ac pueda presentarse en forma de membrana o segregada se debe al ajuste (*splicing*) diferencial de los exones finales del segmento D de la cadena pesada.

La diversidad de la especificidad de las Ig de los linfocitos B primarios potencialmente disponibles se debe a las combinaciones aleatorias de los múltiples segmentos V, D y J presentes en la línea germinal, así como a las imprecisiones en la unión de estos segmentos génicos. Otras posibles variaciones dan cuenta de un número de combinaciones posibles de hasta 10^{11} . Esta diversidad se incrementa todavía más cuando los linfocitos B tienen contacto con el Ag (repertorio secundario). Así, los linfocitos expuestos al Ag presentan un mecanismo de hipermutación somática, por lo que hay cambios nucleotídicos puntuales en los dominios variables de las Ig dentro de los centros germinales.

Función de las inmunoglobulinas

La función de las Ig es doble: *a*) a través de su región variable (fragmento Fc) realizan la unión a Ag específicos; *b*) a través de su región constante (fragmento Fab) se desencadenan diferentes procesos que tienden a neutralizar o eliminar el Ag identificado por la región variable. La segunda función se puede llevar a cabo mediante una variedad de

mecanismos: *a*) activar el complemento; *b*) unirse a receptores Fc específicos de células con capacidad fagocítica u otras células; *c*) unirse a proteínas microbianas como la proteína G de los estreptococos.

La unión del Ac al Ag puede ser suficiente para neutralizar la patogenicidad de una toxina, pero suele ser insuficiente para la destrucción de microorganismos patógenos. Para esta función es con frecuencia necesaria la activación del complemento o de la fagocitosis. La activación del complemento por las IgG e IgM comporta la formación del “complejo de ataque a la membrana”, que puede desencadenar la lisis del microorganismo patógeno. Por otro lado, las Ig y el complemento activado son conocidos como “opsoninas” (del griego: preparar para comer), por su capacidad de estímulo de la fagocitosis. Finalmente, las células marcadas por un Ac pueden activar a través de los receptores Fc a las células NK (*natural killer*). Las células NK pueden provocar la lisis de la célula marcada o bien su destrucción por apoptosis.

Anticuerpos monoclonales

Los Ac monoclonales (mAb) son Ac idénticos producidos por un solo tipo de célula inmune (en general, un clon celular derivado de la primera célula que expresó este Ac).

En general, cuando un organismo es expuesto a un nuevo Ag desarrolla una serie de Ac dirigidos frente a diferentes epítopos del Ag (determinantes antigénicos). El conjunto de Ac dirigidos frente a este Ag se denomina policlonales, pues es una mezcla de distintos Ac producidos por distintos clones de células B, cada uno de ellos dirigido a un epítipo distinto. Cada clon de células B expresa su propia producción monoclonal de Ac: moléculas idénticas dirigidas frente a un determinante antigénico específico. La producción de grandes cantidades de mAb específicos ha sido posible mediante la tecnología de los hibridomas: fusión de células de mieloma no secretoras (células malignas B que aportan la inmortalidad) con linfocitos B normales (aportan la especificidad de Ac)⁴⁻⁸. De este modo es posible tener en cultivo

Tipos de inmunoglobulinas (Ig)	Cadena pesada	Diagrama	Distribución
IgA isotipos { IgA1 IgA2	α		Secreciones externas
IgD	δ		Receptor de superficie de linfocitos B
IgE	ϵ		Papel importante en reacciones de hipersensibilidad y alergia
IgG isotipos { IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	γ		Principal anticuerpo en suero
IgM	μ		Primer anticuerpo fabricado en respuesta a agente externo

Figura 2 Tipos de inmunoglobulinas. La inmunoglobulina IgG es la más frecuente en el organismo y la más empleada en terapéutica, en particular en el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Adaptada de referencias 2 y 3.

