

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN DISLIPEMIA Y SU EVIDENCIA.
OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO Y RNA DE INTERFERENCIA.

Autor: POVEDA SIRVENT, ÁLEX

Tutor: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento y Área: Medicina Clínica, Cardiología

Curso académico: 2024-2025

Convocatoria de febrero de 2025

ÍNDICE

1	RESUMEN. ABSTRACT	4
2	INTRODUCCIÓN.....	7
3	HIPÓTESIS	8
4	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	9
5	MATERIAL Y MÉTODOS	9
6	RESULTADOS.....	11
6.1	siRNA	11
6.1.1	Inclisirán.....	11
6.1.2	Olpasirán.....	15
6.1.3	SLN360.....	16
6.2	ASO	18
6.2.1	Pelacarsén.....	18
7	DISCUSIÓN	20
8	CONCLUSIONES.....	23
9	BIBLIOGRAFÍA.....	24
10	FIGURAS.....	28
11	ANEXO.....	30

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que han formado parte de estos 6 años de carrera: a mis padres, por los valores y el esfuerzo que han dedicado para poder estar donde estoy; a las personitas que me llevo de la carrera, que han sido un pilar fundamental para poder tirar con esta carrera con frases como "por la patria" by Karmele ; a los asturianos no tan asturianos que me llevo del SICUE, con todas las anécdotas y por supuesto la performance y Xing Xing; a mis amigos de Catral, por conseguir que me despejara en los momentos de más estrés con todo el apoyo, fiestas, viajes y recuerdos; a los conciertos de Bad Gyal con C. Supremo, best artista ever; a las personitas que me llevo de HP, con todos los buenos momentos que voy a echar tanto de menos, aunque sin multas Miriam, y por último, a mr policeman, por todos los momentos vividos y los que quedan.



1 RESUMEN. ABSTRACT

Introducción: La enfermedad CV es la principal causa de muerte en países desarrollados, lo que ha motivado la investigación de nuevas terapias con siRNA y ASO para el manejo de la dislipemia.

Objetivos: el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es revisar la eficacia demostrada en dos dianas terapéuticas innovadoras, siRNA y ASO, para la reducción de diferentes lipoproteínas que aumentan el riesgo cardiovascular. Como objetivos secundarios planteamos el perfil de seguridad y los resultados cardiovasculares (en términos de reducción de morbilidad) de las nuevas dianas, siRNA y ASO, en el manejo de la dislipemia.

Método: Se trata de una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y Google académico, empleando los descriptores mencionados más abajo, seleccionado artículos de los últimos 5 años, y aplicando los filtros "humans", "spanish", "english" y "free full text" resultado en un total de 24 artículos incluidos.

Resultados: Los resultados en la reducción de lipoproteínas relacionadas con enfermedad cardiovascular son significativos: Inclisiran, ha demostrado reducciones, mantenidas en el tiempo, de LDL-c entre 41-52% en los ensayos ORION-1, ORION-2, ORION-7, ORION-9 y ORION-10; olpasiran mostró una reducción dosis-dependiente de Lp(a) en los ensayos, con reducciones de hasta el 98% en dosis más altas (225mg cada 12 semanas); SLN-360, en el ensayo de fase 1 redujo Lp(a) en un 70-80%, con efectos persistentes hasta 150 días; y pelacarsén, ha demostrado reducciones de hasta un 80% de Lp(a) en dosis altas (80 mg). En relación al perfil de seguridad, los cuatro fármacos solo notificaron la reacción en el lugar de inyección como efecto adverso más significativo en comparación con placebo. Por último, no se puede determinar la reducción de la morbilidad cardiovascular: los ensayos ORION-4 y VICTORIAN-2P sobre inclisiran, no han finalizado, aunque en los ensayos ORION-9, ORION-10 y ORION-11, parece demostrar beneficios cardiovasculares; el ensayo OCEAN (a)-Outcomes sobre olpasiran, aún no

ha terminado; en relación con SLN-360 no hay resultados; y el ensayo HORIZON, sobre pelacarsén, se espera que finalice para 2025.

Discusión: Las nuevas terapias con siRNA y ASO, han conseguido reducciones significativas en los niveles de LDL-c y Lp(a) en comparación con las terapias tradicionales. Sin embargo, son muy caros y poco accesibles, y, además, no hay datos objetivos de sus efectos a largo plazo ni de la reducción de eventos CV, ante la falta de ensayos finalizados. No obstante, abren la puerta a un tratamiento más individualizado y con mejor control que las terapias tradicionales.

Conclusión: Las nuevas terapias génicas, con ASO y siRNA han demostrado un excelente control lipídico, aunque es necesario más estudios para evaluar efecto a largo plazo y disminución de ECV

Palabras Clave: siRNA, ASO, LDL-c, Lp(a), nuevas terapias, control lipídico, perfil de seguridad.

ABSTRACT

Introduction: CV disease is the leading cause of death in developed countries, which has motivated research into new therapies with siRNA and ASO for the management of dyslipidemia.

Objectives: The main objective of this literature review is to review the proven efficacy of two innovative therapeutic targets, siRNA and ASO, for the reduction of different lipoproteins that increase cardiovascular risk. Secondary objectives are the safety profile and cardiovascular outcomes (in terms of reduced morbidity and mortality) of the new targets, siRNA and ASO, in the management of dyslipidaemia.

Method: This is a bibliographic review in the databases PubMed, Scopus and Google Scholar, using the descriptors mentioned below, selecting articles from the last 5 years, and applying the filters "humans", "Spanish", "English" and "free full text" resulting in a total of 24 articles included.

Results: The results in reducing cardiovascular disease-related lipoproteins are significant: Inclisiran, has demonstrated reductions, sustained over time, in LDL-c between 41-52% in the ORION-1, ORION-2, ORION-7, ORION-9 and ORION-10 trials; olpasiran showed a dose-dependent reduction in Lp(a) in the trials, with reductions of up to 98% at higher doses (225mg every 12 weeks); SLN-360, in the phase 1 trial reduced Lp(a) by 70-80%, with persistent effects up to 150 days; and pelacarsen, has shown up to 80% reductions in Lp(a) at higher doses (80mg). Regarding the safety profile, all four drugs only reported injection site reaction as the most significant adverse effect compared to placebo. Finally, the reduction in cardiovascular morbidity and mortality cannot be determined: the ORION-4 and VICTORIAN-2P trials on inclisiran have not been completed, although the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 trials appear to demonstrate cardiovascular benefits; the OCEAN (a)-Outcomes trial on olpasiran has not yet been completed; for SLN-360 there are no results; and the HORIZON trial on pelacarsen is expected to be completed by 2025.

Discussion: The new therapies with siRNA and ASO have achieved significant reductions in LDL-c and Lp(a) levels compared to traditional therapies. However, they are very expensive and not very accessible, and, in addition, they are no objective data on their long-term effects or on the reduction of CV events, due to the lack of completed trials. Nevertheless, they open the door to more individualized treatment and better control than traditional therapies.

