

Toma de posición

Terapia génica con RNA de interferencia en el tratamiento de patologías cardiovasculares.

RNA interference gene therapy for the treatment of cardiovascular disease

Romina G. Díaz, Alejandra M. Yeves, Patricio E. Morgan.

Comité de Investigación Básica de la Federación Argentina de Cardiología

Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de Mayo de 2025

Aceptado después de revisión
el 22 de Mayo de 2025

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Biología molecular,
ingeniería genética,
farmacología cardiovascular,
tecnología RNA interferencia.

Keywords:

Molecular biology,
genetic engineering technologies,
cardiovascular pharmacology,
RNA interference technology.

RESUMEN

El avance constante de las tecnologías derivadas de biología molecular e ingeniería genética en el campo de la farmacología cardiovascular, y la salida al mercado de aplicación clínica de los fármacos surgidos de dichas intervenciones, hacen repreguntar sobre los conocimientos en el área. Este artículo intenta actualizar en los mecanismos, el diseño farmacológico, las aplicaciones clínicas hasta ahora ensayadas, y toma posición acerca de la seguridad de los fármacos que emplean la tecnología de RNA interferencia.

RNA interference gene therapy for the treatment of cardiovascular disease

ABSTRACT

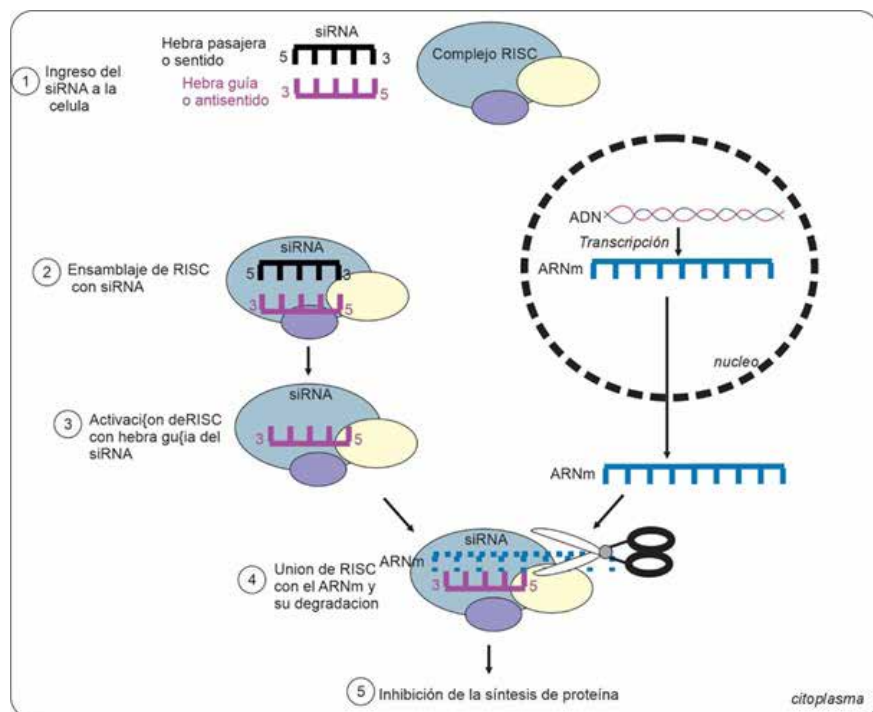
The constant progress in molecular biology and genetic engineering technologies within the field of cardiovascular pharmacology, along with the introduction of clinically applied drugs based on these advancements, compels us to reconsider our current understanding in this area. This article aims to provide an update on the underlying mechanisms, pharmacological design, and the clinical applications tested so far, and also to address the safety concerns associated with drugs that utilize RNA interference technology.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la industria farmacéutica está incorporando tecnologías avanzadas derivadas de la biología molecular y la ingeniería genética, las cuales no actúan mediante el bloqueo físico de la función de proteínas blanco, sino que buscan reducir su expresión a nivel molecular. Con frecuencia se encuentran términos que refieren a la tecnología del RNA de interferencia (RNAi), con oligonucleótidos de antisentido (ASO), modificaciones CRISPR/Cas9. Al presente hay varias drogas disponibles comercialmente basadas en la tecnología del RNAi que hace uso del mecanismo celular normal de regulación de la expresión génica. La importancia de este mecanismo se reflejó en los premios Nobel 2006 otorgado a Fire y Mello, por el uso de RNA de doble cadena (dsRNA) como estrategia de silenciamiento génico. Más recientemente, el Nobel de Medicina y Fisiología 2024 se otorgó a Ambros y Ruvkun, descubridores de micro RNA interfiriente (miRNA) como mecanismo de au-

torregulación génica basado en un dsRNA codificado en el ADN. Dicho brevemente, la tecnología del RNAi a través de una molécula pequeña de ARN produce la degradación del RNA mensajero (mRNA) de una proteína, inhibiendo su expresión y en consecuencia silenciando su función.

