

Efecto de la inhibición de la proteína similar angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3) Utilidad para el tratamiento de las dislipemias graves

Gerardo D. Elikir[®]

RESUMEN

Las variantes de ANGPTL3 con pérdida de función están asociadas con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y de carbohidratos y con riesgo reducido de enfermedad coronaria.

Los cambios beneficiosos en los parámetros lipídicos que se obtienen con la inhibición de ANGPTL3 junto con la reducción en aterosclerosis que se observa en modelos animales y en estudios epidemiológicos de genética humana hacen de ANGPTL3 un nuevo objetivo terapéutico para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Dos estrategias novedosas han surgido para inhibir esta proteína: un anticuerpo monoclonal y un oligonucleótido antisentido, con capacidad para reducir tanto el colesterol como los triglicéridos plasmáticos en forma notoria. Aunque el horizonte es promisorio, todavía no sabemos si los efectos de una variante presente desde el comienzo de la vida serán reproducidos por la inhibición de esta proteína que se realiza más tarde en la vida a través de una intervención farmacológica.

Palabras clave: ANGPTL3, enfermedad coronaria, hipolipemia, hipercolesterolemia, lipoproteína lipasa, triglicéridos.

ABSTRACT

ANGIOPOIETIN-LIKE TYPE 3 (ANGPTL) INHIBITION. ITS ROLE IN THE TREATMENT OF SEVERE DYSLIPIDEMIA

Loss-of-function ANGPTL3 variants are associated with beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism, and reduced risk of coronary heart disease.

The beneficial changes in lipid parameters obtained by ANGPTL3 inhibition together with atheroprotection observed in animal models and in epidemiological studies of human genetics make ANGPTL3 a new therapeutic target to prevent cardiovascular diseases. Two novel strategies have emerged to inhibit this protein: a monoclonal antibody and an antisense oligonucleotide, with the ability to significantly lower plasma cholesterol and triglycerides. Although the horizon is promising, we still do not know if the effects of a variant present from the beginning of life will be reproduced by the inhibition of this protein that takes place later in life through a pharmacological intervention.

Key words: ANGPTL3, coronary artery disease, hypolipemia, hypercholesterolemia, lipoprotein lipase, triglycerides.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(3): 00-00.

Nos ha tomado por sorpresa a más de un especialista la reciente aprobación de un nuevo fármaco para el tratamiento de individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota, originalmente pensado para el tratamiento de las hipertrigliceridemias. ¿Cómo es posible que la modificación del metabolismo de los triglicéridos TG, que estuvieron dejados de lado en la última década, reduzca

los niveles de colesterol y pueda emplearse para tratar individuos con hipercolesterolemias graves?

La hipercolesterolemia familiar (MIM#143890) es una enfermedad autosómica dominante que causa enfermedad coronaria prematura y se caracteriza por elevación de c-LDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad), xantomas tendinosos y depósitos de colesterol que llevan a aterosclerosis acelerada.

El defecto genético responsable de la enfermedad afecta más frecuentemente al receptor de las LDL (LDLR). En la actualidad se han descrito más de 2300 variantes en el gen que lo codifica, las cuales difieren en el grado con que afectan su actividad, desde variantes nulas con menos del 2% de actividad residual hasta defectos menos graves. Los fármacos actualmente disponibles para reducir el colesterol actúan indirectamente sobre el LDLR por lo

cual, en los pacientes más severamente afectados, estos tratamientos resultan insuficientes para alcanzar niveles adecuados de c-LDL.

Por otro lado, las lipoproteínas ricas en TG son parte de las vías causales de aterosclerosis, en particular, en individuos con síndrome metabólico, obesidad y diabetes, y las elevaciones de TG y de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) han sido asociadas con riesgo cardiovascular residual aun en individuos tratados con hipolipemiantes. Sin embargo, los fármacos que reducen los TG han fallado en general para proveer beneficios adicionales más allá de los obtenidos con la terapia con estatinas. Por estas razones, existe una necesidad de identificar otros sitios de intervención para diseñar nuevas estrategias terapéuticas preventivas.

Tres lipasas

La familia de las triglicérido-lipasas está integrada por la lipasa lipoproteica, la lipasa hepática y la lipasa endotelial (LPL, HL y EL, respectivamente, por sus siglas en inglés). La LPL es la principal lipasa, se localiza en la superficie luminal de los capilares del tejido adiposo y muscular, y desde esta posición hidroliza los TG de quilomicrones y de VLDL, favoreciendo la entrada de ácidos grasos en los tejidos. Algunos trastornos monogénicos de esta vía catabólica pueden llevar a hipertrigliceridemia grave, como en el síndrome de quilomiconemia familiar.