Conclusions: New gene therapies, with ASO and siRNA, have demonstrated excellent lipid control, although more studies are needed to evaluate long-term effect and reduction of CVD.

Key words: siRNA, ASO, LDL-c, Lp(a), new therapies, lipid control safety profile.

2 INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados y una carga de enfermedad importante en los países en desarrollo, cuya incidencia va en aumento para los siguientes años. (1, 4) Dentro de los principales factores de riesgo cardiovascular encontramos: la edad, el sexo masculino, la historia familiar, el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión y la diabetes. Estos factores actuarían como promotores de la ECV hasta culminar en lesiones clínicamente significativas, como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. (1, 2)

En el caso de la dislipemia, hace referencia a una concentración elevada de colesterol y/o triglicéridos o una concentración baja de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). La lipoproteína de baja densidad (LDL-c), es una diana terapéutica importante en el manejo de la dislipemia, con tratamientos testados y con beneficios más que evidentes al disminuirla. Sin embargo, no se puede pasar por alto la aterogenicidad de la lipoproteína (a) (Lp(a)) como factor de riesgo cardiovascular (2, 4)

La Lp(a) es mucho más aterogénica que la LDL-c, pues contiene todos los componentes proaterogénicos de la LDL además de apos, que une fosfoquelina que contiene fosfolípidos oxidados. Sin embargo, no se dispone, a la redacción del presente trabajo, de tratamientos que hayan modificado el curso de la ECV por reducir los valores de Lp(a). Por ello, se están estudiando nuevos agentes terapéuticos; siendo la diana terapéutica del ARN un instrumento que pudiera ser de enorme utilidad para conseguir los objetivos aún no alcanzados en dislipemia. (4, 7)

Los tratamientos con ARN los podemos dividir en dos tipos: por un lado, oligonucleótidos sintetizados por métodos químicos como oligonucleótidos antisentido (ASO), ARN de

interferencia (siRNA) y aptámeros de ARN; por otro lado, macromoléculas de ARN sintetizados por transcripción *in vitro* como fármacos basados en ARNm. Actualmente encontramos 108 fármacos basados en oligonucleótidos antisentido, y 56, basados en ARNm. De todos estos, 16 fármacos basados en ácidos nucleicos han sido aprobados en todo el mundo, como el inclisiran (siRNA) para la hipercolesterolemia o el nusinersén (ASO) para la atrofia muscular espinal. (3)

Los fármacos basados en siRNA (Figura 1), actúan regulando un gen en concreto, gracias a la unión de siRNA con DICER y *Argonaute 2*, formando el complejo RISC, que impide la traducción del ARNm. Por otro lado, los fármacos que inhiben la replicación mediante oligonucleótidos antisentido (Figura 3), pueden actuar por varias vías: puede manipular el proceso de *splicing*, destruir el ARNm del citoplasma o aumentar la producción de este (si la proteína es funcional), y pueden inhibir la traducción del ARNm diana bloqueando la unión de los complejos de unión al ARN. (3)

Por tanto, vemos un auge de las nuevas terapias génicas con siRNA y oligonucleótidos antisentido como dianas terapéuticas en diversas patologías. En el campo de las dislipemias se acaba de iniciar la utilización de esta vía terapéutica, pero la investigación lleva años en marcha. Resulta de enorme transcendencia y justificaría esta revisión profundizar en la información actual basada en la evidencia científica, no solo de su efecto para reducir valores lipídicos que aumentan el riesgo cardiovascular, sino para conocer su eficacia en términos de morbilidad demostrada o en vías de estudio.

3 HIPÓTESIS

¿La utilización de terapias génicas con siRNA y/o oligonucleótidos antisentido han demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares?

4 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal es:

- Revisar la eficacia demostrada en dos dianas terapéuticas innovadoras, siRNA y oligonucleótidos antisentido, para reducir niveles de diferentes lipoproteínas que aumentan el riesgo cardiovascular.

Como objetivos secundarios nos propusimos:

- El perfil de seguridad de las nuevas dianas terapéuticas para el control de la dislipemia.
- Valorar los resultados cardiovasculares, en términos de reducción de morbilidad, de las nuevas dianas terapéuticas para el control de la dislipemia.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

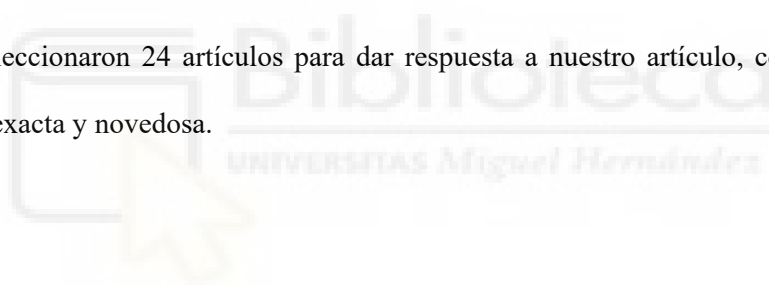
La búsqueda bibliográfica basada en los objetivos expuestos, se ha realizado en las bases de datos de PubMed, Scopus y Google académico. Los descriptores empleados en el tesauro MeSH (Medical Subject Headings) así como en Scopus y en Google académico, para obtener la evidencia científica más actual, fueron: "dyslipidemia", "RNA, small interfering", "antisense oligonucleotides", "lipoprotein a" y "cardiovascular risk factors".

Nuestra principal búsqueda se centró en la base de datos de PubMed, centrándonos primero en el tratamiento con siRNA, donde se empleó la siguiente fórmula: ("Dyslipidemias"[Mesh]) AND "RNA, Small Interfering"[Mesh]], obteniéndose 179 resultados. También se aplicaron los filtros "humans", "spanish", "english", "free full text" y se seleccionaron artículos publicados en los últimos 5 años, obteniéndose 38 resultados. Después de leer el *abstract* de cada uno de ellos, se seleccionaron 11 artículos, que respondían a los objetivos planteados. En el resto de bases de datos, con los mismos descriptores y filtros, se seleccionó 1 artículo en Scopus y 0 artículos en Google académico. En total, 12 artículos relacionados con el tratamiento con siRNA.

En segundo lugar, se buscaron artículos relacionados con el tratamiento con oligonucleótidos antisentido para reducir los niveles de Lp(a), centrando la búsqueda principal en PubMed con la siguiente fórmula de búsqueda: ("Oligonucleotides, Antisense"[Mesh]) AND "Lipoprotein(a)"[Mesh], obteniéndose 65 resultados. Se aplicaron los filtros "humans", "spanish", "english", free full text" y se seleccionaron artículos publicados en los últimos 5 años, obteniéndose 16 resultados. Después de leer el *abstract* de cada uno de ellos, se seleccionaron 5 artículos. En el resto de bases de datos, con los mismos descriptores y filtros, se seleccionaron 3 artículos en Google académico, y 2 artículos en Scopus. En total, 10 artículos relacionados con el tratamiento con ASO.