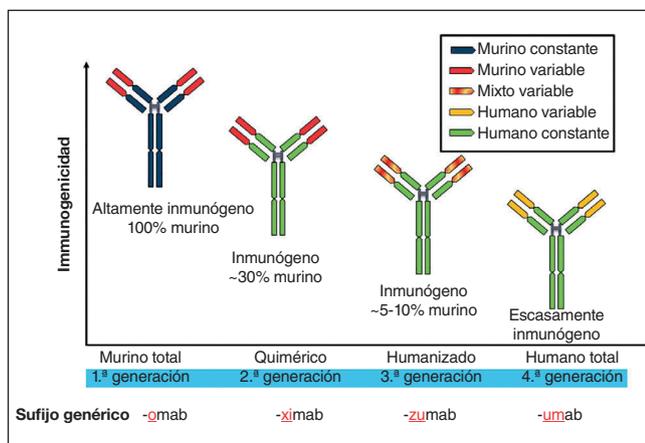


Figura 3 Desarrollo de anticuerpos monoclonales (mAb). Los mAb de primera generación eran completamente murinos. Al tratarse de glucoproteínas de otra especie, el sistema inmune los reconocía como extraños, produciendo anticuerpos frente a ellos, por lo que eran eliminados y podían producir reacciones de hipersensibilidad. Las generaciones sucesivas han concluido en la generación de mAb totalmente humanos, con una marcada reducción en su inmunogenicidad. Los mAb totalmente humanos son el estándar actual de desarrollo de mAb terapéuticos. Adaptada de referencia 3.

grandes cantidades de células que segregan un Ac específico (mAb) (tabla 1).

Para conseguir mAb específicos se le inyecta a un ratón el Ag diana. Posteriormente se le extirpa el bazo y se extraen las células B. Se realiza la fusión de células de mieloma no secretor defectivas en HPGRT (hipoxantina guanina fosforribosil transferasa; incapaces de crecer en ausencia de purinas) con los linfocitos (incapaces de vivir sin factores de crecimiento). Mediante cultivos en medios apropiados solo las células híbridas son capaces de sobrevivir en ausencia de purinas y de factores de crecimiento. Posteriormente se identifican mediante enzoinmunoanálisis las células productoras del Ac de interés, que se expanden clonalmente para la obtención de este en grandes cantidades.

Los primeros mAb de hibridomas se obtuvieron a partir de células de ratón, por lo que son conocidos como murinos (fig. 3). El primer mAb usado en terapéutica fue un Ac muri-

Tabla 1 Hitos en el desarrollo de anticuerpos monoclonales (mAb)

- 1975 - César Milstein y Georges Köhler desarrollaron en Cambridge (UK) los “hibridomas”, una forma de producir Ac “a la medida” in vitro (Premio Nobel de Medicina 1984)
- 1986 - Primer mAb aprobado para uso clínico en el tratamiento del rechazo del injerto: murinomab-CD3, un Ac murino
- 1994 - Abciximab, primer Ac quimérico (fragmento)
- 1997 - Daclizumab, primer Ac humanizado (rechazo trasplante)
- 2002 - Adalimumab, primer mAb completamente humano aprobado por la FDA

Ac: anticuerpo; FDA: Food and Drug Administration.

no frente a la molécula CD3 (OKT3), presente en la superficie de los linfocitos. La depleción linfocitaria tras el uso del Ac se ha usado como técnica inmunosupresora para evitar el rechazo del trasplante.

El uso terapéutico de monoclonales murinos tiene importantes limitaciones. Al tratarse de IgG de otra especie, el sistema inmune humano puede reconocerlos como proteínas extrañas y sintetizar Ac anti-IgG murina. El desarrollo de Ac humanos puede, por tanto, neutralizar la eficacia del mAb murino y producir reacciones de hipersensibilidad.

A fin de reducir la inmunogenicidad de los mAb murinos, se ha ido desarrollando la tecnología para producir nuevas generaciones de mAb conocidos como quiméricos y humanizados^{3,9} (fig. 3).

Los Ac quiméricos se desarrollaron mediante la introducción de genes humanos en los hibridomas, de modo que el mAb resultante se compone de una parte humana (dominios constantes) y una parte murina (dominios variables). En una fase posterior se consigue, también mediante ingeniería genética, que la mayor parte del dominio variable sea también humano, obteniéndose los mAb denominados “humanizados”.

La última generación consigue por completo mAb totalmente humanos, mediante la expresión de genes de Ig humanos en células de ratón. Otra alternativa para la obtención de mAb completamente humanos es el denominado despliegue de fagos (*phage display*). En esta técnica se obtienen fragmentos de genes codificadores de Ig de milloines de linfocitos B humanos que se introducen en fagos que infectan bacterias. Con posterioridad se identifican bacterias que expresan Ac frente al Ag de interés y se cultivan selectivamente, obteniéndose el mAb selectivo buscado.

