

Caso não esteja visualizando, [acesse o preview aqui.](#)



Atero News Nº 11

Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

Nessa semana irá ao ar o nosso curso de Doenças Raras, disponível no nosso site. Serão 4 aulas nesse primeiro módulo, que poderão ser assistidas em qualquer local e a qualquer hora para facilitar. E no dia 24 de setembro, às 20:00hs, teremos uma reunião ao vivo com os professores do curso para esclarecimentos de dúvidas. Além disso teremos, também, uma discussão guiada por casos clínicos. Esperamos que aproveitem o curso.

Participem do nosso Departamento, divulguem nossas atividades e nossas redes sociais.

Um abraço,

Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente do DA 2020/21



[Clique Aqui](#)

Destaque do Departamento:

Resumo do artigo: Targeting RNA With Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review (J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):563-579)

Revisores: Nathalia Conci Santorio¹ e Fernando Cesena²

1- Residente de Cardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2- Medicina Preventiva, Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo

Neste artigo de revisão, Katzmann e cols abordam uma modalidade terapêutica inovadora, que tem como alvo o RNA mensageiro (RNAm) para reduzir a síntese de proteínas, no contexto das dislipidemias.¹ Em relação às formas tradicionais de tratamento, esta terapia baseada no RNAm possui vantagens, como a possibilidade de atuação específica na síntese da proteína de interesse e a aplicação em longos intervalos, de até 6 meses. Há ainda um potencial benefício em relação aos anticorpos monoclonais, já que, para inibir proteínas plasmáticas abundantes, grandes quantidades de anticorpos seriam necessárias, resultando em altas concentrações de complexos imunes. Além disso, o custo implicado para o desenvolvimento de anticorpos é maior, esses são limitados a proteínas excretadas ou com alvo extracelular e podem levar ao desenvolvimento de autoanticorpos.¹

As duas principais classes de drogas para reduzir a produção de proteínas pela ação no RNAm são os oligonucleotídeos antissenso de fita simples (ASO, do inglês antisense oligonucleotides) e os RNA interferentes pequenos de fita dupla (siRNA, do inglês small interfering RNA). Ambas as medicações são administradas por via parenteral, ocorrendo liberação no citoplasma das células do tecido-alvo, com ligação específica a uma sequência dentro do RNAm de interesse. Essa ligação leva à destruição do RNAm alvo, com redução da tradução da proteína codificada.¹

Porém, a entrada da droga no meio intracelular possui diversas barreiras, como a possibilidade de degradação por enzimas celulares e a dificuldade de penetração na membrana celular. Por isso, foram desenvolvidas diversas tecnologias nos últimos anos, como nanopartículas lipídicas para encapsular as drogas, uso de vetores virais e conjugação com ligantes específicos para melhorar as propriedades farmacocinéticas do medicamento. A conjugação com N-acetilgalactosamina (GalNAc) tem sido a estratégia mais promissora no campo da medicina cardiovascular, permitindo uma absorção altamente específica e rápida nos hepatócitos, uma vez que a GalNAc se liga a um receptor bastante expresso nas células do fígado, mas não em tecidos extra-hepáticos. Isso aumenta a potência do fármaco, permitindo a utilização de doses menores, além de reduzir potenciais reações indesejadas, locais e sistêmicas.¹

No âmbito das dislipidemias aterogênicas, a terapia baseada em RNA tem quatro principais alvos de interesse: a proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), a apolipoproteína CIII (apoCIII), a apolipoproteína(a) (apo(a)) e a proteína 3 semelhante a angiopoietina (ANGPTL3).