Por último, con el descriptor "cardiovascular risk factors" se seleccionaron 2 artículos en la base de datos de PubMed.

En total, se seleccionaron 24 artículos para dar respuesta a nuestro artículo, con la evidencia científica más exacta y novedosa.



6 RESULTADOS

6.1 siRNA

De los estudios revisados de acuerdo con los objetivos hay evidencia con mayor o menor potencia en las siguientes terapias:

- inclisirán, inhibe la expresión de PCSK9 (Figura 2)
- olpasirán, bloquea la expresión del gen LPA
- SLN-360, inhibe la expresión del gen LPA

6.1.1 Inclisirán

6.1.1.1 Evidencia en control lipídico

El ensayo inicial con inclisirán de fase 1, demostró reducciones duraderas de PCSK9 y LDL-c. Tras esto, se decidió lanzar el programa ORION para evaluar la eficacia y seguridad de inclisirán en pacientes con ASCV o hipercolesterolemia familiar. (13)

En ORION-1, un ensayo de fase 2 que evaluó la eficacia de inclisirán a 100, 200 o 300mg a dosis única junto con el placebo. Los pacientes que recibieron dos dosis de 300 mg (día 1 y 90) tuvieron un promedio de 52,6% (48,1% a 57,1%) de reducción de LDL-C después de 180 días. En el día 240, LDL-C mantuvo una reducción media del 47,2%. También se encontró que los niveles de PCSK9 se redujeron en un promedio de 69,1 y 12,1% al día 180, con reducciones sostenidas a más del 40% en el día 240. Tiene menor efecto sostenido con el tiempo. Las reducciones de Lp(a) no fueron significativas (8, 9, 10, 18)

En ORION-2, un ensayo de fase 2, que incluyó a 501 pacientes con elevado riesgo cardiovascular. Los pacientes que recibieron una dosis doble de 300mg de inclisirán, otorgó mejores resultados

que el grupo de dosis única, con una reducción media de PCSK9 de 69,1% y una reducción de LDL-C del 52,6% en el día 180, y una reducción sostenida incluso en el día 240. (13)

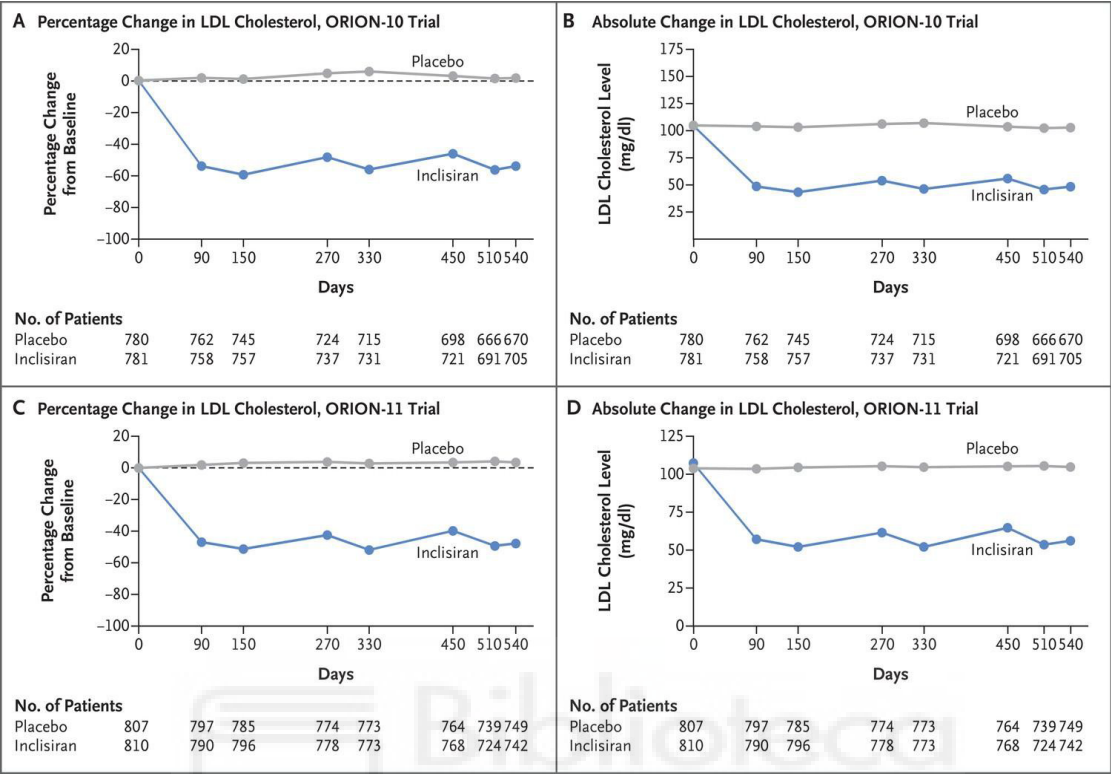
En ORION-7, se analizó la eficacia y tolerabilidad de inclisiran en pacientes con insuficiencia renal (IR). Se administró 300mg de inclisiran a dosis única, y se lograron reducciones de LDL-c de: 58 %, en función renal normal; 35%, en IR leve; 49%, en IR moderada; y 49%, en IR grave. (18)

En ORION-9, un ensayo de fase 3, evaluó la eficacia de inclisiran en pacientes adultos con HeFH en tratamiento a dosis máxima tolerada con estatina y/o ezetimibe, con una LDL-C basal de 100 mg/dL. Los pacientes recibieron 300 mg de inclisiran el día 1, día 90, día 270, y finalmente el día 450. Se objetivó una reducción media de LDL-C en el día 510, entre el 41,2% y el 52,1% en todas las variantes genéticas. Inclisiran también demostró niveles reducidos de colesterol no-HDL del 36%, apoB, triglicéridos y lipoproteínas (a) del 14%. (8, 9, 13, 18)

En ORION-10, un ensayo de fase 3, se evaluó la eficacia y seguridad de inclisiran en pacientes con enfermedad cardiovascular y un LDL-c mayor o igual a 70 mg. La dosificación fue la misma que en ORION-9. El cambio porcentual en el nivel de colesterol LDL en el día 510 fue del 1,0% en el grupo placebo, y del 51,3% en el grupo inclisiran, resultando en una diferencia entre grupos de 52,3% (intervalo de confianza del 95% [IC], 55,7 a 48,8; P-0,001). (15, 18)

En ORION-11, un ensayo de fase 3, se evaluó la eficacia y seguridad de inclisiran, en pacientes con ASCVD y LDL-C mayor o igual a 100 mg/dl. La dosificación fue la misma que en ORION-9. El cambio porcentual, de PCSK9, en el día 510 fue del 15,6% con placebo y de 63,66% con inclisiran, lo que representa una diferencia entre grupos del 79,3% (IC 95%, 82,0 a 76,6; P-0,001). El cambio porcentual correspondiente en el nivel de colesterol LDL en el día 510 fue del 4,0% en

el grupo placebo y del 45,8% en el grupo inclisirán, resultándose en una diferencia entre grupos de 49,9% (IC 95%, 53,1 a 46,6; P-0,001). (8, 9, 13, 15, 18)



