

COMENTARIO EDITORIAL

¿Es el eje PCSK9 - LDLR una nueva diana terapéutica en la insuficiencia cardíaca?

Belén Álvarez Álvarez^{a,b}, JR González-Juanatey^{a,b}

A pesar de los importantes avances terapéuticos, los pacientes con insuficiencia cardíaca siguen teniendo un alto riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte (1-3). Actualmente, el ensayo ESC-HF Pilot mostró que la tasa de mortalidad por todas las causas al año fue del 17.4% y de hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el primer año del 43.9% en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (2). Dada la gran heterogeneidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, el tratamiento debería estar individualizado. BIOSTAT-CHF es un modelo que predice la respuesta al tratamiento de estos pacientes, incorporando datos demográficos, biomarcadores, análisis genómicos y proteómicos. Por lo tanto, su objetivo es desarrollar terapias alternativas para pacientes con una respuesta subóptima a las terapias actualmente recomendadas y mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (4).

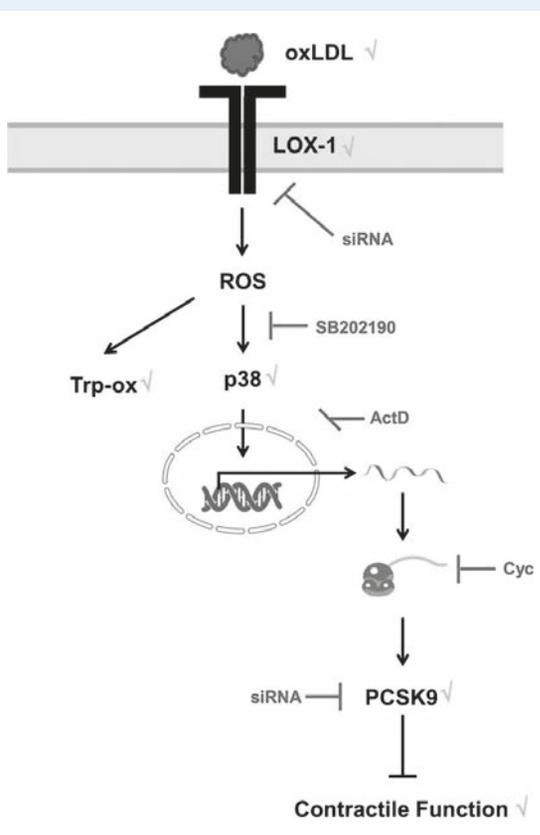
El efecto beneficioso de PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9) en la dislipidemia ha sido bien establecido en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Actualmente los inhibidores de PCSK9 son una estrategia terapéutica clínicamente efectiva y segura que ha demostrado reducción de la aterosclerosis coronaria y los eventos cardiovasculares durante el seguimiento de los pacientes tratados con estos fármacos (5-8). Recientemente se ha demostrado que el eje PCSK9-LDLR (receptor de lipoproteínas de baja densidad) se asocia con el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio BIOSTAT - CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) de *Bayes-Genis et al* describe que el eje PCSK9 y LDLR añade valor pronóstico al riesgo de mortalidad y a la variable combinada formada por empeoramiento de los signos / síntomas de insuficiencia cardíaca y mortalidad después de ajustar por el score de riesgo BIOSTAT-CHF previamente validado en pacientes con insuficiencia cardíaca (9).

El mecanismo del eje PCSK9 - LDLR en la insuficiencia cardíaca es todavía desconocido. Estudios previos han documentado que los niveles oxidados de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) afectan directamente la estructura y la función del miocardio (10,11). Además, estas LDLc oxidadas aumentan la expresión de PCSK9 (12). Las partículas de LDLc son susceptibles a la oxidación y estos niveles plasmáticos de LDLc oxidado afectan a los cardiomiocitos ventriculares. Paralelamente la respuesta proinflamatoria de los macrófagos al LDLc oxidado se ha relacionado con la inducción de PCSK9 (12). Sin embargo, el mecanismo molecular por el cual estos biomarcadores afectan a los miocitos cardíacos aún no está bien establecido. Se sabe que el estrés oxidativo es un sello distintivo de la enfermedad cardiovascular; y parece ser un predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Recientemente, *Schlüter y cols.* demostraron que los cardiomiocitos adultos diferenciados terminalmente expresan PCSK9 en la proteína y en el ARNm, y estas moléculas de PCSK9 provocan una modificación oxidativa de la tropomiosina, que altera la función contráctil (13). Por otro lado, las vías del factor nuclear kB inducido por PCSK9 pueden regular la expresión del factor tisular, y esto podría aumentar los estados protrombóticos y proinflamatorios (14) (**figura 1**). Estos resultados podrían explicar el efecto de PCSK9 en el empeoramiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Múltiples estudios hasta ahora han confirmado que PCSK9 y LDLR están asociados con la tasa de progresión de la aterosclerosis coronaria (6). Además los niveles de PCSK9 aumentan llamativamente después del síndrome coronario agudo (15). En los últimos años, la regulación de la expresión de LDLR hepática por la molécula PCSK9 ha proporcionado un objetivo potencialmente útil para la modulación terapéutica para abordar el riesgo cardiovascular residual en pacientes tratados con estatinas (8). PCSK9 circula en el plasma y puede unirse a LDLR en va-

^aServicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)

FIGURA 1 Mecanismo de acción de las moléculas oxidadas de LDLc en el incremento de la expresión de PCSK9 y la afectación miocárdica (modificado por Schlütter [13])