La fase final consiste en la producción industrial mediante la inserción del gen codificador del mAb deseado en células productoras inmortales, como las de ovario de hámster chino (CHO). Estas células son grandes productoras de proteí-

Tabla 2 Comparación entre terapia “biológica” (anticuerpos monoclonales) frente a tratamiento farmacológico convencional

Moléculas grandes (biológicas)	Moléculas pequeñas (fármacos)
Muy alta especificidad	Buena especificidad
Administración parenteral	Administración oral (en general)
Eliminación por endocitosis y fagocitosis, mediadas por la diana	Eliminación renal y hepática
Escasas interacciones	Interacciones con fármacos relativamente frecuentes
Vida media larga (administración menos frecuente)	Vida media corta (mayor frecuencia de administración)
Obtención mediante ingeniería genética	Síntesis química o purificación de fuentes naturales
No suelen atravesar la barrera hematoencefálica	Pueden atravesar la barrera hematoencefálica

nas y son resistentes a la infección por múltiples patógenos humanos como el virus de la inmunodeficiencia humana, la polio, el herpes y el sarampión, por lo que se las considera como seguras (GRAS, *generally regarded as safe*, en la nomenclatura de la Food and Drug Administration).

La producción industrial en grandes contenedores en condiciones estériles permite la obtención de un líquido de cultivo muy enriquecido en mAb, que se purifican mediante técnicas de centrifugación, cromatografía de columna y filtración.

Uso clínico de anticuerpos monoclonales

La alta selectividad de los Ac ofrece la oportunidad de un bloqueo altamente selectivo de moléculas cuya función se desea interferir, ya sea de agentes externos, ya del propio

individuo. La tabla 2 muestra una comparación entre las terapias “biológicas” (fundamentalmente mAb) y las terapias basadas en “moléculas pequeñas” (fármacos clásicos)⁷. En los últimos lustros se ha asistido al desarrollo de nuevas líneas terapéuticas basadas en mAb con un crecimiento exponencial (tabla 3; fig. 4)^{8,10}.

El bloqueo de moléculas externas es la base del uso de mAb frente a toxinas o frente a fármacos cuya acción se pretende contrarrestar (mAb antidabigatrán). El bloqueo de moléculas internas es la base de algunos tratamientos inmunosupresores/inmunomoduladores, que se emplean para la reducción del rechazo del injerto (muromonab anti-CD3) o el tratamiento de enfermedades inflamatorias (adalimumab). Adicionalmente se emplean mAb frente a factores de crecimiento para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (trastuzumab, en neoplasia de mama).

Tabla 3 Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados o en proceso en Estados Unidos y Europa

Nombre internacional	Marca	Diana, formato	Primera indicación	Primera aprobación	
				Europa	EE.UU.
Idarucizumab	Praxbind	Dabigatrán; humanizado Fab	Reversión de anticoagulación dabigatrán	2015	2015
Alirocumab	Praluent	PCSK9; humano IgG1	Hipercolesterolemia	2015	2015
Mepolizumab	Nucala	IL-5; humanizado IgG1	Asma eosinofílica grave	2015	2015
Necitumumab	Portrazza	EGFR; humano IgG1	Carcinoma de pulmón no microcítico	En revisión	2015
Evolocumab	Repatha	PCSK9; humano IgG2	Hipercolesterolemia	2015	2015
Dinutuximab	Unituxin	GD2; quimérico IgG1	Neuroblastoma	2015	2015
Secukinumab	Cosentyx	IL-17a; humano IgG1	Psoriasis	2015	2015
Nivolumab	Opdivo	PD1; humano IgG4	Melanoma, carcinoma de pulmón no microcítico	2015	2014
Blinatumomab	Blinicyto	CD19, CD3; murino	Leucemia linfoblástica aguda	2015	2014
Pembrolizumab	Keytruda	PD1; humanizado IgG4	Melanoma	2015	2014
Ramucirumab	Cyramza	VEGFR2; humano IgG1	Cáncer gástrico	2014	2014
Vedolizumab	Entyvio	$\alpha 4\beta 7$ integrina; humanizado IgG	Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	2014	2014
Siltuximab	Sylvant	IL-6; quimérico IgG1	Enfermedad de Castleman	2014	2014
Obinutuzumab	Gazyva	CD20; humanizado IgG1; glucoproteína modificada	Leucemia linfocítica crónica	2014	2013
Trastuzumab	Kadcyla	HER2; humanizado IgG1; inmuoconjugante	Cáncer de mama	2013	2013
Raxibacumab	(Pendiente)	<i>Bacillus anthracis</i> PA; humano IgG1	Antrax	NA	2012
Pertuzumab	Perjeta	HER2; humanizado IgG1	Cáncer de mama	2013	2012
Brentuximab vedotin	Adcetris	CD30; quimérico IgG1; inmuoconjugado	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	2012	2011
Belimumab	Benlysta	BLyS; humano IgG1	Lupus	2011	2011
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4; humano IgG1	Melanoma metastásico	2011	2011
Denosumab	Prolia	RANK-L; humano IgG2	Pérdida ósea	2010	2010
Tocilizumab	RoActemra, Actemra	IL-6R; humanizado IgG1	Artritis reumatoide	2009	2010
Ofatumumab	Arzerra	CD20; humano IgG1	Leucemia linfocítica crónica	2010	2009
Canakinumab	Ilaris	IL-1 β ; humano IgG1	Síndrome de Muckle-Wells	2009	2009
Golimumab	Simponi	TNF; humano IgG1	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante	2009	2009