En esta tabla vemos la eficacia de inclisirán frente a placebo en la reducción de LDL-c. (15)

El estudio ORION-15 se realizó en Japón de enero de 2021 a octubre de 2022, donde se incluyeron 312 pacientes japoneses adultos (más de 20 años de edad) con antecedentes de enfermedad arterial coronaria o pacientes de alto riesgo CV. Se administró inclisirán de 100, 200 y 300 mg, y placebo en los días 1, 90 y 270. En el día 180, la proporción de pacientes con reducción de LDL-c del 50% respecto del valor basal fue mayor en los tratados con inclisirán que en el grupo placebo: inclisirán 100 mg: 60,0%, inclisirán 200 mg: 67,3%, inclisirán 300 mg: 76,0% y placebo: 0%. Además, también disminuyó los niveles de PCSK9, y aumentó los niveles de HDL y apoA1. (5)

6.1.1.2 Perfil de Seguridad

En el ensayo ORION-1 y 2, los efectos adversos fueron similares entre el grupo placebo y el tratado con inclisirán. (9, 13). (13) En el ensayo ORION-3, no se observaron cambios en la función hepática y renal. (9) En el ensayo de fase III ORION-8, se pretende evaluar la consecuencia de la dosificación a largo plazo de inclisirán en sujetos con alto riesgo CV y elevado LDL-c. (9)

En los ensayos ORION-9 y 11, los efectos adversos más frecuentes incluyeron reacciones en el lugar de inyección (5% en inclisirán frente al 0,7% en grupo placebo; relación de riesgo 7,54) y bronquitis (4,3% para inclisirán frente a 2,7% placebo; relación de riesgo 1.55). La mayoría de estos casos leves y autolimitados. El número de reacciones adversas graves que se asociaron con inclisirán fue menor que los que se asociaron con el placebo (7,5% en comparación con 13,8%). (8, 9, 15, 18) En el estudio ORION-15, en relación con el perfil de seguridad, la reacción en el lugar de inyección fue el efecto adverso (EA) más común. (5)

En el estudio post hoc, se incluyeron los pacientes tratados con 300mg de inclisirán o placebo de los ensayos terminados ORION 1,3,5,9,10 y 11. Se incluyeron 3.576 pacientes tratados con inclisirán durante 6 años y 1.968 pacientes tratados con placebo. El objetivo de este estudio fue valorar la seguridad del fármaco. El EA más frecuente fue la reacción en el lugar de la inyección, siendo más frecuente en los pacientes tratados con inclisirán (9,3%), que en el grupo placebo (1,8%). (6)

6.1.1.3 Resultados Cardiovasculares

En los ensayos ORION-9,10 y 11, proporcionan un posible beneficio cardiovascular del tratamiento con inclisirán. La incidencia de MACE (131 vs 172 eventos; relación de riesgo (HR) 0,75, IC 95% 0,60-1,94), IAM fatal/no mortal (33 vs 41 eventos; HR IC 0,51-1-1,1 a 1,29), y

accidente cerebrovascular fatal/no mortal (13 vs 15 eventos; HR, 95% IC 0,39-1,67) fueron más bajos en el grupo tratado con inclisiran (8, 13)

El ensayo VICTORIAN-1P, está evaluando la reducción de MACE entre pacientes de prevención primaria de alto riesgo. (8) Los ensayos ORION-4 y VICTORIAN-2P, aún no han completado los resultados cardiovasculares, se prevé que para 2026 y 2027, respectivamente. El objetivo es valorar el tiempo de aparición de una MACE. (8, 13)

6.1.2 Olpasirán

6.1.2.1 Evidencia de control lipídico

En un ensayo de fase 1 de escalada de dosis (3, 9, 30, 75 o 225 mg) a 64 sujetos, la disminución de Lp(a) osciló entre 56% y 99%, con un efecto que duró de 3 a 6 meses. (4, 7, 11, 22)

En el ensayo de fase 2 OCEAN(a)-DOSE, se incluyó a 281 pacientes con niveles medios de Lp(a) de 260.3 nmol/L y antecedentes CV. Los niveles de Lp(a) se redujeron de manera dosis-dependiente en los distintos grupos en la semana 36: disminuyó un 67% con una dosis de 10 mg (IC 95%, 75,1 a 65,9.9), un 94% (IC, 102,0 a 92,8) con la dosis de 75 mg, un 98% (IC, 105,8 a 96,5) con la dosis de 225 mg cada 12 semanas, y un 97% (IC 95%, 105,2 a 95,5) con la dosis de 225 mg cada 24 semanas. Hubo reducciones significativas en la LDL-C plasmática (12% a .2%) y apoB (9% a 12%) en todos los grupos (4, 7, 11, 18, 22)

6.1.2.2 Perfil de Seguridad

En el ensayo de fase 1, no se registró ningún efecto adverso (4, 7, 22) En el ensayo OCEAN(a)-DOSE, los eventos adversos fueron similares entre el grupo placebo y el tratado con olpasirán. Solo destacar que la reacción en el lugar de inyección fue mayor en el grupo olpasirán. (11, 18)