HL es una enzima residente en el hígado, activa la hidrólisis de TG de las VLDL y la conversión de VLDL en LDL y actúa en el metabolismo de las HDL.

En comparación con LPL y HL, EL tiene menor actividad de triglicérido-lipasa y mayor actividad de fosfolipasa. Así, hidroliza los fosfolípidos de las HDL y promueve el catabolismo de las HDL.

Papel fisiológico de la ANGPTL3

La actividad de las lipasas, tanto en el estado posabsortivo como en ayuno, está regulada por diferentes proteínas y hormonas, como apoC-II, apoC-III, apoA-V y ANGPTL3 e insulina.

LMF1 es una chaperona intracelular requerida para la secreción de LPL, mientras que GPIHBP1 estabiliza la LPL en la superficie endotelial. Apolipoproteína C-II y apoA-V promueven la actividad de LPL mientras que la apoC-III y la ANGPTL3 la inhiben.

ANGPTL3 (Fig. 1) se expresa mayormente en el hígado, es liberada a la circulación y actúa como un supresor parcial de la LPL, incrementando a través de este mecanismo los niveles de VLDL. Los estudios muestran que ANGPTL3 también inhibe la EL y por esta vía actúa sobre el metabolismo de las HDL. ANGPTL3 también estimula la lipólisis del tejido adiposo, aumentando así los ácidos grasos libres y el glicerol.

Efecto de la pérdida de función de ANGPTL3

En los individuos con variantes que se acompañan de pérdida de función de ANGPTL3, la falta de inhibición de las lipasas conduce a una hipolipemia mixta, caracterizada por niveles reducidos de colesterol, TG y HDL. La deficiencia de ANGPTL3 debido a mutaciones en el gen ANGPTL3 (OMIM#605019) es una condición benigna, no asociada con tumores, aterosclerosis ni enfermedad hepática, a diferencia de otras hipolipemias, como la abetalipoproteinemia (déficit de MTP, proteína de transferencia microsomal), la hipobetalipoproteinemia (déficit de apoB) y Anderson (enfermedad por retención de quilomicrones).

El fenotipo lipídico del déficit de ANGPTL3 depende de la gravedad del defecto. La ausencia completa de la proteína se acompaña de un incremento en la actividad de las tres lipasas extracelulares, lo que lleva a un catabolismo acelerado de VLDL, LDL y HDL en plasma; los individuos homocigotas se presentan con concentraciones muy disminuidas de colesterol total (CT), TG y HDL y menor incidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, está disminuida la disponibilidad de ácidos grasos libres, por lo cual los sujetos con déficit completo de ANGPTL3 podrían tener un uso más eficiente de la glucosa y menor contenido hepático de grasa, como se ve en modelos murinos de enfermedad grasa del hígado. En el caso de los sujetos heterocigotas, la pérdida parcial de actividad de ANGPTL3 solo afecta a LPL y EL, determinando una reducción variable de TG y HDL y no aparecen tan claramente los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos. El impacto de la deficiencia de ANGPTL3 sobre c-LDL y apoB es más difícil de explicar y se han postulado algunos efectos:

- Aumento del catabolismo de LDL, aunque el mecanismo no está claro.
- Aumento de la actividad del receptor de LDL, secundario a cambios en el metabolismo intrahepático del colesterol.

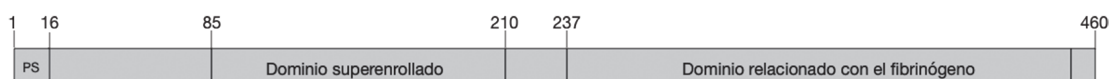


Figura 1. Organización de la proteína ANGPTL3, de 460 aminoácidos. Las secciones funcionales de la proteína están demarcadas con líneas y muestran el número de aminoácidos de cada sección. PS: péptido señal.

- Aumento de actividad de HL por la falta de inhibición de ANGPTL3 sobre esta enzima, lo cual promueve el catabolismo de LDL y de HDL.
 - Aumento del catabolismo de los precursores de las LDL (VLDL e IDL) y de las mismas LDL, por vía de EL.
- En resumen, la deficiencia total de ANGPTL3 demuestra el fenotipo completo de hipolipemia mixta, mientras que la deficiencia parcial solo muestra una reducción moderada de c-LDL.

Estrategias de inhibición farmacológica de ANGPTL3

Evinacumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y bloquea ANGPTL3, ha sido recientemente aprobado en Estados Unidos (febrero de 2021) para su uso en personas con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) a partir de los 12 años de edad. También recibió una positiva opinión de la autoridad regulatoria europea, recomendando que se le otorgue la autorización de su comercialización bajo circunstancias excepcionales con la misma indicación (abril de 2021).