Continúa

Tabla 3 Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados o en proceso en Estados Unidos y Europa (*continuación*)

Nombre internacional	Marca	Diana, formato	Primera indicación	Primera aprobación	
				Europa	EE.UU.
Ustekinumab	Stelara	IL-12/23; humano IgG1	Psoriasis	2009	2009
Certolizumab pegol	Cimzia	TNF; humanizado Fab, pegilado	Enfermedad de Crohn	2009	2008
Catumaxomab	Removab	EPCAM/CD3; rata/ratón	Ascitis maligna	2009	NA
Eculizumab	Soliris	C5; humanizado IgG2/4	Hemoglobinuria paroxística nocturna	2007	2007
Ranibizumab	Lucentis	VEGF; humanizado IgG1 Fab	Degeneración macular	2007	2006
Panitumumab	Vectibix	EGFR; humano IgG2	Cáncer colorrectal	2007	2006
Natalizumab	Tysabri	α 4 integrina; humanizado IgG4	Esclerosis múltiple	2006	2004
Bevacizumab	Avastin	VEGF; humanizado IgG1	Cáncer colorrectal	2005	2004
Cetuximab	Erbix	EGFR; quimérico IgG1	Cáncer colorrectal	2004	2004
Efalizumab	Raptiva	CD11a; humanizado IgG1	Psoriasis	2004	2003
Omalizumab	Xolair	IgE; humanizado IgG1	Asma	2005	2003
Tositumomab-I131	Bexxar	CD20; murino IgG2a	Linfoma no hodgkiniano	NA	2003
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20; murino IgG1	Linfoma no hodgkiniano	2004	2002
Adalimumab	Humira	TNF; humano IgG1	Artritis reumatoide	2003	2002
Alemtuzumab	Campath-1H; Lemtrada	CD52; humanizado IgG1	Leucemia mieloide crónica, esclerosis múltiple	2001; 2013	2001; 2014
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33; humanizado IgG4	Leucemia aguda mieloide	NA	2000
Trastuzumab	Herceptin	HER2; humanizado IgG1	Cáncer de mama	2000	1998
Infliximab	Remicade	TNF; quimérico IgG1	Enfermedad de Crohn	1999	1998
Palivizumab	Synagis	RSV; humanizado IgG1	Prevención de la infección por VSR	1999	1998
Basiliximab	Simulect	IL-2R; quimérico IgG1	Prevención del rechazo de trasplante renal	1998	1998
Daclizumab	Zenapax; Zinbryta	IL-2R; humanizado IgG1	Prevención del rechazo de trasplante renal, esclerosis múltiple	1999; en revisión	1997; en revisión
Rituximab	MabThera; Rituxan	CD20; quimérico IgG1	Linfoma no hodgkiniano	1998	1997
Abciximab	Reopro	GP1Ib/IIIa; quimérico IgG1 Fab	Anticoagulante en angioplastia	1995	1994
Muromonab-CD3	Orthoclone Okt3	CD3; murino IgG2a	Rechazo agudo de trasplante renal	1986	1986

Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; VSR: virus sincitial respiratorio.