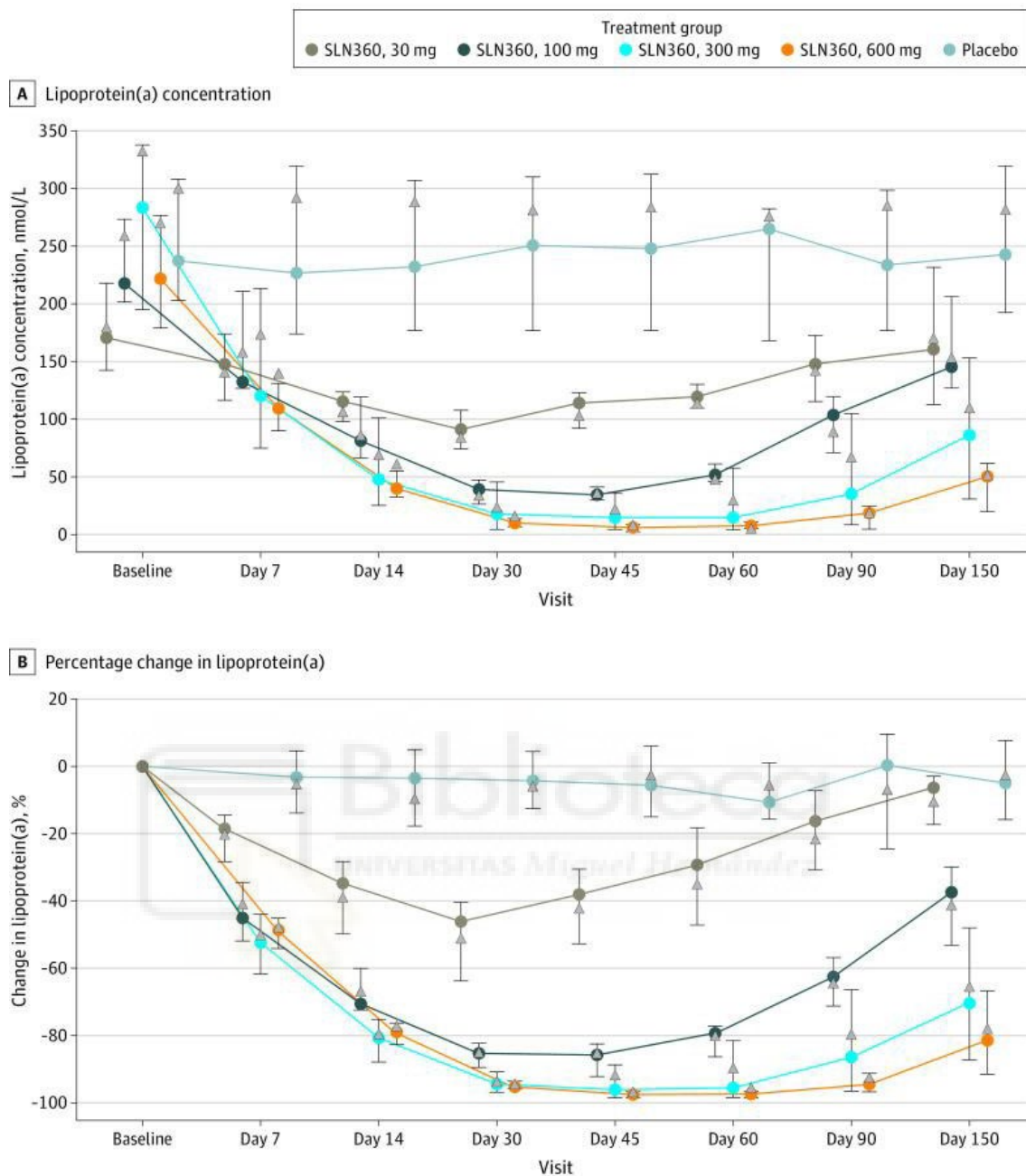
6.1.2.3 Resultados Cardiovasculares

Actualmente, se encuentra el ensayo de fase 3 OCEAN (a)-Outcomes, está inscribiendo a 7.000 pacientes con Lp(a) de 200 nmol/L y antecedentes de la ECVD. Su objetivo es evaluar el efecto de olpasirán en la incidencia de muerte por cardiopatía isquémica, IAM o revascularización coronaria urgente. (7, 17, 22)

6.1.3 SLN360

6.1.3.1 Evidencia de control lipídico

En el ensayo de fase I APOLLO, incluyó a 32 pacientes sin enfermedad cardiovascular con concentraciones de Lp(a) superiores a 60 mg/dL. Las concentraciones medias de Lp(a) se redujeron en un 70% y un 80% después de la inyección de las dosis más altas de 300 mg y 600 mg, respectivamente. La reducción de Lp (a) fue dependiente de la dosis, persistiendo durante al menos 150 días después de la administración. (7, 12, 18, 23)



En esta gráfica se nos muestra en ensayo APOLLO, con las reducciones

de Lp(a) en los distintos grupos de tratamiento. (12)

Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo de fase 2, donde se evaluará la eficacia, seguridad y tolerabilidad de SLN360 en 160 pacientes con elevados niveles de Lp(a) y con alto riesgo cardiovascular. (12, 18, 23)

6.1.3.2 Perfil de Seguridad

En el ensayo de fase I APOLLO, el único evento adverso de interés fue la reacción en el lugar de inyección. También hubo una leve transaminasemia transitoria. (12, 18)

6.1.3.3 Resultados Cardiovasculares

No se he obtenido resultados en este objetivo

6.2 ASO

En relación con los objetivos planteados, hay evidencia de un fármaco novedoso para la reducción de Lp(a):

- Pelacarsén: bloquea el ARNm apoA

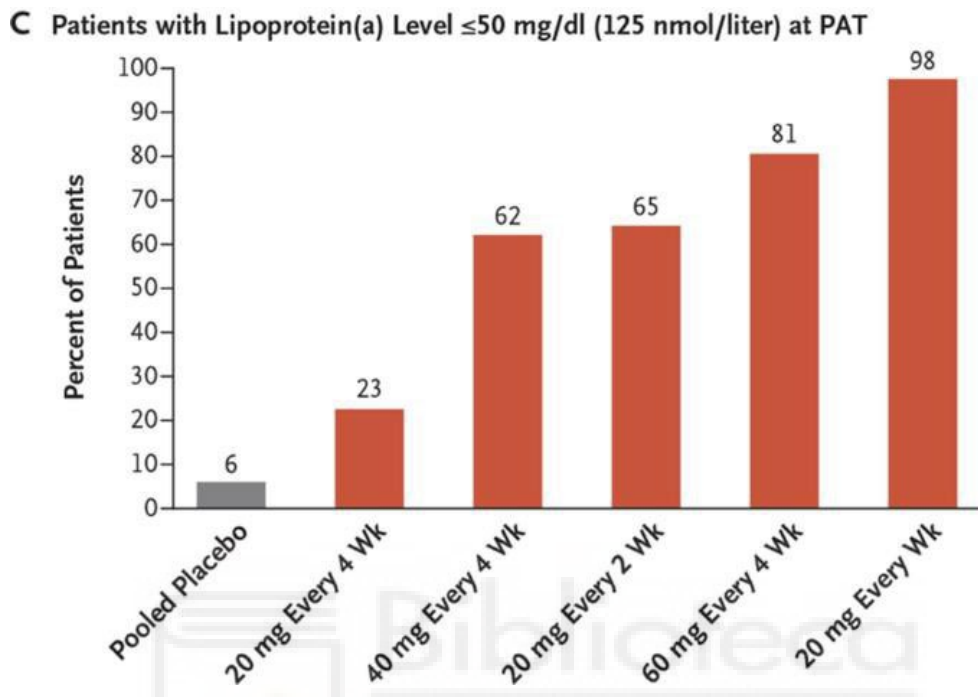
6.2.1 Pelacarsén

6.2.1.1 Manejo Lipídico

En un ensayo de fase I NCT05337878, de 28 individuos sanos con niveles de Lp(a)75 nmol/l. Recibieron una dosis única de Pelacarsén subcutánea, consiguiéndose reducciones significativas de Lp(a) del 55% en el día 30 en el grupo de 20 mg, 59% en el grupo de 40 mg y 74% en el grupo de tratamiento de 80 mg. (18, 24)