ActD: actinomicina; Cyc: cicloheximida; LOX-1: receptor de LDLc oxidadas; oxLDL: LDLc oxidadas; siRNA: RNA inhibitorio; ROS: especies reactivas de oxígeno; Trp-ox: tropomiosina.

rios sistemas orgánicos; este mecanismo explica una relación inversa entre la concentración en plasma de PCSK9 y LDLR. La inhibición de PCSK9 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares. Los inhibidores de PCSK9 generan que un mayor número de LDLR regrese a la superficie de la célula en lugar de degradarse en los lisosomas y endosomas; aumentando la absorción de LDLc (5,16). Hasta ahora, el efecto del eje PCSK9-LDLR en insuficiencia cardíaca no había sido estudiado. El BIOSTAT-CHF es el primer ensayo que demostró la asociación entre PCSK9-LDLR con insuficiencia cardíaca (9). Previamente, la progresión de la aterosclerosis se estudió en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con estatinas. Sin embargo, el efecto del tratamiento con estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica no demostró un efecto beneficioso (17-19). Solo, el ensayo CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure) se asoció con una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca reducida, pero fue un criterio de valoración secundario (17). De hecho,

las guías actuales no recomiendan el uso de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca (20).

El estudio BIOSTAT-CHF realizado por *Bayes-Genis et al.* mostró que el eje PCSK9-LDLR se asocia con los eventos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. PCSK9 se asocia positivamente con aumento de los eventos, mientras que LDLR está inversamente asociado con ellos (9). Por lo tanto, PCSK9 podría ser un factor de riesgo de aterosclerosis y de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Pero cómo PCSK9 está contribuyendo al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca sigue siendo desconocido. Hasta ahora, no se ha informado que ningún inhibidor de PCSK9 disminuya el riesgo del desarrollo o la progresión de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los hallazgos de BIOSTAT-CHF podrían reflejarse una nueva diana terapéutica que debería probarse. *Bayes-Genis et al.* han planteado la hipótesis de que los niveles elevados de PCSK9 en la insuficiencia cardíaca podrían estar asociados con la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. En este estudio los pacientes con niveles más altos de PCSK9 tienen una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y una revascularización coronaria previa. Pero los resultados fueron independientes de los niveles LDLc sérico, las estatinas o la etiología isquémica. Además, el análisis multivariado para la mortalidad que incluyó el score de riesgo BIOSTAT-CHF y las estatinas, mostró una asociación lineal entre PCSK9 y LDLR con la mortalidad ($p = 0.020$ y $p = 0.025$, respectivamente). Se obtuvieron resultados similares para la combinación de mortalidad o hospitalizaciones no programadas por insuficiencia cardíaca ($p = 0.010$ y $p = 0.087$ para PCSK9 y LDLR, respectivamente). Observándose que PCSK9, LDLR y estatinas añaden valor sobre el score de riesgo de BIOSTAT (9).

La posibilidad de que la inhibición de PCSK9, ya sea con anticuerpos monoclonales que neutralizan PCSK9 o con la administración de pequeños ARN que específicamente se unan e inhiban la traducción de ARN mensajeros de PCSK9, pueda tener efectos beneficiosos sobre la insuficiencia cardíaca se ha planteado por los resultados de este trabajo. Estos resultados son alentadores debido a la ausencia de medicamentos con beneficio comprobado en la insuficiencia cardíaca aguda. Es posible que PCSK9 esté contribuyendo a la insuficiencia cardíaca crónica, pero para determinar esto se requiere más estudio. Sin embargo, ni PCSK9 ni LDLR son biomarcadores fácilmente utilizados en la práctica clínica. Además su efectividad y seguridad deberían analizarse en futuros estudios.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Belén Álvarez Álvarez. Cardiology Department. Clinical University Hospital of Santiago de Compostela. Travesía Choupana s/n. 15706. Santiago de Compostela. A Coruña. Spain. Phone + 34 981 950 751. Fax + 34981 950 534. Correo electrónico: belenalvarez85@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 27 (2006) 65-75.
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17.
3. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440-6.
4. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016;18:716-26
5. Shimada YJ, Cannon CP. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: past, present and the future. *Eur Heart J* 2015;36:2415-24
6. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84
7. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Eng J Med* 2015;372:1489-99
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
9. Bayes-Genís A, Nuñez J, Zannad, et al. The PCSK9-LDL Receptor Axis and Outcomes in Heart Failure.BIOSTAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2128-36
10. Rietzschel ER, Langlois M, De Buyzere ML, et al. for the Asklepios Investigators (2008). Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations. *Hypertension* 2008;52:535-41
11. Tsuitsui T, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:957-62
12. Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- κ B activation in THP-1-derived macrophages. *Int J Mol Med* 2012;30:931-938
13. Schlütter KD, Wolf A, Weber M, et al. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) affects load-free cell shortening of cardiomyocytes in a proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)-dependent way. *Basic Res Cardiol* 2017;112:63
14. Orthner CL, Rodgers GM, Fitzgerald LA. Pyrrolidone dithiocarbamate abrogates tissue factor (TF) expression by endothelial cells: evidence implicating nuclear factorB in TF induction by diverse agonists. *Blood* 1995;86:436-43
15. Almontashir NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels elevated in acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLOS One* 2014;9:e106294
16. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-575
17. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61
18. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9
19. Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* 2012;97:555-60
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200

PALABRAS CLAVE insuficiencia cardiaca, eje PCSK9-LDLR, pronóstico, diana terapéutica