¿Cómo inhibe la expresión de una proteína? Dentro del genoma humano existen regiones del ADN que permiten codificar especialmente para moléculas de RNAi. El dsRNA así sintetizado es cortado por acción de una RNAasa (DICER) en fragmentos doble cadena de 21-23 nucleótidos, llamados RNA pequeños de interferencia o siRNA / miRNA (*Figura 1*). Estos fragmentos son ensamblados en un complejo proteico conocido como RISC (RNA induced silencing complex o complejo silenciante inducido por RNA), donde tiene lugar el desacople de las dos cadenas sentido y antisentido del siRNA que estaban unidas entre sí, como muestra la *figura 1*. Seguidamente, la cadena antisentido se aparea complementariamente a un mRNA mensajero en una

**FIGURA 1.**

Mecanismo de acción de las moléculas de RNA pequeño de interferencia (siRNA). 1) El siRNA entra a la célula por endocitosis de nanopartículas lipídicas o por interacción del siRNA conjugado con la N-acetilgalactosamina (GalNac) que se une al receptor de asialoglicoproteína expresado en la membrana. 2) El siRNA liberado en el citosol se asocia con proteínas para formar el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC), escindiéndose en una sola cadena y activándose. 3) La cadena dentro del complejo sirve como guía para que, 4) la enzima escinda la región diana en el ARN mensajero (ARNm), para luego cortarla en pequeños fragmentos impidiendo su traducción y la expresión de la proteína codificada.

región determinada por el estricto orden con que aparecen los nucleótidos de A, U, G, C (adenina, uracilo, guanina y citosina). Esa unión será más estable, cuantos menos errores de complementariedad haya y viceversa, lo que determina que la selección del mRNA diana sea extremadamente específica. La estabilidad de esa unión da el tiempo necesario para que este complejo proteico RISC, a través de una RNAasa, pueda cortar la cadena del mRNA y lo incapacite para traducir la proteína para la que codifica¹. Esta capacidad tan específica de controlar la expresión de una proteína se produce independientemente de si el siRNA se genera dentro de la célula o se introduce de manera exógena en ella, como es desarrollado en la tecnología del RNAi.

Esta tecnología aporta muchas ventajas sobre la farmacología convencional. Entre ellas se puede mencionar: 1- alta especificidad, evitando inhibiciones de proteínas semejantes; 2- alta estabilidad intracelular, extendiendo el tiempo de acción de una dosis por periodos de 6 hasta 12 meses; 3- inhibición de blancos terapéuticos sobre los cuales no hay drogas disponibles o son difíciles de implementar; 4- mejorar la adherencia al tratamiento. El crecimiento de las metodologías de tratamiento basada en siRNA como plataforma tecnológica de desarrollo de fármacos se ve reflejada en el aumento del número ensayos clínicos, así como de la aprobación para su comercialización por parte de la *Food and Drugs Administration* (FDA) en Estados Unidos (*Tabla 1*).

Es necesario mencionar que la industria ha sorteado limitaciones propias asociadas a estas moléculas como lo son la estabilidad y la inmunogenicidad. Las moléculas de siRNA en plasma en forma desnuda son muy lábiles, tienen una vida media muy baja (aproximadamente 5 min), porque son degradadas por RNAsas o porque son filtradas a

nivel renal. Por otro lado, el RNAi tiene que ser presentado al organismo en una conformación de cadena corta porque los de cadena larga pueden gatillar una respuesta inmune. Las distintas modificaciones químicas de las bases nucleotídicas del RNAi permitieron mejorar estos obstáculos, reduciendo la toxicidad en la administración y asimilación de dichos fármacos¹.