En un ensayo de fase 2 NCT03070782, que incluyó a 286 pacientes. Se consiguió una reducción del 72% de Lp(a), a una dosis de 60 mg al mes, y en un 80% a una dosis de 20 mg una vez a la semana, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y niveles de Lp(a)> 60 mg/dL. En el resto de grupos: se redujo en un 35%, en los tratados con 20mg/mes; un 56%, en los tratados

con 40mg/mes; un 58%, en los tratados con 20mg cada 2 semanas. (11, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24)



En esta gráfica se nos muestra el porcentaje de pacientes con niveles de Lp(a) < 50 mg/dL, después de 6 meses de tratamiento. (21)

6.2.1.2 Perfil de Seguridad

En el ensayo de fase 2 [NCT03070782](#), el efecto adverso más frecuente fue la reacción en el lugar de inyección, en el 27 % de los pacientes del grupo Pelacarsén, y en el 6 %, del grupo placebo. No asoció cambios en el recuento de plaquetas, disfunción hepática o renal. Asoció mayor riesgo de síntomas similares a la gripe. (18, 19, 21, 22, 24)

6.2.1.3 Resultados Cardiovasculares

El ensayo de fase 3 [HORIZON](#), está actualmente investigando los resultados cardiovasculares con el tratamiento con Pelacarsén. Se prevé que termine en 2025. Incluyó a 8323 pacientes con

ASCV que ya están en terapia de reducción de LDL-C y tienen una Lp(a) de >70 mg/dL. Los pacientes fueron aleatorizados a 80 mg pelacarsén por vía subcutánea mensual versus placebo. Su principal objetivo, es el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento adverso mayor CV en pacientes con Lp (a) >70 mg/dL o Lp (a) > 90 mg/dL. (7, 17, 19, 20, 21, 22, 23)

NCT 05646381 es un ensayo de fase 3, en 502 pacientes, que está previsto para valorar los resultados cardiovasculares en pacientes tratados con Pelacarsén que tengan Lp(a) de >125 y estenosis aórtica calcificada leve o moderada. (7, 17)

7 DISCUSIÓN

Las nuevas terapias génicas con siRNA y ASO, han demostrado su eficacia reduciendo los niveles de LDL-c y Lp(a) sin efectos adversos significativos, en pacientes con mal control lipídico pese a tratamientos hipolipemiantes combinados. (8, 15)

Las estatinas son consideradas como el tratamiento de primera línea para el control del colesterol LDL, aunque asocian, en muchas ocasiones, reducciones insuficientes para conseguir los objetivos propuestos. Unas veces por mala adherencia, inercia terapéutica o por su poder reductor. Además, asocian varios efectos adversos como la miopatía o alteraciones de la función hepática, que no han sido notificados por inclisiran en los ensayos clínicos ORION. Inclisiran ha demostrado buena tolerabilidad en combinación con estatinas u otras terapias hipolipemiantes orales, en pacientes con niveles elevados de LDL-c con el tratamiento tradicional hipolipemiante. (5, 6, 15)

Por otro lado, evolocumab y alirocumab son antiPCSK9 mAbs, usados en el control de los niveles de LDL-c, al ser capaz de inhibir los niveles de PCSK9 de la circulación sistémica. Al contrario que inclisiran, los antiPCSK9 mAbs, tienen un inicio rápido de su efecto en el primer día post inyección, alcanzando el nadir entre el día 3 y 4, mientras que inclisiran reduce los niveles totales de PCSK9 en un 70% a los 3 días post inyección. Además, los antiPCSK9 mAbs, se administran por inyección subcutánea bimestral o mensual (unas 13-26 inyecciones/año), a diferencia de inclisiran, que se administra dos veces al año, aumentando así la adherencia terapéutica frente a los tratamientos convencionales. (5, 9, 14) Es interesante destacar que evolocumab (fármaco más vendido en la reducción de PCSK9) es mucho más caro de sintetizar que inclisiran, y que, no ha demostrado efecto en la mortalidad cardiovascular pese a la disminución de LDL-c y PCSK9. (13)

Otros fármacos usados son la lomitapida o el mipomersén, indicados en la reducción de LDL-c en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Sin embargo, son fármacos con efectos adversos graves a nivel hepático. Inclisiran ha cambiado el manejo en la hipercolesterolemia familiar heterocigota al ser un fármaco seguro y bien tolerado, aunque aún no hay evidencia suficiente en la hipercolesterolemia familiar homocigota. (14)

Hasta la fecha, no hay disponible una terapia farmacológica consensuada y específica que disminuya los niveles de Lp(a). Las estatinas no lo disminuyen, y en algunos casos pueden aumentar los niveles. Además, hay una gran variabilidad en los niveles de Lp(a), necesiéndose estudios clínicos bien diseñados para discernir los umbrales clínicos de Lp(a). Esta heterogeneidad sugiere, que la Lp(a) no depende solo del gen LPA, sino que se incluyen otros como APOE, CETP o APOH. (11, 16) Por otro lado, se ha visto que ante niveles elevados de Lp(a) se subestima el LDL-c y se sobreestima Lp(a). (16)

Pelacarsén es el primer fármaco para el tratamiento de Lp(a) en alcanzar la fase III, demostrado una reducción dosis dependiente entre un 66-92% de los niveles de Lp(a) y con buena tolerabilidad. Además, es muy probable que sea el primero en demostrar el impacto de la disminución de los niveles de Lp(a) en la reducción de ECV. (17, 22) Por otro lado, olpasirán ha demostrado reducciones dosis-dependientes, de más de un 40% de Lp(a) durante más de 12 meses después de la última dosis de 225mg, sin efectos adversos significativos (11, 17, 22) Otro fármaco es SLN-360, que en el ensayo de fase 1 ha demostrado reducciones dosis dependientes de Lp(a) entre un 70%-80% mantenidas en el tiempo. Se notificaron efectos adversos a tener en cuenta como una transaminasemia leve (posible asociación a vacunación con SARS-coV-2) y aumento transitorio y dependientes de dosis de proteínas y neutrófilos. (12, 23) En relación con la adherencia, pelacarsén requiere una inyección mensual frente a olpasirán, que se está siendo evaluado para una inyección cada 3 meses. (22)

Otros fármacos que han demostrado reducciones de los niveles de Lp(a) son antiPCSK9 mAbs, los antagonistas del receptor de interleucina 6 y el ezetimibe. De estos fármacos, la mayor reducción de Lp(a) se logró con alirocumab 150mg subcutáneo mensual, con reducciones de un 24.6%. Por tanto, alirocumab y las nuevas terapias génicas con ASO y siRNA son, a día de hoy, agentes prometedores y eficaces en el control de niveles elevados de Lp(a). (19)

Las nuevas terapias génicas con siRNA y ASO, no han demostrado, por el momento, beneficios a nivel CV. Habrá que esperar a que los ensayos vayan finalizando y ver si realmente tienen un beneficio en la ECV. (5, 7, 17) Además, no está claro el papel de Lp(a) en el cuerpo humano. Por tanto, una reducción de sus niveles del 90%, ya es posible con ASO y siRNA, podría asociarse con un aumento de DM2. (23)

Las limitaciones de este trabajo se centran en la heterogeneidad de los diferentes artículos científicos, con diferentes pautas de dosis y duración del tratamiento; la mayoría son estudios en el extranjero, con poca representación de la raza caucásica; hay un desconocimiento sobre los efectos adversos a largo plazo, sobre todo en aquellos más graves que se han notificado en los ensayos pero que no está muy claro si son por las nuevas terapias génicas; no se han tenido en cuenta otras vías como la apo A o los triglicéridos.

