Monodosis

EDICIÓN GENÉTICA DE *PCSK9* FRENTE A LA HIPERCOLESTEROLEMIA

La hipercolesterolemia, y en particular la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), constituye uno de los principales factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular. El tratamiento actual se basa fundamentalmente en estatinas, a las que pueden añadirse ezetimiba, inhibidores de PCSK9 u otros tratamientos cuando no se alcanzan los objetivos de LDL. Sin embargo, una parte de los pacientes presenta hipercolesterolemia grave, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigota, que suele responder mal a los tratamientos convencionales. La proteína PCSK9 desempeña un papel relevante en la regulación de la concentración de LDL al favorecer la degradación hepática de los receptores de LDL; por ello, su inhibición aumenta la eliminación de LDL de la circulación.

En este contexto, un estudio de fase 1, abierto y de dosis única ascendente, publicado recientemente en *New England Journal of Medicine*, ha evaluado VERVE-102, una terapia experimental de edición genética destinada a inactivar de forma duradera el gen PCSK9 en el hígado. El tratamiento combina ARN mensajero que codifica una enzima editora de bases de adenina y un ARN guía dirigido frente a PCSK9, encapsulados en una nanopartícula lipídica que incorpora N-acetilgalactosamina para favorecer su captación hepática. Se administró una única infusión intravenosa en seis cohortes, con dosis de entre 0,3 y 1,0 mg/kg, a 35 adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad coronaria prematura. Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la seguridad y los cambios en las concentraciones circulantes de PCSK9 y colesterol LDL.

No se reportaron efectos tóxicos relevantes a ninguna dosis. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron generalmente leves o moderadas y se observaron elevaciones transitorias de alanina aminotransferasa. Desde el punto de vista de la eficacia, se observó una respuesta dependiente de la dosis: la concentración de PCSK9 se redujo entre un 51 % con la dosis de 0,3 mg/kg y un 88 % con la dosis más alta –1,0 mg/kg–. En paralelo, el colesterol LDL disminuyó entre un 9 % y un 62 %, respectivamente, con una reducción absoluta media de 78 mg/dl en la cohorte que recibió la dosis más alta. En 15 participantes, el seguimiento fue de al menos un año y las reducciones de PCSK9 y LDL se mantuvieron durante este periodo.

Estos resultados constituyen una demostración clínica relevante de que la posibilidad de editar *in vivo* el gen PCSK9 y producir una reducción sustancial y aparentemente sostenida del colesterol LDL tras una única administración. La principal limitación es que se trata de un estudio pequeño, no controlado y de fase 1, diseñado fundamentalmente para evaluar la seguridad y la actividad biológica. Por tanto, todavía no puede determinarse si esta reducción del LDL se traducirá en una disminución del riesgo cardiovascular ni cuál será la seguridad a largo plazo de una modificación genética potencialmente permanente. Por tanto, será necesario disponer de estudios con mayor número de pacientes y seguimiento prolongado para establecer la relación beneficio-riesgo y determinar el papel que esta estrategia podría ocupar frente a las terapias hipolipemiantes actualmente disponibles.

Vafai SB, Täubel J, Ashdown T *et al*. In Vivo Base Editing of *PCSK9* with VERVE-102 for Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2026; 395(7): 648-59. DOI: 10.1056/NEJMoa2601283.

BLOQUEO DE LOS CANALES $NA_V1.8$: UNA NUEVA ESTRATEGIA FRENTE AL DOLOR AGUDO

El dolor agudo es un problema habitual en el contexto de intervenciones quirúrgicas, traumatismos o procesos inflamatorios. Su tratamiento farmacológico se basa en diferentes grupos terapéuticos, entre los que se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol y, en los casos de mayor intensidad, los analgésicos opioides. Estos últimos presentan una elevada eficacia, pero su utilización puede asociarse a efectos adversos y, especialmente con exposiciones repetidas o prolongadas, a tolerancia, dependencia y riesgo de abuso. Esta situación ha impulsado la búsqueda de nuevos analgésicos no opioides capaces de proporcionar una analgesia eficaz mediante mecanismos de acción diferentes.

Una de las estrategias más recientes –inaugurada por suzetrigina, autorizada en enero de 2025 en EE. UU.– se dirige frente a los canales de sodio dependientes de voltaje $Na_V1.8$, expresados fundamentalmente en el sistema nervioso periférico y relacionados con la generación y transmisión de las señales nociceptivas. La inhibición selectiva de este canal permite interferir en la transmisión del estímulo doloroso sin actuar directamente sobre el sistema nervioso central.

En un ensayo clínico de fase 2b, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y tratamiento activo, publicado recientemente en *New England Journal of Medicine*, se ha evaluado LTG-001, un nuevo inhibidor selectivo de NaV1.8, en 343 pacientes adultos con dolor moderado o intenso tras una abdominoplastia. Los participantes fueron asignados a recibir