Adaptada de http://www.antibodysociety.org/news/approved_mabs.php [consultado 11-2015]; actualizada en: <http://www.ema.europa.eu/>; <http://www.fda.gov/>

Anticuerpos anti-PCSK9

En otros artículos de esta monografía se describe el papel de PCSK9 (proteína convertina subtilisina/kexina 9) en la regulación de la degradación del receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) y su repercusión en los valores de colesterol circulante. El bloqueo de la acción de PCSK9 es, por tanto, un mecanismo atractivo para favorecer valores elevados de rLDL en la superficie celular y reducir los valores de colesterol.

Con este objetivo en mente se han desarrollado mAb dirigidos frente a la zona catalítica de la proteína PCSK9. Estudios experimentales en ratones y en primates han demostrado que Ac anti-PCSK9 pueden efectivamente reducir los valores de PCSK9 libre, bloquear su unión al rLDL y producir marcadas reducciones de colesterol (fig. 5)^{11,12}. Resultados recientes muestran que este efecto se relaciona efectivamente con una reducción de las lesiones ateroscleróticas en modelos experimentales (fig. 6)¹³.

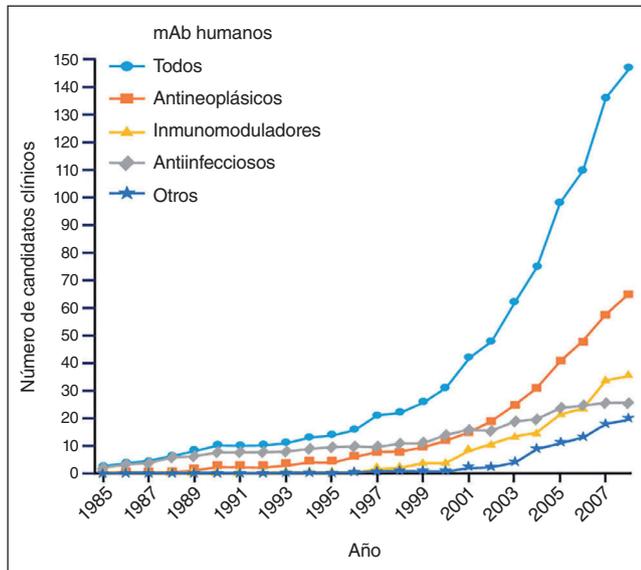


Figura 4 Número acumulado de anticuerpos monoclonales (mAb) humanos en estudios clínicos entre 1985 y 2008. Adaptada de referencia 8.

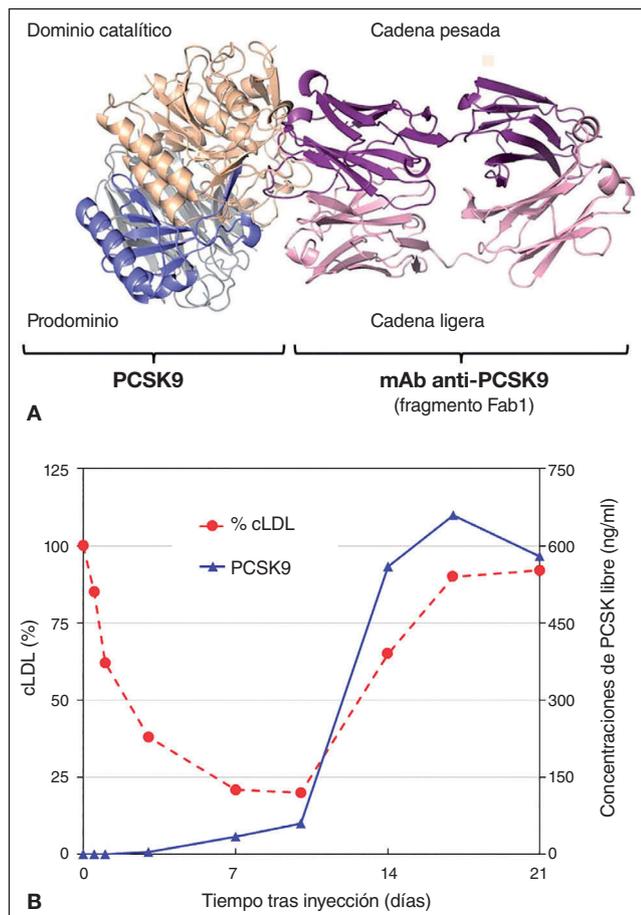


Figura 5 Unión PCSK9-mAb (anticuerpos monoclonales). Estructura y efectos biológicos. A) El mAb se une a PCSK9 en el dominio catalítico. B) Cuando el anticuerpo se inyecta a monos se observa una desaparición total de PCSK9 libre y una caída progresiva de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Tras 10 días, la reaparición de PCSK9 libre se asocia con una recuperación progresiva de los valores de cLDL. Adaptada de referencia 12.