Otro limitante ha sido dirigir selectivamente el RNAi al órgano blanco, así evitar su diseminación a otros tejidos del cuerpo y la generación de una inhibición indeseada. Como estrategia, la administración del siRNA recurre a la aplicación local en el tejido blanco deseado, como por ejemplo en el ojo a través de la inyección intravítrea. Para la administración sistémica subcutánea, el siRNA se agrega a una molécula que determina un tropismo al órgano blanco. Así, el hígado como órgano diana está a la vanguardia de los blancos posibles, ya que comparativamente, es de fácil acceso. En este caso el siRNA se acopla a N-acetilgalactosamina (GalNac), que tiene una gran afinidad por el receptor de asialoglicoproteína de gran expresión en la superficie de los hepatocitos y mayormente ausente en otras células². Otra alternativa muy usada es la asociación con nanopartículas, como por ejemplo las liposomales². Como se observa en la *tabla 1*, la mayoría de los fármacos aprobados por la FDA tienen como blanco proteínas que se originan mayoritariamente en el hígado. En el área cardiovascular existen sólo 6 tratamientos con base de siRNA aprobados por la FDA. Sin embargo, entre ensayos clínicos de fase I, II y III, más de 50 productos distintos están siendo evaluados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, oncológicas, endocrinas, etc^{2,3}.

TABLA 1.
Resumen de los tratamientos farmacológicos basados en siRNA aprobados y/o en distintas fases de los ensayos clínicos.

Nombre	Proteína/gen	Patología	Formulación	Aprobación/ Estado
Patisiran	Transtirretina*	Amiloidosis hereditaria por transtirretina	Nanopartículas lipídicas	2018
Inclisiran	PCSK9	Hipercolesterolemia Familiar heterocigota (HeHF)	siRNA-GalNAc	2020-2021
Olpasiran	Lipoproteína A	ECVA con elevada LpA	siRNA-GalNAc	2024 Fase III
Lepodisiran	Lipoproteína A	Enfermedad Cardiovascular, Elevada LpA	siRNA-GalNAc	2024 Fase II/III
Zerlasiran	Lipoproteína A	Enfermedad Cardiovascular, Elevada LpA	siRNA-GalNAc	2024 Fase II
Zodasiran	ANGPTL3	Hiperlipidemia mixta, Elevada LDL	siRNA-GalNAc	2024 Fase II
Plozasiran	APOC3	Hiperlipidemia mixta, elevada TG-VLDL	siRNA-GalNAc	2024 Fase II/III
Zilebesiran	Angiotensinógeno	Hipertensión	siRNA-GalNAc	2024 Fase II/III
Vutrisiran	Transtirretina	Amiloidosis hereditaria por transtirretina	siRNA-GalNAc	2022/2025

* Fármaco estudiado para evaluar el tratamiento de amiloidosis en Sistema Nervioso Central.

En lo que a salud cardiovascular respecta, los primeros desarrollos estuvieron preponderantemente dirigidos al tratamiento de dislipemias. Se mencionarán a continuación los más relevantes:

- **Inclisiran:** dirigido al tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota con elevada lipoproteína de baja densidad (LDL) en plasma. El siRNA inhibe la expresión de la proteasa PCSK9, lo que permite una mayor expresión de receptores de LDL en el hígado, favoreciendo la reducción en plasma del colesterol asociado a lipoproteína (LDLc). Estudios post hoc en pacientes con infarto agudo de miocardio, indicaron que con el tratamiento de inyección inicial, a los 3 meses y luego cada 6 meses resultaba en una eficaz y constante reducción del 40-50 % de LDLc durante más de un año⁴. Estudios preliminares sobre el riesgo cardiovascular no fueron del todo concluyente y alentaron la realización de más ensayos (ORION-4 y VICTORION-2 PREVENT), cuyos resultados sobre riesgo cardiovascular se esperan recién para el 2026.

- **Olpasiran, Leposidaran, Zerlasiran:** dirigidos a reducir los niveles de Lipoproteína A (LpA), un tipo especial de LDL, asociada a las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) y estenosis valvulares que expresa la apolipoproteína A (ApoA). La hiperlipidemia como factor de riesgo en la ECVA corresponde a más de 20% de la población en EEUU, y está primariamente determinada por alteraciones genéticas del gen para la ApoA, por lo que no responde a las terapias convencionales o cambios de hábitos. El silenciamiento de LpA con Leposidaran logró una reducción del 90% hasta un año después de las últimas dosis. Con Olpasiran los pacientes recibieron 4 dosis cada 3/4 meses logrando reducciones del mismo rango⁵. Existen otras drogas basadas en el siRNA contra la LpA en fases clínicas más tempranas como el Zerlasiran, probado en pacientes

con ECVA a los 3 y 6 meses, según informes de junio del 2024 produjo una reducción del 90% de la LpA⁶.