8 CONCLUSIONES

- a) Las nuevas terapias génicas con siRNA (inclisirán, olpasirán y SLN-360) y ASO (Pelacarsén), han demostrado en los ensayos reducciones significativas de LDL-c y Lp(a), principalmente.
- b) No se han notificado efectos adversos significativos de las nuevas terapias génicas, siendo el único destacable la reacción en el lugar de inyección.
- c) No hay evidencia suficiente de estas nuevas terapias génicas a largo plazo ni de si conseguirán una mayor reducción de ECV en comparación a las terapias tradicionales.
- d) Es necesaria más investigación sobre estas nuevas terapias génicas para plasmar evidencias, que revolucionen el manejo de enfermedades como la dislipemia.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Dung NJ, Tettey MM, Tamatey M, Sereboe LA, Doku A, Adu-Adadey M, et al. Angiographic severity of coronary artery disease and the influence of major cardiovascular risk factors. *Ghana Med J* [Internet]. 2023;57(4):262–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4314/gmj.v57i4.2>
2. Diévert F, Bruckert E, Aboyans V, Bekka S, Boccara F, Bourdon Baron Munoz B, et al. Management of lipid variables in primary cardiovascular prevention: A position paper from the Heart, Vessels and Metabolism Group of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2024;117(5):358–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2024.02.004>
3. Zhang C, Zhang B. RNA therapeutics: updates and future potential. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2022;66(1):12–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11427-022-2171-2>
4. Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, Corsini A, Tokgozoglu L, Ruscica M. Updates in small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2023;25(11):805–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-023-01156-5>
5. Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, Mena-Madrazo J, Lesogor A, Shao Q, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inclisiran in Japanese patients: Results from ORION-15. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2024;31(6):876–903. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.64454>
6. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. *J Am*

- Coll Cardiol [Internet]. 2023;82(24):2251–61. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.007>
7. Kaur G, Abdelrahman K, Berman AN, Biery DW, Shiyovich A, Huck D, et al. Lipoprotein(a): Emerging insights and therapeutics. Am J Prev Cardiol [Internet]. 2024;18:100641. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100641>
8. Albosta MS, Grant JK, Taub P, Blumenthal RS, Martin SS, Michos ED. Inclisiran: A new strategy for LDL-C lowering and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2023;19:421–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S338424>
9. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK-S, Tuszynski JA. Development of novel siRNA therapeutics: A review with a focus on inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24044019>
10. Li J, Lei X, Li Z, Yang X. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2023;102(3):e32728. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032728>
11. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. N Engl J Med [Internet]. 2022;387(20):1855–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>

12. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. JAMA [Internet]. 2022;327(17):1679–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
13. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong X-B. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. Biochem Pharmacol [Internet]. 2021;189:114432. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114432>
14. Crismaru I, Pantea Stoian A, Bratu OG, Gaman M-A, Stanescu AMA, Bacalbasa N, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach. Lipids Health Dis [Internet]. 2020;19(1):85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-020-01275-x>
15. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(16):1507–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal912387>
16. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, et al. Effect of pelacarsen on lipoprotein(a) cholesterol and corrected low-density lipoprotein cholesterol. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2022;79(11):1035–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.032>
17. Nicholls SJ. Therapeutic potential of lipoprotein(a) inhibitors. Drugs [Internet]. 2024;84(6):637–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-024-02046-z>

18. Chan DC, Watts GF. The promise of PCSK9 and lipoprotein(a) as targets for gene silencing therapies. *Clin Ther* [Internet]. 2023;45(11):1034–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.07.008>
19. Eraikhuemen N, Lazaridis D, Dutton MT. Emerging pharmacotherapy to reduce elevated lipoprotein(a) plasma levels. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2021;21(3):255–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-020-00437-7>
20. Contreras-Romero JA, Castro Gomez KG, Morales Ortigoza MP, Saavedra López HF. Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido. *RevACE* [Internet]. 2023;10(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.53853/encr.10.3.808>
21. Tsimikas S. Antisense oligonucleotide therapy to treat elevated lipoprotein(a). En: *Contemporary Cardiology*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 359–75.
22. Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2024;54(9):e14254. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.14254>
23. Thau H, Neuber S, Emmert MY, Nazari-Shafti TZ. Targeting lipoprotein(a): Can RNA therapeutics provide the next step in the prevention of cardiovascular disease? *Cardiol Ther* [Internet]. 2024;13(1):39–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-024-00353-w>
24. Vogt A. Lipoprotein(a)—antisense therapy. *Clin Res Cardiol Suppl* [Internet]. 2019;14(S1):51–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11789-019-00096-2>

10 FIGURAS

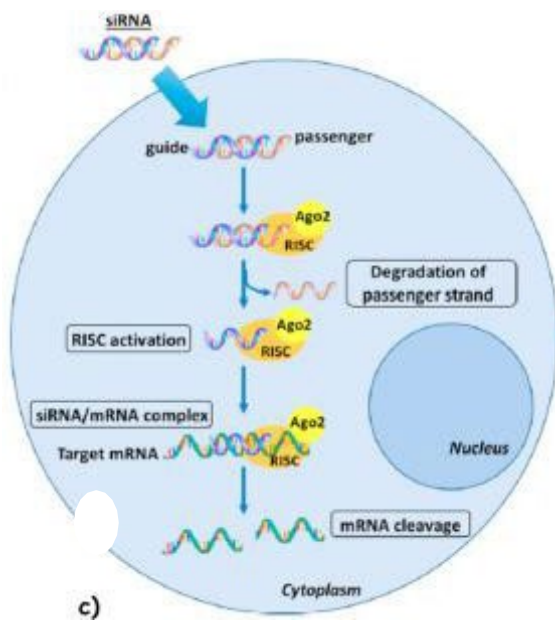


Figura 1. Mecanismo de Acción de siRNA: siRNA es una doble cadena de ARN formada por una hebra guía y una hebra molde. Una vez en el citoplasma las dos hebras se separan. La hebra molde se degrada y la hebra guía queda unida a RISC, formado por la proteína Argonaute 2 y DICER. La hibridación de la cadena guía y el ARNm diana en el complejo RISC va seguido de la escisión endonucleolítica del ARNm diana por Argonaute 2.