A PCSK9 se liga ao receptor de LDL, induzindo sua degradação após a internalização na célula e impedindo sua reciclagem para a membrana celular. A menor densidade de receptores de LDL na superfície do hepatócito associa-se a menor remoção de LDL da circulação. Ao contrário dos anticorpos monoclonais evolocumabe e alirocumabe, que se ligam a PCSK9 extracelular e são administrados a cada 2 a 4 semanas, o inclisiran, um siRNA conjugado com GalNAc, inibe a produção intracelular de PCSK9 hepática e é administrado por via subcutânea a cada 3 a 6 meses.¹

Em estudos de fase 3, o inclisiran reduziu o LDL-C de 48% a 52%, com ótima tolerabilidade.^{2,3} Está em andamento o ensaio clínico randomizado ORION-4 (15.000 participantes, NCT03705234), que busca avaliar se a redução do LDL-C promovida pelo inclisiran se reflete em redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica.

A apoCIII é um regulador chave no metabolismo dos triglicérides, inibindo a lipase lipoproteica, enzima responsável pela quebra de triglicérides das VLDL e quilomícrons. Mutações com perda de função do gene APOC3 associam-se a redução de 40% do nível de triglicérides e de 40% no risco de doença arterial

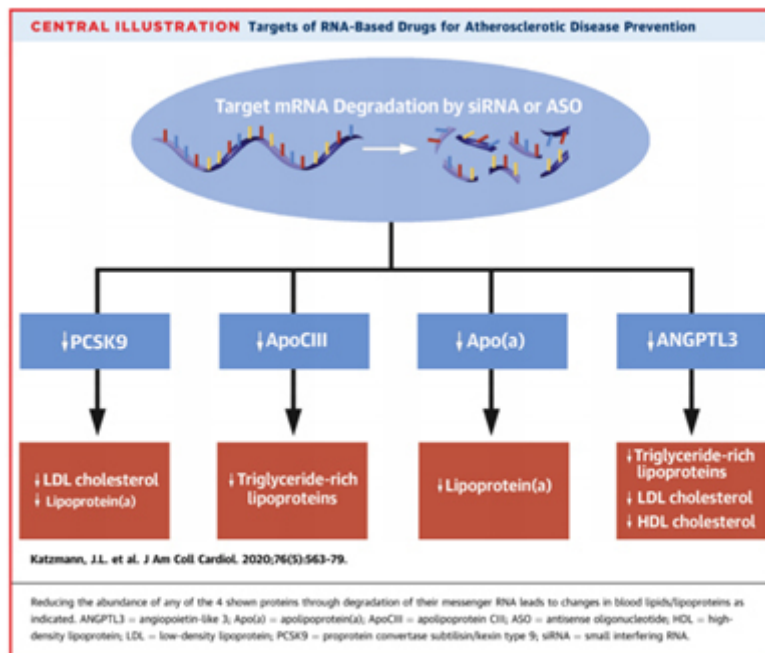
coronária.⁴ Benefícios clínicos potenciais da redução de apoCIII podem ser mediados por um menor acúmulo de lipoproteínas aterogênicas ricas em triglicerídeos e por inibição de vias inflamatórias.^{1,5}

O volanesorsen, primeira droga com alvo no RNAm da apoCIII, é um ASO administrado por via subcutânea semanalmente e já foi testado em indivíduos com níveis elevados de triglicérides e em pacientes com quilomicronemia familiar por deficiência da lipase lipoproteica, uma doença genética rara caracterizada por elevação importante da concentração de triglicérides e risco de pancreatite.¹ Reduções consistentes e substanciais (>70%) do nível de triglicérides foram relatadas com volanesorsen, mas trombocitopenia e reações no local de injeção foram bastante comuns em pacientes com quilomicronemia familiar, além de aumento nos níveis de LDL-C (em até 136%).⁶ Uma forma de volanesorsen conjugada com GalNAc (AKCEA-APOCIII-LRx), administrada a cada 1 a 4 semanas, mostrou perfil de segurança bem melhor em um estudo de fase 1/2a, além de boa eficácia na redução dos triglicérides (em até 77%) e diminuição das concentrações de colesterol total, colesterol não-HDL e apolipoproteína B.⁷ Diferentes doses e regimes de administração estão sendo avaliados em um estudo de fase 2 (NCT03385239).

