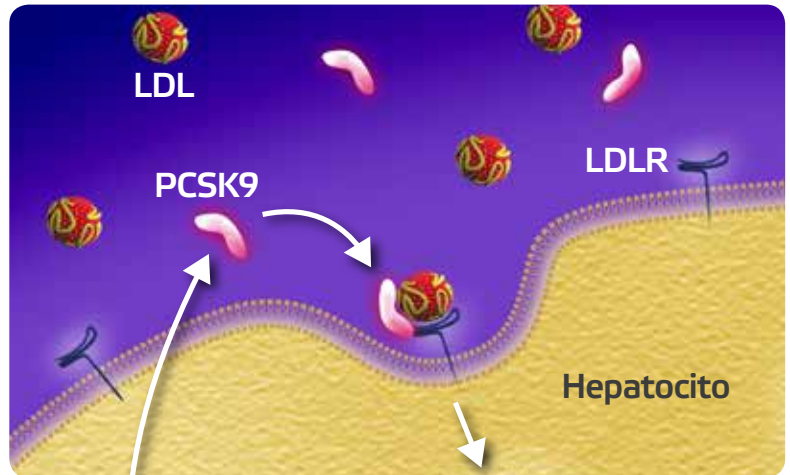


# PCSK9 y su papel en el metabolismo del c-LDL

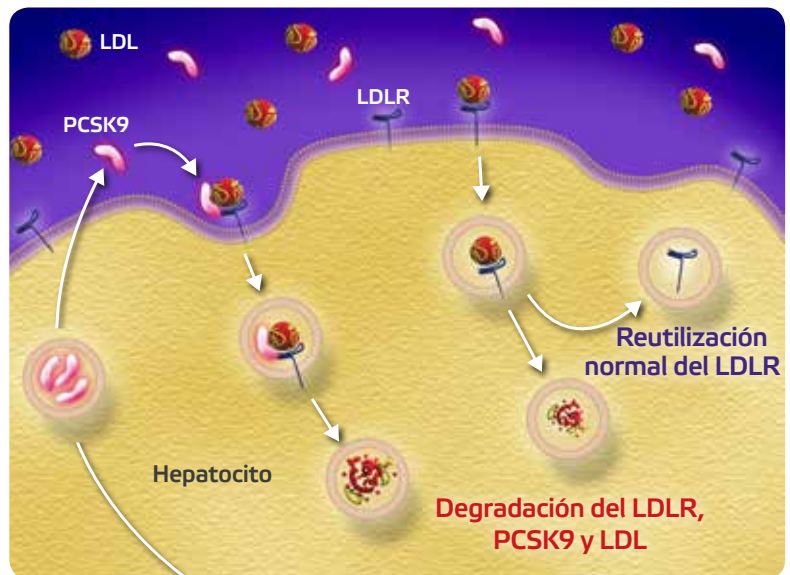
## ¿Qué es PCSK9?

PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es una proteína secretada por los hepatocitos que desempeña una función natural en el metabolismo del c-LDL<sup>1,2</sup>



## PCSK9 regula el número de receptores de LDL (LDLR) en la superficie celular<sup>1-5</sup>

- PCSK9 aumenta de manera indirecta los niveles de c-LDL mediante la unión al LDLR en los hepatocitos, lo que provoca la degradación del LDLR en lugar de producirse su reutilización normal
- Si disminuye el número de LDLR disponibles para eliminar el c-LDL del plasma, los niveles de c-LDL aumentan



La función de PCSK9 en la regulación de la expresión del LDLR

**PCSK9 reduce la disponibilidad de LDLR, lo que produce niveles elevados de c-LDL<sup>1-3</sup>**

c-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDLR = receptor de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; LDL = lipoproteínas de baja densidad.



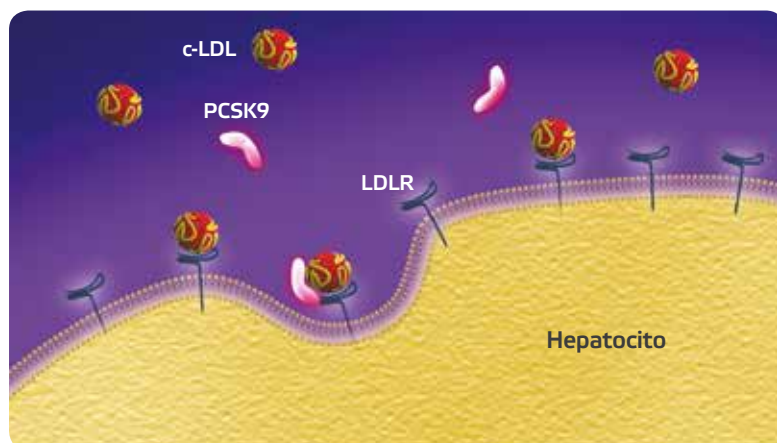
## Las mutaciones genéticas de PCSK9 demuestran su papel clave en el metabolismo de c-LDL<sup>6-9</sup>

### Las mutaciones con “ganancia de función” se asocian a una disminución del número de LDLR y por tanto, a niveles elevados de c-LDL<sup>1</sup>

- Los pacientes con mutaciones de “ganancia de función” de PCSK9 tienen niveles de c-LDL elevados de por vida, que conducen al desarrollo de arteroesclerosis temprana y pueden dar lugar a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>9</sup>

### Las mutaciones con “pérdida de función” se asocian a un aumento del número de LDLR y por tanto, a niveles más bajos de c-LDL<sup>7,8</sup>

- Las mutaciones de “pérdida de función” están asociadas con una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria (que varía desde el 40 % al 88 %, dependiendo de la mutación)<sup>9</sup>



Las mutaciones con “pérdida de función” se asocian a niveles más bajos de c-LDL<sup>7</sup>

## Sanofi está desarrollando un programa de investigación sobre la función de PCSK9 en el metabolismo de c-LDL

Visite [www.PCSK9.es](http://www.PCSK9.es) para obtener más información acerca de PCSK9.

c-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDLR = receptor de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

**Bibliografía:** 1. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156. 2. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest.* 2006;116:2995-3005. 3. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Novel loss-of-function PCSK9 variant is associated with low plasma LDL cholesterol in a French-Canadian family and with impaired processing and secretion in cell culture. *Clin Chem.* 2011;57:1415-1423. 4. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *PNAS.* 2005;102:2069-2074. 5. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34-47. 6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-2639. 7. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2833-2842. 8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-1272. 9. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):18-28.