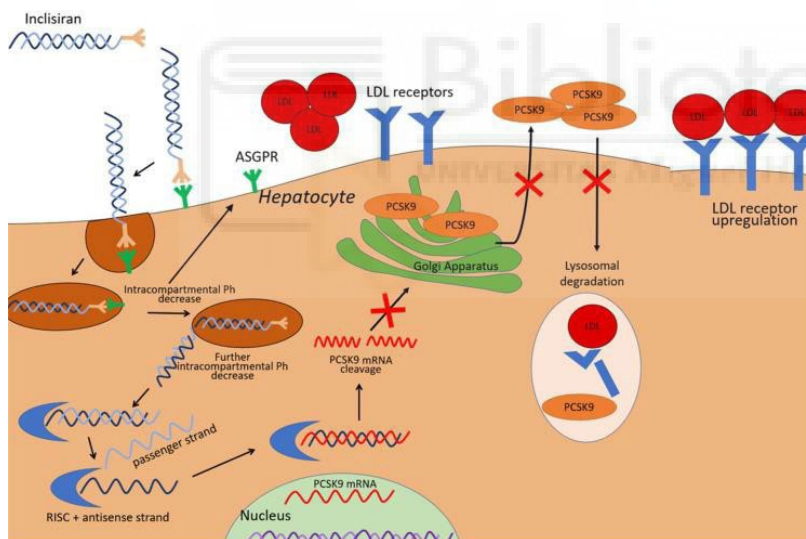


Figura 2. Mecanismo de Acción de Inclisirán: la molécula de siRNA de inclisirán se introduce en los hepatocitos a través del receptor ASGPR. Una vez dentro, a través del mecanismo explicado en la figura 1, inhibe la producción de PCSK9, aumentando la expresión de los receptores LDL en la superficie de los hepatocitos y disminuyendo las concentraciones de LDL del plasma.

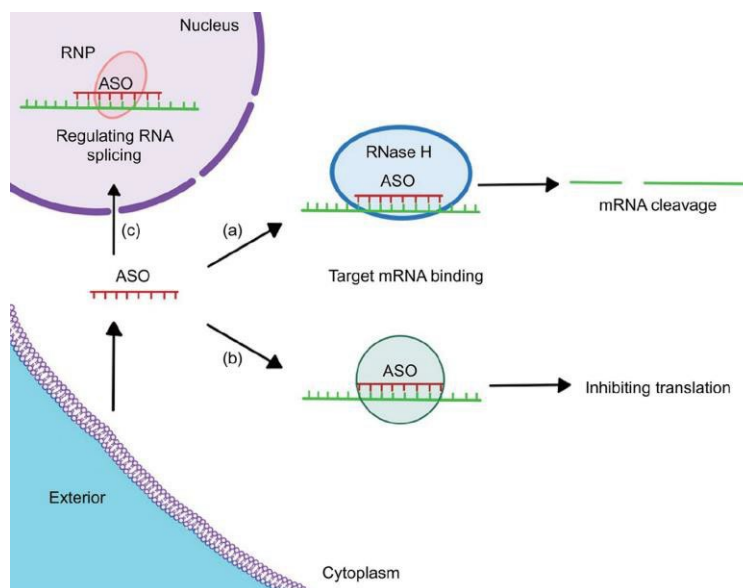


Figura 3. Mecanismo de Acción de ASO: A, ASO se une en el citoplasma al ARN diana y a la ribonucleasa H, degradando el ARNm diana; B, ASO se une en el citoplasma al ARNm diana y bloquea la unión de los complejos de proteínas de unión al ARN, inhibiendo la traducción; C, ASO entra en el núcleo y modular el efecto splicing, pudiendo omitir o incluir exones específicos.

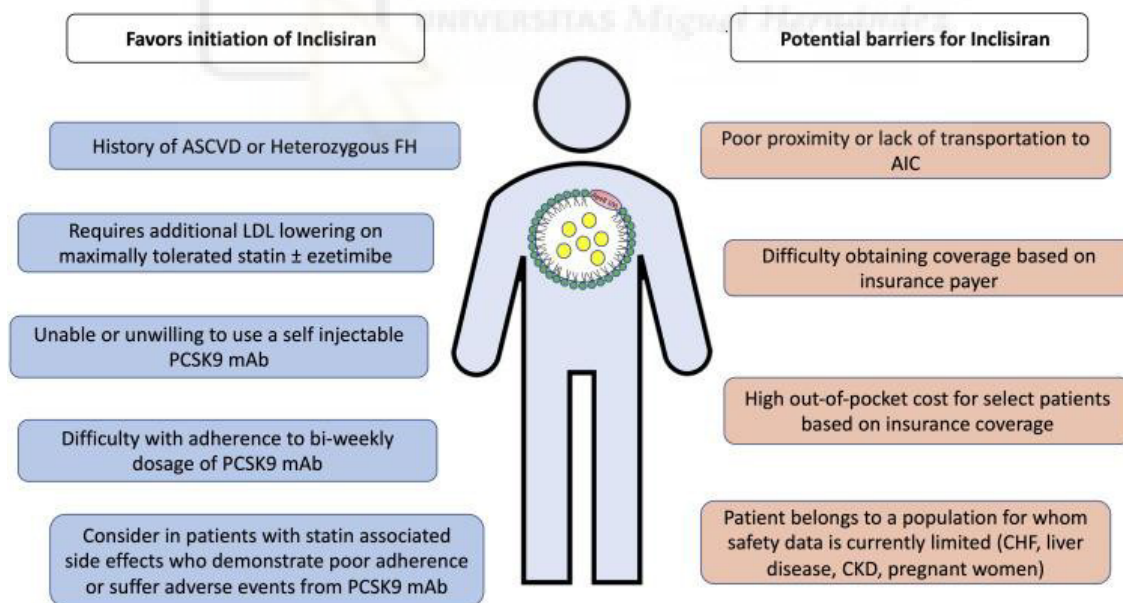


Figura 4. Factores a considerar al prescribir inclisiran.

11 ANEXO

Anexo 1. Abreviaturas empleadas según el orden de aparición

CV: *cardiovascular*

siRNA: *RNA de pequeña interferencia*

ASO: *oligonucleótidos antisentido*

LDL-c: *colesterol lipoproteína de baja densidad*

Lp(a): *lipoproteína (a)*

ECV: *enfermedad cardiovascular*

HDL: *colesterol lipoproteína de alta densidad*

ARNm: *ARN mensajero*

MeSH: *Medical Subject Headings*

PCSK9: *proteína convertasa subtesilina/kexina tipo 9*

IR: *insuficiencia renal*

HeFH: *hipercolesterolemia familiar heterocigota*

ASCVD: *enfermedad cardiovascular aterosclerótica*

Apo B: *apoproteína B*

EA: *efecto adverso*

MACE: *eventos cardiovasculares adversos mayores*

HR: *relación de riesgo*

IAM: *infarto agudo de miocardio*

RCV: *riesgo cardiovascular*