A apo(a) é um componente da lipoproteína(a) (Lp(a)), associada a infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e estenose valvar aórtica. Até o momento, não existe um tratamento específico para reduzir os níveis de Lp(a). Medicamentos que reduzem a Lp(a) de forma inespecífica, como niacina, inibidores da PCSK9 e estrogênio, não demonstraram benefício cardiovascular atribuível à sua redução. Em um estudo de fase 2, o AKCEA-APO(a)LRx ou TQJ230, um ASO conjugado com GalNAc direcionado para o RNAm da apo(a), reduziu o nível de Lp(a) em até 80%, sendo observadas reações no local da injeção em 27% dos casos.⁸ O TQJ230 está sendo avaliado no ensaio de desfecho clínico Lp(a)HORIZON, que planeja recrutar 7.680 indivíduos com doença aterosclerótica e elevação de Lp(a) (NCT04023552). Neste estudo, o medicamento está sendo administrado mensalmente pela via subcutânea. Uma outra droga que tem como alvo o RNAm da apo(a), o AMG 890, siRNA conjugado com GalNAc, está sendo avaliado em estudos de fase 2 (NCT04270760 e NCT03626662).

Por fim, a ANGPTL3, produzida no fígado, inibe a lipase lipoproteica e a lipase endotelial, influenciando os níveis de triglicérides e HDL-C. Também impacta a concentração de LDL-C por mecanismos desconhecidos. Mutações do gene ANGPTL3 com perda de função estão associadas a níveis mais baixos de HDL-C, LDL-C e triglicérides, bem como com menor chance de doença aterosclerótica.^{1,9} O AKCEA-ANGPTL3-LRx, ASO com alvo no RNAm da ANGPTL3 administrado por via subcutânea semanalmente, demonstrou redução de 63% dos triglicerídeos e 33% do LDL-C em um estudo de fase 1, sem detecção de efeitos colaterais graves.¹⁰ Aguarda-se a publicação de um estudo de fase 2 (NCT03371355). Além disso, um siRNA direcionado a ANGPTL3 também está sendo testado em um estudo de fase 1 (NCT03747224). A figura central do artigo de revisão segue abaixo mostrando os principais alvos desses novos agentes.

Os efeitos colaterais mais comuns dessas novas classes de medicações são reações no local da injeção, mas a maioria dos estudos tem demonstrado um perfil de segurança favorável. Aguardamos por estudos com maior tempo de seguimento e avaliação de efeitos colaterais no longo prazo, além de respostas quanto ao impacto em desfechos cardiovasculares para possível incorporação desses novos agentes na prática clínica.



Referências

1. Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ, Katzmann I, Laufs U. Targeting RNA With Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):563-579.
2. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.
3. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.
4. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014;371(1):22-31.
5. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2020;21(1):30-41.
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531-542.
7. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2785-2796.
8. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244-255.
9. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(3):211-221.
10. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med.* 2017;377(3):222-232.

Eventos Sugeridos:

Upjohn Tv & SBC – Medical Talks Cardio

25/08 às 20h - Por que devo me preocupar com a saúde mental do paciente cardíaco?

Moderador: Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas

Convidada: Dra. Carmita Abdo

Link para inscrição: <https://medicaltalkscardio.upjohntv.com>

Websérie POR MAIS VIDAS SEM DOR - Ep 4

27/08 às 20h - Tratamento personalizado da Síndrome Coronariana Crônica - Abordagem Diamante

Moderador: Prof. Dr. José Rocha Faria

Convidado: Dr. Alan Max

Link para inscrição: <https://bit.ly/NEO-E4>

88º Congresso da EAS - Virtual

De 04 a 07 de outubro de 2020

Link para inscrição: <https://eas2020.com/registration/register/>

Mantenha seu cadastro atualizado para receber nossos informes e envie suas dúvidas e sugestões para

sbc-da@cardiol.br

SBC/DA - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Se você não deseja mais receber nossos e-mails, [cancele a sua inscrição aqui.](#)