- **Zodasiran y Solbinsiran:** dirigidos a favorecer la limpieza plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) a través del silenciamiento del péptido ANGPTL3 (péptido similar angiopoyetina). Este péptido inhibe la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), por lo que su inhibición favorece la acción lipasa y reduce los niveles de TG en sangre. Los estudios clínicos de fase II para el Zodasiran mostraron en pacientes con hiperlipidemia, que recibieron 2 dosis, una basal al día 1 y a 3 meses, una reducción a 6 meses del 56% de los TG. Los estudios epidemiológicos con pérdida de función de esta proteína muestran una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, así como porcentajes variables de reducción de TG y colesterol en sangre . Este blanco de RNAi sigue en estudio en otros ensayos clínicos (PROLONG-ANG3; NCT05256654) de fase II. Aunque los estudios preliminares en animales y humanos mostraron eficacia en manejo de dislipemias también para Solbinsiran, sus consecuencias cardiovasculares aún no han sido estudiadas⁸.

- **Plozasiran:** está diseñado para inhibir la síntesis hepática de apolipoproteína C3 (APOC3), una proteína que actúa disminuyendo la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y por lo tanto reduciendo la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, favoreciendo así su acumulación en circulación. En estudios clínicos realizados en individuos con dislipemias, la administración de esta molécula condujo a una reducción del 77 % en los niveles plasmáticos de triglicéridos tras dos dosis, efecto que se mantuvo a los 3 y 9 meses de seguimiento⁹. En pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar, el tratamiento se asoció con un control efectivo de la enfermedad y una disminución significativa del riesgo de pancreatitis¹⁰. Actual-

mente, se encuentran en curso ensayos clínicos de fase III -SHASTA-3 (NCT06347003) y SHASTA-4 (NCT06347016), orientados a evaluar su eficacia y seguridad en el contexto de hipertrigliceridemia severa¹¹. No obstante, hasta el momento no se han desarrollado estudios que exploren su impacto sobre el riesgo cardiovascular global.

Otros ensayos clínicos y tratamientos están dirigidos directamente a resolver primariamente la enfermedad cardiovascular:

- **Patisiran y Vutrisiran:** dirigidos al tratamiento de enfermedad fatal nerviosa secundaria a amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR). El siRNA inhibe la expresión de la enzima transtiretina (TTR) de síntesis hepática, que al estar mutada en la ATTR conduce a la acumulación de depósitos amiloideos en órganos claves como el sistema nervioso central, periférico y corazón. El Patisiran (Estudio Apollo-B) redujo el 81% de la TTR en plasma y el espesor parietal cardíaco junto a un mejoramiento de la contractilidad en pacientes¹². Fue el primer fármaco de esta naturaleza en ser aprobado por la FDA en 2018. Otro fármaco de la misma línea, Revusiran, fue suspendido prematuramente en fase III¹³. Recientemente en marzo de 2025 fue aprobada por la FDA la terapia basada en el siRNA anti TTR dirigido al tratamiento de cardiomiopatías. La droga llamada Vutrisiran, probada en el estudio HELIOS -B se inyectó 1 vez cada 3 meses durante 36 meses, logrando reducción de muerte y recurrencia de eventos cardiovasculares entre otros índices¹⁴.

- **Zilebesiran:** dirigido a la reducción de la presión arterial mediante la inhibición de la expresión del angiotensinógeno (AGT), lo que impide de forma sostenida la síntesis de angiotensina II y aldosterona, resultando en una disminución sostenida de la presión arterial. Esta molécula ha sido evaluada en el marco del programa de ensayos clínicos KARDIA. En sujetos con hipertensión arterial moderada, zilebesiran logró una reducción de hasta un 90 % en los niveles plasmáticos de AGT, acompañada de una disminución del 12-14 % en la presión arterial sistólica¹⁵. Resultados recientes del estudio KARDIA-2, presentados en el European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, evidenciaron que en hipertensos no controlados bajo tratamiento antihipertensivo estándar, la administración de una única dosis de Zilebesiran indujo una reducción adicional de entre 7 y 18 mmHg en la presión arterial sistólica, efecto que se mantuvo durante un período de hasta 6 meses¹⁶. Actualmente, se encuentra en curso el ensayo clínico KARDIA-3, orientado a evaluar su eficacia en otras poblaciones hipertensas.