Sin embargo, el mecanismo por el cual evinacumab reduce el c-LDL no está bien comprendido. Algunos estudios previos que evaluaron la captación de las LDL mostraron que evinacumab no modifica la actividad del receptor de LDL y es eficaz aun en personas con actividad nula del receptor, sentando las bases de su uso en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Esto es importante porque la eficacia de otros tratamientos, como las estatinas e inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es limitada en estos casos.

Evinacumab fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego de fase 3 que enroló 65 pacientes con HFHo. Los pacientes recibieron una dosis mensual intravenosa de 15 mg/kg de peso o placebo, agregados a su medicación hipolipemiente habitual, que podía incluir estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9 y, en algunos casos, aféresis de LDL. A la semana 24 se evaluó el porcentaje de descenso de c-LDL y los pacientes en tratamiento activo obtuvieron una diferencia de -49% comparados con el grupo placebo (véase Cuadro 1). Los efectos adversos más comunes fueron resfrió, síndrome gripal, náuseas y otros.

En un pequeño subestudio del ensayo principal se pudo comprobar que la inhibición de ANGPTL3 incrementó la tasa catabólica de apoB tanto de las IDL como de las LDL, sugiriendo que evinacumab disminuye c-LDL principalmente por aclaramiento de las lipoproteínas con apoB de la circulación.

A pesar de la validez de estos estudios, por el momento sigue sin encontrarse cuál es el receptor a cargo de la captación de las lipoproteínas con apoB. Por los estudios realizados hasta la fecha se sabe que el efecto hipocolesterolemizante no depende de la actividad de las proteínas relacionadas con el metabolismo de LDL o sus precurso-

res, como son apoE, la proteína relacionada con LDLR, sindecan o el receptor SR-B1.

Evinacumab también es eficaz cuando se administra en forma subcutánea, vía que permite la autoadministración del fármaco. En pacientes con hipercolesterolemia refractaria, es decir, aquellos que no alcanzan las metas de c-LDL a pesar de máximas dosis toleradas de hipolipemiantes, se pueden alcanzar reducciones de c-LDL de hasta 50% con dosis entre 300 y 450 mg de evinacumab por semana. Los oligonucleótidos antisentido (ASO) son un abordaje terapéutico novedoso para modificar la actividad de proteínas específicas a través de la interferencia con su correspondiente ARN mensajero. Recientemente se ha logrado optimizar la eficacia de diferentes ASO a través de una administración dirigida hacia tejidos específicos mediante modificaciones de las moléculas.

Vupanorsen es un oligonucleótido antisentido conjugado con N-acetil galactosamina (GalNAc), que deriva en la captación selectiva por el receptor hepático de asialoproteínas y que inhibe la síntesis de la proteína ANGPTL3. La selectividad lo hace más potente y así se obtiene la misma eficacia que con los ASO de primera generación pero con una dosis, reduciendo así la exposición sistémica al fármaco.

El vupanorsen fue evaluado en un estudio de fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que enroló pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia moderada y esteatosis hepática. Fueron incluidos 105 pacientes que recibieron inyecciones subcutáneas semanales o mensuales de vupanorsen 20-80 mg o placebo. A los seis meses se observó una reducción promedio de TG entre 36 y 47%, dependiendo de la dosis recibida, con efectos adversos leves en la mayoría de los casos, principalmente relacionados con el sitio de inyección (véase Cuadro 1), sin que se hayan observado caídas en el conteo de plaquetas, como sí se observa con otros ASO.

La inhibición de ANGPTL3 obtenida con vupanorsen redujo la síntesis de lipoproteínas aterogénicas con apoB ricas en TG en forma independiente de apoC-III y naturalmente se observaron reducciones en c-HDL debido a su mecanismo de acción mediado por EL. No hubo efectos evidentes en el contenido de grasa hepática ni en el metabolismo de los carbohidratos, probablemente porque la inhibición de ANGPTL3 obtenida con vupanorsen es parcial.

Cuestiones que permanecen en discusión

¿Es lo mismo inhibir la ANGPTL3 circulante mediante anticuerpos monoclonales específicos (evinacumab) que su síntesis intracelular con ASO (vupanorsen)? El efecto sobre la producción de VLDL podría diferir según sea el mecanismo de inhibición de ANGPTL3, el contexto genético (variantes de ANGPTL3 con pérdida de función vs. inhibición farmacológica; actividad del LDLR) y el estado metabólico de la población estudiada.