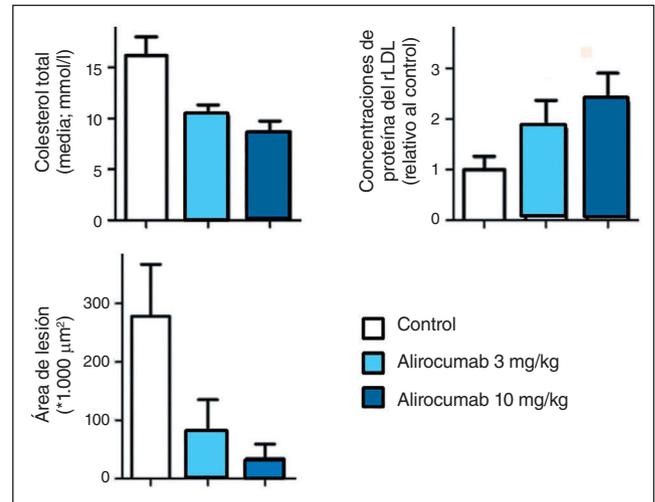


Figura 6 Efectos de alirocumab en los valores de colesterol total, receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) y lesiones aterosclerosas en el modelo experimental del ratón APOE*3Leiden.CETP. Adaptada de referencia 13.

A fin de aumentar la eficacia de la acción de los Ac anti-PCSK9 y reducir el riesgo de reacciones inmunológicas adversas se han desarrollado Ac anti-PCSK9 completamente humanos, siendo los primeros alirocumab (SAR236553/REGN727)¹⁴ y evolocumab (AMG 147)¹⁵. De esta manera se cierra el círculo y se dispone de instrumentos razonablemente seguros capaces de bloquear PCSK9 y someterlos a valoración en ensayos clínicos en humanos. En la actualidad se está desarrollando un gran número de ensayos clínicos evaluando la eficacia y seguridad de los Ac anti-PCSK9 en distintas circunstancias clínicas, abordadas específicamente en otros capítulos de este suplemento. Baste mencionar que a finales de 2015, tanto la Agencia Europea del Medicamento como la Food and Drug Administration han aprobado la utilización para uso humano de los Ac anti-PCSK9 humanos alirocumab (Praluent®) y evolocumab (Repatha®) (tabla 3) tras demostrar una gran eficacia en la reducción de colesterol unido a LDL, buen perfil de seguridad y resultados preliminares muy prometedores para la reducción de las complicaciones cardiovasculares¹⁶.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Capra JD, Edmundson AB. The antibody combining site. *Sci Am.* 1977;236:50-9.
2. Owen J, Punt J, Stranford S. *Kuby Immunology*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2013.
3. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*. 2013;228:18-28.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495-7.

5. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. Nobel lecture, 8 December 1984. *Biosci Rep*. 1985;5:275-97.
6. Winter G, Milstein C. Man-made antibodies. *Nature*. 1991;349:293-9.
7. Epstein N, Epstein M. The hybridoma technology: I. Production of monoclonal antibodies. *Adv Biotechnol Processes*. 1986;6:179-218.
8. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:767-74.
9. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:325-38.
10. Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the European Union or United States [consultado 30-12-2015]. Disponible en: http://www.antibodysociety.org/news/approved_mabs.php
11. Schiele F, Park J, Redemann N, Luippold G, Nar H. An antibody against the C-terminal domain of PCSK9 lowers LDL cholesterol levels in vivo. *J Mol Biol*. 2014;426:843-52.
12. Chan JCY, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:9820-5.
13. Kühnast S, Van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Van den Hoek AM, Sasiela WJ, Gusarova V, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J Lipid Res*. 2014;55:2103-12.
14. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108-18.
15. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1888-98.
16. Guijarro C, Ruilope LM. Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción del riesgo vascular. Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9): una nueva diana terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:67-9.