La seguridad y efectividad a nivel cardiovascular de los tratamientos con RNAi parece seguir siendo un interrogante. Estos fármacos, dirigidos estratégicamente a una diana relacionada únicamente con la patología a tratar, presentan un alto índice de seguridad.

En general los ensayos clínicos de fase I y fase II mostraron un perfil de seguridad bueno, y la administración masiva de vacunas basadas en estas tecnologías ha demostrado

una optimización en la minimización de la inmunogenicidad. Sin embargo, dado lo reciente de su desarrollo en la industria farmacéutica, es necesario un monitoreo continuo en el largo plazo. En este sentido, algunos ensayos clínicos con este tipo de fármacos fueron interrumpidos, a pesar de lograr eficazmente el silenciamiento de la proteína objetivo, debido a la aparición de efectos adversos inesperados, como ocurrió con Teprasiran y Revusiran^{13,17}. Las causas incluyeron desde una dosificación inadecuada y formulaciones subóptimas, hasta el uso de sistemas de vehiculización (como nanopartículas lipídicas) que provocaron respuestas inflamatorias, o la falta de eficacia clínica significativa.

Si bien en actualidad la mayoría de las terapias aprobadas o avanzadas con efectos cardiovasculares están dirigidas a enfermedades raras, hereditarias o con vacíos farmacológicos; como posición tomada al respecto se puede decir que la terapia farmacológica con base en siRNAs ofrece un panorama optimista dada la gran ventaja en especificidad y posología. La ventaja de ser administradas en forma espaciada en el tiempo permite una mejor adherencia, debido al efecto de larga duración del siRNA. El uso farmacológico de la tecnología de los RNAi es actualmente una realidad de expansión exponencial, buscando alcanzar otros órganos diana diferentes al hígado. El creciente interés en la traslación de resultados experimentales obtenidos en investigación básica permitirá satisfacer campos farmacológicos vacantes, dirigiendo estas tecnologías directamente a las proteínas causales primarias vinculadas al desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFIA

1. Hu B, Zhong L, Weng Y, et al. Therapeutic siRNA: state of the art. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5: 101.
2. Zhu Y, Zhu L, Wang X, et al. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. *Cell Death Dis* 2022; 13: 644.
3. Yuan W, Shi X, Lee LTO. RNA therapeutics in targeting G protein-coupled receptors: Recent advances and challenges. *Mol Ther Nucleic Acids* 2024; 35: 102195.
4. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis* 2023; 386: 117354.
5. Makhmudova U, Steinhagen-Thiessen E, Volpe M, et al. Advances in nucleic acid-targeted therapies for cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Res* 2024; 120: 1107 - 1125.
6. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 332: 1992 - 2002
7. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, et al. Zolasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024; 391: 913 - 925.
8. Ray KK, Linnebjerg H, Michael LF, et al. Effect of ANGPTL3 Inhibition with Solbinsiran in Preclinical and Early Human Studies. *J Am Coll Cardiol* 2025; (5): 1803 - 1819.
9. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024; 391: 899 - 912.
10. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med* 2025; 392: 127 - 137.

11. Tang, XL, Hooper AJ, Burnett JR. Assessing the clinical potential of plogasiran, an APOC3 siRNA therapy for severe hypertriglyceridemia. *Expert Opin Investig Drugs* **2024**; 33: 1099 - 1102.
12. Judge DP, Kristen AV, Grogan M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther* **2020**; 34: 357 - 370.
13. Krychtiuk KA, Rader DJ, Granger CB. RNA-targeted therapeutics in cardiovascular disease: the time is now. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **2022**; 9: 94 – 99.
14. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2025**; 392: 33 - 44.
15. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA Interference with Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2024**; 331: 740 - 749.
16. Desai AS, Karns AD, Badariene J, et al; KARDIA-2 Study Group. Add-On Treatment with Zilebesiran for Inadequately Controlled Hypertension: The KARDIA-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2025**; 334: 46 - 55.
17. Pickkers P, Murray PT, Ostermann M. New drugs for acute kidney injury. *Intensive Care Med* **2022**; 48: 1796 - 1798.