Cuadro 1. Efectos comparados de la inactivación genética y farmacológica de ANGPTL3

	Variantes de ANGPTL3 con pérdida de función*		mAb†	ASO¶
	Heterocigota	Homocigota		
CT	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓
TG	↔ o ↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓ o ↓↓↓
c-HDL	↓	↓↓↓	↓↓	↓ o ↓↓
c-LDL	↓	↓↓ o ↓↓↓	↓↓↓	↑ o ↓↓
no-HDL-c	↔	↓↓	↓↓↓	↓
apoB	↔	↓↓↓	↓↓↓	↓ o ↓↓
apoC-III	?	?	↓↓↓	↓↓
Lp(a)	N/D	N/D	↔	↑ o ↓↓
ANGPTL3	↓↓	↓↓↓	↔	↓↓ o ↓↓↓
Vía de administración		N/A	IV o SC	SC
Frecuencia óptima de administración		N/A	Semanal	Semanal o mensual
EE.AA.		No	Cefalea, trastornos GI, elevación de AST / ALT	Reacción en el sitio de inyección
Reducción de aterosclerosis en modelos animales		Sí	Sí	Sí
Reducción de EC en estudios en humanos		Sí	?	?

*El efecto neto de las variantes en el gen de ANGPTL3 dependen largamente del tipo de variante presente, de la dosis génica (afeción de solo uno o de los dos alelos del gen [heterocigosis/homocigosis]), de factores ambientales y de las diferencias genéticas de los sujetos estudiados.

†La magnitud del efecto del anticuerpo depende de las características genéticas de la población estudiada (presencia de hipercolesterolemia familiar vs. no familiar, heterocigotas u homocigotas, actividad receptoral reducida o nula) y de la dosis y vía de administración (SC o IV).

¶ La magnitud del efecto del oligonucleótido depende de las características genéticas de la población estudiada (presencia de hipercolesterolemia familiar vs. no familiar, heterocigotas u homocigotas, actividad receptoral reducida o nula) y de la dosis y frecuencia de administración.

Abreviaturas: apoB: apolipoproteína B, apoC-III: apolipoproteína C-III, ASO: oligonucleótido antisentido; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; EE.AA.: efectos adversos, EC: enfermedad coronaria; GI: gastrointestinales; IV: intravenosa; Lp(a): Lp(a): lipoproteína(a), mAb: anticuerpos monoclonales, no-HDL-c: colesterol no HDL, N/A: no aplica, N/D: no disponible, SC: subcutánea, TG: triglicéridos.

¿Será clínicamente relevante la reducción de c-HDL? La reducción de c-HDL observada con vupanorsen y con evinacumab es un efecto bien conocido que refleja el aumento en la actividad de EL, debido al bloqueo de la inhibición que la ANGPTL3 ejerce sobre esta enzima. Se espera que no afecte en forma negativa la incidencia de enfermedad coronaria, sobre la base de grandes estudios de aleatorización mendeliana que han demostrado que las variantes en el gen de EL no afectan el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). ¿Tendrá el mismo efecto la disminución de la actividad de ANGPTL3 desde el nacimiento que la inhibición farmacológica más tarde en la vida? Los estudios genéticos realizados en individuos heterocigotas para variantes con pérdida de función de ANGPTL3 muestran efectos antiaterogénicos similares a los obtenidos en ratones con el uso de anticuerpos monoclonales. Hasta el momento, la inhibición farmacológica de ANGPTL3 mostró reducciones de c-LDL y de TG

relevantes clínicamente, aunque todavía no sabemos si esta estrategia dará resultados sobre puntos finales clínicos.

Relevancia

En pacientes con HFHo, las terapias actualmente disponibles no consiguen una reducción del c-LDL hasta los niveles recomendados por las guías. En tales pacientes, las estatinas y los inhibidores de iPCSK9 resultan insuficientes, en especial por su mecanismo de acción, que depende largamente de la expresión de LDLR, función que está profundamente afectada en esta grave enfermedad.

Todavía no hay estudios con puntos finales clínicos que evalúen la utilidad de una inhibición farmacológica de ANGPTL3, pero es de esperar que con la caída sustancial de c-LDL que se obtiene en estos pacientes debería lograrse una reducción del riesgo cardiovascular, a pesar de la disminución del c-HDL que acompaña.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2019 [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Lípidos; 2019 [consulta 2021 mayo 19]. Disponible en: <https://www.sociedadargentinadelipidos.com/guias>.
- Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377(8):296-297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
- Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3936-3945. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa689.
- Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50-67. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
- Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):e1266-1275. doi: 10.1210/jc.2012-1298.
- Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220-2227. doi: 10.1056/NEJMoa1002926.
- Reeskamp LF, Millar JS, Wu L, et al. ANGPTL3 inhibition with Evinacumab results in faster clearance of IDL and LDL apoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1753-1759. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315204.
- Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2307-2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049.
- Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol*. 2016;6:150272-150282. doi: 10.1098/rsob.150272.